



**HAL**  
open science

# Développement d'un modèle prédictif de médecine personnalisée dans la prise en charge des cancers épithéliaux de l'ovaire à un stade avancé

Camille Mimoun

► **To cite this version:**

Camille Mimoun. Développement d'un modèle prédictif de médecine personnalisée dans la prise en charge des cancers épithéliaux de l'ovaire à un stade avancé. Gynécologie et obstétrique. Université Paris-Saclay, 2021. Français. NNT : 2021UPASR030 . tel-03630130

**HAL Id: tel-03630130**

**<https://theses.hal.science/tel-03630130>**

Submitted on 4 Apr 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# Développement d'un modèle prédictif de médecine personnalisée dans la prise en charge des cancers épithéliaux de l'ovaire à un stade avancé

*Development of a personalized medicine predictive model in the  
management of advanced epithelial ovarian cancers*

## Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n° 570, santé publique (EDSP)

**Spécialité** de doctorat : Santé Publique – Recherche Clinique

Graduate School : Santé publique. Référent : Université de Versailles -Saint-Quentin-en-Yvelines

Thèse préparée dans l'unité de recherche **RISCQ (Université Paris-Saclay, UVSQ)**, sous la  
direction de **Cyrille HUCHON**, PU-PH

Thèse soutenue à Paris-Saclay, le 17 décembre 2021, par

**Camille MIMOUN**

## Composition du Jury

**Roman ROUZIER**

PU-PH, Université de Caen

Président

**Raffaele FAUVET**

PU-PH, Université de Caen

Rapporteur & Examinatrice

**Guillaume LEGENDRE**

PU-PH, Université d'Angers

Rapporteur & Examinatrice

**Arnaud FAUCONNIER**

PU-PH, UVSQ

Examineur

**Cyril TOUBOUL**

PU-PH, Sorbonne Université

Examineur

**Cyrille HUCHON**

PUPH, Université de Paris

Directeur de thèse

**Titre :** Développement d'un modèle prédictif de médecine personnalisée dans la prise en charge des cancers épithéliaux de l'ovaire à un stade avancé

**Mots clés :** cancer épithélial de l'ovaire à un stade avancé, métastase ganglionnaire, performance diagnostique, méta-analyse, prédiction, règles de décision clinique

**Résumé :** Les curages ganglionnaires sont indiqués dans les cancers épithéliaux de l'ovaire à un stade avancé (CEOA) lors d'une chirurgie de cytoréduction tumorale première uniquement si l'évaluation ganglionnaire retrouve une suspicion de métastase ganglionnaire (MG)

**Objectifs :** Réaliser deux méta-analyses évaluant respectivement la performance diagnostique de l'imagerie préopératoire et de la palpation ganglionnaire peropératoire pour le diagnostic de MG puis de développer un modèle de prédiction de MG avec création de groupes à risque. **Matériels et méthode :** Après recherche bibliographique exhaustive des études pertinentes pour la question posée, dont la référence diagnostique pour le diagnostic de MG était l'histologie, un modèle à effets aléatoires et une courbe HSROC ont été réalisés afin de générer sensibilité poolée, spécificité poolée et AUC. Nous avons ensuite réalisé un modèle de prédiction de MG avec création de groupes à risque par régression logistique à partir de la cohorte rétrospective, multicentrique, du groupe FRANCOGYN. **Résultats :** 5 études ont été incluses dans la méta-analyse évaluant la performance diagnostique de la du TDM et de la TEP-TDM. Le TDM avait une sensibilité poolée de 0.47, une spécificité poolée de 0.99 et une AUC de

l'HSROC de 0.91. La TEP-TDM avait une sensibilité poolée de 0.81, une spécificité poolée de 0.96 et une AUC de l'HSROC de 0.97. 5 études ont été incluses dans la méta-analyse évaluant la performance diagnostique de la palpation ganglionnaire. La sensibilité et la spécificité poolées étaient de 0.79 et 0.85. L'AUC de l'HSROC était de 0.86. Pour le modèle de prédiction, 277 patientes ont été incluses : 115 sans MG et 162 avec MG. 3 variables étaient associées à la prédiction de MG : suspicion de MG au TDM et/ou TEP-TDM, PCI initial  $\geq 10$  et/ou carcinose diaphragmatique et CA125 initial  $\geq 500$ . L'AUC était de 0.72. Le groupe à haut risque avait une spécificité de 0.83 et une probabilité observée de MG de 79.3% ; le groupe à bas risque avait une sensibilité de 0.92 et une probabilité observée de MG de 25.0%. **Discussion :** Utilisés en association l'imagerie préopératoire, la palpation ganglionnaire peropératoire et notre modèle de prédiction permettent un tri performant des patientes avec des règles de décision clinique simple concernant les curages ganglionnaires chez les patientes présentant un CEOA avec chirurgie de cytoréduction tumorale première.

**Title:** Development of a personalized medicine predictive model in the management of advanced epithelial ovarian cancers

**Keywords:** advanced epithelial ovarian cancer, lymph node metastases, diagnostic accuracy, meta-analysis, prediction, clinical decisions rules

**Abstract:** In advanced epithelial ovarian cancer (AEOC) with primary cytoreductive surgery, lymphadenectomy is indicated only in case of suspicion of lymph node metastases (LNM). **Objectives:** To realize two meta-analysis that evaluate the diagnostic accuracy of respectively preoperative imaging and intra-operative clinical examination (IOCE) to detect LNM and to develop a new diagnostic tool to predict LNM. **Materials and Method:** Databases were searched for relevant studies responding to our questions, with histology as gold standard. Pooled diagnostic accuracy was calculated using bivariate random-effects models and AUC was calculated using HSROC. Then, we developed a logistic regression model with risk groups of LNM on a population of patients from the ovarian cancer retrospective multicentric cohort of the FRANCOGYN group. **Results:** A total of 5 studies were included in the meta-analysis imaging: 4 articles concerned CT and 4 articles concerned PET/CT. For CT, pooled sensitivity was 0.47, pooled

pooled specificity was 0.99 and AUC was 0.91. For PET/CT, sensitivity was 0.81, pooled specificity was 0.96 and AUC was 0.97. A total of 5 studies were included in the meta-analysis IOCE. Pooled sensitivity and specificity were respectively 0.79 and 0.85. The AUC was 0.86. For the prediction model, 277 patients were included; 115 with no LNM and 162 with LNM. Three variables were associated with LNM: pelvic and/or para-aortic LNM at CT and/or PET/CT, initial PCI $\geq$ 10 and/or diaphragmatic carcinosis, and initial CA125 $\geq$ 500. The AUC was 0.72. The high-risk group had of a specificity of 83.5% and an observed probability of LNM of 79.3%; the low-risk group had a sensibility of 92.0% and an observed probability of LNM of 25.0%. **Discussion:** The meta-analyses showed that preoperative imaging and IOCE have a good diagnostic accuracy to detect LNM in AEOC. Our new LNM prediction tool may prove useful to adequately plan surgery and provide useful information to patients.

# LISTE DES PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES

## Publications

- Preoperative CT or PET-CT to assess pelvic and para-aortic lymph node status in epithelial ovarian cancer? A systematic review and meta-analysis, Mimoun C, Rouzier R, Benifla JL, Fauconnier A, Huchon C, *Diagnostics*, 2021 en Annexe 3 ;
- Intraoperative clinical examination for assessing pelvic and para-aortic lymph node involvement in advanced epithelial ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis, Mimoun C, Benifla JL, Fauconnier A, Huchon C, *J Clin Med.*, 2020 en Annexe 4 (1) ;
- Using a new diagnostic tool to predict lymph node metastasis in advanced epithelial ovarian cancer leads to simple lymphadenectomy decision rules: a multicentre study from the FRANCOGYN group, Mimoun C, Paoletti X, Gaillard T, Crestani A, Benifla JL, Mezzadri M, Bendifallah S, Touboul C, Bricou A, Dabi Y, Canlorbe G, Kerbage Y, Lavoué V, Ouldamer L, Lecoindre L, Coutant C, Fauconnier A, Rouzier R, Huchon C, *Plos One*, 2021 en Annexe 5 (2).

## Communication Orale

- SCGP – 17<sup>ème</sup> Journées de Chirurgie Gynécologique et Pelvienne : 2<sup>ème</sup> prix de la session 180SurgX (Ma Thèse en 180 Secondes).

# REMERCIEMENTS

Je remercie le **Président du Jury,**

**Monsieur le Professeur Roman ROUZIER,**

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse,

Je vous suis reconnaissante de m'avoir accueillie pour cette année de mobilité au sein de votre équipe. Votre immense savoir m'a permis d'acquérir de la maturité dans ma réflexion et de la profondeur dans mon travail.

Je remercie les **Rapporteurs,**

**Madame le Professeur Raffaëlle FAUVET,**

**Monsieur le Professeur Guillaume LEGENDRE,**

Qui ont accepté d'évaluer ce travail avec toute la disponibilité nécessaire.

Je remercie les **Examineurs,**

**Monsieur le Professeur Arnaud FAUCONNIER,**

**Monsieur le Professeur Cyril TOUBOUL,**

Qui ont accepté d'examiner ce travail.

Je remercie **Monsieur le Professeur Cyrille HUCHON, directeur de cette thèse,** de m'avoir accordé sa confiance tout au long de ces trois années. Merci pour l'intérêt que tu as porté à cette thèse avec toute ta disponibilité, ta précieuse expertise et ton

soutien. J'espère que ce travail ne sera que le premier de nombreux autres projets à venir.

Je remercie **Monsieur le Professeur Jean-Louis BENIFLA, mon patron**, pour avoir su me guider sur le bon chemin. Vous y avez toujours cru et m'avez toujours encouragée même dans mes moments de doute. Vos conseils sont précieux.

Je remercie **tous ceux** qui ont contribué à ce travail :

**Monsieur le Professeur Xavier PAOLETTI**, pour ses conseils avisés aussi bien pour la partie méta-analyse que pour la partie modèle de prédiction.

**Tous les membres du groupe FRANCOGYN**, pour leur implication dans les centres participants à l'étude.

Le **Docteur Thomas GAILLARD**, pour son aide avec le logiciel R.

Le **Docteur Adrien CRESTANI**, pour son aide avec la base de données...

Le **Docteur Yvan COSCAS et YCARE** (Yvelines Cancérologie Régionale).

Je remercie **tous mes collègues et amis** qui m'ont toujours soutenue : **Matthieu MEZZADRI, Eva MARCHAND, Jérémy SROUSSI, Joseph BOUYOU, Anastasiia KRUPSKAIA, Morgane PERRIN, Henri LORPHELIN, Antoine ELIES, Camille LEMAIRE, Cynthia LECURIEUX-LAFAYETTE, Elodie GUESDON, Djazia BENYAH, Meryl DAHAN, Julien SEROR, Barbara MARAUX, Mathilde DAIX-MOREUX, Nabilah PANCHBHAYA, Prescilla PAIS, Delphine HEQUET, Nicolas POUGET,**



**Virginie PINEAU, Léa BARBASE, Eugénie GUILLOT, Claire BONNEAU, Hanane BOUCHGHOUL, Yohann DABI, ...**

Je remercie bien sûr **toutes mes collègues et amies sages-femmes, tous mes internes et Émilie.**

**Je dédie cette thèse,**

*À **mes amis**, Déborah et Tommy, Janis, Vanessa, et tous les autres,*

*À **mes tantes, mes oncles, mes cousines,***

*À **Liora**, évidemment,*

*À **mes petites sœurs, Margot, Lucie, Lola**, mes trois boussoles,*

*À **mes parents**, mes modèles de vie. Vous rendre fiers sera ma plus grande réussite.*

*À **toi, Aaron, encore et toujours, ton bonheur sera le mien,***

*À **mes grands-parents ...***

## TABLE DES MATIÈRES

1.	INTRODUCTION .....	18
1.1.	Cancer de l'ovaire .....	18
1.1.1.	<i>Épidémiologie</i> .....	18
1.1.2.	<i>Stade FIGO et Survie</i> .....	18
1.1.3.	<i>Type histologique</i> .....	19
1.1.4.	<i>Piliers du traitement initial du cancer épithélial de l'ovaire à un stade avancé</i> .....	19
1.1.5.	<i>Place des curages ganglionnaires pelviens et lombo-aortiques dans la chirurgie de cytoréduction tumorale des cancers épithéliaux de l'ovaire à un stade avancé</i> .....	22
1.2.	Tri, test diagnostique et modèle de prédiction.....	26
1.2.1.	<i>Test diagnostique</i> .....	26
1.2.2.	<i>Modèle de prédiction</i> .....	31
1.3.	Objectifs de la thèse .....	35
2.	MATÉRIELS ET MÉTHODE .....	37
2.1.	Revue systématique de la littérature et méta-analyse ....	37
2.1.1.	<i>Protocole et enregistrement</i> .....	38
2.1.2.	<i>Sources de données et stratégie de recherche</i> .....	38
2.1.3.	<i>Critères d'inclusion</i> .....	39
2.1.4.	<i>Critères d'exclusion</i> .....	41
2.1.5.	<i>Sélection des études</i> .....	41
2.1.6.	<i>Extraction des données</i> .....	41
2.1.7.	<i>Qualité des études</i> .....	42
2.1.8.	<i>Analyse statistique</i> .....	43
2.2.	Modèle de prédiction, groupes à risque et règles de	

décision clinique .....	44
2.2.1. <i>Type d'étude et population</i> .....	44
2.2.2. <i>Données disponibles</i> .....	45
2.2.3. <i>Référence diagnostique</i> .....	46
2.2.4. <i>Procédure chirurgicale</i> .....	46
2.2.5. <i>Analyse statistique</i> .....	47
3. RÉSULTATS .....	49
3.1. Méta-analyse évaluant la performance diagnostique du TDM et de la TEP-TDM.....	49
3.1.1. <i>Sélection des études</i> .....	49
3.1.2. <i>Description des études</i> .....	51
3.1.3. <i>Évaluation de la qualité des études</i> .....	62
3.1.4. <i>Analyse statistique</i> .....	63
3.2. Méta-analyse évaluant la performance diagnostique de la palpation ganglionnaire.....	79
3.2.1. <i>Sélection des études</i> .....	79
3.2.2. <i>Description des études</i> .....	80
3.2.3. <i>Évaluation de la qualité des études</i> .....	87
3.2.4. <i>Analyse statistique</i> .....	88
3.3. Modèle de prédiction de métastases ganglionnaires, groupes à risque et règles de décision clinique .....	99
3.3.1. <i>Population</i> .....	99
3.3.2. <i>Modèle de prédiction par régression logistique</i> .....	104
3.3.3. <i>Groupes à risque</i> .....	112
3.3.4. <i>Règles de décision clinique et ShinyLNP</i> .....	113
4. DISCUSSION .....	115

4.1.	Résumé des principaux résultats .....	115
4.2.	Limites .....	117
4.2.1.	<i>Les méta-analyses</i> .....	117
4.2.2.	<i>Modèle de prédiction</i> .....	119
4.2.3.	<i>Les faux négatifs de l'imagerie, de la palpation ganglionnaire et du modèle de prédiction pour le diagnostic de métastases ganglionnaires</i> .....	121
4.3.	Forces .....	123
4.3.1.	<i>Les méta-analyses</i> .....	123
4.3.2.	<i>Modèle de prédiction</i> .....	124
4.4.	TDM ou TEP-TDM dans le bilan d'extension préopératoire des cancers épithéliaux de l'ovaire à un stade avancé ?.....	126
4.5.	Médecine personnalisée .....	129
5.	PERSPECTIVES .....	131
6.	CONCLUSION .....	132
7.	BIBLIOGRAPHIE.....	137
8.	ANNEXES.....	144

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Diagramme de flux PRISMA de la procédure de sélection des études incluses dans la méta-analyse évaluant la performance diagnostique du TDM et de la TEP-TDM.

Figure 2 : Évaluation par l'échelle QUADAS-2 de la qualité des études incluses dans la méta-analyse évaluant la performance diagnostique du TDM et de la TEP-TDM.

Figure 3 : Forest Plot de la sensibilité et de la spécificité du TDM préopératoire pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques.

Figure 4 : HSROC du TDM préopératoire pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques.

Figure 5 : Forest Plot de la sensibilité et de la spécificité de la TEP-TDM préopératoire pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques.

Figure 6 : HSROC de la TEP-TDM préopératoire pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques.

Figure 7 : Test d'asymétrie de Deek (Funnel Plot) des études incluses dans la méta-analyse évaluant la performance diagnostique du TDM.

Figure 8 : Test d'asymétrie de Deek (Funnel Plot) des études incluses dans la méta-analyse évaluant la performance diagnostique de la TEP-TDM.

Figure 9 : Nomogramme de Fagan du TDM préopératoire pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques.

Figure 10 : Nomogramme de Fagan de la TEP-TDM préopératoire pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques.

Figure 11 : Diagramme de flux PRISMA de la procédure de sélection des études incluses dans la méta-analyse évaluant la performance diagnostique de la palpation ganglionnaire.

Figure 12 : Évaluation de la qualité par l'échelle QUADAS-2 des études incluses dans la méta-analyse évaluant la performance diagnostique de la palpation ganglionnaire.

Figure 13 : Forest Plot de la sensibilité et de la spécificité de la palpation ganglionnaire peropératoire pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques.

Figure 14 : HSROC de la palpation ganglionnaire peropératoire pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques.

Figure 15 : Méta-régression univariée des études incluses dans la méta-analyse évaluant la performance diagnostique de la palpation ganglionnaire.

Figure 16 : Test d'asymétrie de Deek (Funnel Plot) des études incluses dans la méta-analyse évaluant la performance diagnostique de la palpation ganglionnaire.

Figure 17 : Nomogramme de Fagan de la palpation ganglionnaire peropératoire pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques.

Figure 18 : Diagramme de flux des patientes incluses dans l'étude.

Figure 19 : Courbe ROC du modèle de prédiction de métastases ganglionnaires après validation interne croisée par « leave one out ».

Figure 20 : Courbe de calibration du modèle de prédiction de métastases ganglionnaires.

Figure 21 : Application interactive en ligne ShinyLNM.

Figure 22 : Règles de décision clinique « curages ganglionnaires » ou « absence de curage ganglionnaire ».

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1 : Caractéristiques des études et des patientes incluses dans la méta-analyse évaluant la performance diagnostique du TDM et de la TEP-TDM.

Tableau 2 : Protocoles des imageries préopératoires dans la méta-analyse évaluant la performance diagnostique du TDM et de la TEP-TDM.

Tableau 3 : Tableau de contingence « 2\*2 » et performance diagnostique poolée du TDM préopératoire pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques.

Tableau 4 : Tableau de contingence « 2\*2 » et performance diagnostique poolée de la TEP-TDM préopératoire pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques.

Tableau 5 : Caractéristiques des études et des patientes incluses dans la méta-analyse évaluant la performance diagnostique de la palpation ganglionnaire.

Tableau 6 : Protocoles de palpation ganglionnaire peropératoire dans la méta-analyse évaluant la performance diagnostique de la palpation ganglionnaire.

Tableau 7 : Tableau de contingence « 2\*2 » et performance diagnostique poolée de la palpation ganglionnaire peropératoire pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques.

Tableau 8 : Caractéristiques cliniques, histologiques, biologiques et chirurgicales de la population.

Tableau 9 : Analyse univariée.

Tableau 10 : Modèle de prédiction de métastases ganglionnaires pelviennes et/ou lombo-aortiques.

Tableau 11 : Résumé des performances des outils disponibles pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques.



## **ABRÉVIATIONS**

aDOR : Diagnostic Odds Ratio Ajustés

ASA : American Society of Anesthesiologists

AUC : Aire sous la courbe (Area Under the Curve)

BRCA : Breast Cancer Gene

CC : Completeness of Cytoreduction

CEO : Cancer Épithélial de l'Ovaire

CEOA : Cancer Épithélial de l'Ovaire à un Stade Avancé

CEROG : Comité d'Éthique de la Recherche en Obstétrique et Gynécologie

CHIP : Chimiothérapie Hyperthermique Intra-Péritonéale

FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie-Obstétrique

FN : Faux Négatifs

FP : Faux Positifs

FRANCOGYN : Groupe Français de Recherche en Chirurgie Oncologique et Gynécologique

HR : Hazard Ratio

HSROC : Hierarchical Summary Receiver Operating Curve

IC95% : Intervalle de Confiance à 95%

LION : Lymphadenectomy in Ovarian Neoplasms

OR : Odds Ratio

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odd Ratio

PARP : Poly(ADP-Ribose) Polymérase

PCI : Peritoneal Cancer Index

PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

QUADA-2 : Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies

ROC : Receiver Operating Curve

RVN : Rapport de Vraisemblance Négatif

RVP : Rapport de Vraisemblance Positif

Se : Sensibilité

Sp : Spécificité

TEP-TDM : Tomographie par Émission de Positons

TDM : Tomodensitométrie

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VN : Vrais Négatifs

VP : Vrais Positifs

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive Positive

# 1. INTRODUCTION

## 1.1. Cancer de l'ovaire

### 1.1.1. Épidémiologie

Le cancer de l'ovaire chez la femme est le 7<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent et la 6<sup>ème</sup> cause de décès par cancer (4% de l'ensemble des décès par cancer) (3). Dans le monde, en 2018, 295 414 femmes ont été diagnostiquées pour un cancer de l'ovaire et 184 799 sont décédées d'un cancer de l'ovaire (3).

Dans les pays développés, il est la première cause de décès parmi tous les cancers gynécologiques (4). En 2020, en France, on comptait 5 320 nouveaux cas pour 3 935 décès (5) ; aux États-Unis, on comptait 21 570 nouveaux cas pour 13 940 décès (6).

### 1.1.2. Stade FIGO et Survie

Le cancer de l'ovaire se stadifie, chirurgicalement et histologiquement, grâce à la nouvelle classification de la FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie-Obstétrique) de 2018, allant du stade FIGO IA au stade FIGO IVB (7–9). Les stades précoces se définissent par un stade FIGO allant de 1A à IIA ; ils correspondent aux tumeurs limitées au pelvis. Les stades avancés se définissent par un stade FIGO allant de IIB à IVB ; ils correspondent aux tumeurs s'étendant au-delà du pelvis. Cette classification FIGO 2018 est disponible en Annexe 1.

Trois quarts des patientes diagnostiquées pour un cancer de l'ovaire sont à un

stade avancé, en faisant un cancer de très mauvais pronostic. En effet, son taux de survie globale à 5 ans est de 29 % pour les stades avancés contre 92 % pour les cas de stade précoces (10).

### ***1.1.3. Type histologique***

Plus de 90% des cancers de l'ovaire sont des cancers épithéliaux. La nouvelle classification histologique des tumeurs ovariennes de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) de 2020 en distingue 5 principaux sous-types basés sur l'histologie, l'immunohistochimie et la biologie moléculaire : les carcinomes séreux de haut grade, les carcinomes séreux de bas grade, les carcinomes endométrioïdes, les carcinomes à cellules claires et les carcinomes mucineux (11,12). Le cancer épithélial de l'ovaire à un stade avancé (CEOA) de type séreux de haut grade constitue le plus fréquent d'entre eux (70%) (12).

### ***1.1.4. Piliers du traitement initial du cancer épithélial de l'ovaire à un stade avancé***

#### ***- Chirurgie de Cytoréduction Tumorale et Chimiothérapie***

Les piliers du traitement initial des patientes atteintes d'un CEOA (FIGO 2018 IIB à IVb) repose sur l'association d'une chirurgie de cytoréduction tumorale et d'une chimiothérapie à base de sels de platine (4,13,14).

La chirurgie de cytoréduction tumorale complète, dites CC-0 (Completeness of Cytoreduction), avec absence de résidu tumoral macroscopiquement visible en fin

d'intervention, est le facteur pronostique indépendant de survie le plus important dans les CEOA (15–17). La méta-analyse de du Bois a repris les données des essais randomisés AGO-OVAR 3, 5, et 7, réalisés entre 1995 et 2002, avec le standard de chimiothérapie actuel (sel de platine et taxane), incluant au total 3 126 patientes (17). Le temps médian à la récurrence était corrélé à la présence ou non de résidu tumoral ainsi qu'à la taille de celui-ci (1 à 10 mm et >10 mm), respectivement de 15,5 ;10,1 ; et 7,8 mois ; cette différence était également observée en termes de survie globale. Ainsi, après stadification préopératoire, si la résection de la totalité des lésions tumorales macroscopiquement visibles est estimée faisable, avec une morbidité opératoire acceptable, en tenant compte de la complexité du geste chirurgicale mais aussi de l'état général et des comorbidités de la patiente, une chirurgie de cytoréduction première est réalisée ; dans le cas contraire, une chirurgie de cytoréduction d'intervalle, après 3 ou 4 cures de chimiothérapie néoadjuvante, est recommandée (4,18). Cependant, l'essai randomisé SCORPION, publié en 2020, incluant 171 CEOA avec une charge tumorale initiale élevée (score de Fagotti entre 8 et 12), a mis en évidence l'absence de différence significative sur la survie entre la chirurgie première et la chirurgie d'intervalle, mais une diminution significative des complications post-opératoires et une amélioration de la qualité de vie en faveur de la chirurgie d'intervalle (19). Ces résultats rendent la séquence chimiothérapie néoadjuvante puis chirurgie d'intervalle une stratégie possible chez ces patientes dans de nombreux centres experts de la prise en charge des CEOA.

Le CEOA est très chimiosensible, avec des taux de réponse initiale à la

chimiothérapie de l'ordre de 70% (20). Le schéma de chimiothérapie standard repose sur une combinaison carboplatine (AUC 5-6) à J1 et paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> en 3 heures) à J1, administré par voie intraveineuse, toutes les 3 semaines, pour une durée d'au moins 6 cycles (21,22). La place de la CHIP (Chimiothérapie Hyperthermique Intra-Péritonéale) à base de cisplatine est désormais une option en chirurgie d'intervalle (23).

- *Thérapies ciblées : Anti-Angiogéniques et Inhibiteurs de PARP*

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal, inhibiteur de l'angiogenèse, dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (anti-VEGF). Il est indiqué en 1<sup>ère</sup> ligne chez les patientes de mauvais pronostic (stade FIGO III-IV, présence d'un résidu tumoral post-opératoire et patientes non opérées). Celui-ci est administré par voie intraveineuse, à la dose de 15mg/kg, toutes les 3 semaines en association avec la chimiothérapie à base de sels de platine, puis en maintenance jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à une toxicité inacceptable ou pour une durée maximum de 15 mois (24,25).

Les inhibiteurs de la PARP (poly(ADP-ribose)) agissent comme des inhibiteurs enzymatiques, piégeant la PARP sur l'ADN aux sites de cassures à un seul brin, empêchant ainsi la réparation des ruptures à un brin et générant des doubles ruptures de brin, ne pouvant pas être réparées avec précision dans les tumeurs présentant des défauts dans la réparation de recombinaison homologue, comme les tumeurs avec une mutation des gènes BRCA1 et BRCA2 (Breast Cancer Gene 1 et 2). L'utilisation d'inhibiteurs de PARP entraîne donc une accumulation de dommages de

l'ADN et la mort des cellules tumorales. Ils sont maintenant indiqués en 1<sup>ère</sup> ligne chez les patientes présentant un CEOA, de haut grade, en réponse complète ou partielle à une chimiothérapie à base de sels platine (26).

### ***1.1.5. Place des curages ganglionnaires pelviens et lombo-aortiques dans la chirurgie de cytoréduction tumorale des cancers épithéliaux de l'ovaire à un stade avancé***

L'envahissement ganglionnaire est une des modalités de diffusion du cancer épithélial de l'ovaire (CEO). L'étude de la prévalence des métastases ganglionnaires dans les CEOA a montré une atteinte fréquente des ganglions pelviens et lombo-aortiques avec une répartition anatomique comme suit : 4 à 24% en pelvien seul, 15 à 33% en lombo-aortique seul et 37 à 68% au niveau de ces deux étages (27–30). Malgré l'importance de cet envahissement ganglionnaire dans les CEOA, l'impact du bénéfice de la réalisation systématique des curages ganglionnaires pelviens et lombo-aortiques lors de la chirurgie de cytoréduction tumorale en termes de survie est sujet à controverse. En effet, plusieurs études rétrospectives anciennes ont montré un bénéfice à leur réalisation sur la survie (31–51) tandis que 2 essais prospectifs randomisés récents n'ont montré aucun bénéfice à leur réalisation sur la survie mais une augmentation de la morbi-mortalité (52,53).

- Études rétrospectives : en faveur de la réalisation des curages

## ganglionnaires

Plusieurs études rétrospectives ont donc montré un bénéfice sur la survie à la réalisation systématique des curages ganglionnaires pelviens et lombo-aortiques. Ces études rétrospectives ont été réunies dans trois grandes méta-analyses, portant sur des patientes présentant un CEO, et comparant la survie des curages ganglionnaires systématique et de l'absence de curage ganglionnaire lors de la chirurgie de cytoréduction tumorale : celle de Kim (54) , celle de Gao (55) et celle de Zhou (56).

La méta-analyse de Kim, publiée en 2010, a inclus 9 études, pour un total de 21 919 patientes présentant un CEO. Dans les stades avancés, la survie globale était significativement augmentée en cas de curages ganglionnaires systématiques (HR=0,70, IC95% 0,67-0,75). Lorsque la chirurgie de cytoréduction tumorale était complète, la survie globale était également augmentée en cas de curages ganglionnaires systématiques (HR=0,82, IC95% 0,66-1,02) (54).

La méta-analyse de Gao, publiée en 2015, a inclus 14 études, pour un total de 3 488 patientes présentant un CEO. Dans les stades avancés, les résultats étaient en faveur de la réalisation des curages ganglionnaires systématiques pour la survie globale à 5 ans (RR=1,21, p=0,012) (55).

La méta-analyse de Zhou, publiée en 2016, a inclus 14 études, pour un total de 10 309 patientes présentant un CEO. Dans les stades avancés, la réalisation des curages ganglionnaires systématiques était associée à une meilleure survie globale à 5 ans (OR=1,31, IC95% 1,10-1,55, p=0,002) et à une meilleure survie sans récurrence (OR=1,75, IC95% 1,16-2,65, p=0,008) (56).



- Essais prospectifs randomisés : contre la réalisation des curages ganglionnaires

L'étude de Panici, publiée en 2005, était un essai randomisé, contrôlé, multicentrique, de phase 3 comparant l'impact sur la survie des curages ganglionnaires pelviens et lombo-aortiques systématiques et de la résection des ganglions palpables seuls lors de l'une chirurgie de cytoréduction tumorale (53). Cette étude a inclus 427 patientes atteintes d'un CEOA ; on comptait 211 patientes dans le groupe curages ganglionnaires systématiques (groupe A) et 216 patientes dans le groupe résection des ganglions palpables seuls (groupe B). Le suivi médian a été de 68,4 mois ; 292 récurrences et 202 décès ont été observés. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur la médiane de survie globale entre le groupe A et le groupe B (62,1 mois et 56,3 mois,  $p=0,768$ ). En revanche, la médiane de survie sans récurrence était statistiquement plus élevée dans le groupe A que dans le groupe B (27,4 mois et 22,4 mois,  $p=0,022$ ). Il est à noter que seulement 159 patientes ont été mise en chirurgie CC-0, avec un impact significatif de la présence d'un résidu tumoral sur la survie sans récurrence et sur la survie globale (HR=1,65,  $p<0,001$  ; HR=1,59,  $p=0,002$ ). La durée opératoire était significativement plus longue et les pertes de sang étaient significativement plus importantes dans le groupe A que dans le groupe B (300 minutes et 210 minutes,  $p<0,001$  ; 1000 ml et 650 ml,  $p<0,001$ ). Le nombre de patientes ayant présenté des complications post-opératoires précoces et tardives était statistiquement plus élevé dans le groupe A que dans le groupe B (60 patientes et 39 patientes,  $p=0,014$ ).

L'étude LION *Lymphadenectomy in Ovarian Neoplasms*, publiée par Harter en 2019, a été le premier essai randomisé, contrôlé, multicentrique, de phase 3 comparant l'impact sur la survie des curages ganglionnaires pelviens et lombos-aortiques systématiques et de l'absence de curage ganglionnaire pelvien et lombos-aortique lors d'une chirurgie de cytoréduction tumorale première et complète (52). Cette étude a inclus 647 patientes atteintes d'un CEOA avec une évaluation ganglionnaire ne retrouvant pas de suspicion de métastase ganglionnaire radiologique et/ou clinique ; on comptait 323 patientes dans le groupe curages ganglionnaires systématiques (groupe A) et 324 patientes dans le groupe absence de curage ganglionnaire (groupe B). Il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur la médiane de survie globale ni sur la médiane de survie sans récurrence entre le groupe A et le groupe B (65,5 mois dans le groupe A et 69,2 mois dans le groupe B, HR=1,06, IC95% 0,83-1,34 ; 25,5 mois dans les groupes A et B, HR=1,11, IC95% 0,92-1,34). La durée opératoire, les pertes de sang, le nombre de transfusions et le nombre d'hospitalisations en soins intensifs étaient significativement plus importants dans le groupe A que dans le groupe B (340 minutes et 280 minutes,  $p < 0,001$  ; 650 ml et 500 ml,  $p < 0,001$  ; 205 patientes et 181 patientes,  $p = 0,005$  ; 322 patientes et 250 patientes,  $p = 0,01$ ). Le nombre de patientes ayant présenté des complications post-opératoires sévères (reprise chirurgicale par laparotomie) et la mortalité post-opératoire à 60 jours étaient statistiquement plus élevées dans le groupe A que dans le groupe B (40 patientes et 21 patientes,  $p = 0,01$  ; 10 patientes et 3 patientes,  $p = 0,049$ ).

## **1.2. Tri, test diagnostique et modèle de prédiction**

La problématique du tri des patientes a une place centrale dans la démarche diagnostique du clinicien, le diagnostic étant le processus d'identification d'une maladie présentée par un patient.

### **1.2.1. Test diagnostique**

L'interrogatoire, l'examen clinique et les examens complémentaires sont autant de tests diagnostiques ayant pour objectif, dans le cas d'un test binaire, de classer les patients en « malade » ou « non malade ».

#### **- Performance diagnostique d'un test**

Un test diagnostique présente le plus souvent une incertitude diagnostique, notion de probabilité diagnostique, d'où la nécessité de mesure de la performance diagnostique de celui-ci (57). L'évaluation de la performance d'un test diagnostique (T), reflétant sa capacité de tri des patients en « malade » ou « non malade », se mesure par rapport à un test de référence appelé « référence diagnostique » (G) correspondant au meilleur test diagnostique disponible pour la maladie (58). La confrontation entre les résultats du test diagnostique et la référence diagnostique peut se résumer dans un tableau de contingence « 2\*2 » décrivant les effectifs (59) :

- Des Vrais Positifs (VP) : patients bien classés « malade », référence diagnostique et test diagnostique positifs ;

- Des Vrais Négatifs (VN) : patients bien classés « non malades », référence diagnostique et test diagnostique négatifs ;
- Des Faux Positifs (FP) : patients classés à tort « malades », référence diagnostique négatif et test diagnostique positif ;
- Des Faux Négatifs (FN) : patients classés à tort « non malades », référence diagnostique positif et test diagnostique négatif.

Les effectifs des VP, VN, FP et FN du tableau de contingence « 2\*2 » peuvent être combinés pour la construction de différents indicateurs évaluant la performance diagnostique d'un test.

	Patients « malades » (G+)	Patients « non malades » (G-)
Test diagnostique positif (T+)	VP	FP
Test diagnostique négatif (T-)	FN	VN

- Indicateurs de performance diagnostique

La performance diagnostique d'un test se mesure à l'aide d'indicateurs de sa validité intrinsèque et de sa validité extrinsèque.

La validité intrinsèque d'un test diagnostique, propre aux caractéristiques du test, ne dépend pas de la prévalence de la maladie. La sensibilité et la spécificité en sont deux indicateurs (60). La sensibilité (Se) est la probabilité qu'un test diagnostique soit positif chez des patients « malades » ; la spécificité (Sp) est la probabilité qu'un test diagnostique soit négatif chez des patients « non malades ». Deux autres indicateurs de la validité intrinsèque sont les rapports de vraisemblance positif et négatif (61). Le rapport de vraisemblance positif (RVP) est le ratio entre la probabilité qu'un test diagnostique soit positif chez des patients « malades » et la probabilité

qu'un test diagnostique soit positif chez des patients « non malades ». Le rapport de vraisemblance négatif (RVN) est le ratio entre la probabilité qu'un test diagnostique soit négatif chez des patients « non malades » et la probabilité qu'un test diagnostique soit négatif chez des patients « malades ».

La validité extrinsèque, liée aux conditions d'application du test, d'un test diagnostique dépend de la prévalence de la maladie. Les valeurs prédictives positives et négatives en sont deux indicateurs (62). La valeur prédictive positive (VPP) est la probabilité qu'un patient soit « malade » avec un test diagnostique positif ; la valeur prédictive négative (VPN) est la probabilité qu'un patient soit « non malade » avec un test diagnostique négatif.

$Se = VP / VP+FN$	$Sp = VN / VN+FP$
$RVP = Se / 1-Sp$	$RVN = 1-Se / Sp$
$VPP = VP / VP+FP$	$VPN = VN / VN+FN$

Un autre indicateur de mesure de la performance diagnostique d'un test est la courbe ROC (Receiver Operating Curve) et son aire sous la courbe (AUC). Une courbe ROC est un graphique avec en ordonnée la Se, correspondant au taux de VP, et en abscisse 1-Sp, correspondant au taux de FP. L'AUC correspond à la probabilité de tri correct des patients en « malade » ou « non malade » par le test diagnostique (63). La performance diagnostique d'un test est considérée comme parfaite pour une AUC égale à 1 et comme excellente pour une AUC supérieure à 0.8 ; une AUC égale à 0.5 correspond à un tri au hasard, identique à un tirage au sort (64). A noter que pour les

tests diagnostiques quantitatifs non binaires, toujours dans le but de trier les patientes, l'utilisation des courbes ROC est fréquemment utilisée afin de déterminer les meilleures valeurs seuils du test diagnostique à partir des couples Se et Sp obtenus pour différents points de coupe (65).

- *Méta-analyse de performance d'un test diagnostique*

Une méta-analyse vise à localiser et à synthétiser les données quantitatives issues de la littérature de recherche disponible, à un moment donné, sur un problème particulier, d'une part, et à analyser les tendances centrales et les variations des résultats d'un ensemble d'études en corrigeant les erreurs et les biais des études individuelles, d'autre part (66). Ainsi, une méta-analyse de performance d'un test diagnostique consiste à combiner les résultats de deux études pertinentes ou plus afin de fournir une estimation globale de la performance diagnostique d'un test. La *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy* en définit les étapes méthodologiques pour l'élaboration du protocole de recherche, pour l'évaluation de la qualité des études incluses et pour la réalisation de l'analyse statistique (67).

Le protocole de recherche de la méta-analyse doit être défini en amont de la réalisation de celle-ci et doit être enregistré dans un registre international prospectif des revues systématiques (67). Il doit suivre la grille de recommandations PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) disponible en Annexe 4 (68). La question posée par la méta-analyse doit être élaborée selon les critères PICO (Population, Intervention, Comparaison, Outcome) (67) ; les critères

d'éligibilité des études doivent être définis ; la recherche bibliographique exhaustive doit en préciser les mots clés ; le processus de sélection des études et l'extraction des données doivent être réalisés par 2 relecteurs (67).

Afin de s'assurer de la robustesse méthodologique des résultats d'une méta-analyse, l'évaluation de la qualité des études incluses dans celle-ci est nécessaire. La qualité des études peut être considérée selon 2 dimensions : la première étant le risque de biais des études incluses ou validité interne, la deuxième étant l'applicabilité des études incluses à répondre à la question PICO posée ou validité externe. L'outil validé par la Cochrane à cette fin est l'échelle QUADA-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies) (69) évaluant quatre domaines : la sélection des patients, le test diagnostique, la référence diagnostique, et le flux et le moment d'inclusion des patientes.

L'analyse statistique vise à fournir une estimation globale de la performance diagnostique d'un test. Pour cela deux types d'approche existent. Pour la première, il s'agit de réaliser un modèle bivarié à effets aléatoires permettant de calculer les estimations poolées des indicateurs de performance diagnostique d'un test (Se, Sp, RVP, RVN) avec des résultats reproductibles à plusieurs population (70). Ces estimations poolées peuvent être rendues visuellement sous forme de Forest Plot. Pour la seconde, il s'agit de construire une HSROC (Hierarchical Summary Receiver Operating Characteristics), à partir des Se et Sp poolées, dont l'AUC est le reflet de performance diagnostique globale du test (71). La présence d'une hétérogénéité, définie comme la variation de la performance diagnostique entre les études incluses,

doit être évaluée. Elle l'est le plus souvent à l'aide de l'index  $I^2$  calculant ce pourcentage de variation sans dépendre du nombre d'études incluses (72). Un index  $I^2 > 75 \%$  signe une forte hétérogénéité dont les différentes variables responsables peuvent être identifiées par méta-régression. La présence d'un biais de publication, défini comme la tendance à publier uniquement les résultats statistiquement significatifs, doit également être évalué. Il l'est le plus souvent à l'aide d'un Funnel Plot tel que le test d'asymétrie de Deeks en testant l'association entre la performance diagnostique et la taille de l'échantillon de chacune des études incluses (73). Des points asymétriques autour de la ligne de référence signent un biais de publication.

### ***1.2.2. Modèle de prédiction***

Un modèle de prédiction, constituant un test diagnostique particulier, a également pour objectif de classer les patients en « malade » ou « non malade » en faisant un « pari » avec un pourcentage de patients bien classés et un pourcentage de patients mal classés. À partir d'un modèle de prédiction, des groupes à risque peuvent être développés ; un groupe à faible risque permet d'exclure un diagnostic ( $Se > 0,95$  et  $RVN < 0,25$ ) et un groupe à haut risque permet d'affirmer un diagnostic ( $Sp > 0,90$  et  $RVP > 4$ ) (74). Ces groupes doivent être simples d'utilisation en routine avec des variables simples à recueillir et des implications à type de règles de décision clinique diagnostiques ou thérapeutiques clairement définies.

#### ***- Analyse univariée***

Les variables prédictives explicatives (X) sont celles ayant une relation avec la



variable d'intérêt à expliquer (Y). Elles peuvent être de deux types : quantitatives ou qualitatives. Les variables prédictives quantitatives peuvent être traitées telles quelles ou redéfinies en classe par dichotomisation selon leur distribution ou selon leur meilleur point de coupe en fonction de l'AUC de la courbe ROC associée à la variable d'intérêt (75). Les variables prédictives qualitatives peuvent être traitées telles quelles ou combinées entre elles afin de créer une nouvelle variable.

Une fois toutes les variables candidates prédictives sélectionnées, il est réalisé une analyse univariée avec recherche d'une association significative entre la variable prédictive et la variable d'intérêt. Les tests statistiques utilisés sont différents selon qu'il s'agisse d'une variable quantitative, test t de Student, ou qualitative, test du Chi<sup>2</sup>. Cette analyse univariée permet de réduire le nombre de variables prédictives candidates à l'analyse multivariée.

- Modèle de prédiction par régression logistique

Le développement d'un modèle de prédiction multivarié par régression logistique, avec une procédure pas à pas descendante ou ascendante, permet de sélectionner une combinaison de variables prédictives indépendamment et significativement associées à la variable d'intérêt (76).

La fonction s'écrit :

$$\text{logit } p(x) = \alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_i X_i$$

ou p est la probabilité de survenue de la variable d'intérêt (entre 0 et 1) et ou X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> ,..., X<sub>i</sub> sont les variables prédictives dont elle dépend. Les coefficients β

correspondent aux logOR ou l'OR (Odd Ratio) caractérise la force de la relation entre la probabilité de survenue de la variable d'intérêt et la variable prédictive.

- *Discrimination et calibration*

La performance diagnostique d'un modèle de prédiction peut être évaluée en termes de discrimination et de calibration.

La discrimination correspond à la capacité d'un modèle de prédiction à classer correctement les patients en « malade » ou « non malade ». C'est notamment la courbe ROC avec son AUC comme vu précédemment.

La calibration correspond au degré de correspondance entre les probabilités calculées prédites par un modèle et les probabilités observées réelles. Une courbe de calibration est un graphique avec en ordonnée les probabilités observées et en abscisse les probabilités calculées. La prédiction parfaite se situe sur la bissectrice de l'axe des ordonnées et des abscisses. Un modèle est bien calibré lorsque les probabilités calculées ne sont statistiquement pas significativement différentes des probabilités observées.

- *Validation externe*

Un modèle de prédiction doit passer par une étape de validation externe et/ou de validation interne. En effet, la création d'un modèle de prédiction peut faire croire à tort à de très bonnes performances prédictives de ce modèle, notion d'hyper optimisme, par surajustement aux données de la population utilisée pour le développer.

La validation externe d'un modèle de prédiction consiste à valider celui-ci sur

une population indépendante afin de vérifier sa reproductibilité et de s'assurer de la reproductibilité des résultats à une autre population.

- Validation interne

En absence de population indépendante, la validation interne d'un modèle de prédiction peut être réalisée et consiste à valider celui-ci sur la population ayant servi à développer le modèle. Ces méthodes de validation interne sont nombreuses comme les 2/3-1/3, le bootstrap, la X-fold cross validation, la validation croisée par « leave one out » (77). Cette dernière consiste en une méthode où la population est divisée de manière aléatoire en  $n$  échantillons. Pour chacun des  $n$ -ièmes échantillons, l'échantillon  $n-1$  est utilisé comme ensemble de développement et l'autre échantillon comme échantillon de validation (78).

### **1.3. Objectifs de la thèse**

Après la publication de l'étude LION en 2019 (52), les sociétés savantes ont modifié la conduite à tenir quant à la réalisation des curages ganglionnaires pelviens et lombo-aortiques. En effet, alors que ceux-ci étaient indiqués de façon systématique chez toutes les patientes présentant un CEOA, ils ne sont maintenant plus indiqués, lors d'une chirurgie de cytoréduction tumorale première, si l'évaluation ganglionnaire préopératoire et peropératoire ne retrouve pas de suspicion de métastase ganglionnaire, en raison de leur absence de bénéfice sur la survie mais de leur augmentation significative de la morbi-mortalité (4,14).

Seulement deux tests diagnostiques existent pour cette évaluation ganglionnaire. En préopératoire, il s'agit de l'imagerie avec le TDM (Tomodensitométrie) thoraco-abdomino-pelvien préopératoire recommandé dans le bilan d'extension du CEOA, la TEP-TDM (Tomodensitométrie par Émission de Positons) restant une option. En peropératoire, il s'agit de la palpation ganglionnaire qui consiste en une ouverture de l'espace rétropéritonéal jusqu'au niveau de la veine rénale inférieure avec palpation de tous les groupes ganglionnaires. Ainsi, la performance diagnostique de ces tests, très hétérogène dans la littérature, paraît essentielle afin d'obtenir le triage le plus performant des patientes : si l'imagerie préopératoire et la palpation ganglionnaire peropératoire ne retrouvent pas de suspicion de métastase ganglionnaire, la patiente n'aura pas de curage ganglionnaire pelvien et lombo-aortique ; si l'imagerie préopératoire et/ou la palpation

ganglionnaire retrouve une suspicion de métastases ganglionnaires la patiente aura des curages ganglionnaires pelviens et lombo-aortiques. Les deux premiers objectifs de cette thèse ont donc été :

- Réaliser une revue systématique de la littérature et une méta-analyse évaluant la performance diagnostique de l'imagerie préopératoire, TDM et TEP-TDM, pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques chez les patientes présentant un CEO ;
- Réaliser une revue systématique de la littérature et une méta-analyse évaluant la performance diagnostique de la palpation ganglionnaire peropératoire pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques chez les patientes présentant un CEO (1) ;

La création d'un nouvel outil diagnostique, à type de modèle de prédiction, pouvant même être plus performant que les tests diagnostiques déjà existants, paraît être une option intéressante afin de permettre une prise en charge thérapeutique individualisée et optimale des patientes. Le troisième objectif de cette thèse a été :

- Développer un modèle de prédiction de métastases ganglionnaires pelviennes et/ou lombo-aortiques avec création de groupes à risque et règles de décision clinique, « curages ganglionnaires » ou « absence de curage ganglionnaire », chez les patientes présentant un CEOA avec chirurgie de cytoréduction tumorale première (2).

## 2. MATÉRIELS ET MÉTHODE

### 2.1. Revue systématique de la littérature et méta-analyse

Nous avons réalisé deux revues systématiques de la littérature et méta-analyses pour lesquelles nous avons utilisé une méthodologie similaire :

- La première, évaluant la performance diagnostique de l'imagerie préopératoire, TDM et TEP-TDM, pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques chez les patientes présentant un CEO. Celle-ci a été publiée en octobre 2021, dans la revue *Diagnostics*, avec pour intitulé « ***Preoperative CT or PET-CT to assess pelvic and para-aortic lymph node status in epithelial ovarian cancer ? A systematic review and meta-analysis*** » et est disponible en Annexe 2 ;
- La seconde, évaluant la performance diagnostique de la palpation ganglionnaire peropératoire pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques chez les patientes présentant un CEO. Celle-ci a été publiée en aout 2020, dans la revue *Journal of Clinical Medicine*, avec pour intitulé « ***Intraoperative clinical examination for assessing pelvic and para-aortic lymph node involvement in advanced epithelial ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis*** » et est disponible en Annexe 3 (1).

### **2.1.1. Protocole et enregistrement**

Les revues systématiques de la littérature et méta-analyses ont été conduites selon les recommandations de la grille PRISMA (68). Les protocoles de recherche ont été enregistrés dans le registre international prospectif des revues systématiques PROSPERO ; toutes les informations concernant ces protocoles sont disponibles à l'adresse suivante <http://www.crd.york.ac.uk/prospero/>, numéro CRD42020179214 (méta-analyse évaluant la performance diagnostique du TDM et de la TEP-TDM) et numéro CRD42020136395 (méta-analyse évaluant la performance diagnostique de la palpation ganglionnaire). Aucun accord de comité d'éthique ou consentement de patient n'étaient nécessaires.

### **2.1.2. Sources de données et stratégie de recherche**

Une recherche bibliographique exhaustive dans les bases de données MEDLINE (PubMed), EMBASE, Web of Science et Cochrane Library a été réalisée afin d'identifier les études pertinentes publiées, en Français et en Anglais, entre Janvier 1990 et Mai 2021. La bibliographie de ces études a été étudiée afin de rechercher des articles supplémentaires.

- Méta-analyse évaluant la performance diagnostique du TDM et de la TEP-TDM

L'équation de recherche était constituée des mots-clés suivants :

(["ovarian cancer"] OR ["ovarian neoplasm"] OR ["ovarian carcinoma"] OR

["ovarian tumor"] OR ["ovarian tumour"]) AND (["lymph node"] OR ["nodal"] OR ["lymphadenectomy"] OR ["lymphadenopathy"] OR ["lymphatic"] OR ["paraaortic"] OR ["para-aortic"] ) AND (["accuracy"] OR ["diagnostic value"] OR ["diagnostic performance"] OR ["sensitivity"] OR ["specificity"]) AND (["CT"] OR ["PET/CT"] OR ["imaging"] OR ["radiological"] OR ["radiologic"] ] OR ["computed tomography"] OR ["positron emission tomography computed tomography"]).

- *Méta-analyse évaluant la performance diagnostique de la palpation ganglionnaire*

L'équation de recherche était constituée des mots-clés suivants :

(["ovarian cancer"] OR ["ovarian neoplasm"] OR ["ovarian carcinoma"] OR ["ovarian tumor"] OR ["ovarian tumour"]) AND (["lymph node"] OR ["nodal"] OR ["metastases"] OR ["metastasis"]) AND (["accuracy"] OR ["diagnostic value"] OR ["diagnostic performance"] OR ["diagnosis"] OR ["sensitivity and specificity"]).

### **2.1.3. Critères d'inclusion**

- *Méta-analyse évaluant la performance diagnostique du TDM et de la TEP-TDM*

Ont été incluses :

(1) Les études évaluant la performance diagnostique du TDM et de la TEP-TDM



préopératoire pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques chez les patientes présentant un CEO, avec une chirurgie de cytoréduction tumorale première, incluant les curages ganglionnaires pelviens et lombo-aortiques avec analyse histologique des ganglions pour référence diagnostique (question PICO) ;

(2) Avec des données suffisantes pour la réalisation d'un tableau de contingence « 2\*2 » avec les effectifs des VP, VN, FP et FN.

- *Méta-analyse évaluant la performance diagnostique de la palpation ganglionnaire*

Ont été incluses :

(1) Les études évaluant la performance diagnostique de la palpation ganglionnaire peropératoire pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques chez les patientes présentant un CEO, avec une chirurgie de cytoréduction tumorale première, incluant les curages ganglionnaires pelviens et lombo-aortiques avec analyse histologique des ganglions pour référence diagnostique (question PICO) ;

(2) Avec des données suffisantes pour la réalisation d'un tableau de contingence « 2\*2 » avec les effectifs des VP, VN, FP et FN.

#### **2.1.4. Critères d'exclusion**

Ont été exclues dans les deux méta-analyses :

- (1) Les études où les patientes présentaient une récurrence de cancer de l'ovaire ;
- (2) Les études où les patientes avaient bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante avec chirurgie d'intervalle.

#### **2.1.5. Sélection des études**

La sélection des études a été réalisée par 2 relecteurs indépendants (Camille Mimoun et Cyrille Huchon). Dans un premier temps, selon le titre et le résumé, puis secondairement sur la lecture du texte entier. Finalement, une sélection d'études à inclure dans chacune des deux méta-analyses a été faite en respectant nos critères d'inclusion et d'exclusion. Les désaccords ont été résolus par discussion. Les doublons ont été éliminés.

#### **2.1.6. Extraction des données**

Un relecteur (Camille Mimoun) a enregistré toutes les données des études à l'aide d'un formulaire standardisé d'extraction des données et le second relecteur (Cyrille Huchon) a vérifié indépendamment toutes les données extraites.

- *Méta-analyse évaluant la performance diagnostique du TDM et de la TEP-TDM*

Les données extraites ont été les suivantes : auteur, année et pays de publication, caractéristiques de l'étude (design, nombre de centres, période

d'inclusion), critères d'inclusion et d'exclusion (type d'imagerie préopératoire, type de cancer inclus, histologie, stade FIGO, type de chirurgie de cytoréduction tumorale), référence diagnostique, protocoles du TDM et TEP-TDM préopératoires, nombre de patientes, âge médian des patientes, données nécessaires à la construction du tableau de contingence 2\*2 (effectif des VP, VN, FP, FN).

- *Méta-analyse évaluant la performance diagnostique de la palpation ganglionnaire*

Les données extraites ont été les suivantes : auteur, année et pays de publication, caractéristiques de l'étude (design, nombre de centres, période d'inclusion), critères d'inclusion et d'exclusion (type de cancer inclus, histologie, stade FIGO, type de chirurgie de cytoréduction tumorale), référence diagnostique, protocoles de palpation ganglionnaire peropératoire, nombre de patientes, âge médian des patientes, données nécessaires à la construction du tableau de contingence 2\*2 (effectif des VP, VN, FP, FN).

### **2.1.7. Qualité des études**

La qualité méthodologique des études incluses a été étudiée par 2 relecteurs indépendants (Camille Mimoun et Cyrille Huchon) en utilisant l'échelle validée QUADA-2 (69), à l'aide du logiciel Review Manager 5.3.

### **2.1.8. Analyse statistique**

Nous avons utilisé un modèle bivarié à effets aléatoires afin de générer les estimations poolées des Se, Sp, RVP, RVN de l'imagerie préopératoire et de la palpation ganglionnaire peropératoire pour le diagnostic de métastases ganglionnaires à partir des effectifs de VP, VN, FP, FN extraits individuellement de chaque étude incluse (70). Une courbe HSROC a été construite, à partir des Se et Sp poolées, pour obtenir une AUC reflétant la performance diagnostique globale de l'imagerie préopératoire et de la palpation ganglionnaire peropératoire pour le diagnostic de métastases ganglionnaires (71). L'hétérogénéité a été étudiée en utilisant l'index  $I^2$  (72). Une méta-régression a été réalisée pour expliquer la forte hétérogénéité si celle-ci était retrouvée ( $I^2 > 75\%$ ). Un biais de publication a été recherché grâce au test d'asymétrie de Deek (Funnel Plot) (73). Un nomogramme de Fagan a été utilisé pour évaluer l'utilité clinique de l'imagerie préopératoire et de la palpation ganglionnaire peropératoire pour le diagnostic de métastases ganglionnaires (79).

Les analyses statistiques ont été effectuées avec le module MIDAS de STATA 13.0 (Stata Corp. ; CollMGe Station, TX, USA).

## 2.2. Modèle de prédiction, groupes à risque et règles de décision clinique

Nous avons réalisé un modèle de prédiction de métastases ganglionnaires pelviennes et/ou lombo-aortiques avec création de groupes à risque et règles de décision clinique, « curages ganglionnaires » ou « absence de curage ganglionnaire », chez les patientes présentant un CEOA avec chirurgie de cytoréduction tumorale première. Cette étude a été publiée en octobre 2021, dans la revue *Plos One*, avec pour intitulé « **Using a new diagnostic tool to predict lymph node metastasis in advanced epithelial ovarian cancer leads to simple lymphadenectomy decision rules: a multicentre study from the FRANCOGYN group** » et est disponible en Annexe 5 (2).

### 2.2.1. Type d'étude et population

La population d'étude a été extraite de la base de données « ovaire » du groupe FRANCOGYN (Groupe Français de Recherche en Chirurgie Oncologique et Gynécologique) étant une cohorte rétrospective, multicentrique, réunissant 11 centres experts en cancérologie en France (Tenon, Jean Verdier, Créteil, Poissy, La Pitié Salpêtrière, Lariboisière, Lille, Rennes, Tours, Strasbourg et Dijon). Cette base de données incluait toutes les patientes prises en charge pour un cancer de l'ovaire dans ces centres entre Janvier 2000 et Décembre 2017.

Pour notre étude, nous avons inclus toutes les patientes diagnostiquées pour

un CEOA, confirmé histologiquement, opérées en chirurgie de cytoréduction tumorale première avec curages ganglionnaires pelviens et/ou lombo-aortiques et exérèse d'au moins 10 ganglions. Nous avons exclu toutes les patientes ayant reçu de la chimiothérapie néoadjuvante et celles présentant une récurrence de cancer de l'ovaire.

Le protocole de recherche a été approuvé par le CEROG (Comité d'Éthique de la Recherche en Obstétrique et Gynécologie) (CEROG 2019-GYN-605).

### ***2.2.2. Données disponibles***

Nous disposons dans la base de données FRANCOGYN « ovaire » :

- De variables cliniques : l'âge au diagnostic, le poids, la taille, la gestité, la parité, le statut ménopausique, le statut mutationnel BRCA, le score ASA (American Society of Anesthesiologists) (80) et les antécédents de chirurgie abdominale ;
- De variables radiologiques préopératoires (TDM et TEP-TDM) : une atteinte ovarienne unilatérale, une atteinte ovarienne bilatérale, une atteinte du grêle et/ou du côlon, des métastases ganglionnaires pelviennes et/ou lombo-aortiques, des métastases ganglionnaires supra-diaphragmatiques, une carcinose diaphragmatique, un gâteau épiploïque, une ascite, des métastases hépatiques et un épanchement pleural ; les imageries étaient toutes lues par des radiologues experts indépendamment dans chaque centre.
- De variables chirurgicales : le stade FIGO 2018, le PCI initial (Peritoneal Cancer Index), les constatations peropératoires, les gestes chirurgicaux réalisés, les

pertes sanguines, la réalisation d'une transfusion, la durée de la chirurgie et le résidu tumoral ;

- De variables histologiques avec le type histologique ;
- De variables biologiques préopératoires avec le taux de CA125 initial.

### ***2.2.3. Référence diagnostique***

La référence diagnostique pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et/ou lombo-aortiques était l'histologie. Le nombre total de ganglions prélevés, le nombre de ganglions avec métastases ganglionnaires et le nombre de ganglions sans métastase ganglionnaire étaient disponibles. Les lames histologiques ont toute été lues par des anatomopathologistes experts indépendamment dans chaque centre.

### ***2.2.4. Procédure chirurgicale***

La chirurgie de cytoréduction tumorale comportait au moins une hystérectomie totale, une annexectomie bilatérale, une omentectomie, des curages ganglionnaires pelviens et/ou lombo-aortiques et une exérèse de toutes les lésions de carcinose péritonéale macroscopiques. Le stade de la maladie était évalué grâce à la classification FIGO 2018 (9). L'étendue initiale de la maladie était évaluée en peropératoire grâce au score de PCI décrit par SugarBaker (81). La chirurgie de cytoréduction tumorale était classée en chirurgie complète CC-0 (pas de résidu tumoral), CC-1 (résidu tumoral  $\leq 2,5$  mm) et CC2 ( $2,5$  mm < résidu tumoral < 2,5 cm).

Les chirurgies ont toutes été réalisées par des chirurgiens experts.

### **2.2.5. Analyse statistique**

#### **- Analyse univariée**

Nous avons comparé le groupe des patientes avec métastases ganglionnaires à celui des patientes sans métastase ganglionnaire. Nous avons réalisé une analyse univariée en utilisant un test t de Student pour les variables quantitatives et un test du  $\chi^2$  pour les variables qualitatives. Certaines variables quantitatives ont été transformées en variables qualitatives dichotomiques et d'autres ont été combinées entre elles afin de créer une nouvelle variable afin de maximiser leur performance prédictive. La performance prédictive de chaque variable a été évaluée grâce à leur Se, Sp, RVP, RVN. Les variables associées à la prédiction de métastases ganglionnaires à un seuil  $p < 0,20$  ont été incluses dans l'analyse multivariée.

#### **- Modèle de prédiction**

Nous avons réalisé une analyse de régression logistique pas à pas descendante afin de sélectionner la meilleure combinaison de variables indépendamment et significativement ( $p < 0,05$ ) associées à la prédiction de métastases ganglionnaires. Les aDOR (Diagnostic Odds Ratio Ajustés) ont été calculés. Les données manquantes ont été traitées comme une troisième catégorie indépendante.

La performance prédictive du modèle a été mesurée en termes de calibration



et de discrimination. La discrimination, capacité à classer correctement les patientes avec métastases ganglionnaires et les patientes sans métastase ganglionnaire, a été étudiée grâce à l'AUC de la courbe ROC (63). La calibration, adéquation entre les probabilités calculées et les probabilités observées de métastases ganglionnaires, a été étudiée grâce à une courbe de calibration et au calcul de l'erreur moyenne et de l'erreur maximale entre ces deux probabilités.

Une validation interne type validation croisée « leave one out » a été conduite afin de corriger l'hyper optimisme de prédiction du modèle (78,82).

- Groupes à risque

Nous avons construit des groupes à risque de métastases ganglionnaires pelviennes et/ou lombo-aortiques en choisissant un seuil de la valeur de l'équation du modèle de prédiction maximisant le nombre de patientes bien classées dans ces groupes. Un groupe à haut risque devait avoir une Sp et un RVP élevés. Un groupe à bas risque devait avoir une Se élevée et un RVN bas (74).

Nous avons créé une application, « shinyLNM » pour Lymph Node Metastasis, donnant le groupe à risque d'une patiente donnée en calculant sa probabilité individuelle de métastases ganglionnaires pelviennes et/ou lombo-aortiques.

Les analyses statistiques ont été effectuées avec STATA 13.0 (Stata Corp. ; CollMGe Station, TX, USA). L'application ShinyLNM a été programmée grâce au package Shiny du logiciel R Studio.

## 3. RÉSULTATS

### 3.1. Méta-analyse évaluant la performance diagnostique du TDM et de la TEP-TDM

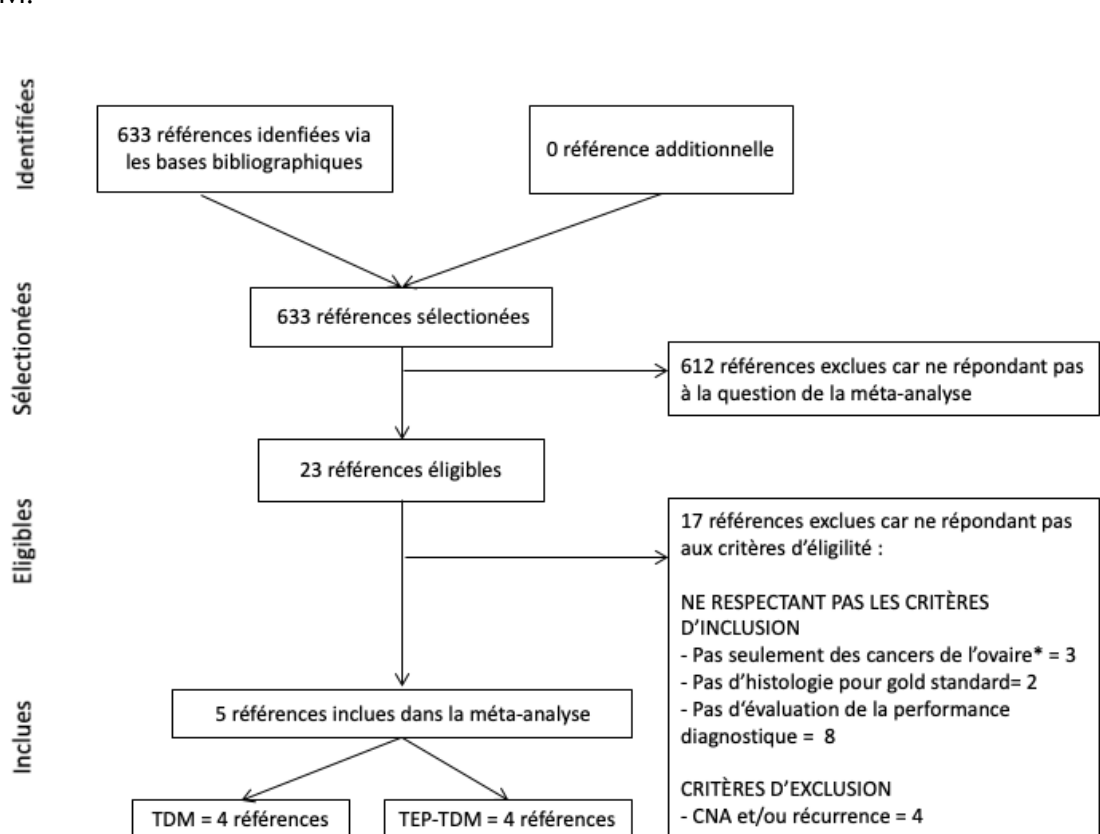
#### 3.1.1. Sélection des études

Le diagramme de flux PRISMA de la procédure de sélection des études dans la méta-analyse évaluant la performance diagnostique du TDM et de la TEP-TDM est représenté Figure 1. La recherche initiale a identifié 633 études dans les bases bibliographiques MEDLINE (PubMed), EMBASE, Web of Science et Cochrane Library. Nous n'avons retrouvé aucune référence additionnelle dans la bibliographie de ces études. Après une sélection basée sur les titres et sur les résumés, vingt-trois études ont été éligibles et 612 études ont été exclues car ne répondant pas à la question PICO de la méta-analyse. Après lecture complète des textes, cinq études ont été incluses dans la méta-analyse évaluant la performance diagnostique du TDM et de la TEP-TDM préopératoires pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques : Yoshida 2004, Kitajima 2008, Hynninen 2013, Signorelli 2013 et Bagul 2017 (83–87). Quatre études étudiaient la performance diagnostique du TDM préopératoire : Yoshida , Kitajima , Hynninen et Bagul (83–85,87). Quatre études étudiaient la performance diagnostique de la TEP-TDM préopératoire (18F-FDG) : Yoshida, Kitajima, Hynninen et Signorelli (83,85–87) .

Dix-sept études ont été exclues car ne respectant pas les critères d'éligibilité de la méta-analyse. Treize études ne respectaient pas les critères d'inclusion : trois

études incluaient des cancers de l’ovaire mais aussi des tumeurs ovariennes bénignes, des tumeurs ovariennes borderline et des métastases ovariennes (88–90); deux études avaient pour référence diagnostique les constatations chirurgicales peropératoires et non l’histologie (91,92); huit études n’étudiaient pas la performance diagnostique de l’imagerie préopératoire (93–100). Quatre études présentaient des critères d’exclusion : les patientes avaient une récurrence de cancer de l’ovaire et/ou avaient reçu de la chimiothérapie néoadjuvante (101–104).

Figure 1: Diagramme de flux PRISMA de la procédure de sélection des études incluses dans la méta-analyse évaluant la performance diagnostique du TDM et de la TEP-TDM.



TDM : Tomodensitométrie ; TEP-TDM : Tomodensitométrie par Émission de Positons ; PICO : Population, Intervention, Comparaison, Outcome ; CNA : Chimiothérapie Néoadjuvante

\* tumeurs de l'ovaire borderline, tumeurs de l'ovaire bénigne, métastases ovariennes

### ***3.1.2. Description des études***

Les caractéristiques des études et des patientes incluses dans la méta-analyse évaluant la performance diagnostique du TDM et de la TEP-TDM sont décrites Tableau 1. Toutes les études avaient été publiées en Anglais (83–87). Toutes les études étaient prospectives et unicentriques (83–87). Toutes les études avaient pour référence diagnostique l'histologie (83–87). Les quatre études étudiant la performance diagnostique du TDM comptaient un total de 106 patientes avec respectivement 15, 40, 15 et 36 patientes pour les études de Yoshida, Kitajima, Hynninen et Bagul (83–85,87). Les quatre études étudiant la performance diagnostique de la TEP-TDM comptaient un total de 138 patientes avec respectivement 15, 40, 15 et 68 patientes pour les études de Yoshida, Kitajima, Hynninen et Signorelli (83,85–87). L'âge moyen des patientes était respectivement de 55,4, 65 ; 49 et 51 ans pour les études de Kitajima, Hynninen, Signorelli et Bagul (84–87). Les études de Yoshida, Kitajima et Signorelli n'avaient inclus que des cancers de l'ovaire (83,86,87) ; les études de Hynninen et de Bagul avaient inclus des cancers de l'ovaire, des cancers de la trompe et des cancers du péritoine (84,85). Les études de Kitajima, Hynninen Signorelli et Bagul n'avaient inclus que des adénocarcinomes épithéliaux (84–87) ; l'étude de Yoshida avait inclus des adénocarcinomes épithéliaux et un tératome immature (83). Les études de Hynninen et Bagul n'avaient inclus que des stades FIGO avancés (84,85) ; les études de Yoshida, Kitajima et Signorelli avaient

inclus des stades FIGO précoces et des stades FIGO avancés (83,86,87). Toutes les études avaient inclus des chirurgies de cytoréduction tumorale première par laparotomie avec curages ganglionnaires pelviens et lombo-aortiques pour les études de Kitajima, Signorelli et Bagul (84,86,87) ; avec curages ganglionnaires ou prélèvement ganglionnaire pelviens et lombo-aortiques pour les études de Yoshida et Hynninen (83,85).

Tableau 1 : Caractéristiques des études et des patientes incluses dans la méta-analyse évaluant la performance diagnostique du TDM et de la TEP-TDM.

Étude Année Pays	Design de l'étude	Nombre de centres	Période d'inclusion	TDM et/ou TEP-TDM	Référence diagnostique	Nombre de patientes	Âge médian (années)	Type de cancer	Histologie	Stade FIGO	Chirurgie
Yoshida 2004 Japon	Prospective	Un	Septembre 2001 à Juillet 2002	TDM et 18F-FDG TEP-TDM	Histologie	15	-	Ovaire	Adénocarcinome épithélial - Séreux : 8 - Mucineux : 3 - Endométrioïde : 2 - Indifférencié : 1  Tératome immature : 1	IA : 2 IC : 3 IIB : 1 IIC : 2 IIIB : 1 IIIC : 6	Première  Chirurgie de cytoréduction tumorale par laparotomie  Curages ganglionnaires ou prélèvement ganglionnaire
Kitajima 2008 Japon	Prospective	Un	Avril 2006 à Avril 2008	TDM et 18F-FDG TEP-TDM	Histologie	40	55.4 (38-77)	Ovaire	Adénocarcinome épithélial - Séreux : 11 - Séreux : 4 - Mucineux : 7 - Endométrioïde : 5 - Cellule claire : 7 - Indifférencié : 6	IA : 9 IB : 3 IC : 6 IIA : 2 IIB : 3 IIC : 2 IIIA : 1 IIIB : 3 IIIC : 10 IV : 1	Première  Chirurgie de cytoréduction tumorale par laparotomie  Curages ganglionnaires

Hynninen 2013 Finlande	Prospective	Un	Octobre 2009 à Mars 2012	TDM et 18F-FDG TEP-TDM	Histologie	15	65 (45-79)	Ovaire  Trompe  Péritoine	Adénocarcinome épithélial	III et IV	Première  Chirurgie de cytoréduction tumorale par laparotomie  Curages ganglionnaires ou prélèvement ganglionnaire
Signorelli 2013 Italie	Prospective	Un	2006 à 2012	18F-FDG TEP-TDM	Histologie	68	49 (35-72)	Ovaire	Adénocarcinome épithélial - Séreux : 29 - Mucineux : 6 - Endométrioïde : 10 - Cellule claire : 10 - TNMM : 3 - Mixe : 7 - Indifférencié : 3	IA : 7 IB : 2 IC : 27 IIA : 2 IIB : 11 IIC : 3 IIIA : 4 IIIC : 12	Première  Chirurgie de cytoréduction tumorale par laparotomie  Curages ganglionnaires

Bagul 2017 Inde	Prospective	Un	Mars 2013 à Mai 2015	TDM	Histologie	36	51 (39-74)	Ovaire  Péritoine	Adénocarcinome épithélial - Séreux : 20 - Mucineux : 1 - Endométrioïde : 2 - Cellule claire : 3 - Indifférencié : 10	IIIC	Première  Chirurgie de cytoréduction tumorale par laparotomie  Curages ganglionnaires
-----------------------	-------------	----	-------------------------	-----	------------	----	---------------	-------------------------	--	------	---

TDM: Tomodensitométrie ; TEP-TDM : Tomodensitométrie par Émission de Positons ; 18F-FDG : Fluorodésoxyglucose ; FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie-Obstétrique



Les protocoles des imageries préopératoires est décrit Tableau 2. Dans toutes les études, l'imagerie préopératoire avait été réalisée au maximum dans les 2 semaines ayant précédé la chirurgie de cytoréduction tumorale première (83–87). Les études de Hynninen, Bagul et Signorelli avaient étudié les ganglions pelviens et lombo-aortiques (84–86) ; les études de Yoshida et Kitajima n'avaient étudié que les ganglions lombo-aortiques (83,87). Les quatre études étudiant la performance diagnostique du TDM portaient un diagnostic positif de métastases ganglionnaires pour un ganglion > 1 cm (83–85,87). Les quatre études évaluant la performance diagnostique de la TEP-TDM portaient un diagnostic positif de métastases ganglionnaires pour un ganglion hypermétabolique quel que soit sa taille (83,85–87). Dans toutes les études, les imageries préopératoires avaient été réalisés par des médecins experts, en aveugle des données cliniques, à l'exception de celle de Signorelli (86), et les conclusions étaient tirées par consensus (83–87).

Tableau 2 : Protocoles des imageries préopératoires dans la méta-analyse évaluant la performance diagnostique du TDM et de la TEP-TDM.

Étude	Médecins	Protocole d'imagerie			
		Délai avant chirurgie	Localisation des ganglions	Diagnostic positif de suspicion de MG	Technique
<b>TDM et TEP-DM</b>					
Yoshida	Avant la chirurgie, les images ont été évaluées pour chaque patient par un radiologue, un médecin nucléaire et deux gynécologues oncologues en aveugle des données cliniques ; les conclusions étaient tirées par consensus entre les différents médecins	2 semaines maximum	Pelvien et lombo-aortique	TDM : > 1cm  TEP-TDM : Hypermétabolique	<p>TDM : Le TDM a été réalisé à l'aide d'un tomodensitomètre hélicoïdal (HiSpeed Advantage, General Electric Yokogawa Medical Systems, Tokyo, Japon). Des coupes non rehaussées et avec produit de contraste (administration IV de 100 ml de produit de contraste via un injecteur de puissance à un taux de 1 mL/sec) ont été effectuées.</p> <p>TEP-TDM : La TEP a été réalisée à l'aide d'un scanner Advance (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI), qui permet l'acquisition simultanée de 35 coupes d'images avec un espacement entre les coupes de 4.25 mm. Les tests de performance ont montré une résolution intrinsèque de 4.6-5.7 et 4.0-5.3 mm en transaxial et axial, respectivement. Le FDG a été produit à l'aide d'un petit cyclotron (OSCAR3, Oxford Instruments, Oxford, Royaume-Uni) et d'un système de synthèse automatisé (NKK, Tokyo, Japon). Après que les patients aient jeûné pendant au moins 12 heures avant l'administration du radiotracer, environ 370 MBq de FDG ont été injectés IV. Le balayage par émission du corps entier a commencé 40 à 60 min après l'administration de FDG, et les données TEP ont été acquises pendant 12 à 14 min avec six ou sept positions de lit. Un balayage de transmission a été obtenu en utilisant une source tige germanium-68-gallium-68 pour la correction de l'atténuation après le balayage d'émission aux mêmes positions de lit que le balayage d'émission. Les données TEP ont</p>

					été reconstruites à l'aide de l'algorithme de reconstruction itérative et de la méthode de correction d'atténuation segmentée (IRA/SAC) et recoupées en coupes transaxiales, coronales et sagittales avec l'échelle de gris dans les valeurs d'absorption standardisées. Les résultats de la TEP des coupes transaxiale, coronale et sagittale ont été interprétés.
Kitajima	<p>TDM : Les images ont été évaluées rétrospectivement en consensus par deux radiologues expérimentés (A et B avec respectivement 8 et 20 ans d'expérience en tomodensitométrie) en aveugle des autres résultats d'imagerie et des données cliniques</p> <p>TEP-TDM : Les images ont été interprétées rétrospectivement en consensus par deux radiologues expérimentés (C et D avec respectivement 3 et 5 ans d'expérience en TEP-</p>	2 semaines maximum	Lombo-aortique	<p>TDM : &gt; 1cm et/ou présence d'une zone centrale non rehaussée suggérant une nécrose centrale</p> <p>TEP-TDM : Hypermétabolique</p>	<p>L'imagerie du corps entier a été réalisée à l'aide d'un scanner combiné TEP-TDM (Biograph, Sensation 16 PET/CT, Siemens AG, Erlangen, Allemagne). Le scanner couvrait une région allant du méat de l'oreille à la mi-cuisse. Les paramètres techniques du TDM hélicoïdal à 16 rangées de détecteurs étaient une vitesse de rotation du portique de 0.5 s, une vitesse de la table de 24 mm par rotation du portique. Le composant TEP du système d'imagerie combiné avait une vue axiale de 16.2 cm (par position de lit) avec un espacement entre les coupes de 3.75 mm dans une position de lit et a fourni une image du méat de l'oreille à la mi-cuisse avec six à sept positions de lit. Le champ de vision transaxial et la taille des pixels des images TEP reconstruites pour la fusion étaient respectivement de 58.5 cm et 4.57 mm, avec une taille de matrice de 128x128. Pour éviter les artefacts causés par les voies urinaires, les patients ont été invités à boire 1 000 ml d'eau 1 à 2 h avant l'acquisition de l'image et à uriner juste avant le début de l'acquisition. Aucun cathétérisme de la vessie n'a été utilisé. Après au moins 4 h de jeûne, les patients ont reçu une injection intraveineuse de 4.0 MBq/kg de poids corporel de FDG. Les taux de glycémie ont été contrôlés chez tous les patients avant l'injection de FDG, et aucun patient n'a présenté une glycémie supérieure à 160 mg/dl. Environ 50 minutes plus tard, une tomodensitométrie à faible dose initialement non améliorée a été réalisée à 140 kV et 40 mA pour la correction d'atténuation de l'image TEP. Une TEP-TDM d'émission corps entier a été réalisée immédiatement après la TDM à faible dose, avec une acquisition de 3 min par position de lit en utilisant un mode d'acquisition tridimensionnel. Les images TEP corrigées de l'atténuation ont été reconstruites à l'aide d'un</p>

	TDM) en aveugle des autres résultats d'imagerie et des données cliniques				<p>algorithme de reconstruction itérative de maximisation des attentes en sous-ensembles ordonnés (huit sous-ensembles, trois itérations). Enfin, une tomodensitométrie à pleine dose avec contraste amélioré a été réalisée pour la même couverture axiale à 140 kV et 230 mA, avec une épaisseur de coupe de 2 mm. L'administration intraveineuse d'un volume total de 150 ml (maximum) ou de 2 ml/kg de produit de contraste iodé (Iomeprole 300, Eisai, Tokyo, Japon) contenant 300 mg d'iode par millilitre par injection assistée à un débit de 2.5 ml/s a été réalisée, et l'examen du cou~thorax, du haut~moyen de l'abdomen et du bas-ventre~bassin a été commencé à 45, 75 et 90 s, respectivement, après l'injection. Aucun agent de contraste oral n'a été administré. Les images TEP, TDM et TEP-TDM fusionnées ont été générées pour examen sur un poste de travail informatique (AZE Virtual Place Version 3.0035).</p>
--	--	--	--	--	--

Hynninen	<p>TDM : Les images ont été évaluées par deux radiologues expérimentés, en aveugle des résultats de la TEP-TDM et des constatations lors de la chirurgie</p> <p>TEP-TDM : Les images ont été interprétées par deux médecins nucléaires expérimentés ignorant les résultats chirurgicaux</p>	2 semaines maximum	Lombo-aortique	<p>TDM : -</p> <p>TEP-TDM : Hypermétabolique</p>	<p>Une TEP-TDM au FDG avec contraste amélioré du corps entier (Discovery STE ou VCT à 64 rangées, General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, États-Unis) a été réalisée. Tous les patients ont jeûné pendant un minimum de 6 h et leur glycémie était contrôlée avant l'injection intraveineuse de 4 Mbq/kg de 18F-FDG. Après 50 à 60 minutes d'injection, une TEP-TDM à faible dose (kV 120, plage Smart mA 10-80) de la base du crâne à la mi-cuisse a été suivie d'un diagnostic du corps entier avec une tomodynamométrie à haute dose avec contraste amélioré (kV 120, Smart gamme mA100-440) après injection intraveineuse automatisée d'agent de contraste. Les images TEP ont été reconstruites avec une taille de matrice de 128 ~ 128 en mode entièrement 3D en utilisant l'algorithme de reconstruction ML-OSEM. L'analyse de l'imagerie a été réalisée à l'aide de la station de travail ADW 4.5.</p>
<b>TDM seul</b>					
Bagul	<p>Toutes les images ont été systématiquement revues par les radiologues attitrés avant la chirurgie en aveugle de la décision clinique du traitement</p>	2 semaines maximum	Pelvien et lombo-aortique	> 1cm	<p>La tomodynamométrie a été réalisée avec un scanner à grande vitesse—Siemens Somatom Sensation 64-slice MDCT (Siemens Medical Systems, Iselin, NJ). Après administration orale de 40 ml de contraste Gastrografin 2% dans 2 l d'eau, un scanner a été obtenu à l'inclusion et 30 s après administration intraveineuse de 80 ml de contraste non ionique à un débit de 2,3 ml/s. Les images ont été obtenues avec une épaisseur de 3 à 5 mm et une vitesse de table de 15 mm/s.</p>

**TEP-TDM seul**

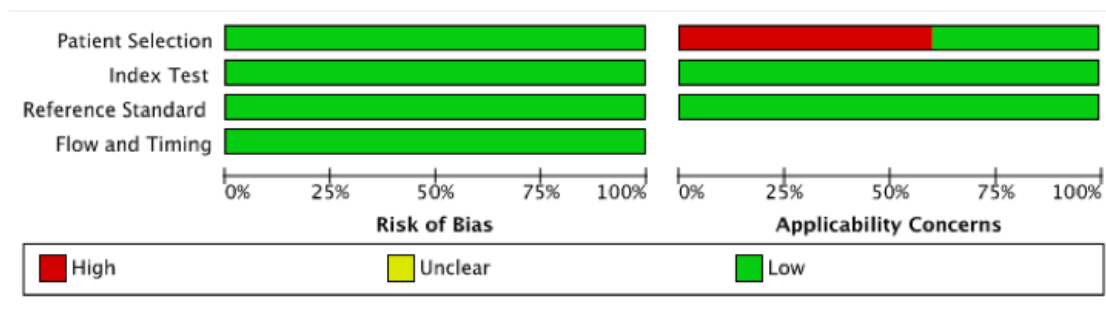
Signorelli	Les images ont été évaluées par deux médecins nucléaires informés des données cliniques des patientes au moment de l'examen	-	Pelvien et lombo-aortique	Hypermétabolique	<p>Une TEP-TDM (Discovery ST ou Discovery 600-GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) composée d'un scanner TEP et d'un MDCT, qui permet l'acquisition d'images TDM et TEP co-enregistrées du même patient en une seule séance, a été utilisée. Les patients ont jeûné pendant au moins 6 h avant l'administration intraveineuse de 300-370 MBq de 18F-FDG. Les patients dont la glycémie était supérieure à 170 mg/dL ont été exclus de l'étude. De plus, tous les patients ont été hydratés par voie orale (500 ml d'eau) pendant la période d'absorption du FDG et ont été invités à vider leur vessie avant de se positionner pour l'examen. L'examen combiné a débuté environ 60 min après l'injection de FDG. La tomодensitométrie a d'abord été acquise, lors d'une respiration superficielle, avec 140 kV, 60 mA et 3.75 mm d'épaisseur de coupe. Aucun produit de contraste oral ou intraveineux n'a été utilisé pour la composante TDM de l'examen. La TEP a été acquise en mode 3D avec 3 min dans chaque position du lit ; Les images TEP ont été reconstruites avec un algorithme itératif (maximisation des attentes de sous-ensemble ordonné - OSEM), une taille de matrice de 128 Å ~ 128 (Discovery ST) ou 256x256 (Discovery 600), une atténuation, une correction aléatoire et de dispersion. La correction d'atténuation a été effectuée sur la base des données TDM. Les valeurs des pixels TDM, qui ont été mesurées en unités Hounsfield, ont été transformées en coefficients d'atténuation linéaire pour le rayonnement énergétique de 511 keV. L'analyse des images a été effectuée comme suit : les images TEP corrigées de l'atténuation, les images TDM et les images TEP-TDM co-enregistrées ont été affichées ensemble sur le poste de travail (Xeleris, AW4.4 GE Healthcare, Milwaukee, WI, États-Unis).</p>
------------	---	---	---------------------------	------------------	---

TDM : Tomodensitométrie ; TEP-TDM : Tomodensitométrie par Émission de Positons ; MG : Métastase Ganglionnaire ; FDG : Fluorodeoxyglucose ; MDCT : Multidetector

### **3.1.3. Évaluation de la qualité des études**

L'évaluation par l'échelle QUADAS-2 de la qualité des études incluses dans la méta-analyse évaluant la performance diagnostique du TDM et de la TEP-TDM est illustrée Figure 2. Concernant le risque de biais, les cinq études avaient un faible risque de biais pour les quatre domaines étudiés : sélection des patientes, référence diagnostique, test diagnostique et flux et moment d'inclusion des patientes (83–87). Concernant l'applicabilité des études à répondre à la question PICO de la méta-analyse, les études de Bagul, Hynninen et Signorelli (84–86) avaient un faible risque de biais pour les quatre domaines étudiés et l'étude de Yoshida (83) avait un risque élevé de biais dans le domaine sélection des patientes. En effet, dans cette étude, 15 patientes ont été incluses, 14 présentaient un adénocarcinome épithélial mais une patiente présentait un tératome immature.

Figure 2 : Évaluation par l'échelle QUADAS-2 de la qualité des études évaluant la performance diagnostique du TDM et de la TEP-TDM.



	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Bagul 2017	+	+	+	+	+	+	+
Hynninen 2013	+	+	+	+	+	+	+
Kitajima 2008	+	+	+	+	+	+	+
Signorelli 2013	+	+	+	+	+	+	+
Yoshida 2004	+	+	+	+	●	+	+

Legend: ● High, ? Unclear, + Low

### 3.1.4. Analyse statistique

#### - Performance diagnostique des études individuelles

Le Tableau 3 présente les tableaux de contingence « 2\*2 » des quatre études étudiant la performance diagnostique du TDM préopératoire pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques (83–85,87). L'étude de



Yoshida retrouvait 0/15 VP, 1/15 FP, 2/15 FN et 12/15 VN, soit une Se de 0,00 et une Sp de 0,92 (83). L'étude de Kitajima retrouvait 3/40 VP, 0/40 FP, 5/40 FN et 32/40 VN, soit une Se de 0,38 et une Sp de 1,00 (87). L'étude de Hynninen retrouvait 2/15 VP, 0/15 FP, 2/15 FN et 11/15 VN, soit une Se de 0,50 et une Sp de 1,00 (85). L'étude de Bagul retrouvait 9/36 VP, 0/36 FP, 3/36 FN et 24/36 VN, soit une Se de 0,75 et une Sp de 1,00 (84).

Tableau 3 : Tableau de contingence « 2\*2 » et performance diagnostique poolée du TDM préopératoire pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques.

Étude	VP	FP	FN	VN	Sensibilité poolée (IC95%)	Spécificité poolée (IC95%)	RVP poolé (IC95%)	RVN poolé (IC95%)	AUC HSROC (IC95%)
Yoshida	0	1	2	12	<b>0,47</b> (0,20-0,76)	<b>0,99</b> (0,75-1,00)	<b>75,40</b> (1,20-4611,90)	<b>0,54</b> (0,30-0,98)	<b>0,91</b> (0,88-0,93)
Kitajima	3	0	5	32					
Hynninen	2	0	2	11					
Bagul	9	0	3	24					

VP : Vrais Positifs ; FP : Faux Positifs ; VN : Vrais Négatifs ; FN : Faux Négatifs ; IC95% : Intervalle de Confiance à 95% ; RVP : Rapport de Vraisemblance Positif ; RVN Rapport de Vraisemblance Négatif ; AUC : Aire Sous la Courbe ; HSROC : Hierarchical Summary Receiver Operating Curve

Le Tableau 4 présente les tableaux de contingence « 2\*2 » des quatre études étudiant la performance diagnostique de la TEP-TDM préopératoire pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques (83,85–87). L'étude de Yoshida retrouvait 2/15 VP, 0/15 FP, 0/15 FN et 13/15 VN, soit une Se de 1,00 et une Sp de 1,00 (83). L'étude de Kitajima retrouvait 7/40 VP, 2/40 FP, 1/40 FN et 30/40 VN, soit une Se de 0,88 et une Sp de 0,94 (87). L'étude de Hynninen retrouvait 2/15 VP, 1/15 FP, 2/15 FN et 10/15 VN, soit une Se de 0,50 et une Sp de 0,91 (85). L'étude de Signorelli retrouvait 10/68 VP, 1/68 FP, 2/68 FN et 55/68 VN, soit une Se de 0,83 et une Sp de 0,96 (86).

Tableau 4 : Tableau de contingence « 2\*2 » et performance diagnostique poolée de la TEP-TDM préopératoire pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques.

Étude	VP	FP	FN	VN	Sensibilité poolée (IC95%)	Spécificité poolée (IC95%)	RVP poolé (IC95%)	RVN poolé (IC95%)	AUC HSROC (IC95%)
Yoshida	2	0	0	13	<b>0,81</b> (0,61-0,92)	<b>0,96</b> (0,91-0,99)	<b>22,60</b> (8,50-60,30)	<b>0,20</b> (0,09-0,44)	<b>0,97</b> (0,95-0,98)
Kitajima	7	2	1	30					
Hynninen	2	1	2	10					
Signorelli	10	1	2	55					

VP : Vrais Positifs ; FP : Faux Positifs ; VN : Vrais Négatifs ; FN : Faux Négatifs ; IC95% : Intervalle de Confiance à 95% ; RVP : Rapport de Vraisemblance Positif ; RVN Rapport de Vraisemblance Négatif ; AUC : Aire Sous la Courbe ; HSROC : Hierarchical Summary Receiver Operating Curve.

- Performance diagnostique poolée

Le Tableau 3 présente la performance diagnostique du TDM préopératoire pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques. La Se poolée était de 0,47 (IC95% 0,20-0,76), la Sp poolée était de 0,99 (IC95% 0,75-1,00), le RVN était de 0,54 (IC95% 0,30-0,98) et le RVP était de 75,40 (IC95% 1,20-4611,90). Les Forest Plot de la Se et de la Sp sont exposés Figure 3. L'HSROC avait une AUC de 0,91 (IC95% 0,88-0,93) (Figure 4). Il n'y avait pas de forte hétérogénéité entre les études ni pour la Se ni pour la Sp ( $I^2 < 75\%$ ) :  $I^2=50,14$  (IC95% 0,00-100,00) et  $I^2=55,60$  (IC95% 6,54-100,00) (Figure 3).

Figure 3 : Forest Plot de la sensibilité et de la spécificité du TDM préopératoire pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques. *La sensibilité poolée était de 0,47 (IC95% 0,20-0,76) et la spécificité poolée était de 0,99 (IC95% 0,75-1,00).*

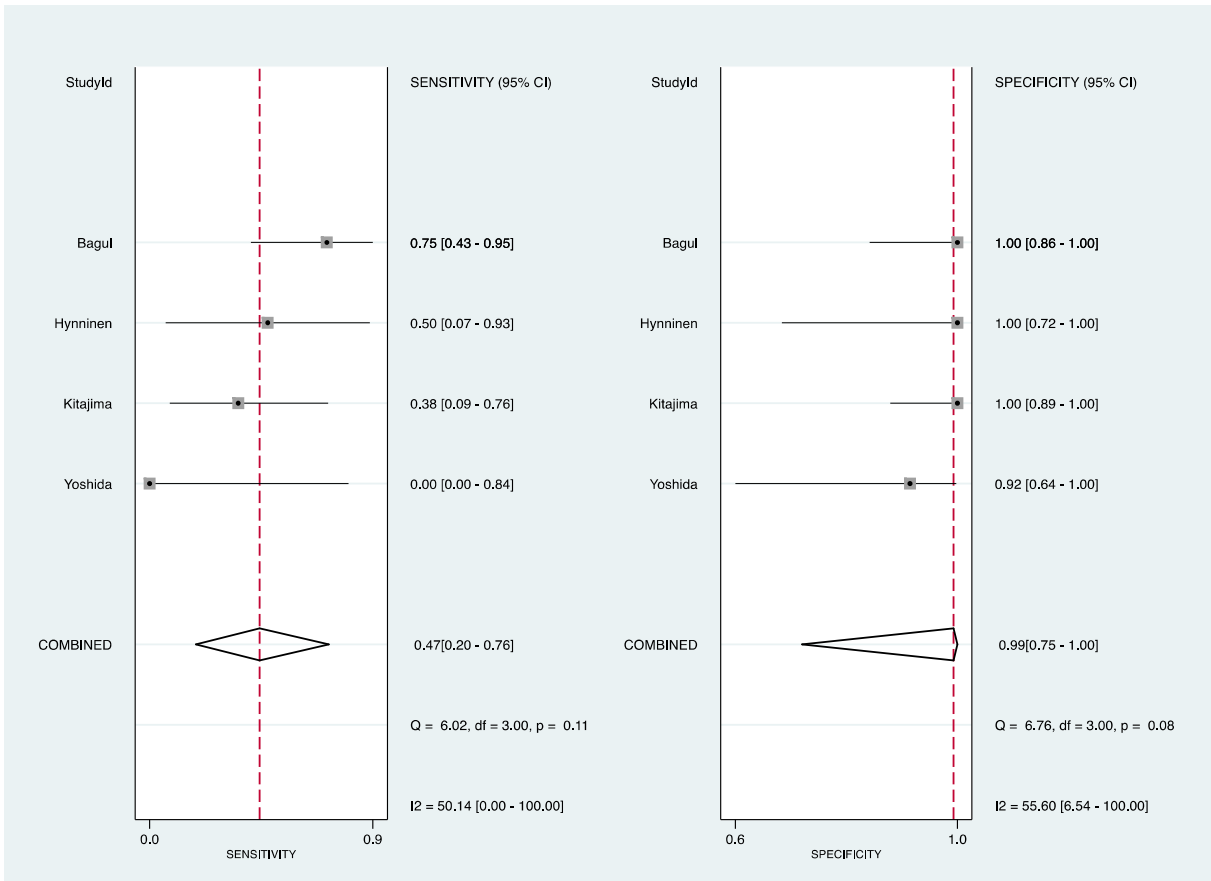
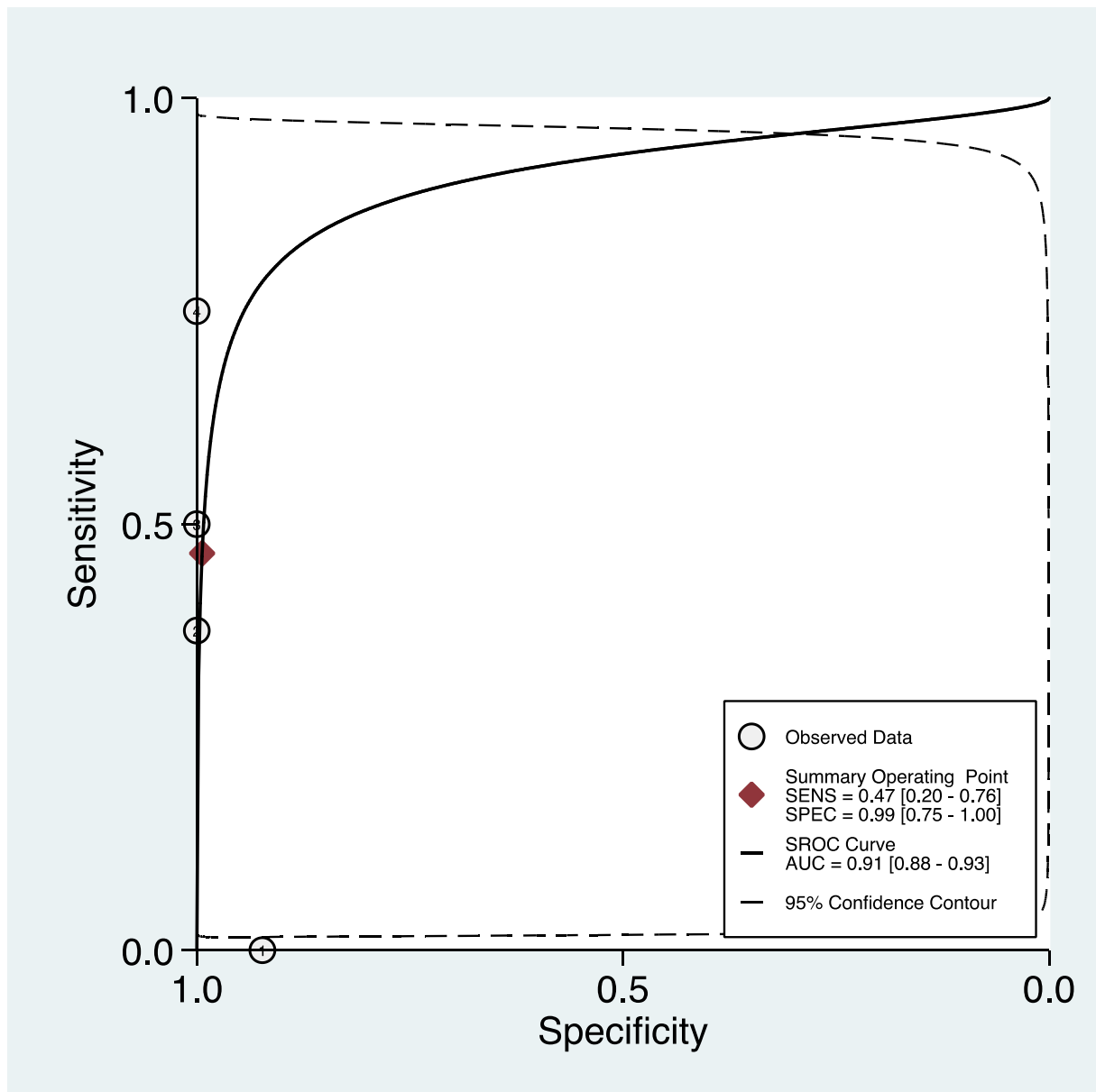


Figure 4: HSROC du TDM préopératoire pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques. L'AUC était de 0,91 (IC95% 0,88-0,93).



Sens : Sensibilité ; Spec : Spécificité ; SROC : Summary Receiver Operating Curve ; AUC : Aire sous la Courbe

Le Tableau 4 présente la performance diagnostique de la TEP-TDM préopératoire pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombos-aortiques. La Se poolée était de 0,81 (IC95% 0,61-0,92), la Sp poolée était de 0,96 (IC95% 0,91-0,99), le RVN était de 0,20 (IC95% 0,09-0,44) et le RVP était de 22,60 (IC95% 8,50-60,30). Les Forest Plot de la Se et de la Sp sont exposés Figure 5.

L'HSROC avait une AUC de 0,97 (IC95% 0,95-0,98) (Figure 6). Il n'y avait pas de forte hétérogénéité entre les études ni pour la Se ni pour la Sp ( $I^2 < 75\%$ ) :  $I^2=6,20$  (IC95% 0,00-100,00) et  $I^2=0,00$  (IC95% 0,00-100,00) (Figure 5).

**Figure 5** : Forest Plot de la sensibilité et de la spécificité de la TEP-TDM préopératoire pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques. La sensibilité poolée était de 0,81 (IC95% 0,61-0,92) et la spécificité poolée était de 0,96 (IC95% 0,91-0,99).

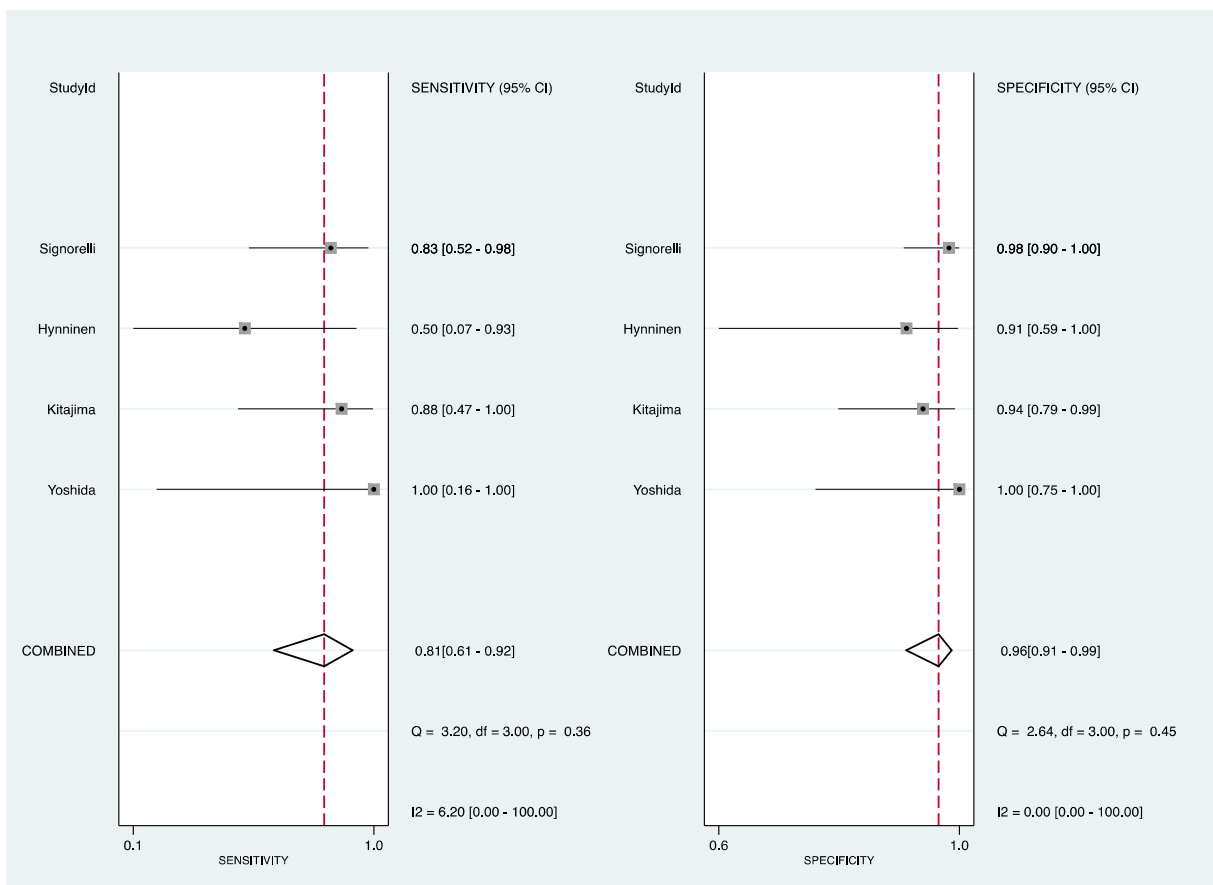
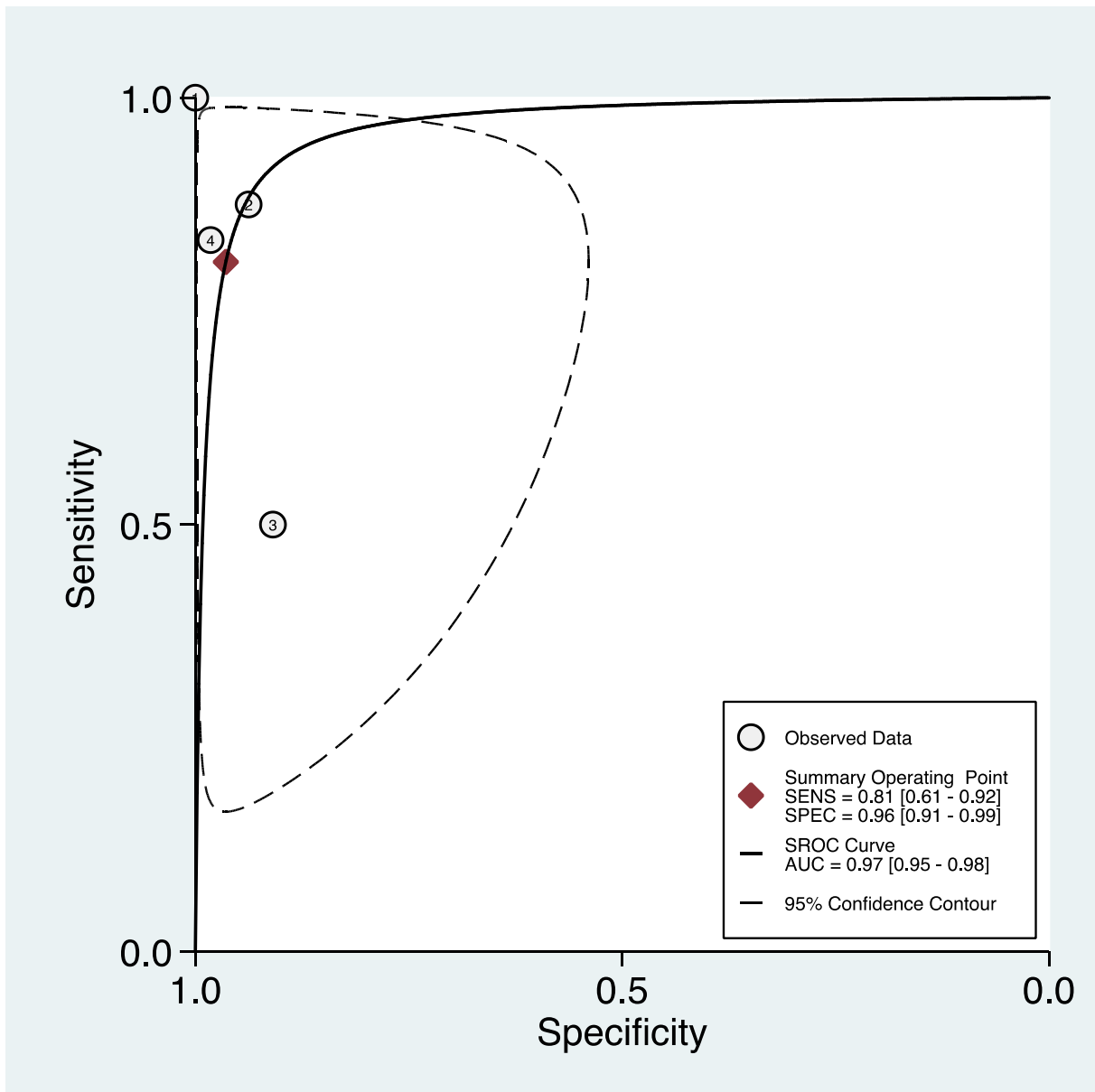




Figure 6 : HSROC de la TEP-TDM préopératoire pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques. L'AUC était de 0,97 (IC95% 0,95-0,98).



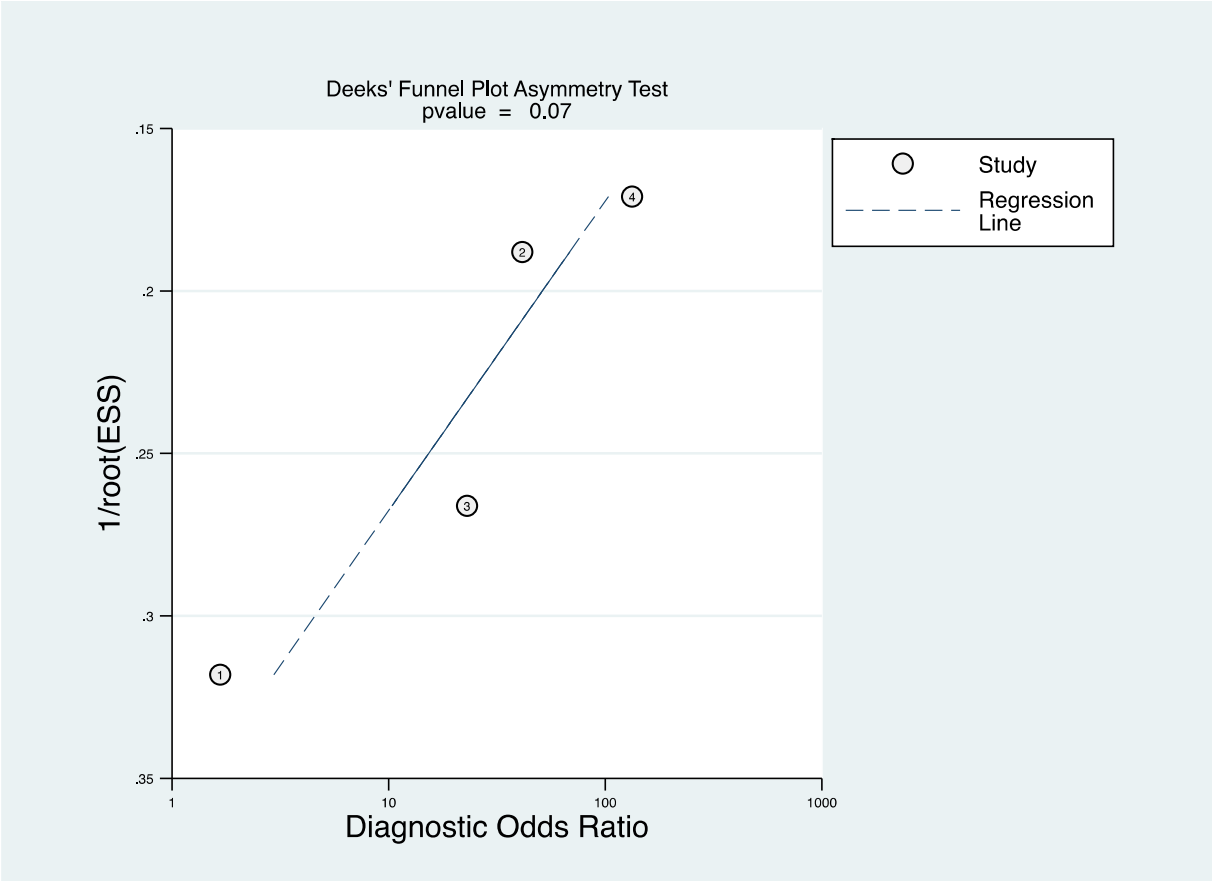
Sens : Sensibilité ; Spec : Spécificité ; SROC : Summary Receiver Operating Curve ; AUC : Aire sous la Courbe (Area Under the Curve)

- Biais de publication : Test d'asymétrie de Deek (Funnel Plot)

Il n'a pas été retrouvé de biais de publication ni pour le TDM préopératoire ni

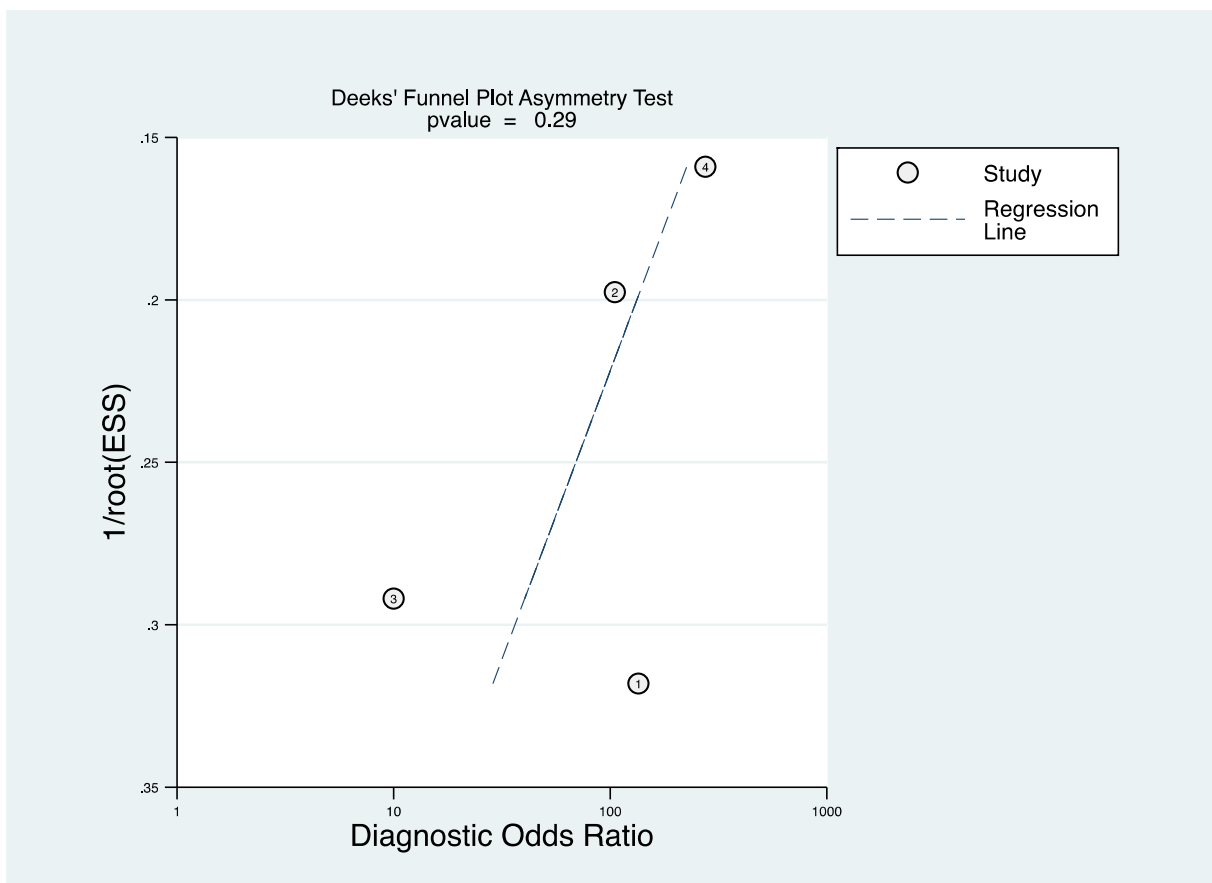
pour la TEP-TDM préopératoire : les points des quatre études étaient symétriques par rapport à la ligne de référence, respectivement  $p=0,07$  et  $p=0,29$  (Figures 7 et 8).

**Figure 7 :** Test d'asymétrie de Deek (Funnel Plot) des études incluses dans la méta-analyse évaluant la performance diagnostique du TDM. *Il n'y avait pas de biais de publication ( $p=0,07$ ).*



ESS : Taille de la population (Effectif Sample Size)

**Figure 8** : Test d'asymétrie de Deek (Funnel Plot) des études incluses dans la méta-analyse évaluant la performance diagnostique de la TEP-TDM. *Il n'y avait pas de biais de publication ( $p=0,29$ ).*



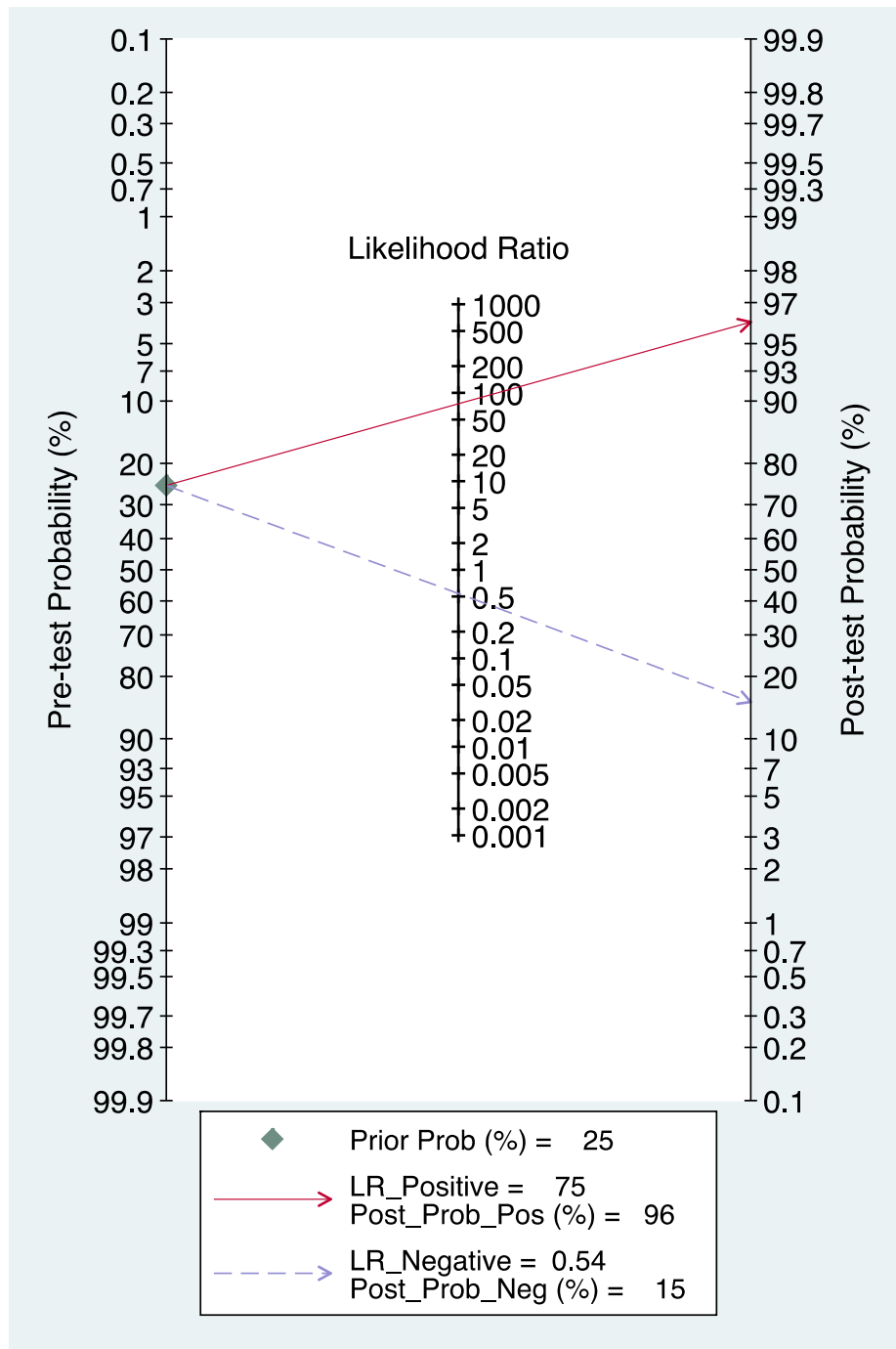
ESS : Taille de la population (Effectif Sample Size)

- Utilité clinique : Nomogramme de Fagan

La probabilité pré-test de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques était de 25%.

Un TDM préopératoire retrouvant une suspicion de métastases ganglionnaires (test positif) augmentait la probabilité post-test à 96% ; un TDM préopératoire ne retrouvant pas de suspicion de métastase ganglionnaire (test négatif) diminuait la probabilité post-test à 15%. (Figure 9).

Figure 9 : Nomogramme de Fagan du TDM préopératoire pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques. *La probabilité pré-test de métastases ganglionnaires était de 25%. Un TDM préopératoire retrouvant une suspicion de métastases ganglionnaires (test positif) augmentait la probabilité post-test de métastases ganglionnaires à 96% ; un TDM préopératoire ne retrouvant pas de suspicion de métastases ganglionnaires (test négatif) diminuait la probabilité post-test de métastases ganglionnaires à 15%.*

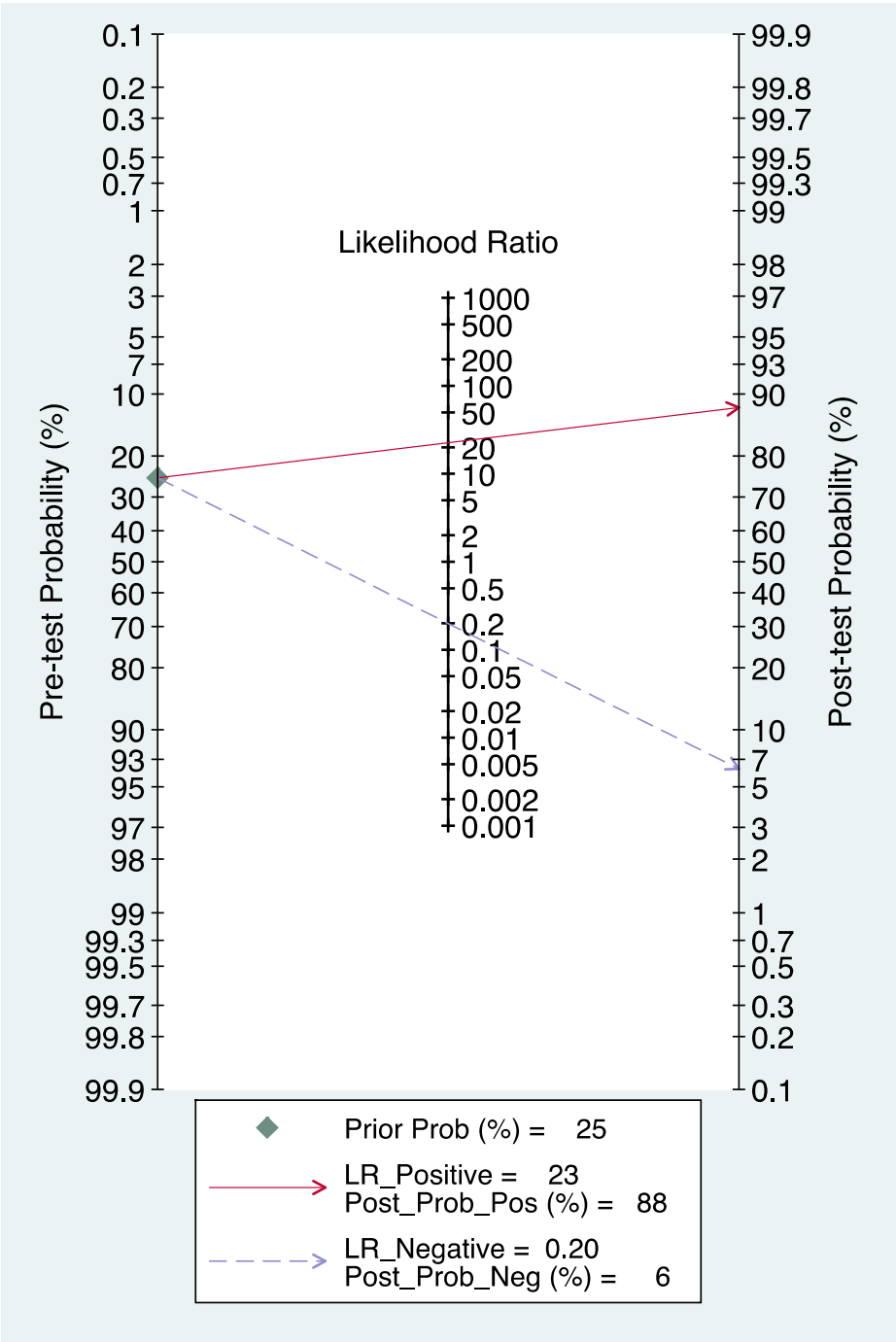


LR : Rapport de Vraisemblance (Likelihood Ratio) ; Prior Prob : Probabilité Pré-Test ; Post Prob : Probabilité Post-Test

Une TEP-TDM préopératoire retrouvant une suspicion de métastases ganglionnaires (test positif) augmentait la probabilité post-test à 88% ; une TEP-TDM

préopératoire ne retrouvant pas de suspicion de métastase ganglionnaire (test négatif) diminuait la probabilité post-test à 6%. (Figure 10)

**Figure 10** : Nomogramme de Fagan de la TEP-TDM préopératoire pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques. La probabilité pré-test de métastases ganglionnaires était de 25%. Une TEP-TDM préopératoire retrouvant une suspicion de métastases ganglionnaires (test positif) augmentait la probabilité post-test de métastases ganglionnaires à 88% ; une TEP-TDM préopératoire ne retrouvant pas de suspicion de métastases ganglionnaires (test négatif) diminuait la probabilité post-test de métastases ganglionnaires à 6%.



LR : Rapport de Vraisemblance (Likelihood Ratio) ; Prior Prob : Probabilité Pré-Test ; Post Prob :

## **3.2. Méta-analyse évaluant la performance diagnostique de la palpation ganglionnaire**

### ***3.2.1. Sélection des études***

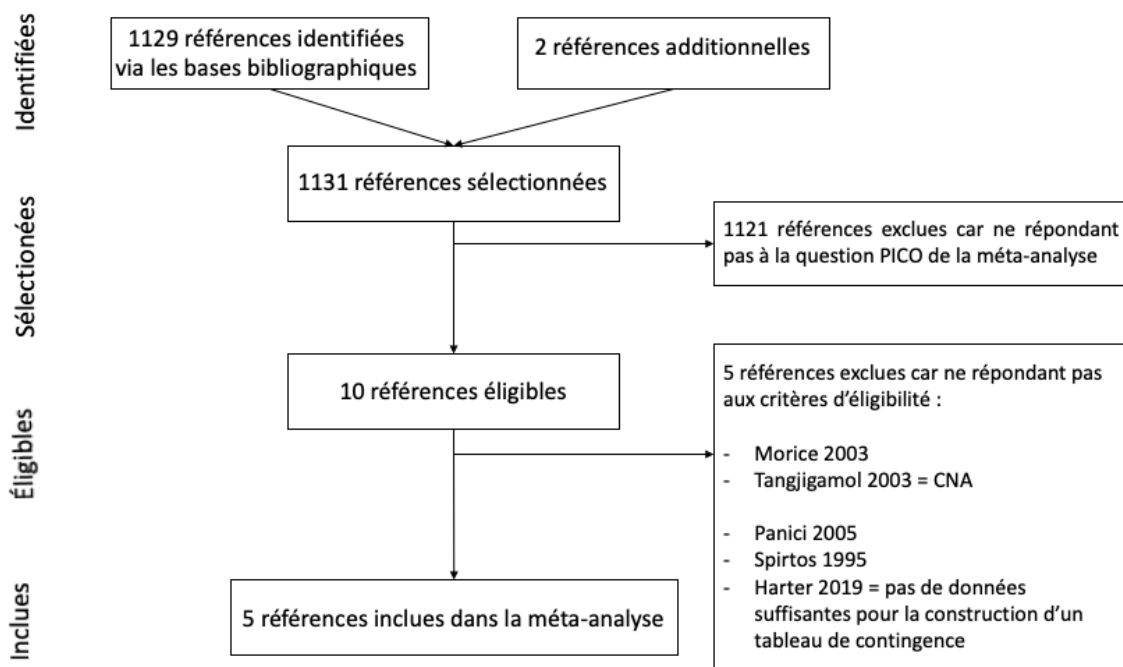
Le diagramme de flux PRISMA de la procédure de sélection des études dans la méta-analyse évaluant la performance diagnostique de la palpation ganglionnaire est représenté Figure 11. La recherche initiale a identifié 1131 études dans les bases bibliographiques MEDLINE (PubMed), EMBASE, Web of Science et Cochrane Library. Deux références additionnelles dans la bibliographie de ces études ont été retrouvées. Après une sélection basée sur les titres et sur les résumés, dix études ont été éligibles et 1 121 études ont été exclues car ne répondant pas à la question PICO de la méta-analyse. Après lecture complète des textes, cinq études ont été incluses dans la méta-analyse évaluant la performance diagnostique de la palpation ganglionnaire peropératoire pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques : Arango 2000, Eisenkop 2001, Eltabbakh 2001, Harter 2007 et Khunnarong 2004 (30,105–108).

Cinq études ont été exclues car ne respectant pas les critères d'éligibilité de la méta-analyse. Trois études ne respectaient pas les critères d'inclusion, notamment les essais randomisés contrôlés de phase 3 de Panici en 2005 et Harter en 2019, leurs données étaient insuffisantes pour la construction d'un tableau de contingence « 2\*2 » (52,53,109). Trois études présentaient des critères d'exclusion, les patientes



avaient reçu de la chimiothérapie néoadjuvante (29,110).

**Figure 11 :** Diagramme de flux PRISMA de la procédure de sélection des études incluses dans la méta-analyse évaluant la performance diagnostique de la palpation ganglionnaire.



PICO : Population, Intervention, Comparaison, Outcome ; CNA : Chimiothérapie Néoadjuvante

### **3.2.2. Description des études**

Les caractéristiques des études et des patientes incluses dans la méta-analyse évaluant la performance diagnostique de la palpation ganglionnaire sont décrites Tableau 5. Toutes les études avaient été publiées en Anglais (30,105–108). Toutes les études étaient prospectives, à l'exception de celle de Harter rétrospective (30), et

unicentriques (30,105–108). Toutes les études avaient pour référence diagnostique l'histologie (30,105–108). Elles comptaient un total de 723 patientes avec respectivement 126, 100, 178, 195 et 124 patientes pour les études d'Arango, Eisenkop, Eltabbakh, Harter et Khunnarong (30,105–108). L'âge moyen des patientes était respectivement de 55 ; 61,4 ; 56,6, 60 et 51 ans pour les études d'Arango, Eisenkop, Eltabbakh, Harter et Khunnarong (30,105–108). Les études d'Eisenkop et Harter n'avaient inclus que des cancers de l'ovaire (30,106) ; les études d'Arango, Eltabbakh et Khunnarong avaient inclus des cancers de l'ovaire, des cancers du col de l'utérus, des cancers de l'endomètre, des cancers du vagin et des cancers de la vulve (105,107,108). Toutes les études n'avaient inclus que des adénocarcinomes épithéliaux. L'étude d'Eisenkop n'avaient inclus que des stades FIGO avancés (106) ; l'étude de Harter avaient inclus des stades FIGO précoces et des stades FIGO avancés (30). Toutes les études avaient inclus des chirurgies de cytoréduction tumorale première par laparotomie avec curages ganglionnaires pelviens et lombo-aortiques pour les études d'Eisenkop et Harter (30,106) ; avec curages ganglionnaires ou prélèvement ganglionnaire pelviens et lombo-aortiques pour les études d'Arango, Eltabbakh et Khunnarong (105,107,108).

Tableau 5 : Caractéristiques des études et des patientes incluses dans la méta-analyse évaluant la performance diagnostique de la palpation ganglionnaire.

Étude Année Pays	Design de l'étude	Nombre de centres	Période d'inclusion	Référence diagnostique	Nombre de patientes	Âge médian (années)	Type de cancer	Histologie	Stade FIGO	Chirurgie
Arango 2000 USA	Prospective	Un	Aout 1995 à Juin 1997	Histologie	126	55 (18-83)	Ovaire 21%  Col 43%  Utérus 31%  Vagin 2%	-	-	Curages ganglionnaires ou prélèvement ganglionnaire
Eisenkop 2001 USA	Prospective	Un	1997 à 2000	Histologie	100	61.4 (24.2-88.3)	Ovaire	Adénocarcinome épithélial	IIIC et IV	Première  Chirurgie de cytoréduction tumorale par laparotomie  Complète  Curages ganglionnaires
Eltabbakh 2001 USA	Prospective	Un	Février 1998 à Septembre 1999	Histologie	178	56.6 (18-90)	Ovaire 30.9%  Endomètre 41%  Col/vagin 19.1%	-	-	Curages ganglionnaires ou prélèvement ganglionnaire

							Vulve 9%			
Harter 2007 Allemagne	Rétrospective	Un	2000 à 2005	Histologie	195	60 (22-80)	Ovaire	Adénocarcinome épithélial	Précoces 36%  Avancés 64%	Première  Chirurgie de cytoréduction tumorale par laparotomie  Complète  Curages ganglionnaires
Khunnarong 2004 Thaïlande	Prospective	Un	Mai 2003 à Avril 2004	Histologie	124	51 +/- 11.3	Ovaire 17%  Col 48%  Endomètre 33%  Vulve 2%	-	-	Curages ganglionnaires ou prélèvement ganglionnaire

FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie-Obstétrique

Les protocoles de palpation ganglionnaire peropératoire est décrit Tableau 6. Dans toutes les études, la palpation ganglionnaire peropératoire avait été réalisée avec ouverture de l'espace rétro-péritonéale jusqu'à la veine rénale gauche. L'étude d'Eisenkop portait un diagnostic positif de métastases ganglionnaires par palpation s'ils étaient reconnus macroscopiquement impliqués par la palpation transpéritonéale, par inspection s'ils étaient reconnus comme étant macroscopiquement impliqués par palpation après ouverture de la zone rétropéritonéale, et par dissection s'ils étaient reconnus comme étant macroscopiquement impliqués à tout moment après le début de l'intervention (106). L'étude d'Eltabbakh portait un diagnostic positif de métastases ganglionnaires selon trois signes : l'hypertrophie, la fermeté et l'adhérence aux structures environnantes ; de plus, le chirurgien enregistrerait une impression globale sur la base de ces trois signes (107). L'étude de Khunnarong portait un diagnostic positif de métastases ganglionnaires selon quatre signes : la taille, la consistance, la forme et l'adhérence aux structures environnantes ; de plus, le chirurgien enregistrerait une impression globale sur la base de ces quatre signes (108). Dans toutes les études, la palpation ganglionnaire peropératoire avait été réalisée par des gynécologues oncologues experts (30,105–108).

Tableau 6 : Protocoles de palpation ganglionnaire peropératoire dans la méta-analyse évaluant la performance diagnostique de la palpation ganglionnaire.

Étude	Chirurgiens	Palpation ganglionnaire peropératoire et diagnostic positif de suspicion de MG
Arango	3 Gynécologues-obstétriciens certifiés en oncologie gynécologique à l'American Board of Obstetrics and Gynecology ayant pratiqué l'oncologie gynécologique pendant au moins 5 ans	<p>Les données sur le statut ganglionnaire ont été recueillies sur les avis des gynécologues oncologues par palpation des espaces rétropéritonéaux ouverts.</p> <p>Les ganglions considérés comme positifs ont été envoyés séparément.</p>
Eisenkop	-	<p>Les ganglions ont été classés comme positifs par palpation s'ils étaient reconnus macroscopiquement impliqués par la palpation transpéritonéale, positifs par inspection s'ils étaient reconnus comme étant macroscopiquement impliqués par palpation après ouverture de la zone rétropéritonéale, et positifs par dissection s'ils étaient reconnus comme étant macroscopiquement impliqués à tout moment après le début de l'intervention.</p>
Eltabbakh	1 Gynécologue oncologue certifié à l'American-Board of Obstetrics and Gynecology	<p>Les ganglions ont été évalués après ouverture des espaces rétropéritonéaux dans le bassin et le péritoine au-dessus de la veine cave inférieure et de l'aorte et identification des principaux vaisseaux sanguins.</p> <p>Dans tous les cas, 3 signes d'atteinte ganglionnaire ont été évalués : hypertrophie, fermeté et adhérence aux structures environnantes. De plus, le chirurgien a enregistré une impression globale sur la base de ces 3 signes quant à l'atteinte des ganglions.</p>
Harter	3 Gynécologues oncologues expérimentés	Palpation ganglionnaire peropératoire

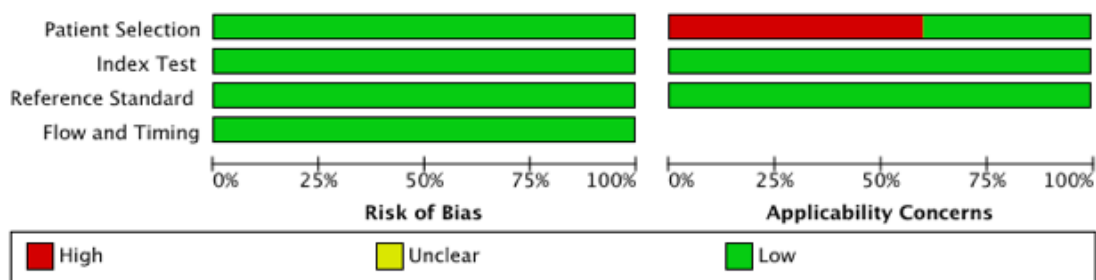
Khunnarong	Gynécologues oncologues expérimentés	<p>Les ganglions ont été évalués après ouverture des espaces rétropéritonéaux dans le bassin et le péritoine au-dessus de la veine cave inférieure et de l'aorte et identification des principaux vaisseaux sanguins.</p> <p>Dans tous les cas, 4 signes d'atteinte ganglionnaire ont été évalués : la taille, la consistance, la forme et l'adhérence aux structures environnantes. De plus, le chirurgien a enregistré une impression globale sur la base de ces 4 signes quant à l'atteinte des ganglions.</p>
------------	--------------------------------------	---

### **3.2.3. Évaluation de la qualité des études**

L'évaluation de la qualité, par l'échelle QUADAS-2, des études incluses dans la méta-analyse évaluant la performance diagnostique de la palpation ganglionnaire est illustrée Figure 12. Concernant le risque de biais, les cinq études avaient un faible risque de biais pour les quatre domaines étudiés : sélection des patientes, référence diagnostique, test diagnostique et flux et moment d'inclusion des patientes (30,105–108). Concernant l'applicabilité des études à répondre à la question PICO de la méta-analyse, les études d'Eisenkop et Harter avaient un faible risque de biais pour les quatre domaines (30,106) ; les études d'Arango, Eltabbakh et Khunnarong avaient un risque élevé de biais dans le domaine sélection des patientes (105,107,108). En effet, dans ces études, les patientes incluses présentaient un cancer de l'ovaire ou un autre cancer gynécologique pelvien (col, endomètre, vagin, vulve). L'étude d'Arango avait inclus 21% de cancers de l'ovaire, 43% de cancer du col de l'utérus, 31% de cancers de l'endomètre et 2% de cancers du vagin (105) ; l'étude d'Eltabbakh avait inclus 30,9% de cancers de l'ovaire, 41% de cancers de l'endomètre, 19,1% de cancers du col de l'utérus et du vagin et 9% de cancers de la vulve (107) ; l'étude de Khunnarong avait inclus 17% de cancers de l'ovaire, 48% de cancers du col de l'utérus, 33% de cancers de l'endomètre et 2% de cancers de la vulve (108).



Figure 12 : Évaluation de la qualité par l'échelle QUADAS-2 des études incluses dans la méta-analyse évaluant la performance diagnostique de la palpation ganglionnaire.



	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Arango 2000	+	+	+	+	-	+	+
Eisenkop 2001	+	+	+	+	+	+	+
Eltabbakh 2001	+	+	+	+	-	+	+
Harter 2007	+	+	+	+	+	+	+
Khunnarong 2004	+	+	+		-	+	+

### 3.2.4. Analyse statistique

- Performance diagnostique des études individuelles

Le Tableau 7 présente les tableaux de contingence « 2\*2 » des cinq études

étudiant la performance diagnostique de la palpation ganglionnaire peropératoire pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques (30,105–108). L'étude d'Arango retrouvait 23/126 VP, 18/126 FP, 76/126 FN et 9/126 VN, soit une Se de 0,72, une Sp de 0,81, un RVP de 3,79 et un RVN de 0,35 (105). L'étude d'Eisenkop retrouvait 61/100 VP, 15/100 FP, 19/100 FN et 5/100 VN, soit une Se de 0,92, une Sp de 0,56, un RVP de 2,09 et un RVN de 0,14 (106). L'étude d'Eltabbakh retrouvait 23/178 VP, 4/178 FP, 143/178 FN et 8/178 VN, soit une Se de 0,74, une Sp de 0,97, un RVP de 24,67 et un RVN de 0,27 (107). L'étude de Harter retrouvait 73/195 VP, 24/195 FP, 67/195 FN et 31/195 VN, soit une Se de 0,70, une Sp de 0,74, un RVP de 2,69 et un RVN de 0,4 (30). L'étude de Khunnarong retrouvait 17/124 VP, 9/124 FP, 94/124 FN et 4/124 VN, soit une Se de 0,81, une Sp de 0,91, un RVP de 9,00 et un RVN de 0,21 (108).

Tableau 7 : Tableau de contingence « 2\*2 » et performance diagnostique poolée de la palpation ganglionnaire peropératoire pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques.

Étude	VP	FP	VN	FN	Sensibilité poolée (IC95%)	Spécificité poolée (IC95%)	RVP poolé (IC95%)	RVN poolé (IC95%)	AUC HSROC (IC95%)
Arango	23	18	76	9	<b>0,79</b> (0,67-0,87)	<b>0,85</b> (0,67-0,94)	<b>5,11</b> (2,30-11,36)	<b>0,25</b> (0,16-0,38)	<b>0,86</b> (0,83-0,89)
Eisenkop	61	15	19	5					
Eltabbakh	23	4	143	8					
Harter	73	24	67	31					
Khunnarrong	17	9	94	4					

VP : Vrais Positifs ; FP : Faux Positifs ; VN : Vrais Négatifs ; FN : Faux Négatifs ; IC95% : Intervalle de Confiance à 95% ; RVP : Rapport de Vraisemblance Positif ; RVN Rapport de Vraisemblance Négatif ; AUC : Aire Sous la Courbe ; HSROC : Hierarchical Summary Receiver Operating Curve

- Performance diagnostique poolée

Le Tableau 7 présente la performance diagnostique de la palpation ganglionnaire peropératoire pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques. La Se poolée était de 0,79 (IC95% 0,67-0,87), la Sp poolée était de 0,85 (IC95% 0,67-0,94), le RVN était de 0,25 (IC95% 0,16-0,38) et le RVP était de 5,11 (IC95% 2,30-11,36). Les Forest Plot de la Se et de la Sp sont exposés Figure 13. L'HSROC avait une AUC de 0,86 (IC95% 0,83-0,89) (Figure 14). Il existait une forte hétérogénéité entre les études pour la Se et pour la Sp ( $I^2 > 75\%$ ) :  $I^2=78,42$  (IC95% 59,58-97,26) et  $I^2=92,58$  (IC95% 87,68-97,47) (Figure 13).

Figure 13 : Forest Plot de la sensibilité et de la spécificité de la palpation ganglionnaire peropératoire pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques. *La sensibilité poolée était de 0,79 (IC95% 0,67-0,87) et la spécificité poolée était de 0,85 (IC95% 0,67-0,94).*

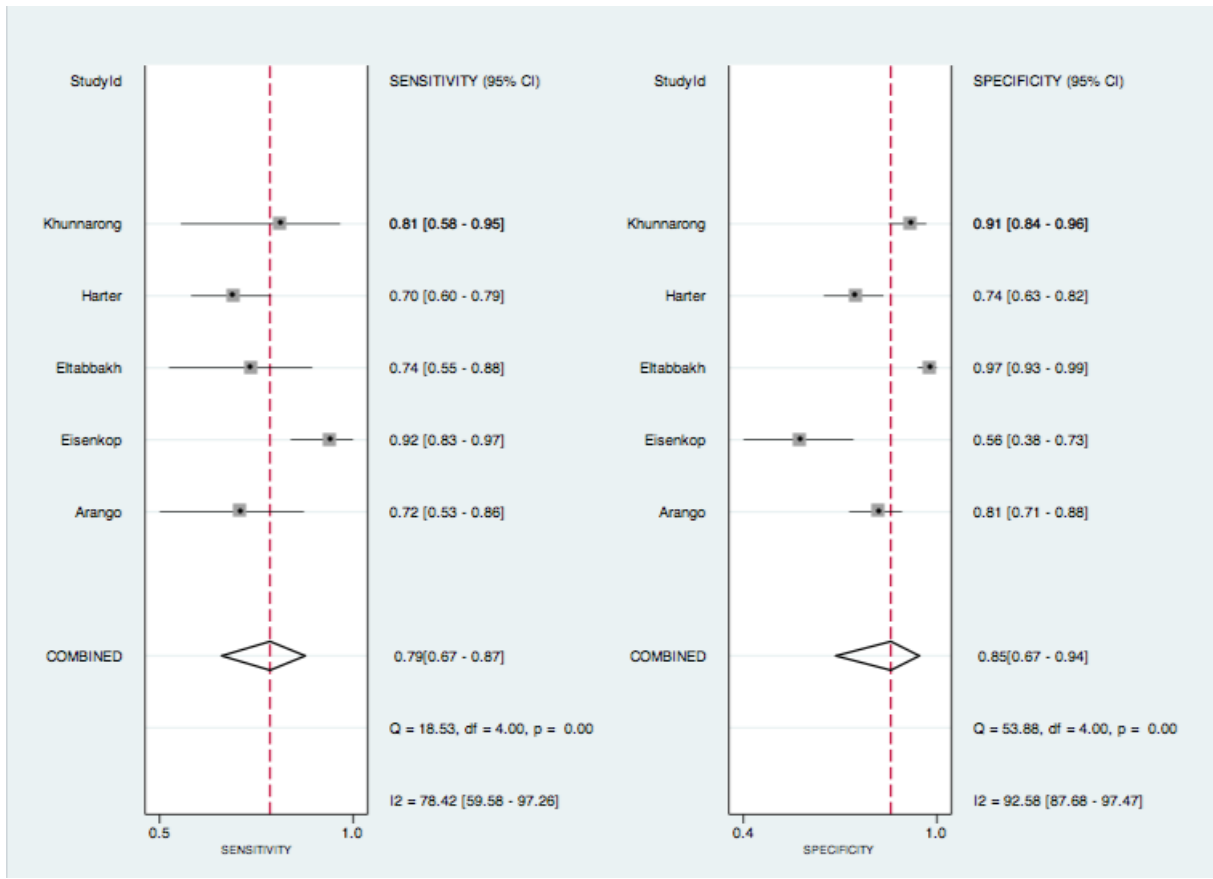
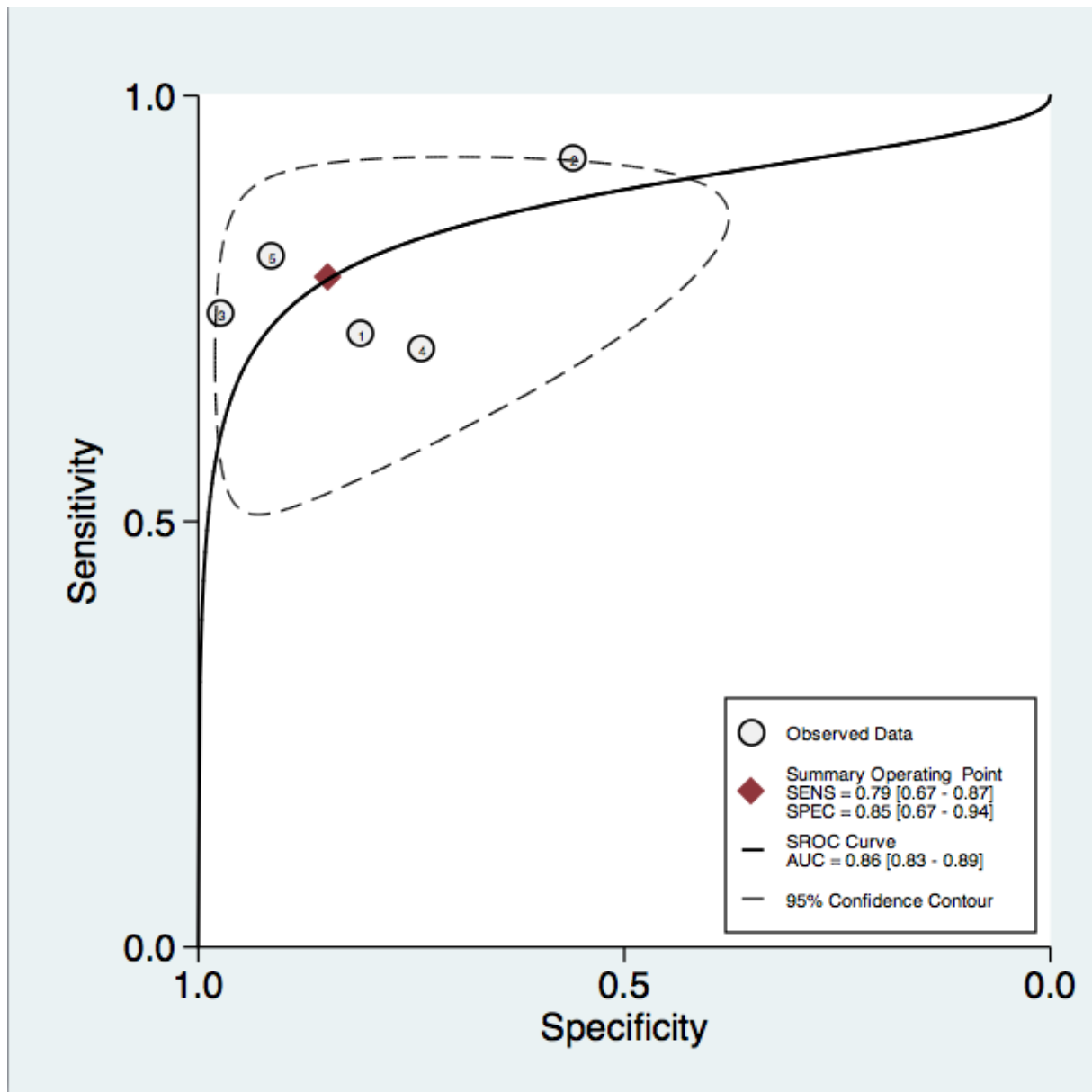


Figure 14 : HSROC de la palpation ganglionnaire peropératoire pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques. L'AUC était de 0,86 (IC95% 0,83-0,89).



Sens : Sensibilité ; Spec : Spécificité ; HSROC : Hierarchical Summary Receiver Operating Curve ; AUC : Aire sous la Courbe (Area Under the Curve)

### - Exploration de l'hétérogénéité : Méta-régression

La Figure 15 représente les résultats de la méta-régression univariée. Cette méta-régression a été réalisée afin de rechercher les covariables pouvant être la source de la forte hétérogénéité retrouvée entre les études pour la Se et la Sp ( $I^2 > 75\%$ ). Les covariables étudiées ont été :

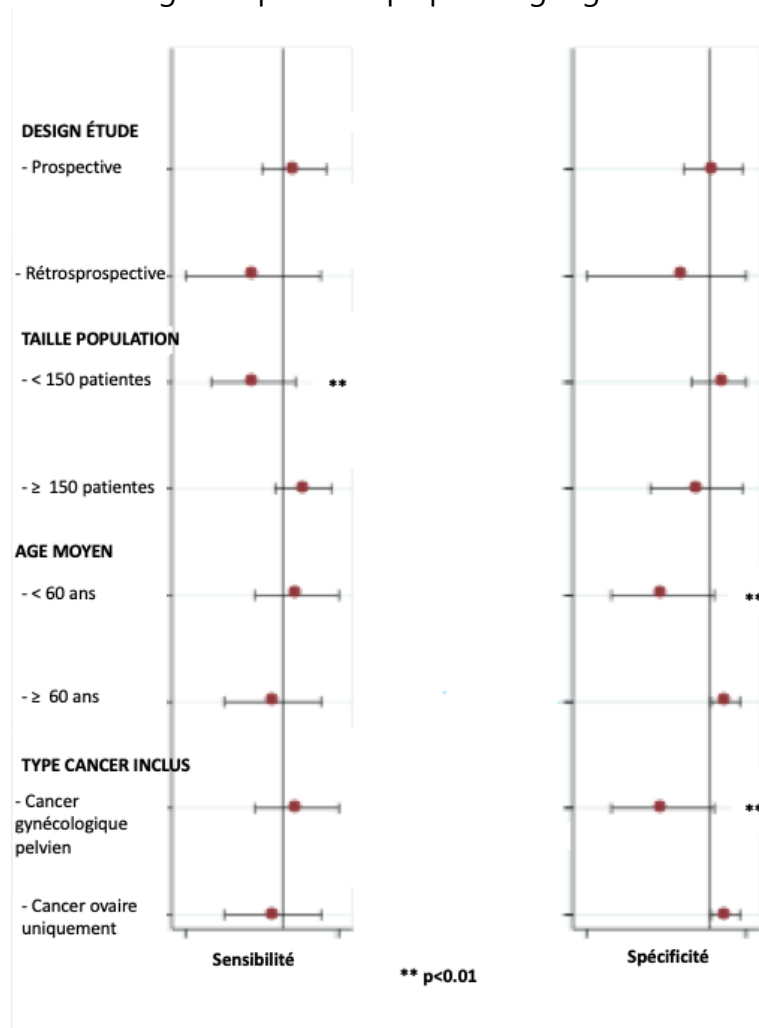
- Le design de l'étude : prospective ou rétrospective ;
- La taille de la population : < 150 patientes ou  $\geq$  150 patientes ;
- L'âge moyen de la population : < 60 ans ou  $\geq$  60 ans ;
- Et le type de cancer inclus : cancers de l'ovaire exclusivement ou cancers gynécologiques pelviens (ovaire mais aussi col, endomètre, vagin, vulve).

À la méta-régression univariée, la seule covariable pouvant être la source de la forte hétérogénéité entre les études pour la Se était la taille de la population ; les études ayant inclus plus de 150 patientes avaient une Se significativement plus élevée que les études ayant inclus moins de 150 patientes (méta-régression  $p < 0,01$ ).

À la méta-régression univariée, les covariables pouvant être la source de la forte hétérogénéité entre les études pour la Sp étaient :

- L'âge moyen de la population, les études avec un âge moyen des patientes incluses de plus de 60 ans avaient une Sp significativement plus élevée que les études avec un âge moyen des patientes incluses de moins 60 ans (méta-régression  $p < 0,01$ ) ;
- Et le type de cancer inclus, les études ayant inclus des cancers de l'ovaire exclusivement avaient une Sp plus élevée que les études ayant inclus tous les cancers gynécologiques pelviens (ovaire mais aussi col, endomètre, vagin, vulve) (0,92 (IC95% 0,85-0,98), méta-régression  $p < 0,01$ ).

Figure 15 : Méta-régression univariée des études incluses dans la méta-analyse évaluant la performance diagnostique de la palpation ganglionnaire.

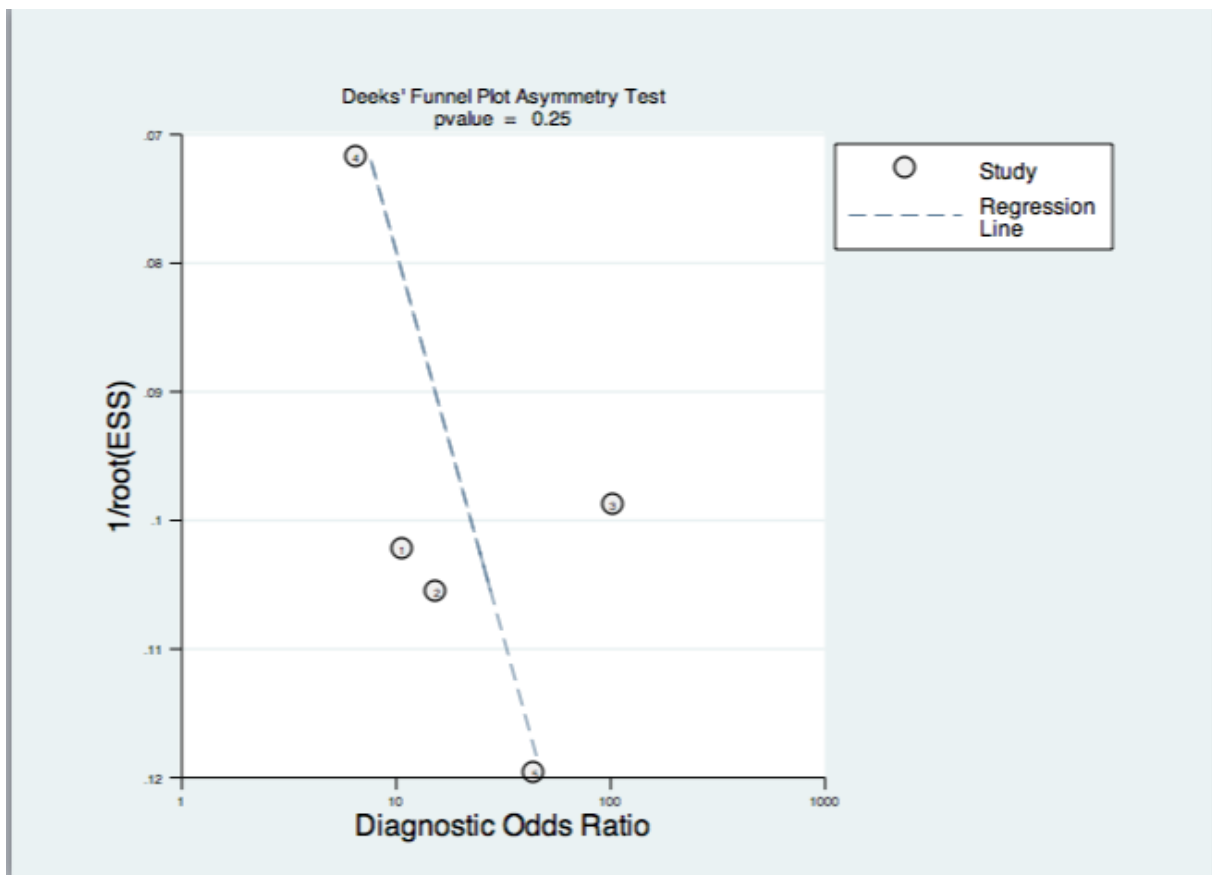


- Biais de publication : Test d'asymétrie de Deek (Funnel Plot)

Il n'a pas été retrouvé de biais de publication : les points des cinq études étaient symétriques par rapport à la ligne de référence ( $p=0,25$ ) (Figure 16).



Figure 16 : Test d'asymétrie de Deek (Funnel Plot) des études incluses dans la méta-analyse évaluant la performance diagnostique de la palpation ganglionnaire. Il n'y avait pas de biais de publication ( $p=0,25$ ).



ESS : Taille de la population (Effectif Sample Size)

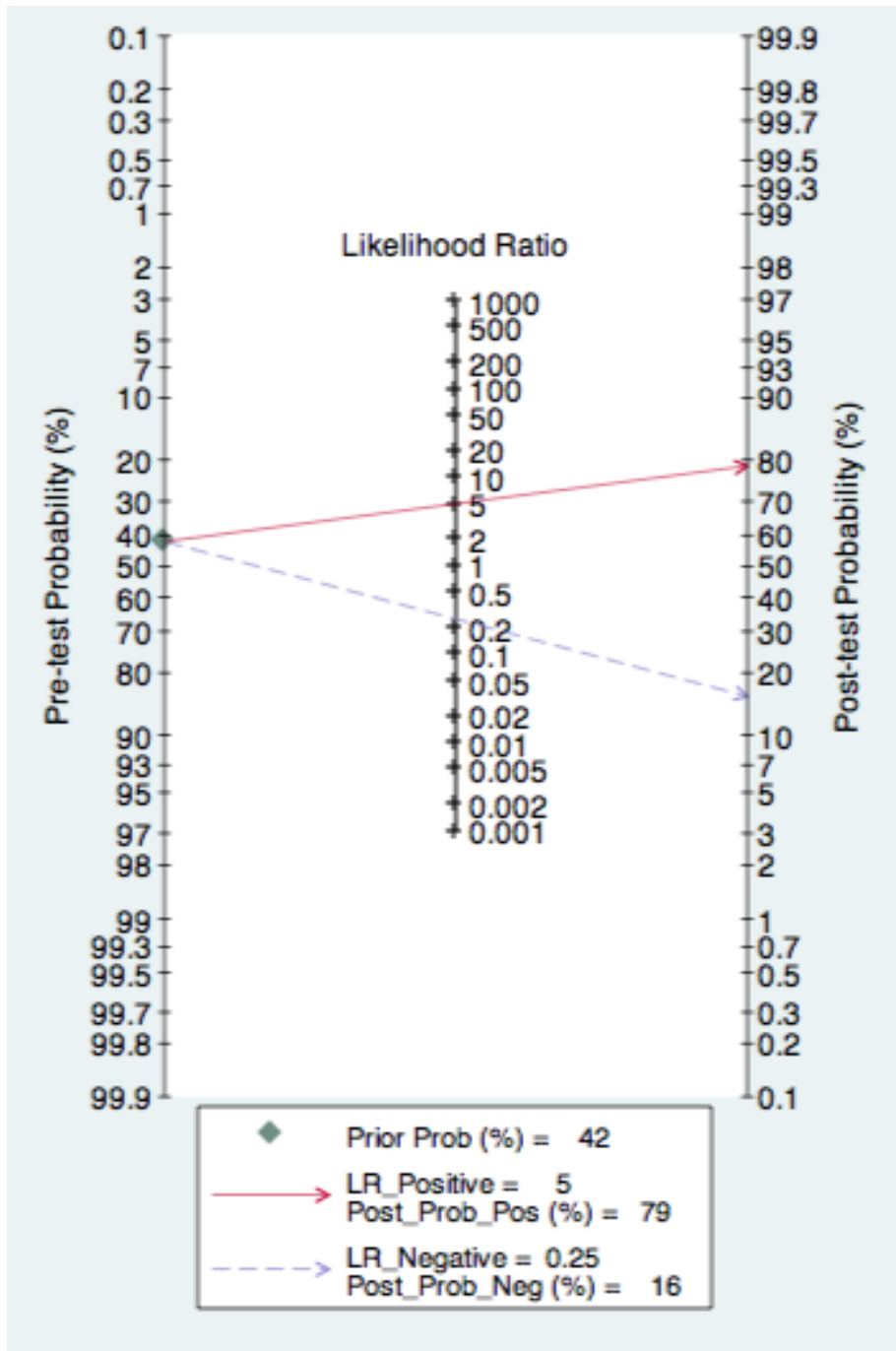
- Utilité clinique : Nomogramme de Fagan

La probabilité pré-test de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques dans les cinq études incluses dans la méta-analyse évaluant la performance diagnostique de la palpation ganglionnaire était de 42%.

Une palpation ganglionnaire peropératoire retrouvant une suspicion de

métastases ganglionnaires (test positif, RVP=5,11) augmentait la probabilité post-test à 79% ; une palpation ganglionnaire peropératoire ne retrouvant pas de suspicion de métastase ganglionnaire (test négatif, RVN=0,25) diminuait la probabilité post-test à 16% (Figure 17).

Figure 17 : Nomogramme de Fagan de la palpation ganglionnaire peropératoire pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques. *La probabilité pré-test de métastases ganglionnaires était de 42%. Une palpation ganglionnaire peropératoire retrouvant une suspicion de métastases ganglionnaires (test positif) augmentait la probabilité post-test de métastases ganglionnaires à 79% ; une palpation ganglionnaire peropératoire ne retrouvant pas de suspicion de métastases ganglionnaires (test négatif) diminuait la probabilité post-test de métastases ganglionnaires à 16%.*

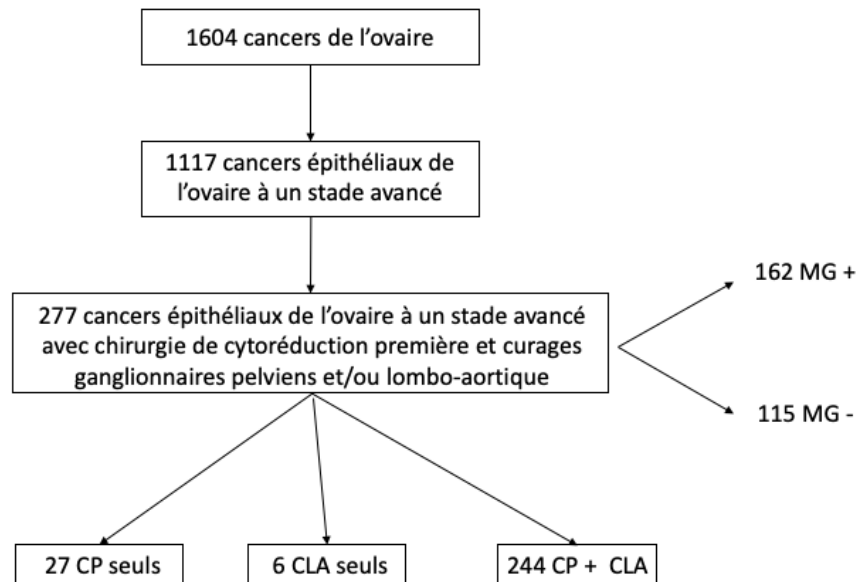


LR: Rapport de Vraisemblance (Likelihood Ratio); Prior Prob: Probabilité Pré-Test; Post Prob: Probabilité Post-Test

### **3.3. Modèle de prédiction de métastases ganglionnaires, groupes à risque et règles de décision clinique**

#### ***3.3.1. Population***

Le diagramme de flux de la population est représenté Figure 18. Mille-six-cent quatre patientes étaient enregistrées dans la base de données rétrospective et multicentrique « ovaire » du groupe FRANCOGYN. Mille-cent-dix-sept patientes présentaient un CEOA. Trois-cent-quatre-vingt-seize patientes avaient bénéficié d'une chirurgie de cytoréduction tumorale première, 297 patientes avec des curages ganglionnaires pelviens et/ou lombo-aortiques et 277 patientes avec exérèse de 10 ganglions ou plus. Parmi ces 277 patientes incluses dans notre étude, il y avait 115 patientes sans métastase ganglionnaire et 162 patientes avec métastases ganglionnaires ; il y avait 27 patientes avec curages ganglionnaires pelviens seuls, 6 patientes avec curages ganglionnaires lombo-aortiques seuls et 244 patientes avec curages ganglionnaires pelviens et curages lombo-aortiques.



**Figure 18** : Diagramme de flux des patientes incluses dans l'étude.

MG : Métastase Ganglionnaire ; MG + : Présence de Métastases Ganglionnaires ; MG - : Absence de Métastase Ganglionnaire ; CP : Curage Ganglionnaire Pelvien ; CLA : Curage Ganglionnaire Lombo-aortique

Les caractéristiques cliniques, histologiques, biologiques et chirurgicales de la population sont présentées Tableau 8.

Pour les caractéristiques cliniques, l'âge moyen était de 57,4 ans (+/- 11,3) ; 58,0 ans (+/- 10,9) dans le groupe sans métastase ganglionnaire et 56,9 ans (+/- 11,6) dans le groupe avec métastases ganglionnaires (pas de différence significative). L'IMC moyen était de 24,5 (+/- 5,8) ; 23,8 (+/- 4,3) dans le groupe sans métastase ganglionnaire et 25,0 (+/- 5,8) dans le groupe avec métastases ganglionnaires (pas de

différence significative). Une mutation BRCA était retrouvée chez 33/277 patientes ; 11/115 dans le groupe sans métastase ganglionnaire et 22/162 dans le groupe avec métastases ganglionnaires (pas de différence significative).

Pour les caractéristiques histologiques, 214/277 patientes avaient un carcinome séreux ; 86/115 dans le groupe sans métastase ganglionnaire et 128/162 dans le groupe avec métastases ganglionnaires (pas de différence significative). Un stade FIGO 2B-2C était retrouvé chez 21/277 patientes ; 20/115 dans le groupe sans métastase ganglionnaire et 1/162 dans le groupe avec métastases ganglionnaires. Un stade FIGO 3A-3B-3C était retrouvé chez 228/277 patientes ; 81/155 dans le groupe sans métastase ganglionnaire et 147/162 dans le groupe avec métastases ganglionnaires. Un stade FIGO 4A-4B était retrouvé chez 28/277 patientes ; 14/115 dans le groupe sans métastase ganglionnaire et 14/162 dans le groupe avec métastases ganglionnaires ( $p < 0,001$ ).

Pour les caractéristiques biologiques, le CA 125 initial était de 957,6 (+/- 1677,3) ; 597,9 (+/- 926,5) dans le groupe sans métastase ganglionnaire et 1178,5 (+/- 1974,6) dans le groupe avec métastases ganglionnaires ( $p < 0,001$ ).

Pour les caractéristiques chirurgicales, le PCI initial était de 7,9 (+/- 9,4) ; 4,1 (+/- 5,2) dans le groupe sans métastase ganglionnaire et 10,6 (+/- 10,7) dans le groupe avec métastases ganglionnaires ( $p < 0,001$ ). Une chirurgie de cytoréduction tumorale complète avait été réalisée chez 252/277 patientes ; 106/115 dans le groupe sans métastase ganglionnaire et 146/162 dans le groupe avec métastases ganglionnaires (pas de différence significative). Une résection digestive avait été

réalisée chez 118/277 patientes ; 32/115 dans le groupe sans métastase ganglionnaire et 86/162 dans le groupe avec métastases ganglionnaires ( $p < 0,001$ ). Les pertes sanguines moyennes étaient de 931,3 ml (+/- 931,3) ; 842,4 ml (+/- 803,1) dans le groupe sans métastase ganglionnaire et 994,1 ml (+/- 772,9) dans le groupe avec métastases ganglionnaires (pas de différence significative). Le temps opératoire moyen était de 381,5 minutes (+/- 145,2) ; 331,6 minutes (+/- 102,6) dans le groupe sans métastase ganglionnaire et 414,5 minutes (+/- 160,1) dans le groupe avec métastases ganglionnaires ( $p = 0,01$ ).

**Tableau 8 :** Caractéristiques cliniques, histologiques, biologiques et chirurgicales de la population.

<b>Variables</b>	<b>Population N=277 moyenne +/- DS ou n (%)</b>	<b>MG- n=115 moyenne +/- DS ou n (%)</b>	<b>MG+ n=162 moyenne +/- DS* ou n (%)**</b>
<b>CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES</b>			
Âge (années)	57,4 +/- 11,3	58,0 +/- 10,9	56,9 +/- 11,6
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,5 +/- 5,8	23,8 +/- 4,3	25,0 +/- 5,8
Gestité	1,9 +/- 1,4	2,1 +/- 1,5	1,8 +/- 1,4
Parité	1,7 +/- 1,4	1,8 +/- 1,4	1,7 +/- 1,4
Ménopause			
- Non	64 (24,9)	29 (26,6)	35 (23,7)
- Oui	193 (75,1)	80 (73,4)	113 (76,3)
Mutation			
- Non	39 (45,2)	20 (64,5)	19 (46,3)
- BRCA1	22 (30,6)	7 (22,6)	15 (36,6)
- BRCA2	9 (12,5)	4 (12,9)	5 (12,2)
- Autres	2 (2,8)	0 (0,0)	2 (4,9)
Score ASA			
- 0	2 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,8)
- 1	121 (63,0)	53 (66,3)	68 (60,7)
- 2	54 (28,1)	22 (27,5)	32 (28,6)
- 3	15 (7,8)	5 (6,3)	10 (3,9)

Antécédents de chirurgie abdominale			
- Non	41 (35,3)	19 (40,4)	22 (31,9)
- Oui	75 (64,7)	28 (59,6)	47 (68,1)
<b>CARACTÉRISTIQUES HISTOLOGIQUES</b>			
Stade FIGO			
- 2B-2C	21 (7,6)	20 (17,4)	1 (0,6)
- 3A-3B-3C	228 (82,3)	81 (70,4)	147 (90,7)
- 4A-4B	28 (10,1)	14 (12,2)	14 (8,6)
Type histologique			
- Séreux	214 (77,3)	86 (74,8)	128 (79,0)
- Endométriöide	37 (13,4)	18 (15,7)	19 (11,7)
- Mucineux	7 (2,5)	4 (3,5)	3 (1,9)
- Cellules claires	15 (5,4)	4 (3,5)	11 (6,8)
- Cellules transitionnelles	4 (1,4)	3 (2,6)	1 (0,6)
<b>CARACTÉRISTIQUES BIOLOGIQUES</b>			
CA125 initial (IU/L)	957,6 +/- 1677,3	597,9 +/- 926,5	1178,5 +/- 1974,6
<b>CARACTÉRISTIQUES CHIRURGICALES</b>			
PCI initial	7,9 +/- 9,4	4,1 +/- 5,2	10.6 +/- 10,7
Tumeur résiduelle			
- Pas de résidu tumoral, CC-0	252 (92,3)	106 (93,8)	146 (91,8)
- Résidu tumoral ≤ 2.5 cm	12 (4,4)	3 (2,7)	9 (5,7)
- Résidu tumoral > 2.5 cm	8 (2,9)	4 (3,5)	4 (2,5)
Résection digestive			
- Non	159 (57,4)	83 (72,2)	76 (46,9)
- Oui, sans iléo ou colostomie	96 (34,7)	27 (23,5)	69 (42,6)
- Oui, avec iléo ou colostomie	22 (7,9)	5 (4,4)	17 (10,5)
Pertes sanguines (ml)	931,3 +/- 783,4	842,4 +/- 803,1	994,1 +/- 772,9
Transfusion			
- Non	37 (41,6)	20 (50,0)	17 (34,7)
- Oui	52 (58,4)	20 (50,0)	32 (65,3)
Temps opératoire (minutes)	381,5 +/- 145,2	331,6 +/- 102,6	414,5 +/- 160,1

\* Test de Student

\*\* Test du Chi<sup>2</sup>

MG : Métastase Ganglionnaire ; MG + : Présence de Métastases Ganglionnaires ; MG - : Absence de Métastase Ganglionnaire ; DS : Dérivation Standard ; IMC : Index de Masse Corporelle ; BRCA: Breast Cancer Gene; ASA : American Society of Anaesthesiologists ; FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie-Obstétrique ; PCI : Peritoneal Cancer Index



### **3.3.2. Modèle de prédiction par régression logistique**

Les résultats de l'analyse univariée sont décrits Tableau 9. Les variables quantitatives âge, CA125 et PCI ont été transformées en variables qualitatives dichotomiques à l'aide de leur meilleur point de coupe trouvé grâce à l'AUC de la courbe ROC. Certaines variables qualitatives ont été réunies en une seule variable afin de maximiser leur performance prédictive et de classer le plus grand nombre de patientes. Ainsi, les variables TDM et TEP-TDM ont été réunies en une seule variable TDM et/ou TEP-TDM ; les variables suspicion de métastases ganglionnaires pelviennes et suspicion de métastases ganglionnaires lombo-aortiques ont été réunies en une seule variable suspicion de métastases ganglionnaires pelviennes et/ou lombo-aortiques ; les variables  $PCI \geq 10$  et carcinose diaphragmatique ont été réunies en une seule variable  $PCI \geq 10$  et/ou carcinose diaphragmatique. Les variables de l'analyse univariée retrouvant une valeur de  $p < 0,20$  et donc incluses dans l'analyse multivariée étaient :

- Variables cliniques : mutation BRCA ( $p=0,13$ ) ;
- Variables radiologiques : suspicion d'atteinte du grêle au TDM ( $p=0,10$ ), suspicion d'atteinte du colon au TDM ( $p=0,13$ ), suspicion de métastases ganglionnaires pelviennes et/ou lombo-aortiques au TDM ( $p < 0,001$ ), suspicion d'atteinte ovarienne bilatérale à la TEP-TDM ( $p=0,20$ ), suspicion d'atteinte épiploïque à la TEP-TDM ( $p=0,10$ ), suspicion d'atteinte du grêle à la TEP-TDM ( $p=0,20$ ), suspicion de métastases ganglionnaires pelviennes et/ou lombo-aortiques à la TEP-TDM ( $p=0,03$ ), suspicion d'atteinte ovarienne bilatérale au

TDM et/ou TEP-TDM ( $p=0,14$ ), suspicion d'atteinte du colon au TDM et/ou TEP-TDM ( $p=0,16$ ), suspicion de métastases ganglionnaires pelviennes et/ou lombo-aortiques au TDM et/ou TEP-TDM ( $p<0,001$ ) ;

- Variables biologiques : CA125 initial  $\geq 500$  ( $p<0,001$ ) ;
- Variables chirurgicales : gâteau épiploïque ( $p<0,001$ ), infiltration du grêle ou du colon ( $p<0,001$ ), PCI initial  $\geq 10$  et/ou carcinose diaphragmatique ( $p=0,01$ ).

Tableau 9 : Analyse univariée.

Variables	Total, n/N	MG +, n/N	MG -, n/N	Se (%)	Sp (%)	RVP	RVN	p*
<b>CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES</b>								
Âge ≥ 50 ans	211/277	120/277	91/277	74,1	20,9	0,94	1,24	0,33
Ménopause	193/257	113/257	80/257	76,4	26,6	1,04	0,89	0,59
Mutation BRCA	33/72	22/72	11/72	53,7	64,5	1,51	0,72	<b>0,13</b>
<b>CARACTÉRISTIQUES HISTOLOGIQUES</b>								
Type histologique séreux	214/277	128/277	86/277	79,0	25,2	1,06	0,83	0,41
<b>CARACTÉRISTIQUES RADIOLOGIQUES : TDM</b>								
Ovaire unilatéral	120/186	68/186	52/186	61,3	30,7	0,88	1,26	0,26
Ovaire bilatéral	62/133	42/133	20/133	50,6	60,0	1,27	0,82	0,24
Carcinose diaphragmatique	20/172	12/172	8/172	12,0	88,9	1,08	0,99	0,85
Gâteau épiploïque	42/173	26/173	16/173	25,5	77,5	1,13	0,96	0,66
Intestin grêle	4/142	4/142	0/142	4,7	100,0	-	0,95	<b>0,10</b>
Côlon	26/173	19/173	7/173	18,4	90,0	1,84	0,91	<b>0,13</b>
Métastase hépatique	7/171	3/171	4/171	3,0	94,4	0,53	1,03	0,39
Ascite	85/158	51/158	34/158	52,6	44,3	0,94	1,07	0,70
MG pelviennes	51/175	39/175	12/175	37,1	82,9	2,17	0,76	<b>0,01</b>
MG lombo-aortiques	41/141	31/141	10/141	35,6	81,5	1,92	0,9	<b>0,03</b>
MG pelviennes et/ou lombo-aortiques	61/175	48/175	13/175	45,7	81,4	2,46	0,67	<b>0,00</b>
MG sus-diaphragmatique	11/126	8/126	3/126	9,9	93,3	1,48	0,97	0,54

Épanchement pleural	14/178	9/178	5/178	8,4	93,0	1,19	0,99	0,74
<b>CARACTÉRISTIQUES RADIOLOGIQUES : TEP-TDM</b>								
Ovaire unilatéral	21/30	12/30	9/30	66,7	25,0	0,89	1,33	0,63
Ovaire bilatéral	9/30	7/30	2/30	38,9	83,3	2,33	0,73	<b>0,20</b>
Carcinose diaphragmatique	4/31	3/31	1/31	15,8	91,7	1,89	0,92	0,55
Gâteau épiploïque	4/32	4/32	0/32	20,0	100,0	-	0,80	<b>0,10</b>
Intestin grêle	1/32	0/32	1/32	0,0	91,7	0,00	1,09	<b>0,20</b>
Côlon	5/32	3/32	2/32	15,0	83,3	0,90	1,02	0,90
Métastase hépatique	1/32	1/32	0/32	5,0	100,0	-	0,95	0,44
Ascite	2/32	1/32	1/32	5,0	91,7	0,60	1,04	0,71
MG pelviennes	8/32	8/32	0/32	40,0	100,0	-	0,60	<b>0,01</b>
MG lombo-aortiques	10/33	8/33	2/33	38,1	83,3	2,29	0,74	<b>0,20</b>
MG pelviennes et/ou lombo-aortiques	14/33	12/33	2/33	57,1	83,3	3,43	0,51	<b>0,03</b>
MG sus-diaphragmatique	4/33	3/33	1/33	14,3	91,7	1,71	0,94	0,62
Épanchement pleural	1//33	1/33	0/33	4,8	100,0	-	0,95	0,45
<b>CARACTÉRISTIQUES RADIOLOGIQUES : TDM et/ou TEP-TDM</b>								
Ovaire unilatéral	126/192	72/192	54/192	62,6	29,9	0,89	1,25	0,28
Ovaire bilatéral	66/146	45/146	21/146	50,0	62,5	1,33	0,80	<b>0,14</b>
Carcinose diaphragmatique	21/172	13/172	8/172	13,0	88,9	1,17	0,98	0,71
Gâteau épiploïque	45/177	29/177	16/177	27,9	78,1	1,27	0,92	0,37
Intestin grêle	5/155	4/155	1/155	4,3	98,4	2,67	0,97	0,36
Côlon	31/179	22/179	9/179	20,6	87,5	1,64	0,91	<b>0,16</b>

Métastase hépatique	8/177	4/177	4/177	3,9	94,5	0,70	1,02	0,61
Ascite	85/171	51/171	34/171	49,0	49,3	0,97	1,03	0,83
MG pelviennes	56/182	44/182	12/182	40,4	83,6	2,46	0,71	<b>0,001</b>
MG lombo-aortiques	50/155	38/155	12/155	40,4	80,3	2,05	0,74	<b>0,01</b>
MG pelviennes et/ou lombo-aortiques	70/182	56/182	14/182	51,4	80,8	2,68	0,60	<b>0,00</b>
MG sus-diaphragmatique	14/140	10/140	4/140	11,4	92,3	1,48	0,96	0,49
Épanchement pleural	14/184	9/184	5/184	8,1	93,2	1,18	0,99	0,75
<b>CARACTÉRISTIQUES BIOLOGIQUES</b>								
CA125 initial ≥ 500	105/247	77/247	28/247	50,3	70,2	1,9	0,71	<b>0,00</b>
<b>CARACTÉRISTIQUES CHIRURGICALES</b>								
PCI initial ≥ 10	24/77	20/77	4/77	44,4	87,5	3,56	0,64	<b>0,00</b>
Ascite	90/161	58/161	32/161	59,8	50,0	1,20	0,80	0,22
Gâteau épiploïque	63/150	48/150	15/150	51,6	73,7	1,96	0,66	<b>0,00</b>
Carcinose	84/152	59/152	25/152	62,1	56,1	1,42	0,68	<b>0,03</b>
Carcinose diaphragmatique	55/150	40/150	15/150	43,0	73,7	1,63	0,77	<b>0,04</b>
Infiltration gastrique	6/146	4/146	2/146	4,4	96,4	1,24	0,99	0,80
Infiltration mésentérique	11/146	6/146	5/146	6,6	90,9	0,73	1,03	0,58
Infiltration grêle et/ou côlon	65/153	49/153	16/153	51,6	72,4	1,87	0,67	<b>0,00</b>
Métastase hépatique	10/150	7/150	3/150	7,6	94,8	1,47	0,97	0,56
PCI initial ≥ 10 et/ou carcinose diaphragmatique	66/166	49/166	17/166	48,0	73,4	1,81	0,71	<b>0,01</b>

\* : test du Chi<sup>2</sup>

MG : Métastase Ganglionnaire ; MG + : Présence de Métastases Ganglionnaires ; MG - : Absence de Métastase Ganglionnaire ; DOR : Diagnostic Odds Ratio ; IC95% : Intervalle de Confiance à 95% ; Se : Sensibilité ; Sp : Spécificité ; RVN : Rapport de Vraisemblance Négatif ; RVP : Rapport de Vraisemblance Positif ; TDM : Tomodensitométrie ; TEP-TDM : Tomodensitométrie par Émission de Position ; PCI : Peritoneal Cancer Index ; BRCA : Breast Cancer Gene

La régression logistique, pas à pas descendante, a retrouvé trois variables indépendamment et significativement associées à la prédiction de métastases ganglionnaires pelviennes et/ou lombo-aortiques (Tableau 10) :

- (1) Suspicion de métastases ganglionnaires pelviennes et/ou lombo-aortiques au TDM et/ou TEP-TDM : aDOR=5,02 (IC95% 2,42-10,44) ;
- (2) PCI initial  $\geq 10$  et/ou carcinose diaphragmatique : aDOR=2,34 (IC95% 1,13-4,83) ;
- (3) CA125 initial  $\geq 500$  : aDOR=2,03 (IC95% 1,14-3,61).

L'AUC de la courbe ROC du modèle de prédiction était de 0,74 (IC95% 0,68-0,80).

L'AUC de la courbe ROC du modèle de prédiction après validation interne croisée par « leave one out » était de 0,72 (Figure 19).

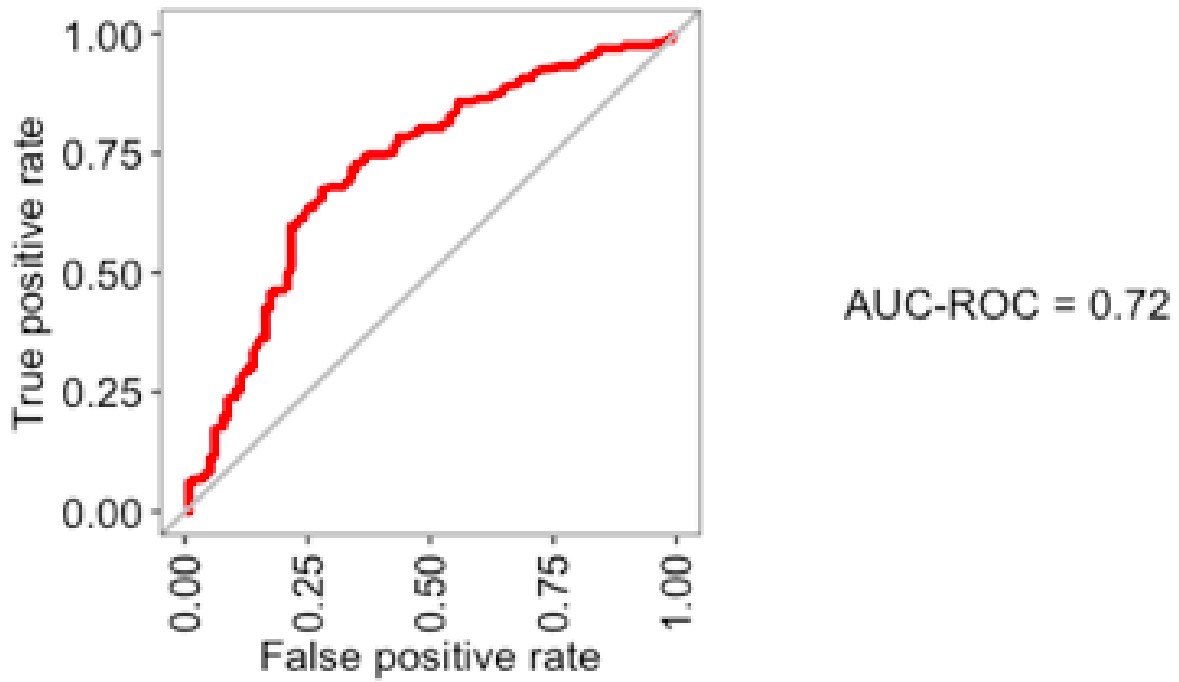
La courbe de calibration du modèle de prédiction est présentée Figure 20. Il n'y avait pas de différence significative entre les probabilités calculées et les probabilités observées de métastases ganglionnaires ( $p=0,09$ ).

Tableau 10 : Modèle de prédiction de métastases ganglionnaires pelviennes et/ou lombo-aortiques.

Variables	aDOR	IC95%
<b>Suspicion de métastases ganglionnaires pelviennes et/ou lombo-aortiques au TDM et/ou TEP-TDM</b>		
Non	1	
<b>Oui</b>	<b>5,02</b>	2,42-10,44
<b>PCI initial <math>\geq 10</math> et/ou carcinose diaphragmatique</b>		
Non	1	
<b>Oui</b>	<b>2,34</b>	1,13-4,83
<b>CA125 initial <math>\geq 500</math></b>		
Non	1	
<b>Oui</b>	<b>2,03</b>	1,14-3,61

MG : Métastase Ganglionnaires ; TDM : Tomodensitométrie ; TEP-TDM : Tomodensitométrie par Émission de Positons ; PCI : Peritoneal Cancer Index ; aDOR : adjusted Diagnostic Odds Ratio ; IC95% : Intervalle de Confiance à 95%

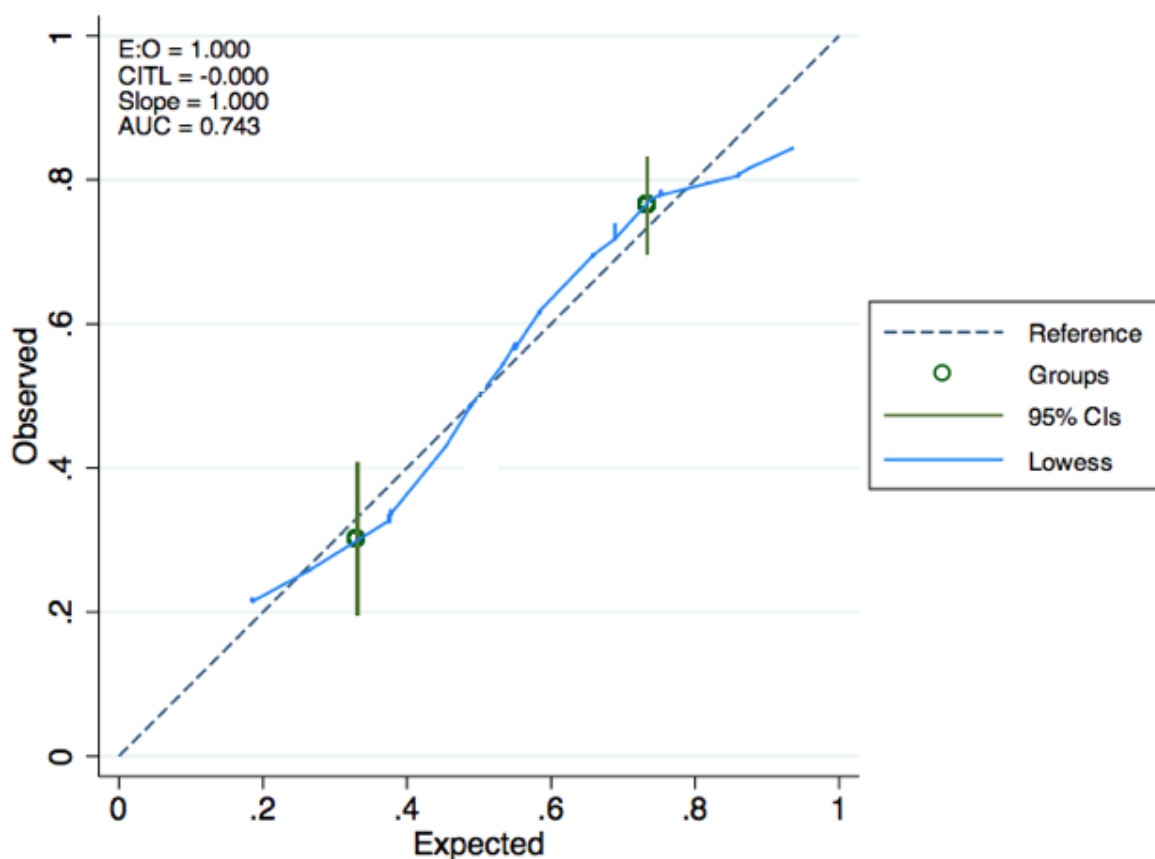
Figure 19 : Courbe ROC du modèle de prédiction de métastases ganglionnaires après validation interne croisée par « leave one out ». L'AUC était de 0,72.



AUC : Aire sous la Courbe (Area Under the Curve)



Figure 20 : Courbe de calibration du modèle de prédiction de métastases ganglionnaires. L'axe des abscisses représente la probabilité calculée de métastases ganglionnaires et l'axe des ordonnées représente la probabilité observée de métastases ganglionnaires. La prédiction parfaite correspondrait à la ligne en pointillé. La ligne bleue indique la performance prédictive du modèle de régression logistique. Les cercles correspondent aux probabilités calculées des groupes à bas et haut risque de métastases ganglionnaires avec leur IC95 %. Il n'y avait pas de différence significative entre les probabilités calculées et les probabilités observées de métastases ganglionnaires ( $p=0,09$ ).



### 3.3.3. Groupes à risque

Nous avons créé des groupes à risque de métastases ganglionnaires pelviennes et/ou lombo-aortiques basés sur l'équation du modèle de prédiction :

$$Pr = \frac{1}{1 + e^{-(-0.51 - 1.61 \times (1) - 0.85 \times (2) - 0.71 \times (3))}}$$

Le groupe à bas risque a été défini par une valeur de l'équation du modèle de prédiction < 0,38. Pour ce point de coupe, la Se était de 0,92, le RVN était de 0,24 et la probabilité observée de métastases ganglionnaires était de 25%.

Le groupe à haut risque a été défini par une valeur de l'équation du modèle de prédiction  $\geq$  0,74. Pour ce point de coupe, la Sp était de 0,83, le RVP était de 2,73 la probabilité observée de métastases ganglionnaires était de 79,3%.

### ***3.3.4. Règles de décision clinique et ShinyLNP***

Le modèle de prédiction pourrait aider la décision du chirurgien avec des règles de décision clinique simple : « curages ganglionnaires » pour une patiente dans le groupe à haut risque et « absence de curage ganglionnaire » pour une patiente dans le groupe à bas risque. Ces règles de décision clinique, fonction du groupe à risque, sont énoncées ici :

- Si l'imagerie préopératoire, TDM et/ou TEP TDM, retrouve une suspicion de métastases ganglionnaires pelviennes et/ou lombo-aortiques, la patiente est classée dans le groupe à haut risque et devrait bénéficier de curages ganglionnaires ;
- Si l'imagerie préopératoire, TDM et/ou TEP TDM, ne retrouve pas de suspicion de métastases ganglionnaires pelviennes et/ou lombo-aortiques, il existe trois cas :
  - o PCI < 10 et CA 125 < 500 : la patiente est classée dans le groupe à bas risque et ne devrait pas bénéficier de curages ganglionnaires ;
  - o PCI  $\geq$  10 et CA 125  $\geq$  500 : la patiente est classée dans le groupe à haut risque et devrait bénéficier de curages ganglionnaires ;

- $PCI \geq 10$  et  $CA125 < 500$  ou  $PCI < 10$  et  $CA 125 \geq 500$  : la patiente n'est pas classée par le modèle de prédiction.

Nous avons développé une application interactive, simple d'utilisation, gratuite et en ligne à l'adresse : [https://thomas-gaillard.shinyapps.io/Mimoun\\_node/](https://thomas-gaillard.shinyapps.io/Mimoun_node/). Celle-ci détermine pour une patiente donnée, présentant un CEOA avec chirurgie de cytoréduction tumorale première, sa probabilité individuelle de métastases ganglionnaires pelviennes et/ou lombo-aortiques et son groupe à risque. Une capture d'écran de cette application est disponible Figure 21.

Figure 21 : Application interactive en ligne ShinyLNM.

## Prediction of lymph nodal metastasis in ovarian cancer

The screenshot shows a web application interface with the following elements:

- Suspect node - PET-CT**: A dropdown menu with the value "No" selected.
- CA125**: A dropdown menu with the value "> 500" selected.
- PCI / Diaphragmatic carcinosis**: A dropdown menu with the value "PCI > 10 or diaphragmatic carcinosis" selected.
- Buttons**: "Predict" (highlighted with a blue border) and "Clear".
- Results**:
  - Probability of lymph nodal metastasis :** A grey box displaying "74%".
  - Risk's group :** "High risk : Probability  $\geq 74\%$ " and "Low risk : Probability  $\leq 37.5\%$ ".

## 4. DISCUSSION

### 4.1. Résumé des principaux résultats

La prise en charge thérapeutique des CEOA concernant les curages ganglionnaires pelviens et lombo-aortiques a évolué ces dernières années, l'étude LION ayant restreint leurs indications, lors d'une chirurgie de cytoréduction tumorale première, aux patientes présentant une suspicion de métastases ganglionnaires à l'évaluation ganglionnaire préopératoire et peropératoire. La problématique du tri des patientes en « suspicion de métastases ganglionnaires » ou « absence de suspicion de métastase ganglionnaire » est donc devenue un enjeu majeur chez celles-ci car dictant la conduite à tenir thérapeutique « curages ganglionnaires » ou « absence de curage ganglionnaire » avec une implication en termes de survie et de morbi-mortalité.

Ainsi, les différents outils et leur performance pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques, chez les patientes présentant un CEOA avec chirurgie de cytoréduction tumorale première, ont fait l'objet des trois travaux de cette thèse : les deux outils déjà existants, que sont l'imagerie préopératoire et la palpation ganglionnaire peropératoire, et notre nouvel outil de prédiction.

Tout d'abord, nous avons réalisé une méta-analyse évaluant la performance diagnostique de l'imagerie préopératoire, TDM et TEP-TDM, pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques. Celle-ci a inclus, pour le TDM préopératoire, 4 études soit un total de 106 patientes, et, pour la TEP-TDM préopératoire, 4 études soit un total de 138 patientes. Puis, nous avons réalisé une méta-analyse évaluant la performance diagnostique de la palpation ganglionnaire peropératoire pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques ; celle-ci a inclus 5

études soit un total de 723 patientes. Enfin, nous avons réalisé un modèle de prédiction avec groupes à risque de métastases ganglionnaires pelviennes et/ou lombo-aortiques et règles de décision clinique simples ; celui-ci a été construit à partir de 277 patientes de la base de données FRANCOGYN « ovaire » dont 115 patientes sans métastase ganglionnaire et 162 patientes avec métastases ganglionnaires. La Se, capacité à classer correctement les patientes en « absence de suspicion de métastase ganglionnaire », était de : 0,47 (IC95% 0,20-0,76) pour le TDM préopératoire, 0,81 (IC95% 0,61-0,92) pour la TEP-TDM préopératoire, 0,79 (IC95% 0,67-0,87) pour la palpation ganglionnaire peropératoire et 0,92 pour le groupe à bas risque de métastases ganglionnaires. La Sp, capacité à classer correctement les patientes en « suspicion de métastases ganglionnaires », était de : 0,99 (IC95% 0,75-1,00) pour le TDM préopératoire, 0,96 (IC95% 0,91-0,99) pour la TEP-TDM préopératoire, 0,85 (IC95% 0,67-0,94) pour la palpation ganglionnaire peropératoire et 0,83 pour le groupe à haut risque de métastases ganglionnaires. L'AUC de la courbe ROC, capacité globale à classer correctement les patientes, était de : 0,91 (IC95% 0,88-0,93) pour le TDM préopératoire, 0,97 (IC95% 0,95-0,98) pour la TEP-TDM préopératoire, 0,86 (IC95% 0,83-0,89) pour la palpation ganglionnaire peropératoire et 0,72 pour le modèle de prédiction de métastases ganglionnaires.

## 4.2. Limites

### 4.2.1. Les méta-analyses

Les deux méta-analyses présentaient quelques limites.

Tout d'abord, en raison du peu de données disponibles dans la littérature, seulement cinq études et de faible effectif ont été incluses dans chacune d'elle. Aucune parmi ces études n'était des essais randomisés.

Ensuite, en accord avec nos critères d'éligibilité, certaines études incluses concernaient des CEO de stade avancé mais aussi des CEO de stade précoce : trois études sur les cinq incluses dans la méta-analyse évaluant la performance diagnostique du TDM et de la TEP-TDM (83,86,87) et une étude sur les cinq incluses dans la méta-analyse évaluant la performance diagnostique de la palpation ganglionnaire (30). Cependant nous pensons que cela n'a pas eu d'impact sur les résultats de chacune des méta-analyses puisque le diagnostic positif de suspicion de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques à l'imagerie préopératoire et à la palpation ganglionnaire peropératoire ainsi que la référence diagnostique histologique étaient identiques quel que soit le stade FIGO.

Après, l'évaluation de la qualité des études incluses par l'échelle QUADA-2 retrouvait un risque élevé de biais pour une étude sur les cinq incluses dans la méta-analyse évaluant la performance diagnostique du TDM et de la TEP-TDM (83) et pour trois études sur les cinq incluses dans la méta-analyse évaluant la performance diagnostique de la palpation ganglionnaire (105,107,108). En effet, ces études ne respectaient pas strictement les critères d'éligibilité de chacune des méta-analyses pour le domaine « sélection des patientes ». Dans la première méta-analyse, l'étude de Yoshida n'avait pas inclus des cancers de l'ovaire de type histologique épithélial exclusivement (83) ;

cependant, le risque de biais a été considéré comme négligeable, car seulement une patiente sur les quinze incluses dans l'étude présentait un tératome immature. Dans la seconde méta-analyse, les études d'Arango, Eltabbakh et Khunnarong n'avaient pas inclus des cancers de l'ovaire exclusivement mais également d'autres cancers gynécologiques pelviens (cancers de l'endomètre, du col de l'utérus, du vagin et de la vulve) (105,107,108). Cependant, la méta-régression univariée, réalisée dans cette méta-analyse afin de rechercher les sources potentielles d'hétérogénéité entre les études incluses, offre des résultats intéressants pour la population d'étude de cette thèse. En effet, les études ayant inclus des cancers de l'ovaire exclusivement avaient une Sp plus élevée que les études ayant inclus tous les cancers gynécologiques pelviens, mais aussi une Sp plus élevée que la Sp poolée retrouvée dans la méta-analyse (respectivement, 0,92 (IC95% 0,85-0,98) et 0,85 (IC95% 0,67-0,94)).

Enfin, nous n'avons pas pu réaliser de méta-analyse évaluant la performance diagnostique des autres examens d'imagerie préopératoires existants pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques chez les patientes présentant un CEOA avec chirurgie de cytoréduction tumorale première par manque de données dans la littérature. Pour l'IRM une seule étude a été retrouvée ; dans celle-ci, la Se et la Sp pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques, chez les patientes présentant un CEOA avec chirurgie de cytoréduction tumorale première, étaient respectivement de 0,63 et 0,87 (111). Pour la TEP-TDM avec un autre traceur que le 18-FDG, aucune étude n'a été retrouvée.

### **4.2.2. Modèle de prédiction**

Notre modèle de prédiction présentait des limites.

Premièrement, le modèle a été construit à l'aide d'une cohorte rétrospective avec donc un biais de collection des données potentiel. De plus, cette cohorte rétrospective comportait des données manquantes à un taux variable. Concernant les variables de notre modèle de prédiction, pour le TDM préopératoire, la variable était renseignée pour 186/277 patientes et pour la TEP-TDM préopératoire, la variable était renseignée pour 33/277 patientes. Une des explications possibles à cette différence réside dans le fait que l'imagerie préopératoire recommandée actuellement dans le bilan d'extension du CEOA est le TDM thoraco-abdomino-pelvien, la TEP-TDM restant une option (4,14). Pour le CA125 initial, la variable était renseignée pour 247/277 patientes et pour le PCI initial et/ou carcinose diaphragmatique, la variable était renseignée pour 166/277 patientes. À partir de la base de données rétrospective dont nous disposons, nous n'avons pas pu établir si les données étaient manquantes par défaut de remplissage de celle-ci ou bien par défaut du bilan d'évaluation pré et peropératoire initial de la maladie. Les données manquantes n'ont pas été analysées dans l'analyse univariée et ont été considérées comme une troisième catégorie à part entière dans l'analyse multivariée.

Deuxièmement, ce modèle de prédiction n'a pas eu de validation externe sur une population indépendante. Néanmoins, la validation interne croisée par « leave one out », réalisée pour vérifier l'absence d'un éventuel surajustement du modèle, pourrait avoir améliorée la reproductibilité des résultats.

Troisièmement, la population de notre modèle de prédiction n'avait pas inclus, comme dans l'essai LION uniquement des patientes avec chirurgie de cytoréduction



tumorale complète. En effet, 252/277 patientes avaient bien eu une chirurgie CC-0 ; mais 12/277 patientes présentaient un résidu tumoral  $\leq 2,5$  cm et 8/277 patientes présentaient un résidu tumoral  $> 2,5$  cm. Cependant nous pensons que cela n'a pas eu d'impact sur les résultats car les variables sélectionnées pour la prédiction de métastases ganglionnaires pelviennes et/ou lombo-aortiques étaient uniquement des variables préopératoires et peropératoires initiales. De plus, nous n'avions inclus que les patientes ayant bénéficié de « vrais » curages ganglionnaires pelviens et/ou lombo-aortiques avec exérèse de 10 ganglions ou plus ; ainsi, toutes les patientes ayant eu un simple prélèvement ganglionnaire de type adénectomie ont été exclues permettant d'éviter un biais de sélection.

Quatrièmement, toutes les patientes présentant un CEOA avec chirurgie de cytoréduction tumorale première ne peuvent pas être classées par notre modèle de prédiction de métastases ganglionnaires pelviennes et/ou lombo-aortiques. En effet, une patiente présentant une valeur de l'équation du modèle de prédiction inférieure à 0,38 est classée dans le groupe à bas risque, une patiente présentant une valeur de l'équation du modèle de prédiction supérieure ou égale à 0,74 est classée dans le groupe à haut risque et une patiente présentant une valeur de l'équation du modèle de prédiction entre 0,38 et 0,74 est située dans ce que l'on appelle la « zone grise ». Dans ce cas, le modèle de prédiction ne peut aboutir à une règle de décision clinique « curages ganglionnaires » ou « absence de curage ganglionnaire » et des investigations complémentaires sont nécessaires. Dans notre population, les patientes ne présentant pas de données manquantes pour les trois variables de notre modèle de prédiction de métastases ganglionnaires pelviennes et/ou lombo-aortiques, et pouvant donc toutes les renseigner comme en situation de vie réelle, étaient de 137/277 patientes. Chez elles, 85/137

patientes (62,0%) étaient classées dans le groupe à haut risque, 29/137 patientes (21,2%) étaient classées dans le groupe à bas risque et seulement 23/137 patientes (16,8%) patientes se situaient dans « la zone grise » représentant un faible pourcentage de patientes non classées par le modèle de prédiction.

#### ***4.2.3. Les faux négatifs de l'imagerie, de la palpation ganglionnaire et du modèle de prédiction pour le diagnostic de métastases ganglionnaires***

La faiblesse majeure de notre modèle de prédiction de métastases ganglionnaires pelviennes et/ou lombo-aortiques était le taux de FN dans le groupe à bas risque qui s'élevait à 25% malgré sa Se de 0,92. Ce taux important de FN existait également pour les outils diagnostiques déjà disponibles avec des Se encore plus basses : 0,47 pour le TDM préopératoire, 0,81 pour la TEP-TDM préopératoire et 0,79 pour la palpation ganglionnaire peropératoire. Cependant, il est important de noter que dans l'étude LION, ayant inclus des patientes présentant un CEOA avec chirurgie de cytoréduction tumorale première sans suspicion de métastase ganglionnaire pelvienne et lombo-aortique à l'évaluation ganglionnaire préopératoire et peropératoire, il avait été retrouvé 55,7% de métastases ganglionnaires dans le groupe curages ganglionnaires systématiques sans qu'il ait été montré de différence significative sur la survie globale et sur la survie sans récurrence dans ce groupe par rapport à celui sans curage ganglionnaire systématique (52).

Au vu de ce taux élevé de FN, nous avons réalisé une étude quantitative en calculant le nombre moyen de ganglions envahis chez les patientes présentant des métastases ganglionnaires dans chacun des groupes à risque. Dans le groupe à bas risque, 25% des

patientes présentait des métastases ganglionnaires ; chez elles, on retrouvait une moyenne de seulement 0,9 (+/- 2,5) ganglions envahis sur une moyenne de 29,0 (+/- 18,4) ganglions prélevés. Dans le groupe à haut risque, 79,3% des patientes présentait des métastases ganglionnaires ; chez elles, on retrouvait une moyenne de 7,5 (+/- 8,4) ganglions envahis sur une moyenne de 36,5 (+/- 16,0) ganglions prélevés. Ces résultats quantitatifs vont dans le sens d'un groupe à bas risque sans nécessité de réalisation de curage ganglionnaire et d'un groupe à haut risque avec nécessité de réalisation de curages ganglionnaires, la littérature ayant prouvé que le pronostic des patientes présentant un CEOA se dégradait avec le nombre de ganglions envahis prélevés lors de la chirurgie de cytoréduction tumorale (44).

## 4.3. Forces

### 4.3.1. Les méta-analyses

Les deux méta-analyses présentaient également des forces.

Tout d'abord, il s'agissait, à notre connaissance, des premières méta-analyses évaluant la performance diagnostique de l'imagerie préopératoire (TDM et TEP-TDM) et de la palpation ganglionnaire peropératoire pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques dans la population de patientes présentant un CEO avec chirurgie de cytoréduction tumorale première.

Puis, même s'il ne s'agissait pas d'essais randomisés, toutes les études incluses dans ces méta-analyses étaient des études prospectives, à l'exception d'une seule étude qui était rétrospective dans la méta-analyse évaluant la performance diagnostique de la palpation ganglionnaire (30), limitant donc les biais et les erreurs des résultats observés.

Ensuite, afin de ne pas être confronté au biais de classement, nous n'avons inclus dans ces méta-analyses uniquement :

- (1) Les études ou la référence diagnostique pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques était l'histologie en excluant celles ou la référence diagnostique était les « constatations chirurgicales peropératoires », celles-ci présentant une incertitude diagnostique ;
- (2) Et les études avec chirurgie de cytoréduction tumorale première en excluant celles ou la chirurgie de cytoréduction était d'intervalle, la chimiothérapie néoadjuvante ayant pu stériliser histologiquement les ganglions.

Enfin, la méthodologie suivie pour la réalisation ces méta-analyses était rigoureuse et fiable. Nous avons suivi un protocole standardisé élaboré par la Cochrane pour la

stratégie de recherche, la sélection des études et l'extraction des données (66). La qualité des études incluses a été évaluée à l'aide de l'échelle QUADA-2 (69). Des modèles à effets aléatoires bivariés (70) et des courbes HSROC (71) ont été utilisés permettant de regrouper les échantillons de patientes de manière à ce que les résultats des méta-analyses soient plus robustes que n'importe laquelle des études prises individuellement. Une hétérogénéité entre les études incluses a été recherchée grâce à l'index I<sup>2</sup> (72) et des sources potentielles à cette hétérogénéité ont été recherchées par méta-régression. Un biais de publication a été éliminé (73).

### ***4.3.2. Modèle de prédiction***

Notre modèle de prédiction avait de nombreuses forces.

Premièrement, il s'agissait, à notre connaissance, du premier modèle de prédiction de métastases ganglionnaires pelviennes et/ou lombo-aortiques avec création de groupes à risque et règles de décision clinique, « curages ganglionnaires » ou « absence de curage ganglionnaire », dans la population de patientes présentant un CEOA avec chirurgie de cytoréduction tumorale première.

Deuxièmement, même s'il s'agissait d'une cohorte rétrospective, celle-ci était multicentrique avec 11 centres experts de la prise en charge des CEOA, ayant permis l'inclusion d'un important effectif de 277 patientes conférant une bonne puissance statistique à nos résultats.

Troisièmement, afin de nous affranchir d'un biais de classement et d'un biais de sélection, de la même façon que pour les méta-analyses, nous avons inclus uniquement les patientes avec une chirurgie de cytoréduction tumorale première avec pour référence

diagnostique l'histologie pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et/ou lombo-aortiques. En effet, toutes les patientes avaient eu des « vrais » curages ganglionnaires pelviens et/ou lombo-aortiques avec exérèse de 10 ganglions ou plus excluant ainsi les patientes avec un simple prélèvement ganglionnaire de type adénectomie.

Quatrièmement, notre modèle de prédiction de métastases ganglionnaires pelviennes et/ou lombo-aortiques comportaient trois variables dont deux ont été décrites dans la littérature en association avec le caractère complet ou incomplet de la chirurgie de cytoréduction tumorale, ceci lui conférant une validité de face. En effet, un CA125 initial  $\geq 500$  était associé à un taux plus élevé de chirurgie de cytoréduction tumorale incomplète (14) et un PCI initial  $< 10$  correspondait à un taux de chirurgie de cytoréduction tumorale complète de 94% contre seulement 62 % pour un PCI initial  $\geq 10$  (112) .

#### **4.4. TDM ou TEP-TDM dans le bilan d'extension préopératoire des cancers épithéliaux de l'ovaire à un stade avancé ?**

Nous avons réalisé une méta-analyse évaluant la performance diagnostique du TDM et de la TEP-TDM préopératoires pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques. Même si ces deux examens d'imagerie n'ont pas été comparés entre eux, les résultats suggéraient une meilleure Se de la TEP-TDM par rapport au TDM : 0,81 (IC95% 0,61-0,92) et 0,47 (IC95% 0,20-0,76). Nous avons retrouvé dans la littérature trois méta-analyses évaluant la performance diagnostique de l'imagerie préopératoire pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques chez les patientes présentant un cancer de l'ovaire confirmant ces résultats. La méta-analyse de Han et coll., publiée en 2018, a étudié la performance diagnostique de la TEP-TDM pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques et/ou de métastases péritonéales chez les patientes présentant un cancer de l'ovaire nouvellement diagnostiqué (113). La référence pour le diagnostic de métastases ganglionnaires étaient les constatations chirurgicales peropératoires. Huit études, soit un total de 594 patientes, ont été incluses dont 6 étudiaient la performance pour le diagnostic de métastases ganglionnaires. La Se poolée était de 0,72 (IC95% 0,61-0,81), la Sp poolée était de 0,93 (IC95% 0,85-0,91), le RVP était de 10,5 (IC95% 4,5-24,5), le RVN était de 0,30 (IC95% 0,20-0,44) et l'AUC de l'HSROC était de 0,86 (IC95% 0,86-0,91). Pour les études qui n'avaient utilisé que l'histologie pour référence diagnostique, la Sp poolée était significativement meilleure 0,95 (IC95% 0,90-0,99.) La méta-analyse de Hu et coll., publiée en 2018, a étudié la performance diagnostique du TDM pour le diagnostic de métastases

ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques chez les patientes présentant un CEOA nouvellement diagnostiqué (114). La référence pour le diagnostic de métastases ganglionnaires était les constatations chirurgicales peropératoires. Dix études, soit un total de 1 614 patientes, ont été incluses. La Se poolée était de 0,23 (IC95% 0,15-0,34), la Sp poolée était de 0,89 (IC95% 0,79-0,94), le RVP était de 2,0 (IC95% 1,3-3,1) et le RVN était de 0,87 (IC95% 0,80-0,95). La méta-analyse de Yuan et coll., publiée en 2012, a étudié la performance diagnostique du TDM et de la TEP-TDM pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques chez les patientes présentant un cancer de l'ovaire (115). La référence pour le diagnostic de métastases ganglionnaires était l'histologie. Dix-huit études, soit un total de 882 patientes, ont été incluses. Pour le TDM préopératoire, la Se poolée était de 0,43 (IC95% 0,36-0,34) et la Sp poolée était de 0,95 (IC95% 0,93-0,96). Pour la TEP-TDM préopératoire, la Se poolée était de 0,73 (IC95% 0,68-0,78- et la Sp poolée était de 0,97 (IC95% 0,96-0,98).

L'examen d'imagerie recommandé actuellement par les sociétés savantes dans le bilan d'extension préopératoire des CEOA, notamment pour l'évaluation de l'étendue de la maladie péritonéale, est le TDM thoraco-abdomino-pelvien (4,14). Les résultats de notre méta-analyse et de celles retrouvées dans la littérature suggèrent la nécessité de la réalisation d'une TEP-TDM pour l'évaluation ganglionnaire en association à ce TDM. C'est actuellement ce qui est réalisé dans le cancer du col de l'utérus localement avancé, les dernières recommandations ayant validé l'IRM pelvienne pour le bilan d'extension locorégional et la TEP-TDM pour le bilan d'extension ganglionnaire (116). En effet, dans cette pathologie, la faible Se du TDM préopératoire pour l'évaluation ganglionnaire a été prouvée dans la littérature : l'étude de Hoi et coll. et l'étude de Liu et coll. rapportaient une Se de 0.50 (117,118), la revue de la littérature de Gouy et coll. rapportait une Se comprise



entre 0.41 et 0.52 (119).

## 4.5. Médecine personnalisée

La médecine personnalisée avec prise en charge individualisée des patients a déjà fait ses preuves dans le cadre de la médecine d'urgence. En effet, dans les services d'urgences médico-chirurgicales où les cliniciens sont confrontés à de nombreuses consultations quotidiennes pour des motifs allant de la pathologie de ville à l'urgence vitale, il existe un véritable enjeu du tri des patients. Le modèle d'Ottawa avec ses règles de décision clinique en est un excellent exemple ; il permet de décider en cas de traumatisme de la cheville la réalisation ou non de radiographies à la recherche d'une fracture associée à une entorse de cheville (120). Une méta-analyse évaluant l'efficacité de cette règle a confirmé sa Se de 1 avec une réduction du nombre de radiographies inutiles de 30 à 40 % (121).

La médecine personnalisée a également sa place en chirurgie oncologique gynécologique pour la prédiction de métastases ganglionnaires dans les cancers de l'endomètre et dans les cancers du col de l'utérus. L'étude de Nguyen-Xuan et coll., publiée en 2021, a inclus 1 446 patientes présentant un cancer du col de l'utérus localement avancé à partir de la base de données rétrospective FRANCOGYN « col » (122). Un modèle de prédiction de métastases ganglionnaires lombo-aortiques a été construit comportant trois variables : la taille de la tumeur à l'IRM pelvienne préopératoire, la suspicion de métastases ganglionnaires pelviennes à la TEP-TDM préopératoire et le taux initial de SCC. L'AUC de la courbe ROC de ce modèle de prédiction était de 0,81 (IC95% 0,72-0,90). À partir de celui-ci, des groupes à risque de métastases ganglionnaires lombo-aortiques ont été créés : le groupe à bas risque présentait une probabilité observée de métastases ganglionnaires de 9% et le groupe à haut risque présentait une probabilité

observée de métastases ganglionnaires de 43%. Des règles de décision cliniques ont été mises en place à partir de ces groupes à risque : le groupe à haut risque devait bénéficier d'une stadification chirurgicale par curage ganglionnaire lombo-aortique tandis que le groupe à bas risque pouvait sursoir à cette stadification. L'étude de Bendifallah et coll., publiée en 2015, a inclus 457 patientes présentant un cancer de l'endomètre de stade précoce avec chirurgie première (123). Un modèle de prédiction de métastases ganglionnaires a été construit comportant cinq variables : âge  $\geq$  60 ans, tumeur de grade 3 et/ou type 2 histologique, taille de la tumeur  $\geq$  1,5 cm, invasion du myomètre  $\geq$  50% et présence d'embolies vasculaires. L'AUC de la courbe ROC de ce modèle de prédiction après validation interne était de 0,80 (IC 95% 0,77-0,83). À partir de celui-ci, un score sur 6 points a été élaboré. Des groupes à risque de métastases ganglionnaires lombo-aortiques avec règles de décision clinique simples ont été créés : le groupe à bas risque (score  $\leq$  6) présentait une probabilité observée de métastases ganglionnaires de 7,5% sans nécessité de réaliser une stadification chirurgicale ganglionnaire ; et le groupe à haut risque (score  $>$  6) présentait une probabilité observée de métastases ganglionnaires de 34,7% avec nécessité de réaliser une stadification chirurgicale ganglionnaire.

## 5. PERSPECTIVES

À la suite du travail de cette thèse, des projets de recherche sont actuellement à l'étude :

- La première consistera en l'évaluation et la comparaison de la performance des outils diagnostiques auxquels nos méta-analyses se sont intéressées, l'imagerie préopératoire, TDM et TEP-TDM, et la palpation ganglionnaire peropératoire, pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques. La population d'étude sera une cohorte prospective de patientes présentant un cancer épithélial de l'ovaire à un stade avancé avec chirurgie de cytoréduction tumorale première prise en charge au sein du Groupe Hospitalier Paris-Nord. Le nombre minimum de sujets nécessaires à inclure sera préalablement calculé.
- La deuxième consistera en la validation externe de notre modèle de prédiction avec groupes à risque de métastases ganglionnaires pelviennes et/ou lombo-aortiques dans une cohorte prospective de patientes présentant un cancer épithélial de l'ovaire à un stade avancé avec chirurgie de cytoréduction tumorale première prise en charge au sein du Groupe Hospitalier Paris-Nord.
- La troisième consistera en une étude de survie tout d'abord dans la cohorte rétrospective FRANCOGYN puis dans la cohorte prospective des patientes du Groupe Hospitalier Paris-Nord présentant un cancer épithélial de l'ovaire à un stade avancé. Il s'agira de comparer dans chacun des groupes à risque de métastases ganglionnaires la survie globale et la survie sans récurrence d'un groupe de patientes avec curages ganglionnaires et d'un groupe de patientes sans curage ganglionnaire. Dans le groupe à bas risque, aucune différence de survie ne sera attendue entre les

deux groupes tandis que dans le groupe à haut risque une amélioration de la survie sera attendue dans le groupe avec curages ganglionnaires.

## 6. CONCLUSION

La prise en charge thérapeutique des cancers épithéliaux de l'ovaire à un stade avancé concernant les curages ganglionnaires pelviens et lombo-aortiques a évolué ces dernières années, l'étude LION ayant restreint leurs indications, lors d'une chirurgie de cytoréduction tumorale première, aux patientes présentant une suspicion de métastases ganglionnaires à l'évaluation ganglionnaire préopératoire et peropératoire. La problématique du tri des patientes en « suspicion de métastases ganglionnaires » ou « absence de suspicion de métastase ganglionnaire » est donc devenue un enjeu majeur chez celles-ci car dictant la conduite à tenir thérapeutique « curages ganglionnaires » ou « absence de curage ganglionnaire » avec une implication en termes de survie et de morbi-mortalité.

La synthèse des connaissances est essentielle pour la bonne pratique médicale en raison des nombreuses recherches menées et des nombreuses études publiées engendrant un énorme terrain de connaissance. La méta-analyse est une méthode agrégative visant à synthétiser des données quantitatives. Une méta-analyse de performance d'un test diagnostique consiste à combiner les résultats de plusieurs études pertinentes afin de fournir une estimation globale de la performance diagnostique d'un test. Un modèle de prédiction, constitue un test diagnostique particulier, ayant lui aussi pour objectif de trier

les patients en « malade » ou « non malade ». À partir d'un modèle de prédiction, des groupes à risque peuvent être développés ; un groupe à faible risque permet d'exclure un diagnostic et un groupe à haut risque permet d'affirmer un diagnostic.

Ainsi, les différents outils et leur performance pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques, chez les patientes présentant un cancer épithélial de l'ovaire à un stade avancé avec chirurgie de cytoréduction tumorale première, ont fait l'objet des trois travaux de cette thèse : les deux outils déjà existants, que sont l'imagerie préopératoire et la palpation ganglionnaire peropératoire, et notre nouvel outil de prédiction. La performance diagnostique de ces outils est synthétisée Tableau 11.

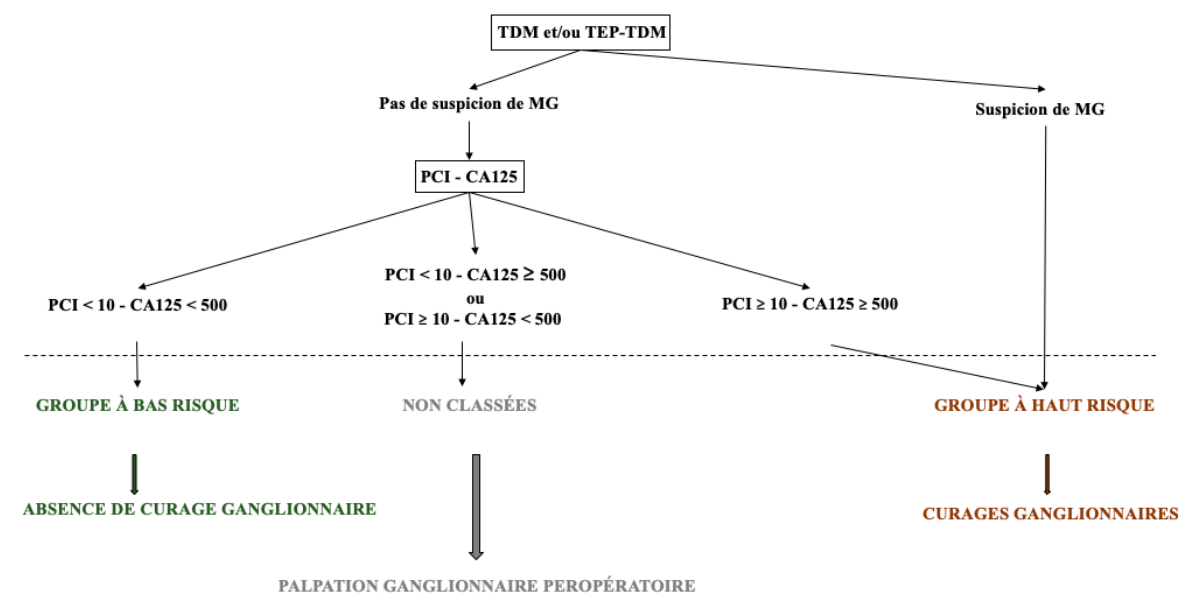
Tableau 11 : Résumé des performances des outils disponibles pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques.

	<b>Sensibilité</b>	<b>Spécificité</b>	<b>AUC-ROC</b>
<b>TDM préopératoire</b>	0,47	0,99	0,91
<b>TEP-TDM préopératoire</b>	0,81	0,96	0,97
<b>Palpation ganglionnaire peropératoire</b>	0,79	0,85	0,86
<b>Groupe à bas risque de métastases ganglionnaires</b>	0,92	-	0,72
<b>Groupe à haut risque de métastases ganglionnaires</b>	-	0,83	0,72

Cette thèse a permis de proposer une nouvelle arme à la médecine personnalisée avec des règles de décision clinique simples et reproductibles visant à aider le chirurgien en pratique courante à réaliser un tri en « suspicion de métastases ganglionnaires » ou « absence de suspicion de métastase ganglionnaire » et donc « curages ganglionnaires » ou « absence de curage ganglionnaire » dans la population de patientes présentant un

cancer épithélial de l'ovaire à un stade avancé avec chirurgie de cytoréduction tumorale première. Ces règles de décision clinique sont basées sur des outils connus, imagerie préopératoire et palpation ganglionnaire peropératoire, mais aussi nouveau, modèle de prédiction et groupes à risque de métastases ganglionnaires pelviennes et/ou lombo-aortiques, dont la performance diagnostique a été vérifiée. Celles-ci sont synthétisées dans la Figure 22.

Figure 22 : Règles de décision clinique « curages ganglionnaires » ou « absence de curage ganglionnaire ».



TDM : Tomodensitométrie ; TEP-TDM : Tomodensitométrie par Émission de Positons ; PCI : Peritoneal Cancer Index ; MG : Métastase Ganglionnaire

1<sup>ère</sup> étape : la patiente doit bénéficier d'une évaluation ganglionnaire préopératoire par imagerie TDM et/ou TEP-TDM :

*1<sup>er</sup> cas* : l'imagerie préopératoire retrouve une suspicion de métastases ganglionnaires pelviennes et/ou lombo-aortiques : la patiente est d'emblée classée dans le groupe à haut risque et devrait avoir des curages ganglionnaires.

*2<sup>ème</sup> cas* : l'imagerie préopératoire ne retrouve pas de suspicion de métastase ganglionnaire pelvienne et/ou lombo-aortique : on passe à la 2<sup>ème</sup> étape.

L'examen recommandé actuellement dans le bilan d'extension de ces patientes est le TDM, notamment pour l'évaluation de l'étendue de la maladie péritonéale. Cependant, la méta-analyse évaluant la performance diagnostique du TDM et de la TEP-TDM a montré la meilleure performance diagnostique de la TEP-TDM par rapport au TDM pour le diagnostic de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques, en particulier en termes de sensibilité (0,81 et 0,47). Cet examen devrait donc être proposé, en association au TDM, dans l'évaluation préopératoire de ces patientes.

2<sup>ème</sup> étape : la patiente doit bénéficier d'un dosage du CA125 et d'une coelioscopie exploratrice d'évaluation de résécabilité avec calcul du PCI :

*1<sup>er</sup> cas* :  $PCI < 10$  et  $CA\ 125 < 500$  : la patiente est classée dans le groupe à bas risque et ne devrait pas avoir de curage ganglionnaire ;

*2<sup>ème</sup> cas* :  $PCI \geq 10$  et  $CA\ 125 \geq 500$  : la patiente est classée dans le groupe à haut risque et devrait avoir des curages ganglionnaires ;

*3<sup>ème</sup> cas* :  $PCI \geq 10$  et  $CA125 < 500$  ou  $PCI < 10$  et  $CA\ 125 \geq 500$  : la patiente n'est pas classée par le modèle de prédiction et l'évaluation peropératoire par palpation ganglionnaire devra être réalisée afin de décider de la conduite à tenir.



Dans le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>ème</sup> cas, l'ouverture de l'espace rétropéritonéal, réalisée afin de palper les groupes ganglionnaires jusqu'à la veine rénale gauche, ne sera plus nécessaire permettant ainsi de réduire le temps opératoire et la morbidité liées au geste.

## 7. BIBLIOGRAPHIE

1. Mimoun C, Benifla JL, Fauconnier A, Huchon C. Intraoperative Clinical Examination for Assessing Pelvic and Para-Aortic Lymph Node Involvement in Advanced Epithelial Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 29 août 2020;9(9):E2793.
2. Mimoun C, Paoletti X, Gaillard T, Crestani A, Benifla J-L, Mezzadri M, et al. Using a new diagnostic tool to predict lymph node metastasis in advanced epithelial ovarian cancer leads to simple lymphadenectomy decision rules: A multicentre study from the FRANCOGYN group. *PLoS One*. 2021;16(10):e0258783.
3. Khazaei Z, Namayandeh SM, Beiranvand R, Naemi H, Bechashk SM, Goodarzi E. Worldwide incidence and mortality of ovarian cancer and Human Development Index (HDI): GLOBOCAN sources and methods 2018. *J Prev Med Hyg*. mars 2021;62(1):E174- 84.
4. 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. *Annals of Oncology*. mai 2019;30(5):672- 705.
5. European Cancer Information System [Internet]. [cité 8 sept 2021]. Disponible sur: [https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?\\$0-0\\$1-All\\$2-All\\$4-1,2\\$3-0\\$6-0,85\\$5-2008,2008\\$7-7\\$CEstByCountry\\$X0\\_8-3\\$X0\\_19-AE27\\$X0\\_20-No\\$CEstBySexByCountry\\$X1\\_8-3\\$X1\\_19-AE27\\$X1\\_-1-1\\$CEstByIndiByCountry\\$X2\\_8-3\\$X2\\_19-AE27\\$X2\\_20-No\\$CEstRelative\\$X3\\_8-3\\$X3\\_9-AE27\\$X3\\_19-AE27\\$CEstByCountryTable\\$X4\\_19-AE27](https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?$0-0$1-All$2-All$4-1,2$3-0$6-0,85$5-2008,2008$7-7$CEstByCountry$X0_8-3$X0_19-AE27$X0_20-No$CEstBySexByCountry$X1_8-3$X1_19-AE27$X1_-1-1$CEstByIndiByCountry$X2_8-3$X2_19-AE27$X2_20-No$CEstRelative$X3_8-3$X3_9-AE27$X3_19-AE27$CEstByCountryTable$X4_19-AE27)
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. janv 2020;70(1):7- 30.
7. 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.
8. Prat J. Ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer staging: Rationale and explanation of new FIGO staging 2013. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. août 2015;29(6):858- 69.
9. Berek JS, Kehoe ST, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2018;143(S2):59- 78.
10. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2018 [Internet]. SEER. [cité 8 sept 2021]. Disponible sur: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2018/index.html](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/index.html)
11. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours: WHO Classification of Tumours, 5th ed.; IARC: Lyon, France, 2020; Volume 4.
12. De Leo A, Santini D, Ceccarelli C, Santandrea G, Palicelli A, Acquaviva G, et al. What Is New on Ovarian Carcinoma: Integrated Morphologic and Molecular Analysis Following the New 2020 World Health Organization Classification of Female Genital Tumors. *Diagnostics (Basel)*. 14 avr 2021;11(4):697.
13. du Bois A, Quinn M, Thigpen T, Vermorken J, Avall-Lundqvist E, Bookman M, et al. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIIG OCCC 2004). *Ann Oncol*. 2005;16 Suppl 8:viii7- 12.
14. Lavoue V, Huchon C, Akladios C, Alfonsi P, Bakrin N, Ballester M, et al. Management of epithelial cancer of the ovary, fallopian tube, and primary peritoneum. Short text of the French Clinical Practice Guidelines issued by FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, and GINECO-ARCAGY, and endorsed by INCa. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. mai 2019;236:214- 23.
15. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 1 mars 2002;20(5):1248- 59.
16. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 10 août 2011;(8):CD007565.
17. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of

surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 15 mars 2009;115(6):1234- 44.

18. Ferron G, Narducci F, Pouget N, Touboul C. [Surgery for advanced stage ovarian cancer: Article drafted from the French Guidelines in oncology entitled « Initial management of patients with epithelial ovarian cancer » developed by FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY under the aegis of CNGOF and endorsed by INCa]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. févr 2019;47(2):197- 213.

19. Fagotti A, Ferrandina MG, Vizzielli G, Pasciuto T, Fanfani F, Gallotta V, et al. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850). *Int J Gynecol Cancer*. nov 2020;30(11):1657- 64.

20. International Collaborative Ovarian Neoplasm Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *Lancet*. 17 août 2002;360(9332):505- 15.

21. du Bois A, Lück H-J, Meier W, Adams H-P, Möbus V, Costa S, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 3 sept 2003;95(17):1320- 9.

22. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1 sept 2003;21(17):3194- 200.

23. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 18 janv 2018;378(3):230- 40.

24. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*. 29 déc 2011;365(26):2473- 83.

25. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 29 déc 2011;365(26):2484- 96.

26. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 27 déc 2018;379(26):2495- 505.

27. Pereira A, Magrina JF, Rey V, Cortes M, Magtibay PM. Pelvic and aortic lymph node metastasis in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. juin 2007;105(3):604- 8.

28. Fournier M, Stoeckle E, Guyon F, Brouste V, Thomas L, MacGrogan G, et al. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: sites and risk factors in a series of 355 patients. *Int J Gynecol Cancer*. nov 2009;19(8):1307- 13.

29. Morice P, Joulie F, Camatte S, Atallah D, Rouzier R, Pautier P, et al. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications. *J Am Coll Surg*. août 2003;197(2):198- 205.

30. Harter P, Gnauert K, Hils R, Lehmann TG, Fisseler-Eckhoff A, Traut A, et al. Pattern and clinical predictors of lymph node metastases in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. déc 2007;17(6):1238- 44.

31. Aletti GD, Dowdy S, Podratz KC, Cliby WA. Role of lymphadenectomy in the management of grossly apparent advanced stage epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. déc 2006;195(6):1862- 8.

32. Bachmann C, Bachmann S, Fehm T, Staebler A, Becker S, Rothmund R, et al. Nodal status-its impact on prognosis in advanced ovarian cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. févr 2012;138(2):261- 7.

33. Sakai K, Kajiyama H, Umezu T, Shibata K, Mizuno M, Suzuki S, et al. Is there any association between retroperitoneal lymphadenectomy and survival benefit in advanced stage

- epithelial ovarian carcinoma patients? *J Obstet Gynaecol Res.* juill 2012;38(7):1018- 23.
34. Schwartz L, Schrot-Sanyan S, Brigand C, Baldauf J-J, Wattiez A, Akladios C. Impact of Pelvic and Para-aortic Lymphadenectomy in Advanced Ovarian Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy. *Anticancer Res.* oct 2015;35(10):5503- 9.
  35. Ho C-M, Chien T-Y, Shih B-Y, Huang S-H. Evaluation of complete surgical staging with pelvic and para-aortic lymphadenectomy and paclitaxel plus carboplatin chemotherapy for improvement of survival in stage I ovarian clear cell carcinoma. *Gynecol Oncol.* mars 2003;88(3):394- 9.
  36. Fukasawa H, Kikkawa F, Tamakoshi K, Kawai M, Ariei Y, Tomoda Y. Lymphadenectomy in stage-III serous cystadenocarcinoma of the ovary. *Int J Gynaecol Obstet.* déc 1995;51(3):239- 45.
  37. di Re F, Baiocchi G, Fontanelli R, Grosso G, Cobellis L, Raspagliesi F, et al. Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy for advanced ovarian cancer: prognostic significance of node metastases. *Gynecol Oncol.* sept 1996;62(3):360- 5.
  38. Wang Z, Xiong Z, Wang S. Effect of retroperitoneal lymphadenectomy on prognosis of patients with epithelial ovarian cancer. *Chin Med J (Engl).* avr 2003;116(4):588- 92.
  39. Svolgaard O, Lidegaard O, Nielsen MLS, Nedergaard L, Mosgaard BJ, Lidang M, et al. Lymphadenectomy in surgical stage I epithelial ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand.* mars 2014;93(3):256- 60.
  40. Oshita T, Itamochi H, Nishimura R, Numa F, Takehara K, Hiura M, et al. Clinical impact of systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy for pT1 and pT2 ovarian cancer: a retrospective survey by the Sankai Gynecology Study Group. *Int J Clin Oncol.* déc 2013;18(6):1107- 13.
  41. Chang S-J, Bristow RE, Ryu H-S. Prognostic significance of systematic lymphadenectomy as part of primary debulking surgery in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* sept 2012;126(3):381- 6.
  42. Abe A, Furumoto H, Irahara M, Ino H, Kamada M, Naka O, et al. The impact of systematic para-aortic and pelvic lymphadenectomy on survival in patients with optimally debulked ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol Res.* oct 2010;36(5):1023- 30.
  43. Chan JK, Munro EG, Cheung MK, Husain A, Teng NN, Berek JS, et al. Association of lymphadenectomy and survival in stage I ovarian cancer patients. *Obstet Gynecol.* janv 2007;109(1):12- 9.
  44. Chan JK, Urban R, Hu JM, Shin JY, Husain A, Teng NN, et al. The potential therapeutic role of lymph node resection in epithelial ovarian cancer: a study of 13918 patients. *Br J Cancer.* 18 juin 2007;96(12):1817- 22.
  45. Kikkawa F, Ishikawa H, Tamakoshi K, Suganuma N, Mizuno K, Kawai M, et al. Prognostic evaluation of lymphadenectomy for epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol.* déc 1995;60(4):227- 31.
  46. Scarabelli C, Gallo A, Zarrelli A, Visentin C, Campagnutta E. Systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy during cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: potential benefit on survival. *Gynecol Oncol.* mars 1995;56(3):328- 37.
  47. Kigawa J, Minagawa Y, Ishihara H, Kanamori Y, Itamochi H, Terakawa N. Evaluation of cytoreductive surgery with lymphadenectomy including para-aortic nodes for advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol.* juin 1993;19(3):273- 8.
  48. Isonishi S, Niimi S, Sasaki H, Ochiai K, Yasuda M, Tanaka T. Drug sensitivity-related benefit of systematic lymphadenectomy during cytoreductive surgery in optimally debulked stages IIIc and IV ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* juin 2004;93(3):647- 52.
  49. Allen DG, Coulter J. Survival of patients with epithelial ovarian cancer and the effect of lymphadenectomy in those with stage 3 disease. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* nov 1999;39(4):420- 4.
  50. Saygili U, Guclu S, Uslu T, Erten O, Ture S, Demir N. Does systematic lymphadenectomy have a benefit on survival of suboptimally debulked patients with stage III ovarian carcinoma? A DEGOG\* Study. *J Surg Oncol.* nov 2002;81(3):132- 7.
  51. Suzuki S, Kajiyama H, Shibata K, Ino K, Nawa A, Sakakibara K, et al. Is there any association between retroperitoneal lymphadenectomy and survival benefit in ovarian clear cell carcinoma patients? *Ann Oncol.* juill 2008;19(7):1284- 7.

52. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, et al. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N Engl J Med.* 28 2019;380(9):822- 32.
53. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 20 avr 2005;97(8):560- 6.
54. Kim HS, Ju W, Jee BC, Kim YB, Park NH, Song YS, et al. Systematic lymphadenectomy for survival in epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* mai 2010;20(4):520- 8.
55. Gao J, Yang X, Zhang Y. Systematic lymphadenectomy in the treatment of epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of multiple epidemiology studies. *Jpn J Clin Oncol.* janv 2015;45(1):49- 60.
56. Zhou J, Shan G, Chen Y. The effect of lymphadenectomy on survival and recurrence in patients with ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol.* août 2016;46(8):718- 26.
57. Habbema JD. Clinical decision theory: the threshold concept. *Neth J Med.* déc 1995;47(6):302- 7.
58. Versi E. « Gold standard » is an appropriate term. *BMJ.* 18 juill 1992;305(6846):187.
59. Bossuyt P, Davenport C, Deeks J, Hyde C, Leeflang M, Scholten R. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy.* :31.
60. Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests. 1: Sensitivity and specificity. *BMJ.* 11 juin 1994;308(6943):1552.
61. Deeks JJ, Altman DG. Diagnostic tests 4: likelihood ratios. *BMJ.* 17 juill 2004;329(7458):168- 9.
62. Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests 2: Predictive values. *BMJ.* 9 juill 1994;309(6947):102.
63. Centor RM. Signal detectability: the use of ROC curves and their analyses. *Med Decis Making.* juin 1991;11(2):102- 6.
64. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science.* 3 juin 1988;240(4857):1285- 93.
65. Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests 3: receiver operating characteristic plots. *BMJ.* 16 juill 1994;309(6948):188.
66. Littell JH, Corcoran J, Pillai V. *Systematic Reviews and Meta-Analysis [Internet].* New York: Oxford University Press; 2008 [cité 2 oct 2021]. 210 p. (Pocket Guides to Social Work Research Methods). Disponible sur: <https://oxford.universitypressscholarship.com/10.1093/acprof:oso/9780195326543.001.0001/acprof-9780195326543>
67. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy [Internet].* [cité 22 sept 2021]. Disponible sur: <https://methods.cochrane.org/sdt/handbook-dta-reviews>
68. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol.* oct 2009;62(10):e1-34.
69. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med.* 18 oct 2011;155(8):529- 36.
70. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AWS, Scholten RJPM, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol.* oct 2005;58(10):982- 90.
71. Walter SD. Properties of the summary receiver operating characteristic (SROC) curve for diagnostic test data. *Stat Med.* 15 mai 2002;21(9):1237- 56.
72. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med.* 15 juin 2002;21(11):1539- 58.
73. Deeks JJ, Macaskill P, Irwig L. The performance of tests of publication bias and other

- sample size effects in systematic reviews of diagnostic test accuracy was assessed. *J Clin Epidemiol.* sept 2005;58(9):882- 93.
74. Buckley RG, King KJ, Disney JD, Ambroz PK, Gorman JD, Klausen JH. Derivation of a clinical prediction model for the emergency department diagnosis of ectopic pregnancy. *Acad Emerg Med.* oct 1998;5(10):951 - 60.
75. Tsuruta H, Bax L. Polychotomization of continuous variables in regression models based on the overall C index. *BMC Med Inform Decis Mak.* 14 déc 2006;6:41.
76. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression.* Statistics. WSiPa, editor: Wiley; 2000. - Search Results [Internet]. PubMed. [cité 19 sept 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Hosmer+DW%2C+Lemeshow+S.+Applied+logistic+regression.+Statistics.+WSiPa%2C+editor%3A+Wiley%3B+2000.&sort=date>
77. Efron B, Gong G. A Leisurely Look at the Bootstrap, the Jackknife, and Cross-Validation. *The American Statistician.* 1983;37(1):36- 48.
78. Molinaro AM, Simon R, Pfeiffer RM. Prediction error estimation: a comparison of resampling methods. *Bioinformatics.* 1 août 2005;21(15):3301 - 7.
79. Fagan TJ. Letter: Nomogram for Bayes theorem. *N Engl J Med.* 31 juill 1975;293(5):257.
80. ASA Physical Status Classification System [Internet]. [cité 7 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>
81. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treatment and Research.* 1996;82:359- 74.
82. Altman DG, Royston P. What do we mean by validating a prognostic model? *Stat Med.* 29 févr 2000;19(4):453- 73.
83. Yoshida Y, Kurokawa T, Kawahara K, Tsuchida T, Okazawa H, Fujibayashi Y, et al. Incremental benefits of FDG positron emission tomography over CT alone for the preoperative staging of ovarian cancer. *AJR Am J Roentgenol.* janv 2004;182(1):227- 33.
84. Bagul K, Vijaykumar DK, Rajanbabu A, Antony MA, Ranganathan V. Advanced Primary Epithelial Ovarian and Peritoneal Carcinoma-Does Diagnostic Accuracy of Preoperative CT Scan for Detection of Peritoneal Metastatic Sites Reflect into Prediction of Suboptimal Debulking? A Prospective Study. *Indian J Surg Oncol.* juin 2017;8(2):98 - 104.
85. Hynninen J, Kemppainen J, Lavonius M, Virtanen J, Matomäki J, Oksa S, et al. A prospective comparison of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT and contrast-enhanced CT for pretreatment imaging of advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* nov 2013;131(2):389- 94.
86. Signorelli M, Guerra L, Pirovano C, Crivellaro C, Fruscio R, Buda A, et al. Detection of nodal metastases by 18F-FDG PET/CT in apparent early stage ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol.* nov 2013;131(2):395- 9.
87. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Kaji Y, Fukasawa I, Inaba N, et al. Diagnostic accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in staging ovarian cancer: comparison with enhanced CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* oct 2008;35(10):1912- 20.
88. Michielsen K, Vergote I, Op de Beeck K, Amant F, Leunen K, Moerman P, et al. Whole-body MRI with diffusion-weighted sequence for staging of patients with suspected ovarian cancer: a clinical feasibility study in comparison to CT and FDG-PET/CT. *Eur Radiol.* avr 2014;24(4):889- 901.
89. Nam EJ, Yun MJ, Oh YT, Kim JW, Kim JH, Kim S, et al. Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI. *Gynecol Oncol.* mars 2010;116(3):389- 94.
90. Tempany CM, Zou KH, Silverman SG, Brown DL, Kurtz AB, McNeil BJ. Staging of advanced ovarian cancer: comparison of imaging modalities--report from the Radiological Diagnostic Oncology Group. *Radiology.* juin 2000;215(3):761 - 7.
91. Dauwen H, Van Calster B, Deroose CM, Op de Beeck K, Amant F, Neven P, et al. PET/CT in the staging of patients with a pelvic mass suspicious for ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* déc 2013;131(3):694- 700.
92. Ferrandina G, Sallustio G, Fagotti A, Vizzielli G, Paglia A, Cucci E, et al. Role of CT scan-based and clinical evaluation in the preoperative prediction of optimal cytoreduction in advanced

- ovarian cancer: a prospective trial. *Br J Cancer*. 6 oct 2009;101(7):1066- 73.
93. MacKintosh ML, Rahim R, Rajashanker B, Swindell R, Kirmani BH, Hunt J, et al. CT scan does not predict optimal debulking in stage III-IV epithelial ovarian cancer: a multicentre validation study. *J Obstet Gynaecol*. juill 2014;34(5):424- 8.
94. Kim H-J, Choi CH, Lee Y-Y, Kim T-J, Lee J-W, Bae D-S, et al. Surgical outcome prediction in patients with advanced ovarian cancer using computed tomography scans and intraoperative findings. *Taiwan J Obstet Gynecol*. sept 2014;53(3):343- 7.
95. Nomogram for predicting incomplete cytoreduction in advanced ovarian cancer patients - PubMed [Internet]. [cité 22 juin 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25448457/>
96. Fujwara K, Yoshino K, Enomoto T, Fujita M, Ueda Y, Miyatake T, et al. Usefulness of computed tomography in predicting cytoreductive surgical outcomes for ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet*. déc 2011;284(6):1501- 7.
97. Nakamura K, Hongo A, Kodama J, Hiramatsu Y. The pretreatment of maximum standardized uptake values (SUVmax) of the primary tumor is predictor for poor prognosis for patients with epithelial ovarian cancer. *Acta Med Okayama*. 2012;66(1):53- 60.
98. Avril N, Gourtsoyianni S, Reznik R. Gynecological cancers. *Methods Mol Biol*. 2011;727:171- 89.
99. Castellucci P, Perrone AM, Picchio M, Ghi T, Farsad M, Nanni C, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in characterizing ovarian lesions and staging ovarian cancer: correlation with transvaginal ultrasonography, computed tomography, and histology. *Nucl Med Commun*. août 2007;28(8):589- 95.
100. Kumar S, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN, Dowdy SC, Weaver AL, McGree ME, et al. Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. janv 2014;132(1):38- 43.
101. Nasser S, Lazaridis A, Evangelou M, Jones B, Nixon K, Kyrgiou M, et al. Correlation of pre-operative CT findings with surgical & histological tumor dissemination patterns at cytoreduction for primary advanced and relapsed epithelial ovarian cancer: A retrospective evaluation. *Gynecol Oncol*. nov 2016;143(2):264- 9.
102. Queiroz MA, Kubik-Huch RA, Hauser N, Freiwald-Chilla B, von Schulthess G, Froehlich JM, et al. PET/MRI and PET/CT in advanced gynaecological tumours: initial experience and comparison. *Eur Radiol*. août 2015;25(8):2222- 30.
103. Zytoon AA, Murakami K, Eid H, El-Gammal M. High impact of FDG-PET/CT in diagnostic strategies for ovarian cancer. *Acta Radiol*. 1 avr 2013;54(3):340- 8.
104. Driessens O, Stroobants S, Gysen M, Vandenbosch G, Mortelmans L, Vergote I. Positron emission tomography with FDG in the detection of peritoneal and retroperitoneal metastases of ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest*. 2003;55(3):130- 4.
105. Arango HA, Hoffman MS, Roberts WS, DeCesare SL, Fiorica JV, Drake J. Accuracy of lymph node palpation to determine need for lymphadenectomy in gynecologic malignancies. *Obstet Gynecol*. avr 2000;95(4):553- 6.
106. Eisenkop SM, Spirtos NM. The clinical significance of occult macroscopically positive retroperitoneal nodes in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. juill 2001;82(1):143- 9.
107. Eltabbakh GH. Intraoperative clinical evaluation of lymph nodes in women with gynecologic cancer. *Am J Obstet Gynecol*. mai 2001;184(6):1177- 81.
108. Khunnarong J, Inthasorn P, Boriboonhirunsarn D. Accuracy of intraoperative clinical evaluation of lymph nodes in women with gynecologic cancer. *J Med Assoc Thai*. oct 2004;87 Suppl 3:S80-84.
109. Spirtos NM, Gross GM, Freddo JL, Ballon SC. Cytoreductive surgery in advanced epithelial cancer of the ovary: the impact of aortic and pelvic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol*. mars 1995;56(3):345- 52.
110. Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Sheanakul C, Leelahakorn S, Sripramote M, Thawaramara T, et al. Can we rely on the size of the lymph node in determining nodal metastasis in ovarian carcinoma? *Int J Gynecol Cancer*. juin 2003;13(3):297- 302.
111. Ricke J, Sehoul J, Hach C, Hänninen EL, Lichtenegger W, Felix R. Prospective evaluation

- of contrast-enhanced MRI in the depiction of peritoneal spread in primary or recurrent ovarian cancer. *Eur Radiol.* mai 2003;13(5):943- 9.
112. Lluca A, Escrig J, MUAPOS working group (Multidisciplinary Unit of Abdominal Pelvic Oncology Surgery). Prognostic value of peritoneal cancer index in primary advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44(1):163- 9.
113. Han S, Woo S, Suh CH, Lee JJ. Performance of pre-treatment <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for detecting metastasis in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Oncol.* nov 2018;29(6):e98.
114. Hu TWY, Nie D, Gou JH, Li ZY. Predictive significance of preoperative CT findings for suboptimal cytoreduction in advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Cancer Manag Res.* 2018;10:2019- 30.
115. Yuan Y, Gu Z-X, Tao X-F, Liu S-Y. Computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with ovarian cancer: a meta-analysis. *Eur J Radiol.* mai 2012;81(5):1002- 6.
116. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie Meder C, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer. *Radiother Oncol.* juin 2018;127(3):404- 16.
117. Liu B, Gao S, Li S. A Comprehensive Comparison of CT, MRI, Positron Emission Tomography or Positron Emission Tomography/CT, and Diffusion Weighted Imaging-MRI for Detecting the Lymph Nodes Metastases in Patients with Cervical Cancer: A Meta-Analysis Based on 67 Studies. *Gynecol Obstet Invest.* 2017;82(3):209- 22.
118. Choi HJ, Ju W, Myung SK, Kim Y. Diagnostic performance of computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: meta-analysis. *Cancer Sci.* juin 2010;101(6):1471- 9.
119. Gouy S, Morice P, Narducci F, Uzan C, Gilmore J, Kolesnikov-Gauthier H, et al. Nodal-staging surgery for locally advanced cervical cancer in the era of PET. *Lancet Oncol.* mai 2012;13(5):e212-220.
120. Stiell IG, Greenberg GH, McKnight RD, Nair RC, McDowell I, Worthington JR. A study to develop clinical decision rules for the use of radiography in acute ankle injuries. *Ann Emerg Med.* avr 1992;21(4):384- 90.
121. Bachmann LM, Kolb E, Koller MT, Steurer J, ter Riet G. Accuracy of Ottawa ankle rules to exclude fractures of the ankle and mid-foot: systematic review. *BMJ.* 22 févr 2003;326(7386):417.
122. Nguyen-Xuan HT, Benoit L, Dabi Y, Touboul C, Raimond E, Ballester M, et al. How to predict para-aortic node involvement in advanced cervical cancer? Development of a predictive score. A FRANCOGYN study. *Eur J Surg Oncol.* 8 juill 2021;S0748-7983(21)00598-9.
123. Bendifallah S, Canlorbe G, Arsène E, Collinet P, Huguet F, Coutant C, et al. French Multicenter Study Evaluating the Risk of Lymph Node Metastases in Early-Stage Endometrial Cancer: Contribution of a Risk Scoring System. *Ann Surg Oncol.* août 2015;22(8):2722- 8.



## 8. ANNEXES

### Annexe 1 : Classification FIGO 2018 pour le cancer de l'ovaire

Stades FIGO	Définitions
<b>STADE I</b>	<b>Tumeur limitée aux ovaires (1 ou les 2)</b>
IA	Tumeur limitée à 1 seul ovaire ; capsule intacte, sans tumeur à la surface de l'ovaire ; cytologie péritonéale négative
IB	Tumeur limitée aux 2 ovaires ; capsules intactes, sans tumeur à la surface de l'ovaire ; cytologie péritonéale négative
IC : -IC1 -IC2 -IC3	Tumeur limitée à 1 ou 2 ovaire(s) avec : -Rupture peropératoire -Rupture préopératoire ou végétation en surfaces -Cytologie péritonéale positive
<b>STADE II</b>	<b>Tumeur intéressant 1 ou les 2 ovaire(s) avec extension pelvienne</b>
IIA	Extension et/ou greffes utérines et/ou tubaires ; cytologie péritonéale négative
IIB	Extension à d'autres organes pelviens ; cytologie péritonéale négative
<b>STADE III</b>	<b>Tumeur de l'ovaire avec extension péritonéale abdominale et/ou ganglionnaire rétropéritonéale</b>
IIIA : -IIIA1(i) -IIIA1(ii)	Métastases rétropéritonéales microscopiques +/- péritoine -Foyer adénocarcinomateux dans l'adénopathie ≤ 10 mm -Foyer adénocarcinomateux dans l'adénopathie > 10 mm
IIIB	Métastases péritonéales extra-pelviennes ≤ 2 cm
IIIC	Métastases péritonéales extra-pelviennes > 2 cm +/- adénopathies
<b>STADE IV</b>	<b>Métastases à distance</b>
IVA	Cytologie pleurale positive
IVB	Autres métastases dont adénopathies inguinales

# Preoperative CT or PET/CT to Assess Pelvic and Para-Aortic Lymph Node Status in Epithelial Ovarian Cancer? A Systematic Review and Meta-Analysis

Camille Mimoun <sup>1,2,\*</sup>, Roman Rouzier <sup>3,4</sup>, Jean Louis Benifla <sup>1</sup>, Arnaud Fauconnier <sup>2,5</sup> and Cyrille Huchon <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Department of Gynecology and Obstetrics, Lariboisiere Hospital, University of Paris, 75010 Paris, France; jbenifla@gmail.com (J.L.B.); cyrille.huchon@aphp.fr (C.H.)

<sup>2</sup> Research Unit EA 7285 "Risk and Safety in Clinical Medicine for Women and Perinatal Health", University of Versailles Saint-Quentin (UVSQ), 78180 Poissy, France; Arnaud.Fauconnier@ght-yvelinesnord.fr

<sup>3</sup> Department of Surgical Oncology, Curie Institute, 92210 Paris, France; roman.rouzier@curie.fr

<sup>4</sup> INSERM U900 STAMP Team, 92210 Saint Cloud, France

<sup>5</sup> Department of Gynecology, Poissy-St Germain Hospital, 78300 Poissy, France

\* Correspondence: mimouncamille@gmail.com

**Citation:** Mimoun, C.; Rouzier, R.; Benifla, J.L.; Fauconnier, A.; Huchon, C. Preoperative CT or PET/CT to Assess Pelvic and Para-Aortic Lymph Node Status in Epithelial Ovarian Cancer? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics* **2021**, *11*, 1748. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11101748>

Academic Editor: Andor W. J. M. Glaudemans

Received: 7 August 2021

Accepted: 17 September 2021

Published: 23 September 2021

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** Background: In advanced epithelial ovarian cancer (EOC), the LION trial restricted lymphadenectomy indication to patients with suspect lymph nodes before and during surgery. Preoperative imaging is used to assess lymph node status, and particularly CT and PET/CT. The aim of this systematic review and meta-analysis was to evaluate the diagnostic accuracy of preoperative CT and PET/CT to detect lymph node metastasis (LNM) in patients with EOC; Methods: Databases were searched from January 1990 to May 2019 for studies that evaluated the diagnostic accuracy of preoperative CT and PET/CT to detect LNM in patients with EOC with histology as the gold standard. Pooled diagnostic accuracy was calculated using bivariate random-effects models and hierarchical summary receiver operating curve (HSROC). This study is registered with PROSPERO number CRD42020179214; Results: A total of five studies were included in the meta-analysis: four articles concerned preoperative CT and four articles concerned preoperative PET/CT, involving 106 and 138 patients, respectively. For preoperative CT, pooled sensitivity was 0.47 95% CI [0.20–0.76], pooled specificity was 0.99 95% CI [0.75–1.00] and area under the curve (AUC) of the HSROC was 0.91 95% CI [0.88–0.93]. For preoperative PET/CT, pooled sensitivity was 0.81 95% CI [0.61–0.92], pooled specificity was 0.96 95% CI [0.91–0.99] and AUC of the HSROC was 0.97 95% CI [0.95–0.98]; Conclusions: PET/CT has a very high diagnostic accuracy, especially for specificity, to detect LNM in EOC and should be realized systematically, additionally to CT recommended to evaluate peritoneal spread, in the preoperative staging of patients with an advanced disease.

**Keywords:** CT; PET/CT; lymph node metastasis; epithelial ovarian cancer; diagnostic accuracy; meta-analysis

## 1. Introduction

Ovarian cancer is the fifth most common cause of cancer death in the United States, with an estimated 21,570 new cases diagnosed and 13,940 deaths in 2020, and accounts for almost half of all deaths related to pelvic gynecological cancers [1]. Despite the frequency of lymph node metastases (LNM) in epithelial ovarian cancer (EOC) [2], pelvic and para-aortic lymphadenectomy are not part of the cytoreductive surgery in all patients. While lymphadenectomy has to be systematic in the early stage of EOC [3], the randomized LION trial restricted its indication in advanced EOC to patients with suspect lymph nodes before and during surgery because no improvement of survival was observed in the group with systematic lymphadenectomy compared to the group with no lymphadenectomy [4].

Several non-invasive modalities of preoperative imaging are used to assess lymph node status and particularly computed tomography (CT) and positron emission tomography/computed tomography (PET/CT). Advanced EOC is recommended to be radiologically staged with preoperative CT, especially to evaluate peritoneal spread despite its modest diagnostic performance in detecting LNM [3,5]. On the other hand, preoperative PET/CT is not systematically recommended, but its use is increasing probably because it is more accurate to assess lymph node status in other gynecological cancers. Therefore, today, the challenge is to realize the most performant preoperative imaging to detect LNM in order to decide correctly who should or should not have pelvic and para-aortic lymphadenectomy in advanced EOC.

The aim of this systematic review and meta-analysis was to evaluate the diagnostic accuracy of preoperative CT and PET/CT to detect pelvic and para-aortic LNM in patients with EOC.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Design and Registration

This systematic review and meta-analysis have followed the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines [6]; Figure S1 presents the PRISMA checklist. We have registered the protocol on the PROSPERO international database; information on the protocol is available at <http://www.crd.york.ac.uk/prospero/> (accessed on 20 September 2021), no. CRD42020179214. Ethical approval or written informed consent was not necessary.

### 2.2. Search Strategy

A literature search was performed to find relevant published articles about the diagnostic accuracy of preoperative CT and PET/CT to detect pelvic and para-aortic LNM in patients with EOC.

MEDLINE (PubMed), EMBASE, Web of Science and The Cochrane Library databases were systematically explored from January 1990 to May 2021. We restricted our search to English and French languages.

The search was conducted using combinations of the following keywords: ([“ovarian cancer”] OR [“ovarian neoplasm”] OR [“ovarian carcinoma”] OR [“ovarian tumor”] OR [“ovarian tumour”]) AND ([“lymph node”] OR [“nodal”] OR [“lymphadenectomy”] OR [“lymphadenopathy”] OR [“lymphatic”] OR [“paraaortic”] OR [“para-aortic”]) AND ([“accuracy”] OR [“diagnostic value”] OR [“diagnostic performance”] OR [“sensitivity”] OR [“specificity”]) AND ([“CT”] OR [“PET/CT”] OR [“imaging”] OR [“radiological”] OR [“radiologic”] OR [“computed tomography”] OR [“positron emission tomography computed tomography”])

### 2.3. Eligibility Criteria

Eligibility criteria were as follows: (1) studies assessing the diagnostic accuracy of preoperative CT and PET/CT to detect pelvic and para-aortic LNM in patients with EOC, (2) cytoreductive surgery including pelvic and para-aortic lymphadenectomy or lymph node sampling with histopathological examination of the nodes served as the gold standard, (3) studies reporting or providing sufficient information to calculate the number of true-positive (TP), false-positive (FP), true-negative (TN), false-negative (FN).

The exclusion criteria were as follows: (1) studies focusing on patients with recurrent ovarian cancer, (2) studies focusing on patients with neoadjuvant chemotherapy.

### 2.4. Study Selection

Study selection was independently done by two reviewers (CM and CH). First, possible inclusion was assessed upon title and abstract. Then, if it was suggested relevant, full-text versions were screened to ensure eligibility according to our criteria. Finally, we

selected articles to include in the meta-analysis. Any conflicts were resolved by discussion. Duplicates were removed.

### 2.5. Data Extraction and Quality Assessment

One reviewer (CM) recorded data from each selected study with a customized extraction form and a second reviewer (CH) checked all extracted data. The data of interest were collected: author, year and country of publication, study characteristics (study design, number of centers, inclusion interval), inclusion and exclusion criteria (type of imaging, type of cancer included, histology, FIGO stage, surgery), gold standard, preoperative CT and PET/CT protocols, number of patients, patients mean age and information to build 2 × 2 contingency tables (TP, FP, TN and FN).

Two reviewers (CM and CH) independently assessed the risk of bias for each study using the QUADAS-2 tool [7]. QUADAS-2 was performed with Review Manager 5.3.

### 2.6. Statistical Analysis

Bivariate random-effects models [8] was performed to calculate pooled summary estimates of sensitivity, specificity, positive likelihood ratio (LR+), negative likelihood ratio (LR-) and diagnostic odds ratio (DOR) with their 95% confidence intervals (CIs) of preoperative CT and PET/CT to detect pelvic and para-aortic LNM, from the number of TP, FP, FN and TN informed in the studies. A hierarchical summary receiver operator curve (HSROC) was created, by displaying pooled sensitivity and specificity, to obtain the area under the curve (AUC) that reflects the overall accuracy of preoperative CT and PET/CT to detect pelvic and para-aortic LNM [9]. Heterogeneity of the pooled studies was assessed using Cochran's Q test and I<sup>2</sup> index (I<sup>2</sup> > 50% was considered substantial heterogeneity) [10]. Fagan's nomogram was used to evaluate the clinical utility of preoperative imaging [11].

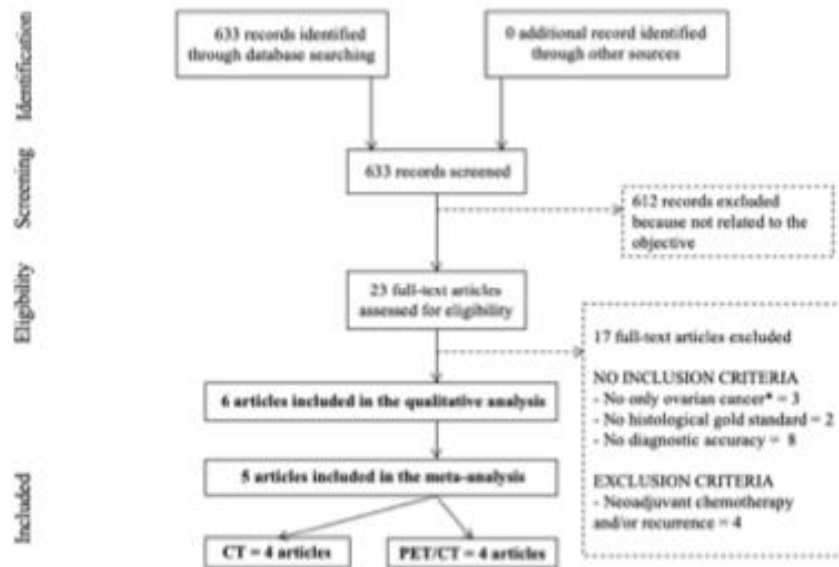
The "Midas module" for meta-analysis of diagnostic accuracy studies was used in STATA version 13.1 (College Station, TX, USA) [12]. A *p*-value less than 0.05 was considered statistically significant.

## 3. Results

### 3.1. Study Selection

The flow chart of the study selection process is presented in Figure 1. The initial search results generated 633 articles. After screening, based on title and abstract review, 23 articles were assessed for eligibility [13–35]. After reading full-text articles, 5 articles were included in the meta-analysis [13–18]. Four of those articles studied the diagnostic accuracy of preoperative CT to detect pelvic and para-aortic LNM [13–15,17], and four of those articles studied the diagnostic accuracy of preoperative PET/CT to detect pelvic and para-aortic LNM [13,15–17].

Seventeen articles were excluded. Thirteen articles did not respect inclusion criteria: three articles included not only ovarian cancer (but also benign ovarian tumor, borderline ovarian tumor and other primary cancer) [19–21], the gold standard was not histology, but surgical findings in two articles [22,23] and diagnostic accuracy of preoperative CT or PET/CT to detect pelvic and para-aortic LNM was not studied in eight articles [24–31]. Four articles presented exclusion criteria: patients included had recurrent ovarian cancer and/or received neoadjuvant chemotherapy [32–35].



**Figure 1.** PRISMA flow chart. \* borderline ovarian tumors, benign ovarian tumors, other primary cancers. CT: computed tomography; PET/CT: positron emission tomography/computed tomography.

### 3.2. Study Description

The characteristics of studies and participants included in the meta-analysis are summarized in Table 1. Preoperative CT and PET/CT protocols are summarized in Table S1. The studies were all published in English, between 2004 and 2017, and gathered a total of 106 patients for the diagnostic accuracy of preoperative CT to detect pelvic and para-aortic LNM and 138 patients for the diagnostic accuracy of preoperative PET/CT to detect pelvic and para-aortic LNM. They all used histology of lymph nodes as the gold standard with lymphadenectomy or lymph node sampling during primary cytoreductive surgery. All patients had preoperative CT and/or 18-FDG PET/CT within two weeks before surgery.

**Table 1.** Studies and participant characteristics included in the quantitative analysis.

Study, Year, Country	Design of Study	Number of Center	Inclusion Interval	CT and/or PET/CT	Gold Standard	Number of Patients	Median Age (years)	Type of Cancer	Histology	FIGO Stage	Surgery
Yoshida, 2004, Japan [13]	Prospective	One	From September 2001 to July 2002	CT and 18F-FDG PET/CT	Histology	15	-	Ovarian cancer	Epithelial adenocarcinoma - Serous = 8 - Mucinous = 3 - Endometrioid = 2 - Undifferentiated = 1 - Dysgerminoma = 1	IA = 2 IC = 3 IIB = 1 IIC = 2 IIIB = 1 IIIC = 6	Primary Laparotomy cytoreductive surgery Lymphadenectomy or lymph node sampling
Bagal, 2017, India [14]	Prospective	One	From March 2013 to May 2015	CT	Histology	36	51 (range, 39–74)	Ovarian and peritoneal cancer	Epithelial adenocarcinoma - Serous = 20 - Mucinous = 1 - Endometrioid = 2 - Clear cell = 3 - Undifferentiated = 10	IIIC	Primary Laparotomy cytoreductive surgery Lymphadenectomy
Hynninen, 2013, Finland [15]	Prospective	One	From October 2009 to March 2012	CT and 18F-FDG PET/CT	Histology	15	65 (range, 45–79)	Ovarian, fallopian and peritoneal cancer	Epithelial adenocarcinoma	III and IV	Primary Laparotomy cytoreductive surgery Lymphadenectomy or lymph node sampling
Signorelli, 2013, Italy [16]	Prospective	One	From 2006 to 2012	18F-FDG PET/CT	Histology	68	49 (range, 35–72)	Ovarian cancer	Epithelial adenocarcinoma - Serous = 29 - Mucinous = 6 - Endometrioid = 10 - Clear cell = 10 - TNMM = 3 - Mixed = 7 - Undifferentiated = 3	IA = 7 IB = 2 IC = 27 IIA = 2 IIB = 11 IIC = 3 IIIA = 4 IIIC = 12	Primary Laparotomy cytoreductive surgery Lymphadenectomy
Kitajima, 2008, Japan [17]	Prospective	One	From April 2006 to April 2008	CT and 18F-FDG PET/CT	Histology	40	55.4 (range, 38–77)	Ovarian cancer	Epithelial adenocarcinoma - Papillary serous = 11 - Serous = 4 - Mucinous = 7 - Endometrioid = 5 - Clear cell = 7 - Undifferentiated = 6	IA = 9 IB = 3 IC = 6 IIA = 2 IIB = 3 IIC = 2 IIIA = 1 IIIB = 3 IIIC = 10 IV = 1	Primary Laparotomy cytoreductive surgery Lymphadenectomy

CT: computed tomography; PET/CT: Positron emission tomography/computed tomography.

### 3.3. Quality Assessment

The methodological quality of studies included in the meta-analysis is illustrated in Figure 2. The quality of the included studies was high. The principal risk of bias interested patient selection in Yoshida study [13]. Indeed, 15 patients were included in this study and one of them did not present an EOC but an ovarian dysgerminoma.



Figure 2. QUADAS-2 risk of bias and applicability concerns.

3.4. Statistical Analysis

3.4.1. Diagnostic Accuracy

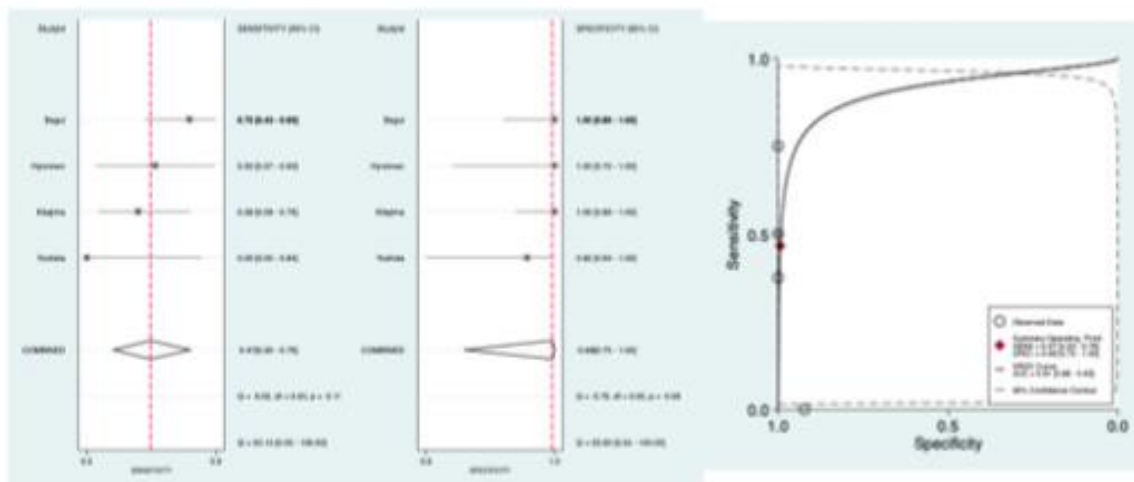
- Preoperative CT:

Table 2 shows pooled results of the diagnostic accuracy of preoperative CT to detect pelvic and para-aortic LNM. The pooled sensitivity was 0.47 95% CI [0.20–0.76], the pooled specificity was 0.99 95% CI [0.75–1.00], the pooled LR- was 0.54 95% CI [0.30–0.98] and the pooled LR+ was 75.40 95% CI [1.20–4611.90]. The forest plots of pooled sensitivity and specificity are exposed in Figure 3. The HSROC curve is presented in Figure 3 and the AUC was 0.91, 95% CI [0.88–0.93]. There was not significant heterogeneity for sensitivity and specificity, respectively:  $Q = 6.02; p = 0.11; I^2 = 50.14, 95\% \text{ CI } [0.00–100.00]$  and  $Q = 6.76; p = 0.08; I^2 = 55.60, 95\% \text{ CI } [6.54–100.00]$  (Figure 3).

Table 2. Diagnostic accuracy of preoperative CT and PET/CT for detecting lymph node metastases.

Study	TP	FP	FN	TN	Pooled Sensitivity 95% CI	Pooled Specificity 95% CI	Pooled LR+ 95% CI	Pooled LR- 95% CI	AUC 95% CI	p-value of Deek's Funnel Plot
CT										
Yoshida	0	1	2	12						
Kitajima	3	0	5	32	0.47	0.99	75.40	0.54	0.91	0.07
Hynninen	2	0	2	11	0.20–0.76	0.75–1.00	1.20–4611.90	0.30–0.98	0.88–0.93	
Bagul	9	0	3	24						
PET/CT										
Yoshida	2	0	0	13						
Kitajima	7	2	1	30	0.81	0.96	22.60	0.20	0.97	0.29
Hynninen	2	1	2	10	0.61–0.92	0.91–0.99	8.50–60.30	0.09–0.44	0.95–0.98	
Signorelli	10	1	2	55						

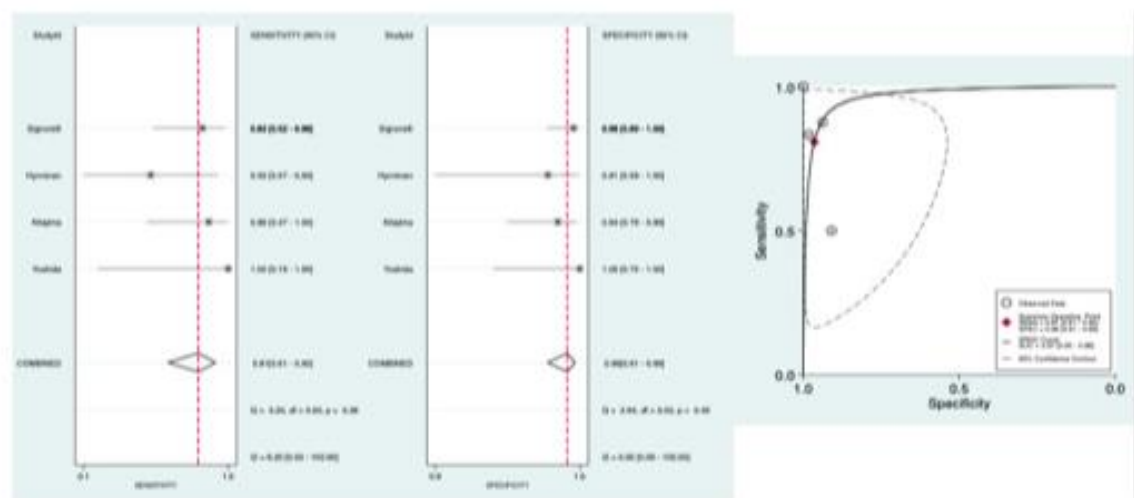
TP: true positive; FP: false positive; TN: true negative; FN: false negative; FN: false negative; CI: confidence interval; LR: likelihood ratio; AUC: area under the curve.



**Figure 3.** Forest plots of pooled sensitivity and specificity and HSROC of preoperative CT to detect pelvic and para-aortic LNM.

- Preoperative PET/CT:

Table 2 shows pooled results of the diagnostic accuracy of preoperative PET/CT to detect pelvic and para-aortic LNM. The pooled sensitivity was 0.81 95% CI [0.61–0.92], the pooled specificity was 0.96 95% CI [0.91–0.99], the pooled LR– was 0.20 95% CI [0.09–0.44] and the pooled LR+ was 22.60 95% CI [8.50–60.30]. The forest plots of pooled sensitivity and specificity are exposed in Figure 4. The HSROC curve is presented in Figure 4 and the AUC was 0.97, 95% CI [0.95–0.98]. There was not significant heterogeneity for sensitivity and specificity, respectively:  $Q = 3.20$ ;  $p = 0.36$ ;  $I^2 = 6.20$ , 95% CI [0.00–100.00] and  $Q = 2.64$ ;  $p = 0.45$ ;  $I^2 = 0.00$ , 95% CI [0.00–100.00] (Figure 4).



**Figure 4.** Forest plots of pooled sensitivity and specificity and HSROC of preoperative PET/CT to detect pelvic and para-aortic LNM.

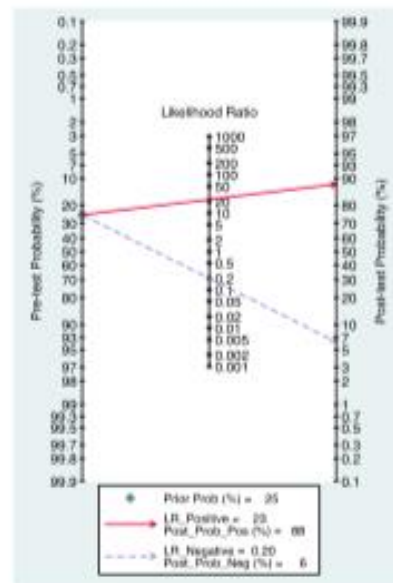


### 3.4.2. Publication Bias

Deek's funnel plot asymmetry test did not reveal evidence of publication bias for preoperative CT studies ( $p = 0.07$ ) nor preoperative PET/CT studies ( $p = 0.29$ ) (Figures S2 and S3).

### 3.4.3. Clinical Utility

Figure 5 shows Fagan's nomogram of preoperative PET/CT for likelihood ratios. The LNM pre-test probability was 25%. The nomogram indicated that positive preoperative PET/CT increased the LNM post-test probability to 88% and that negative preoperative PET/CT reduced the LNM post-test probability to 6%. Figure S4 shows Fagan's nomogram of preoperative CT for likelihood ratios.



**Figure 5.** Fagan's nomogram for likelihood ratios and the probability of preoperative PET/CT for detecting lymph node metastases.

## 4. Discussion

Additionally, to evaluate peritoneal spread to judge if complete cytoreductive surgery is feasible, CT and PET/CT are used to assess lymph node status in order to decide if lymphadenectomy should be performed during this surgery (presence of suspect lymph nodes) or should not be performed (no suspect lymph node). We conducted the first meta-analysis that evaluates the diagnostic accuracy of preoperative CT and PET/CT to detect pelvic and para-aortic LNM in EOC. For preoperative CT, four articles were included involving 106 patients; pooled sensitivity was 0.47 95% CI [0.20–0.76], pooled specificity was 0.99 95% CI [0.75–1.00] AUC HSROC was 0.91 95% CI [0.88–0.93]. For preoperative PET/CT, four articles were included, involving 138 patients; pooled sensitivity was 0.81 95% CI [0.61–0.92], pooled specificity was 0.96 95% CI [0.91–0.99] and AUC of the HSROC was 0.97 95% CI [0.95–0.98].

This meta-analysis has many strengths. We observed a standardized protocol with a comprehensive search strategy, study selection, and data extraction. All studies included in the meta-analysis were prospective. The quality of the five included studies showed a low risk of bias for the four domains (patient selection, index test, reference standard, flow, and timing); in particular, all the LNM were confirmed histologically and permitted

a misclassification bias to be excluded. We included only studies with primary cytoreductive surgery without neoadjuvant chemotherapy that could have histologically sterilized LNM and result in misclassifications bias. Bivariate random-effects models and HSROC curves were performed; the patient samples were pooled so that the findings of this meta-analysis are more robust than any of the individual studies.

This meta-analysis also has limitations. First, only five studies with few patients were included because the literature is poor and our inclusion criteria were severe. In addition, we note that none of those studies were randomized control trials. Indeed, two studies were excluded because the gold standard for LNM diagnosis was surgical findings; even if intraoperative clinical examination of lymph node has good accuracy, it cannot be considered as histological examination [36]. Moreover, three studies were excluded because they included suspicions of ovarian cancer that were not confirmed at final histology. Then, we decided to include not only studies concerning advanced EOC but also studies with early-stage EOC; however, we think it did not impact the results of our meta-analysis since all patients had preoperative imaging and cytoreductive surgery with lymphadenectomy or lymph node sampling. Finally, one out of the five studies of the meta-analysis included not only EOC but also one dysgerminoma [13]; however it was, only one patient out of the 15 patients included in this study.

Other preoperative imaging exists to assess lymph node status before surgery: PET/CT with another tracer than 18-FDG and magnetic resonance imaging (MRI). We found no study that evaluated the diagnostic accuracy of PET/CT with another tracer than 18-FDG to detect LNM in patients with EOC and only one for MRI: sensibility and specificity were respectively 62.5% and 86.7% [37].

As mentioned above, in the post-LION era, lymph node status has to be assessed before and during cytoreductive surgery in order to decide if lymphadenectomy should be performed (presence of suspect lymph nodes) or should not be performed (no suspect lymph node) in advanced EOC [4]:

- Before surgery, savant societies recommended a preoperative CT, mostly because of its high accuracy to evaluate peritoneal spread, despite the necessity to assess lymph node status as accurately as possible to not impact patient prognosis [3,5]. Our meta-analysis, is clearly in favor of preoperative PET/CT for detecting pelvic and para-aortic LNM; even if we could define a group at high risk of LNM for patients with positive preoperative CT and PET/CT ( $LR+ > 4$  and specificity  $> 90\%$ ) associated with a small number of FP, we could only define a group at low risk of LNM for patients with negative PET/CT ( $LR- < 0.25$  and sensibility  $> 95\%$ ) [38]. Indeed, preoperative CT, with its low sensitivity and high  $LR-$ , is associated with a high number of FN and is not sufficient to conclusively rule out LNM. This is highlighted in Figure 5: when negative preoperative PET/CT reduces LNM probability from 25% to 6%, negative preoperative CT reduces it only to 15%. The study of Choi and al. that could not be included in the meta-analysis because its report lacked data to build a complete contingency  $2 \times 2$  table found similar results for preoperative CT with a very low sensibility of 24% [18]. In locally advanced cervical cancer, comparable findings were made, and so two preoperative imaging are now recommended: magnetic resonance imaging (MRI) for assessment of pelvic tumor extent but also PET/CT for assessment of nodal disease since para-aortic lymphadenectomy depends on the lymph node status [39].
- During surgery, LION study recommends an intraoperative clinical examination (IOCE) of lymph node. In a previous meta-analysis, including five studies, we evaluated the diagnostic accuracy of IOCE for detecting pelvic and para-aortic LNM. Once again, preoperative PET/CT seems to be superior to IOCE to eliminate LNM with a higher sensibility and a lower  $LR-$ : 0.81 95% CI [0.61–0.92] and 0.20 95% CI [0.09–0.44] vs 0.79 95% CI [0.67–0.87] and 0.25 95% CI [0.16–0.38] respectively [36].

In conclusion, this meta-analysis demonstrates the high diagnostic accuracy of preoperative PET/CT, especially for specificity, to detect pelvic and para-aortic LNM in EOC. Consequently, PET/CT should be done, additionally to CT recommended to evaluate peritoneal spread and to IOCE, systematically in the preoperative staging of advanced EOC.

**Supplementary Materials:** The following are available online at [www.mdpi.com/article/10.3390/diagnostics11101748/s1](http://www.mdpi.com/article/10.3390/diagnostics11101748/s1), Figure S1: PRISMA checklist, Table S1: Preoperative CT and PET/CT protocols, Figure S2: Deek's funnel plot asymmetry test of preoperative CT for detecting lymph node metastases, Figure S3: Deek's funnel plot asymmetry test of preoperative PET/CT for detecting lymph node metastases, Figure S4: Fagan's nomogram for likelihood ratios and the probability of preoperative CT for detecting lymph node metastases.

**Author Contributions:** Conceptualization, C.M., R.R., J.L.B., A.F. and C.H.; Methodology, C.M., C.H. and R.R.; Data Curation, C.M. and C.H.; Formal analysis: C.M.; Writing, C.M.; Supervision and validation, C.H. and R.R. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** Not applicable.

**Informed Consent Statement:** Not applicable.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Siegel, R.L.; Miller, K.D.; Jemal, A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J. Clin.* **2020**, *66*, 7–30.
2. Pereira, A.; Magrina, J.F.; Rey, V.; Cortes, M.; Magtibay, P.M. Pelvic and aortic lymph node metastasis in epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* **2007**, *105*, 604–608, doi:10.1016/j.ygyno.2007.01.028.
3. Colombo, N.; Sessa, C.; du Bois, A.; Ledermann, J.; McCluggage, W.G.; McNeish, I.; Morice, P.; Pignata, S.; Ray-Coquard, I.; Vergote, I.; et al. ESMO–ESGO Consensus Conference Recommendations on Ovarian Cancer: Pathology and Molecular Biology, Early and Advanced Stages, Borderline Tumours and Recurrent Disease. Available online: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)31162-7/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31162-7/pdf) (accessed on 17 May 2021).
4. Harter, P.; Sehouli, J.; Lorusso, D.; Reuss, A.; Vergote, I.; Marth, C.; Kim, J.-W.; Raspagliesi, F.; Lampe, B.; Aletti, G.; et al. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N. Engl. J. Med.* **2019**, *380*, 822–832, doi:10.1056/nejmoa1808424.
5. Lavoue, V.; Huchon, C.; Akladios, C.; Alfonsi, P.; Bakrin, N.; Ballester, M.; Bendifallah, S.; Bolze, P.; Bonnet, F.; Bourgin, C.; et al. Management of epithelial cancer of the ovary, fallopian tube, and primary peritoneum. Short text of the French Clinical Practice Guidelines issued by FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, and GINECO-ARCAGY, and endorsed by INCa. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **2019**, *236*, 214–223, doi:10.1016/j.ejogrb.2019.03.010.
6. Liberati, A.; Altman, D.G.; Tetzlaff, J.; Mulrow, C.; Gotzsche, P.C.; Ioannidis, J.P.; Clarke, M.; Devereaux, P.; Kleijnen, J.; Moher, D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *J. Clin. Epidemiol.* **2009**, *62*, e1–e34, doi:10.1016/j.jclinepi.2009.06.006.
7. Whiting, P.F.; Rutjes, A.W.S.; Westwood, M.E.; Mallett, S.; Deeks, J.J.; Reitsma, J.B.; Leeflang, M.M.G.; Sterne, J.A.C.; Bossuyt, P.M.M.; QUADAS-2 Group. QUADAS-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann. Intern. Med.* **2011**, *155*, 529–536.
8. Reitsma, J.B.; Glas, A.S.; Rutjes, A.W.S.; Scholten, R.J.; Bossuyt, P.M.; Zwinderman, A.H. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J. Clin. Epidemiol.* **2005**, *58*, 982–990, doi:10.1016/j.jclinepi.2005.02.022.
9. Walter, S.D. Properties of the summary receiver operating characteristic (SROC) curve for diagnostic test data. *Stat. Med.* **2002**, *21*, 1237–1256, doi:10.1002/sim.1099.
10. Higgins, J.P.T.; Thompson, S.G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat. Med.* **2002**, *21*, 1539–1558, doi:10.1002/sim.1186.
11. Fagan, T.J. Letter: Nomogram for Bayes theorem. *N. Engl. J. Med.* **1975**, *293*, 257.
12. Dwamena, B. MIDAS: Stata Module for Meta-Analytical Integration of Diagnostic Test Accuracy Studies. Boston College Department of Economics. 2009. Available online: <https://ideas.repec.org/c/boc/bocode/s456880.html> (accessed on 10 December 2019).
13. Yoshida, Y.; Kurokawa, T.; Kawahara, K.; Tsuchida, T.; Okazawa, H.; Fujibayashi, Y.; Yonekura, Y.; Kotsuji, F. Incremental Benefits of FDG Positron Emission Tomography over CT Alone for the Preoperative Staging of Ovarian Cancer. *Am. J. Roentgenol.* **2004**, *182*, 227–233, doi:10.2214/ajr.182.1.1820227.
14. Bagul, K.; Vijaykumar, D.K.; Rajanbabu, A.; Antony, M.A.; Ranganathan, V. Advanced Primary Epithelial Ovarian and Peritoneal Carcinoma—Does Diagnostic Accuracy of Preoperative CT Scan for Detection of Peritoneal Metastatic Sites Reflect into Prediction of Suboptimal Debulking? A Prospective Study. *Indian J. Surg. Oncol.* **2017**, *8*, 98–104.

15. Hynninen, J.; Kemppainen, J.; Lavonius, M.; Virtanen, J.; Matomäki, J.; Oksa, S.; Carpén, O.; Grénman, S.; Seppänen, M.; Auranen, A. A prospective comparison of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT and contrast-enhanced CT for pretreatment imaging of advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* **2013**, *131*, 389–394, doi:10.1016/j.ygyno.2013.08.023.
16. Signorelli, M.; Guerra, L.; Pirovano, C.; Crivellaro, C.; Fruscio, R.; Buda, A.; Cuzzocrea, M.; Elisei, F.; Ceppi, L.; Messa, C. Detection of nodal metastases by 18F-FDG PET/CT in apparent early stage ovarian cancer: A prospective study. *Gynecol. Oncol.* **2013**, *131*, 395–399, doi:10.1016/j.ygyno.2013.08.022.
17. Kitajima, K.; Murakami, K.; Yamasaki, E.; Kaji, Y.; Fukasawa, I.; Inaba, N.; Sugimura, K. Diagnostic accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in staging ovarian cancer: Comparison with enhanced CT. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2008**, *35*, 1912–1920, doi:10.1007/s00259-008-0890-2.
18. Choi, H.J.; Lim, M.C.; Bae, J.; Cho, K.-S.; Jung, D.C.; Kang, S.; Yoo, C.W.; Seo, S.-S.; Park, S.-Y. Region-based diagnostic performance of multidetector CT for detecting peritoneal seeding in ovarian cancer patients. *Arch. Gynecol. Obstet.* **2011**, *283*, 353–360.
19. Michielsen, K.; Vergote, I.; De Beeck, K.O.; Amant, F.; Leunen, K.; Moerman, P.; Deroose, C.; Souverijns, G.; Dymarkowski, S.; De Keyser, F.; et al. Whole-body MRI with diffusion-weighted sequence for staging of patients with suspected ovarian cancer: A clinical feasibility study in comparison to CT and FDG-PET/CT. *Eur. Radiol.* **2014**, *24*, 889–901, doi:10.1007/s00330-013-3083-8.
20. Nam, E.J.; Yun, M.; Oh, Y.T.; Kim, J.W.; Kim, S.; Jung, Y.W.; Kim, S.W.; Kim, Y.T. Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: Correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI. *Gynecol. Oncol.* **2010**, *116*, 389–394, doi:10.1016/j.ygyno.2009.10.059.
21. Tempny, C.M.C.; Zou, K.H.; Silverman, S.G.; Brown, D.L.; Kurtz, A.B.; McNeil, B.J. Staging of Advanced Ovarian Cancer: Comparison of Imaging Modalities—Report from the Radiological Diagnostic Oncology Group. *Radiology* **2000**, *215*, 761–767, doi:10.1148/radiology.215.3.r00jn25761.
22. Dauwen, H.; Van Calster, B.; Deroose, C.; de Beeck, K.O.; Amant, F.; Neven, P.; Berteloot, P.; Leunen, K.; Timmerman, D.; Vergote, I. PET/CT in the staging of patients with a pelvic mass suspicious for ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* **2013**, *131*, 694–700, doi:10.1016/j.ygyno.2013.08.020.
23. Ferrandina, G.; Sallustio, G.; Fagotti, A.; Vizzielli, G.; Paglia, A.; Cucci, E.; Margariti, A.; Aquilani, L.; Garganese, G.; Scambia, G. Role of CT scan-based and clinical evaluation in the preoperative prediction of optimal cytoreduction in advanced ovarian cancer: A prospective trial. *Br. J. Cancer* **2009**, *101*, 1066–1073, doi:10.1038/sj.bjc.6605292.
24. MacKintosh, M.L.; Rahim, R.; Rajashanker, B.; Swindell, R.; Kirmani, B.; Hunt, J.; Brockbank, E.; Barton, D.P.J.; Clayton, R.D. CT scan does not predict optimal debulking in stage III–IV epithelial ovarian cancer: A multicentre validation study. *J. Obstet. Gynaecol.* **2014**, *34*, 424–428, doi:10.3109/01443615.2014.899330.
25. Kim, H.-J.; Choi, C.H.; Lee, Y.-Y.; Kim, T.-J.; Lee, J.-W.; Bae, D.-S.; Kim, B.-G. Surgical outcome prediction in patients with advanced ovarian cancer using computed tomography scans and intraoperative findings. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* **2014**, *53*, 343–347, doi:10.1016/j.tjog.2013.10.041.
26. Nomogram for Predicting Incomplete Cytoreduction in Advanced Ovarian Cancer Patients. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25448457/> (accessed on 22 June 2021).
27. Fujiwara, K.; Yoshino, K.; Enomoto, T.; Fujita, M.; Ueda, Y.; Miyatake, T.; Kimura, T.; Muraji, M.; Fujita, H.; Kimura, T.; et al. Usefulness of computed tomography in predicting cytoreductive surgical outcomes for ovarian cancer. *Arch. Gynecol. Obstet.* **2011**, *284*, 1501–1507, doi:10.1007/s00404-011-1864-3.
28. Nakamura, K.; Hongo, A.; Kodama, J.; Hiramatsu, Y. The pretreatment of maximum standardized uptake values (SU-Vmax) of the primary tumor is predictor for poor prognosis for patients with epithelial ovarian cancer. *Acta Med. Okayama* **2012**, *66*, 53–60.
29. Avril, N.; Gourtsoyianni, S.; Reznik, R. Gynecological cancers. *Methods Mol. Biol.* **2011**, *727*, 171–189.
30. Castellucci, P.; Perrone, A.M.; Picchio, M.; Ghi, T.; Farsad, M.; Nanni, C.; Messa, C.; Meriggiola, M.C.; Pelusi, G.; Al-Nahhas, A.; et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in characterizing ovarian lesions and staging ovarian cancer: Correlation with transvaginal ultrasonography, computed tomography, and histology. *Nucl. Med. Commun.* **2007**, *28*, 589–595.
31. Kumar, S.; Podratz, K.C.; Bakkum-Gamez, J.N.; Dowdy, S.C.; Weaver, A.L.; McGree, M.E.; Cliby, W.A.; Keeney, G.L.; Thomas, G.; Mariani, A. Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* **2014**, *132*, 38–43, doi:10.1016/j.ygyno.2013.10.002.
32. Nasser, S.; Lazaridis, A.; Evangelou, M.; Jones, B.; Nixon, K.; Kyrgiou, M.; Gabra, H.; Rockall, A.; Fotopoulou, C. Correlation of pre-operative CT findings with surgical & histological tumor dissemination patterns at cytoreduction for primary advanced and relapsed epithelial ovarian cancer: A retrospective evaluation. *Gynecol. Oncol.* **2016**, *143*, 264–269, doi:10.1016/j.ygyno.2016.08.322.
33. Queiroz, M.; Kubik-Huch, R.A.; Hauser, N.; Freiwald-Chilla, B.; Von Schulthess, G.; Froehlich, J.M.; Veit-Haibach, P. PET/MRI and PET/CT in advanced gynaecological tumours: Initial experience and comparison. *Eur. Radiol.* **2015**, *25*, 2222–2230, doi:10.1007/s00330-015-3657-8.
34. Zytoon, A.A.; Murakami, K.; Eid, H.; El-Gammal, M. High Impact of FDG-PET/ct in Diagnostic Strategies for Ovarian Cancer. *Acta Radiol.* **2013**, *54*, 340–348, doi:10.1258/ar.2012.120632.
35. Drieskens, O.; Stroobants, S.; Gysen, M.; VandenBosch, G.; Mortelmans, L.; Vergote, I. Positron Emission Tomography with FDG in the Detection of Peritoneal and Retroperitoneal Metastases of Ovarian Cancer. *Gynecol. Obstet. Investig.* **2003**, *55*, 130–134, doi:10.1159/000071525.

36. Mimoun, C.; Benifla, J.L.; Fauconnier, A.; Huchon, C. Intraoperative Clinical Examination for Assessing Pelvic and Para-Aortic Lymph Node Involvement in Advanced Epithelial Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, E2793, doi:10.3390/jcm9092793.
37. Rieke, J.; Sehouli, J.; Hach, C.; Hänninen, E.L.; Lichtenegger, W.; Felix, R. Prospective evaluation of contrast-enhanced MRI in the depiction of peritoneal spread in primary or recurrent ovarian cancer. *Eur. Radiol.* **2003**, *13*, 943–949, doi:10.1007/s00330-002-1712-8.
38. Buckley, R.G.; King, K.J.; Disney, J.D.; Ambroz, P.K.; Gorman, J.D.; Klausen, J.H. Derivation of a Clinical Prediction Model for the Emergency Department Diagnosis of Ectopic Pregnancy. *Acad. Emerg. Med.* **1998**, *5*, 951–960, doi:10.1111/j.1553-2712.1998.tb02770.x.
39. Cibula, D.; Pötter, R.; Planchamp, F.; Avall-Lundqvist, E.; Fischerova, D.; Haie Meder, C.; Kohler, C.; Landoni, F.; Lax, S.; Lindegaard, J.C.; et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients with Cervical Cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* **2018**, *28*, 641–655.

## Annexe 3 : Intraoperative clinical examination for assessing pelvic and para-aortic lymph node involvement in advanced epithelial ovarian cancer : A systematic review and meta-analysis (1).

Article

### Intraoperative Clinical Examination for Assessing Pelvic and Para-Aortic Lymph Node Involvement in Advanced Epithelial Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis

Camille Mimoun<sup>1,2</sup>, Jean Louis Benifla<sup>1</sup>, Arnaud Fauconnier<sup>2,3</sup> and Cyrille Huchon<sup>2,3,4</sup> 

<sup>1</sup> Department of Gynecology and Obstetrics, Lariboisiere Hospital, 75010 Paris, France; mimouncamille@gmail.com (C.M.); jlb@gmail.com (J.L.B.)

<sup>2</sup> Research Unit EA 7285 "Risk and Safety in Clinical Medicine for Women and Perinatal Health", University of Versailles Saint-Quentin (UVSQ), 78300 Poissy, France; arnaud.fauconnier@ght-yvelinesnord.fr

<sup>3</sup> Department of Gynecology, Poissy-St. Germain Hospital, 78300 Poissy, France

\* Correspondence: cyrillehuchon@yahoo.fr; Tel.: +33-660271068

Received: 16 June 2020; Accepted: 24 August 2020; Published: 29 August 2020



**Abstract:** After the publication of the Lymphadenectomy in Ovarian Neoplasms (LION) trial results, lymphadenectomy in advanced epithelial ovarian cancer with primary complete cytoreductive surgery is considered indicated only for women with suspicious lymph nodes. The aim of this meta-analysis was to evaluate the diagnostic accuracy of intraoperative clinical examination for detecting lymph node metastases in patients with advanced epithelial ovarian cancer during primary complete cytoreductive surgery. MEDLINE, EMBASE, Web of Science and the Cochrane Library were searched for January 1990 to May 2019 for studies evaluating the diagnostic accuracy of intraoperative clinical examination for detecting lymph node metastases in patients with advanced epithelial ovarian cancer during primary complete cytoreductive surgery, with histology as the gold standard. Methodological quality was assessed by using the QUADAS-2 tool. Pooled diagnostic accuracy was calculated, and hierarchical summary receiver operating curve was constructed. The potential sources of heterogeneity were analyzed by meta-regression analysis. Deek's funnel plot test for publication bias and Fagan's nomogram for clinical utility were also used. This meta-analysis included five studies involving 723 women. The pooled sensitivity of intraoperative clinical examination for detecting lymph node metastases was 0.79, 95% CI (0.67–0.87), and its specificity 0.85, 95% CI (0.67–0.94); the area under the hierarchical summary receiver operating curve was 0.86, 95% CI (0.83–0.89). In the meta-regression analysis, patient sample size, mean age, and type of cancer included were significant covariates explaining the potential sources of heterogeneity. Deek's funnel plot test showed no evidence of publication bias ( $p = 0.25$ ). Fagan's nomogram indicated that intraoperative clinical examination increased the post-test probability of lymph node metastases to 79% when it was positive and reduced it to 16% when negative. This meta-analysis shows that the diagnostic accuracy of intraoperative clinical examination during primary complete cytoreductive surgery for detecting lymph node metastases in advanced epithelial ovarian cancer is good.

**Keywords:** intraoperative clinical examination; lymph node metastases; advanced epithelial ovarian cancer; diagnostic accuracy; systematic review; meta-analysis; meta-regression

#### 1. Introduction

Ovarian cancer is the fifth leading cause of cancer death in the United States, with an estimated 22,530 new cases diagnosed and 13,980 deaths in 2019 [1]. The mainstay of treatment of advanced

epithelial ovarian cancer consists of primary complete cytoreductive surgery followed by chemotherapy with carboplatin and paclitaxel [2].

Although the completeness of cytoreductive surgery has a demonstrated and substantial survival benefit [3], the utility of systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy in advanced epithelial ovarian cancer has been recently questioned, despite evidence that lymph node invasion is a major prognostic factor [4–7]. Indeed, older retrospective studies suggested this systematic lymphadenectomy had potential survival benefits [7–12], but two recent prospective randomized trials failed to prove it [4,13], in particular the Lymphadenectomy in Ovarian Neoplasms (LION) trial published in 2019. It considered only advanced epithelial ovarian cancer with primary complete cytoreductive surgery and clinically negative lymph nodes and reported that neither overall nor progression-free survival was longer in the group associated with systematic lymphadenectomy compared with the group with no lymphadenectomy [13].

The 2019 French guidelines issued after the LION trial results were published accordingly restricted the indication for pelvic and para-aortic lymphadenectomy in advanced epithelial ovarian cancer with primary complete cytoreductive surgery to women with suspicious lymph nodes, in particular, on intraoperative clinical examination [14]. If the surgical team considers them metastatic, lymphadenectomy will take place—if not, it will not. Thus, surgical treatment management depends mainly on intraoperative clinical examination. This systematic review and meta-analysis will evaluate the diagnostic accuracy of intraoperative clinical examination for detecting pelvic and para-aortic lymph node metastases in patients with advanced epithelial ovarian cancer during primary complete cytoreductive surgery. No survival analysis was performed in this study, but only a diagnostic test accuracy review and meta-analysis.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Protocol and Registration

This systematic review and meta-analysis were conducted according to the PRISMA guidelines (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [15]; a detailed PRISMA checklist can be found in Figure A1 (Appendix A). The protocol was registered in the PROSPERO international prospective register of systematic reviews and information about it is available at <http://www.crd.york.ac.uk/prospERO/>, no. CRD42020136395. No ethical approval or written, informed consent was required.

### 2.2. Data Sources and Search Strategy

A comprehensive search of the MEDLINE (PubMed), EMBASE, Web of Science and Cochrane Library databases looked for relevant published articles about the diagnostic accuracy of intraoperative clinical examination for detecting pelvic and para-aortic lymph node metastases in patients with advanced epithelial ovarian cancer during primary complete cytoreductive surgery. We restricted our search to the period from January 1990 to May 2019 and studies in English and French. Reference lists and citation sections of the retrieved articles were also screened for additional eligible studies.

The search in those databases used combinations of the following keywords: (“ovarian cancer” OR [“ovarian neoplasm”] OR [“ovarian carcinoma”] OR [“ovarian tumor”] OR [“ovarian tumour”]) AND ([“lymph node”] OR [“nodal”] OR [“metastases”] OR [“metastasis”]) AND ([“accuracy”] OR [“diagnostic value”] OR [“diagnostic performance”] OR [“diagnosis”] OR [“sensitivity and specificity”]).

### 2.3. Selection Criteria

The following inclusion criteria were used to select articles for this study: (1) Original studies evaluating the diagnostic accuracy of intraoperative clinical examination for detecting pelvic and para-aortic lymph node metastases in patients with advanced epithelial ovarian cancer (FIGO 2018 2B-4A); (2) primary complete cytoreductive surgery, including pelvic and para-aortic lymphadenectomy,

with histopathological examination of the nodes serving as the gold standard; and (3) studies reporting data necessary to build  $2 \times 2$  contingency tables with the absolute numbers of true-positive, false-positive, true-negative, and false-negative cases. Studies were excluded if they focused on women with either recurrent ovarian cancer or surgery after chemotherapy.

#### 2.4. Study Selection

Two reviewers (Camille Mimoun and Cyrille Huchon) independently selected the studies. After removal of duplicates, the reviewers began by reading titles and abstracts. If the study appeared relevant, the full text was then assessed for eligibility based on our inclusion and exclusion criteria. Finally, a selection of articles for the meta-analysis was made. Disagreements were resolved by consensus.

#### 2.5. Data Extraction and Quality Assessment

One reviewer (Camille Mimoun), using a standardized data extraction form, recorded data from each selected study, and a second reviewer (Cyrille Huchon) checked them. The following data were extracted: Author, year and country of publication, study characteristics (design, number of centers, inclusion interval dates), inclusion and exclusion criteria (type of cancer included, histology, FIGO stage, initial/complete surgery), gold standard and results, pelvic and para-aortic lymphadenectomy protocol, intraoperative clinical examination protocol and results, number of patients and/or number of nodes, patient's mean age, and the data necessary to build  $2 \times 2$  contingency tables (number of true-positive, false-positive, true-negative, and false-negative cases).

To verify the quality of eligible studies, two reviewers (Camille Mimoun and Cyrille Huchon) independently analyzed the risk of bias and applicability concerns for four domains (patient selection, index test, reference standard, flow and timing) with the QUADAS-2 tool (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies) [16]. QUADAS-2 was performed with Review Manager 5.2.

#### 2.6. Statistical Analysis

Bivariate random-effects models [17] were used to generate pooled summary estimates of sensitivity, specificity, positive likelihood ratios (LR+), negative likelihood ratios (LR-) and diagnostic odds ratios (DOR) with their 95% confidence intervals (CIs) of intraoperative clinical examination for detecting pelvic and para-aortic lymph node metastases from the number of true-positive, false-positive, true-negative, and false-negative cases extracted from each individual study. A hierarchical summary receiver operator characteristic curve was constructed with the pooled sensitivity and specificity values to obtain the area under the curve, which reflects the overall accuracy of intraoperative clinical examination for detecting pelvic and para-aortic lymph node metastases [18]. The heterogeneity of the pooled studies was assessed with Cochran's Q test and the  $I^2$  index ( $I^2 > 50\%$  was considered substantial heterogeneity) [19]. Meta-regression analysis was performed to investigate the potential sources of heterogeneity in the studies (study design, patient sample size, patient's mean age and type of cancer included). We used Deek's asymmetry test with a funnel plot to detect publication bias [20] and Fagan's nomogram to evaluate the clinical utility of intraoperative clinical examination [21].

The "midas module" [22] for meta-analysis of diagnostic accuracy studies was used in STATA version 13.1 (College Station, TX, USA). *P*-values less than 0.05 were considered statistically significant.

### 3. Results

#### 3.1. Study Selection

Figure 1 presents the flow chart of the study selection process. The initial search results produced 1131 articles (1129 articles identified through database searching and two articles identified through other sources). After screening based on title and abstract review, 10 articles were read in full to assess their eligibility [4,13,23–30]. Finally, the meta-analysis included five studies [23–27].



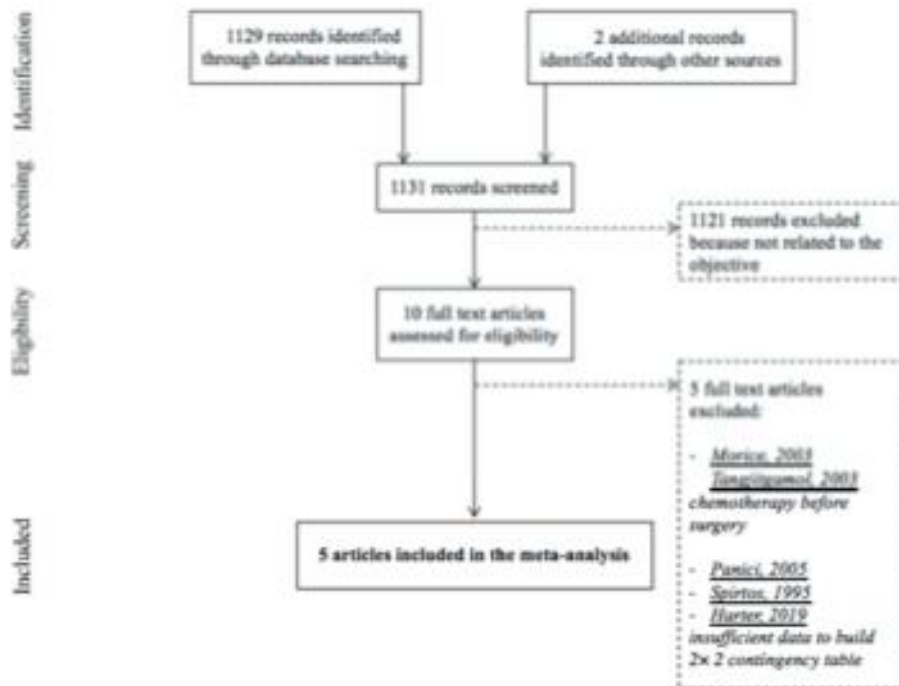


Figure 1. Flow chart of the study selection process.

### 3.2. Study Description

Table 1 summarizes the characteristics of the studies and participants included in the meta-analysis. The pelvic and para-aortic lymphadenectomy and intraoperative clinical examination protocols are summarized in Table A1. These studies, all published in English between 2000 and 2007, including a total of 723 women. They all evaluated the diagnostic accuracy of intraoperative clinical examination for detecting pelvic and para-aortic lymph node metastases, and they all used histology as the gold standard. All five studies were analyzed on a per-patient basis.

**Table 1.** Characteristics of studies and participants.

Author Year Country	Study Design	Number of Centers	Inclusion Intervals	Type of Cancer	Histology	FIGO Stage	Initial/Complete Surgery	Gold Standard	Number of Patients/Nodes	Patients' Mean Age (Years)
Arango 2000 US	Prospective	1	August 1995–June 1997	-Ovarian (21%) -Cervical (43%) -Uterine (31%) -Vaginal (2%)	-	-	-	Histology	126/2138	55 (range, 18–83)
Eisenkop 2001 US	Prospective	1	1997–2000	Ovarian	Epithelial	IIIc and IV	Primary complete cytoreductive surgery	Histology	100 <sup>a</sup>	61.4 (range, 24.2–88.3)
Elabbakh 2001 US	Prospective	1	February 1998–September 1999	-Ovarian (30.9%) -Endometrial (41%) -Cervical or vaginal (19.1%) -Vulvar (9%)	-	-	-	Histology	178/2158	56.6 (range, 18–90)
Harter 2007 Germany	Retrospective	1	2000–2005	Ovarian	Epithelial	-Early ovarian cancer (36%) -Advanced ovarian cancer (IIIb to IV) (64%)	Primary complete cytoreductive surgery	Histology	195 <sup>a</sup>	60 (range, 22–80)
Khunnarong 2004 Thailand	Prospective	1	May 2003–April 2004	-Ovarian (17%) -Cervical (48%) -Endometrial (33%) -Vulvar (2%)	-	-	-	Histology	124/1609	51 ± 11.3

<sup>a</sup> - Data not available.

### 3.3. Quality Assessment

The methodological quality of studies included in the meta-analysis is presented in Figure 2. The quality of these studies was high for all four domains. The principal risk of bias related to applicability concerns for the patient selection domain in three studies [23,25,26]. Specifically, these studies included not only ovarian but also other gynecologic cancers. Furthermore, the authors did not describe histology, FIGO stage, and if the surgery was primary and/or complete for the ovarian cancers included in these studies.

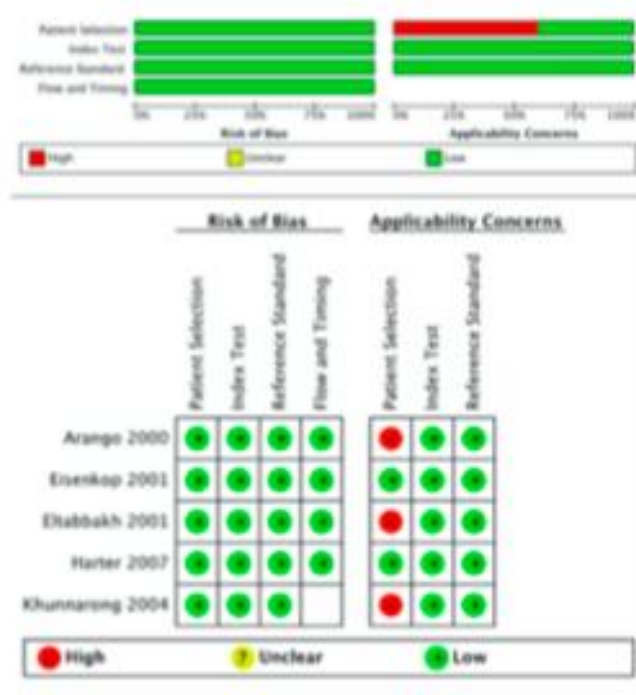
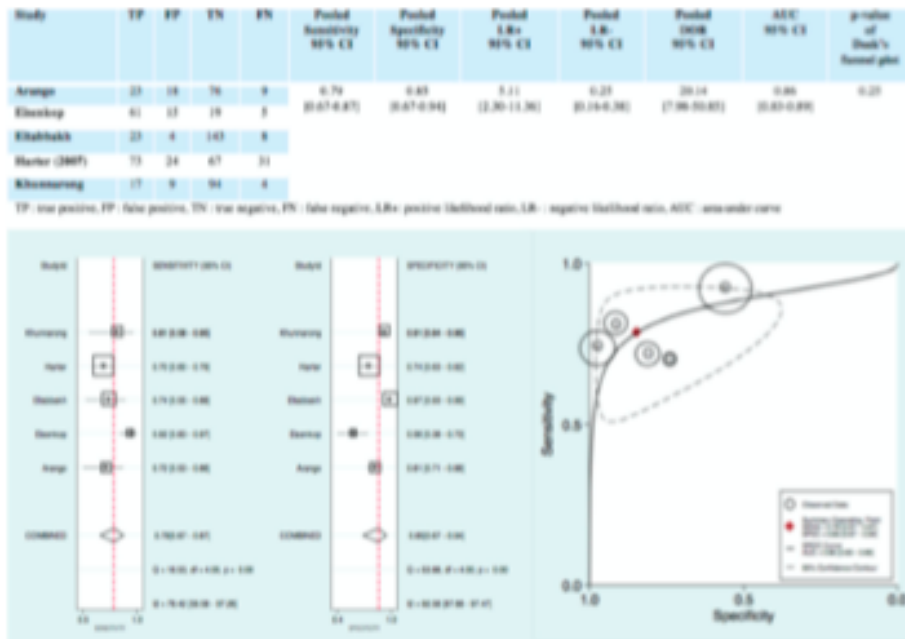


Figure 2. QUADAS-2 risk of bias and applicability concerns.

### 3.4. Statistical Analysis

#### 3.4.1. Diagnostic Accuracy of Intraoperative Clinical Examination

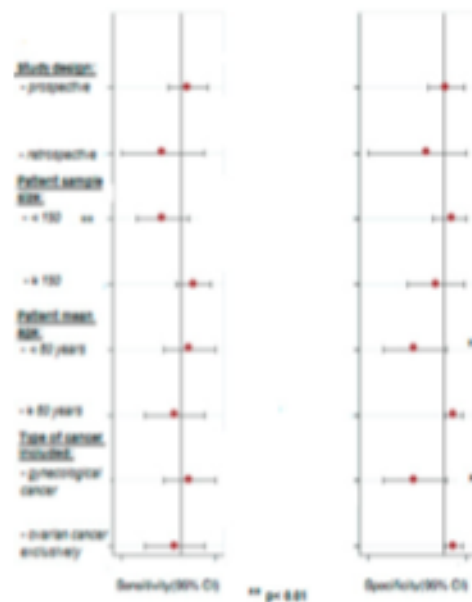
Figure 3 shows the pooled results of the diagnostic accuracy of intraoperative clinical examination for detecting pelvic and para-aortic lymph node metastases. Figure 3 also presents the forest plots of pooled sensitivity and specificity, respectively, 0.79, 95% CI (0.67–0.87) and 0.85, 95% CI (0.67–0.94). Pooled positive likelihood ratio and pooled negative likelihood ratio were, respectively, 5.11 95% CI (2.30–11.36) and 0.25 95% CI (0.16–0.38). The pooled diagnostic odd ratio was 20.14 95% CI (7.95–50.85). The hierarchical summary receiver operating curve in Figure 3 shows an area under the curve of 0.86, 95% CI (0.83–0.89). Heterogeneity was substantial for sensitivity and specificity, respectively,  $Q = 18.53$ ;  $p = 0.00$ ;  $I^2 = 78.42$ , 95% CI (59.58–97.26) and  $Q = 53.88$ ;  $p = 0.00$ ;  $I^2 = 92.58$ , 95% CI (87.68–97.47) (Figure 3).



**Figure 3.** Diagnostic accuracy, forest plot of pooled sensitivity and specificity AND hierarchical summary receiver operating curve of intraoperative clinical examination for detecting pelvic and para-aortic lymph node metastases. Forest Plot: Each square represents one included study, and the size of each square reflects the sample size of each included study. Error bars represent 95% CIs. The “combined” values represent the pooled sensitivity and pooled specificity.  $I^2 > 50\%$  indicated substantial heterogeneity in the diagnostic parameters across studies. HSROC: Each circle represents one included study, and the size of each circle reflects the sample size of each included study. Values in brackets are 95% CIs. AUC is the area under the curve. 1: Khunnarong; 2: Harter; 3: Eltabbakh; 4: Eisenkop; 5: Arango.

### 3.4.2. Exploration of Heterogeneity

Figure 4 shows the results of the univariate meta-regression analysis. Study design (prospective vs. retrospective), patient sample size (<150 vs. ≥150), patient’s mean age (<60 vs. ≥60) and type of cancer included (gynecologic cancer vs. ovarian cancer exclusively) were used as covariates. Patient sample size could be the source of heterogeneity for sensitivity (meta-regression  $p < 0.01$ ). The patient’s mean age and type of cancer included could be sources of heterogeneity for specificity (meta-regression  $p < 0.01$ ). The specificity of intraoperative clinical examination for detecting pelvic and para-aortic lymph node metastases in women with ovarian cancer, exclusively, was 0.92, 95% CI (0.85–0.98).



**Figure 4.** Univariate meta-regression analysis for identifying heterogeneity in studies included in the meta-analysis. The meta-regression shows that patient sample size could be the source of heterogeneity for sensitivity (meta-regression  $p < 0.01$ ) and that patient’s mean age and type of cancer included could be sources of heterogeneity for specificity (meta-regression  $p < 0.01$ ).

**3.4.3. Publication Bias**

Deek’s funnel plot asymmetry test showed no statistical evidence of publication bias ( $p = 0.25$ ) (Figure A2).

**3.4.4. Clinical Utility**

Figure A3 shows Fagan’s nomogram for likelihood ratios. The lymph node metastases pre-test probability was 42%. The nomogram indicated that intraoperative clinical examination increased the lymph node metastases post-test probability to 79% when it was positive and reduced the lymph node metastases post-test probability to 16% when it was negative.

**4. Discussion**

Intraoperative clinical examination is one of the diagnostic tools used by gynecologic oncologists for patients with advanced epithelial ovarian cancer during primary complete cytoreductive surgery for detecting pelvic and para-aortic lymph node metastases, and thus, to decide if they should perform lymphadenectomy. We conducted the first systematic review and meta-analysis to evaluate the diagnostic accuracy of intraoperative clinical examination for detecting pelvic and para-aortic lymph node metastases. No survival analysis was performed in this study, but only a diagnostic test accuracy review and meta-analysis.

This meta-analysis includes five studies and 723 women. It has several strengths. We followed a standardized protocol with a comprehensive search strategy, study selection, and data extraction. Four of the five studies included in the meta-analysis were prospective. The quality of the five included studies showed a low-risk of bias for the four domains (patient selection, index test, reference standard, flow and timing); in particular, all the lymph node metastases were confirmed by histology and enabled a misclassification bias to be ruled out. Bivariate random-effects models and hierarchical

summary receiver operating curve were used; the patient samples were pooled so that the findings of this meta-analysis are more robust than any of the individual studies.

However, this meta-analysis has one major limitation. Only five studies were included because the literature is sparse, and our inclusion criteria were very strict. Moreover, three of the five articles included not only ovarian cancer, but also endometrial, cervical, vaginal and vulvar cancers [23,25,26]. This issue explains the high risk of bias concerning the applicability concerns for patient selection in those three studies.

Pooled sensitivity was 0.85, 95% CI (0.67–0.94) and pooled LR– was 0.25, 95% CI (0.16–0.38). Our meta-analysis, therefore, confirmed that women with the negative intraoperative clinical examination are a group at low risk of lymph node metastases (LR–  $\leq$  0.25) [31]. Pooled specificity was 0.79, 95% CI (0.67–0.87) and pooled LR+ was 5.11, 95% CI (2.30–11.36). The selection bias, induced by the inclusion in our meta-analysis of three studies (which included not only ovarian cancers, but also other gynecological cancers), was analyzed by the meta-regression analysis. Indeed, the type of included cancers could be the source of heterogeneity for specificity. However, the result for our meta-analysis is very interesting, because in our population of patient with advanced epithelial ovarian cancer the pooled specificity was significantly higher than the global pooled specificity (0.92 95% CI (0.85–0.98) vs. 0.79, 95% CI (0.67–0.87),  $p < 0.01$ ). Our meta-analysis, therefore, confirmed that patients with the positive intraoperative clinical examination are a group at high risk of lymph node metastases (LR+  $\geq$  4.0) [31]. The area under the curve of the hierarchical summary receiver operating curve was 0.86, 95% CI (0.83–0.89), which indicates that the accuracy of intraoperative clinical examination for detecting pelvic and para-aortic lymph node metastases is high.

This meta-analysis confirms the important message of the LION trial for the routine clinical practice of gynecologic oncologists:

- Positive intraoperative clinical examination triages patients into a group at high risk of lymph node metastases, with a clear indication for pelvic and para-aortic lymphadenectomy, as the literature, and particularly the LION trial, recommends;
- Negative intraoperative clinical examination triages patients into a group at low risk of lymph node metastases. However, it does not appear sufficient to conclusively rule them out, in view of the high number of false-negative of intraoperative clinical examination in the five studies included in our meta-analysis Spirtos et al. [28] and Harter et al. [13], which were excluded from the meta-analysis because their reports lacked the data to build a complete contingency 2 × 2 table, also found a high number of false-negative of intraoperative clinical examination—13/56 patients (23.2%) and 180/323 (55.7%) patients, respectively. Nonetheless, it must be noted that in the LION trial despite the 55.7% of a false-negative, no survival difference between the “lymphadenectomy” group and the “no lymphadenectomy” group was shown.

In conclusion, this systematic review and meta-analysis demonstrates the high diagnostic accuracy of intraoperative clinical examination for detecting pelvic and para-aortic lymph node metastases in advanced epithelial ovarian cancer during complete cytoreductive surgery. As the LION trial demonstrated, our meta-analysis confirms that intraoperative clinical examination is a safe diagnostic tool to determine if patients with advanced epithelial ovarian cancer should have lymphadenectomy during complete cytoreductive surgery.

**Author Contributions:** Conceptualization, C.M., J.L.B., A.F. and C.H.; Methodology, C.M. and C.H.; Data Curation, C.M. and C.H.; Formal analysis, C.M. and C.H.; Writing, C.M. and C.H.; Supervision and validation, C.H. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

**Appendix A**

Section/topic	#	Checklist item
<b>TITLE</b>		
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.
<b>ABSTRACT</b>		
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as appropriate: background, objectives, data sources, study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.
<b>INTRODUCTION</b>		
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparators, outcomes, and study design (PICO(S)).
<b>METHODS</b>		
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICO(S), length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICO(S), funding sources) and any assumptions and simplifications made.
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., $I^2$ ) for each meta-analysis.

**Figure A1.** PRISMA checklist.

Appendix B

Table A1. Pelvic and para-aortic lymphadenectomy and intraoperative clinical examination protocols.

Study	Surgeons Qualifications	Lymphadenectomy Protocol			Intraoperative Clinical Examination Protocol
		Type	Indication	Limits/Regions	
Arango	3 obstetrician-gynecologist with subspecialty certification in gynecologic oncology from the American Board of Obstetrics and Gynecology, who had practiced gynecologic oncology for at least five years	-Pelvic or para-aortic lymph node samplings -Pelvic and para-aortic lymphadenectomies	-FIGO stage Ia and Ib cervical cancer had lymphadenectomies -Decision on whether to do lymphadenectomies or lymph node samplings in all other cancers were left to individual surgeons	-Pelvic lymphadenectomy: the deep circumflex iliac veins distally, the obturator nerves inferiorly, the internal iliac arteries medially and the aortic bifurcation proximally -Para-aortic lymphadenectomy: bifurcation of the aorta distally and the inferior mesenteric artery proximally, left and right sides were included	-Data of lymph node status were collected on gynecologic oncologist's opinions by palpation of open retroperitoneal spaces -Nodes believed to be positive were sent separately
Eisenkop	-	Systematic pelvic and aortic lymphadenectomy	Advanced ovarian cancer + primary cytoreductive surgery	-Pelvic lymphadenectomy: removal of all identifiable nodal tissue bilaterally associated with the common iliac, external iliac, hypogastric vessels and the obturator foras -Aortic lymphadenectomy: removal of all identifiable nodal tissue from the aortic-caval region, the lateral and anterior surface of the aorta and vena cava to the approximate levels of the renal vessels	Nodes were classified to be positive by palpation if recognized to be macroscopically involved by transperitoneal palpation, positive by inspection if recognized to be macroscopically involved by palpation after opening retroperitoneal area, and positive by dissection if recognized to be macroscopically involved any time after starting the actual process of lymph node dissection
Ehsbakh	One American board-certified gynecologist oncologist	-Lymphadenectomy -Lymph node sampling -Lymph node biopsy	-	-	-Lymph nodes were evaluated after opening the retroperitoneal spaces in the pelvis and the peritoneum over the lower vena cava and aorta and identifying the major blood vessels -In all cases, three signs of possible lymph node involvement by metastatic disease were evaluated: enlargement, firmness and adherence to surrounding structures -In addition, the surgeon recorded an overall impression on the basis of these three signs as to whether the lymph nodes were involved

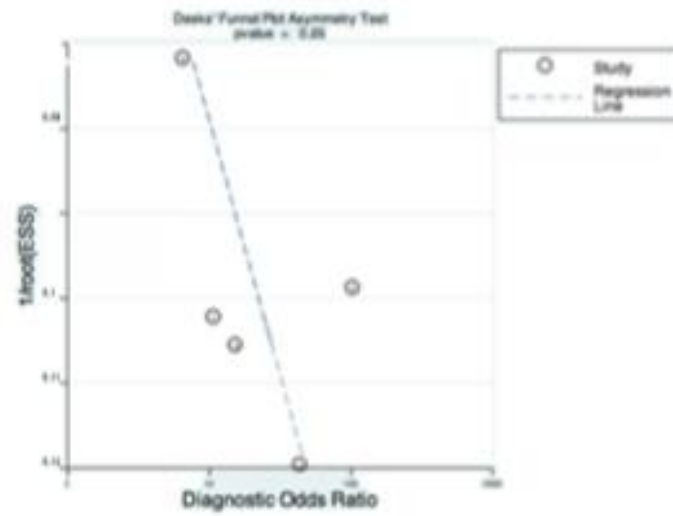
Table A1. Cont.

Study	Surgeons Qualifications	Lymphadenectomy Protocol			Intraoperative Clinical Examination Protocol
		Type	Indication	Limits/Regions	
Harter (2007)	3 Experienced gynecologist oncologists	Systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy	-Early ovarian cancer + primary complete cytoreductive surgery -Advanced ovarian cancer + primary complete cytoreductive surgery (residual disease smaller than 1 cm in 2000–2004 and macroscopic complete debulking after 2004)	-Resection of lymph nodes in the following regions: upper para-aortic region, lower para-aortic region, infraaorto-caval region, para-caval region, ilaca communis, externa and interna regions and fossa obturatoria region	Intraoperative palpation
Khunrarong	Experienced gynecologist oncologists	-Lymphadenectomy -Lymph node sampling -Lymph node biopsy	-	-Pelvic lymphadenectomy: the deep circumflex iliac veins distally, the obturator nerves inferiorly, the internal iliac arteries medially and the aortic bifurcation proximally -Para-aortic lymphadenectomy: bifurcation of the aorta distally and the inferior mesenteric artery proximally	-Lymph nodes were evaluated after opening the retroperitoneal spaces in the pelvis and the peritoneum over the lower vena cava and aorta and identifying the major blood vessels -In all cases, the characteristics of lymph node metastasis that were evaluated included: size, consistency, shape and adherence to surrounding structures. These four characteristics were judged by individual surgeon. -In addition, the overall impression on the basis of these four characteristics as to whether the lymph nodes were involved were recorded

- Data not available.

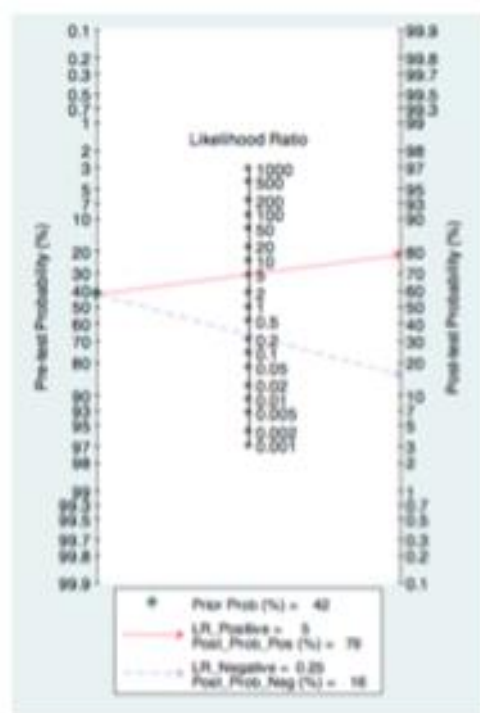


Appendix C



**Figure A2.** Deek's funnel plot asymmetry test of intraoperative clinical examination for detecting pelvic and para-aortic lymph node metastases. 1: Khunnarong; 2: Harter; 3: Eltabbakh; 4: Eisenkop; 5: Arango; ESS: effective sample size. Symmetrically distributed studies with the regression line and p-value of 0.25 indicate no publication bias.

## Appendix D



**Figure A3.** Fagan's nomogram for likelihood ratios and the probability of intraoperative clinical examination for detecting pelvic and para-aortic lymph node metastases. The Fagan's nomogram shows that, with a pre-test probability of lymph node metastases as in our sample of 42%, a positive intraoperative clinical examination gives a post-test probability of 79%, while a negative intraoperative clinical examination gives a post-test probability of 16%.

## References

1. Siegel, R.L.; Miller, K.D.; Jemal, A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J. Clin.* **2019**, *69*, 7–34. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Du Bois, A.; Quinn, M.A.; Thigpen, T.; Vermorken, J.; Avall-Lundqvist, E.; Bookman, M.; Bowtell, D.; Brady, M.; Casado, A.; Cervantes, A.; et al. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: Final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GIG OCCC 2004). *Ann. Oncol.* **2005**, *16*, 7–12. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Du Bois, A.; Reuss, A.; Pujade-Lauraine, E.; Harter, P.; Ray-Coquard, I.; Pfisterer, J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: By the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* **2009**, *115*, 1234–1244. [[PubMed](#)]
4. Panic, P.B.; Maggioni, A.; Hacker, N.; Landoni, F.; Ackermann, S.; Campagnutta, E.; Tamassino, K.; Winter, R.; Pellegrino, A.; Greggi, S.; et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: A randomized clinical trial. *J. Natl. Cancer Inst.* **2005**, *97*, 560–566. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Pereira, A.; Magrina, J.F.; Rey, V.; Cortes, M.; Magtibay, P.M. Pelvic and aortic lymph node metastasis in epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* **2007**, *105*, 604–608. [[CrossRef](#)]

6. Fournier, M.; Stoeckle, E.; Guyon, F.; Brouste, V.; Thomas, L.; MacGrogan, G.; Floquet, A. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: Sites and risk factors in a series of 355 patients. *Int. J. Gynecol. Cancer* **2009**, *19*, 1307–1313. [[CrossRef](#)]
7. Chan, J.K.; Urban, R.; Hu, J.M.; Shin, J.Y.; Husain, A.; Teng, N.N.; Berek, J.S.; Osann, K.; Kapp, D.S. The potential therapeutic role of lymph node resection in epithelial ovarian cancer: A study of 13918 patients. *Br. J. Cancer* **2007**, *96*, 1817–1822. [[CrossRef](#)]
8. Du Bois, A.; Reuss, A.; Harter, P.; Pujade-Lauraine, E.; Ray-Coquard, I.; Pfisterer, J. Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: A combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials. *J. Clin. Oncol.* **2010**, *28*, 1733–1739. [[CrossRef](#)]
9. Aletti, G.; Dowdy, S.; Podratz, K.C.; Cliby, W.A. Role of lymphadenectomy in the management of grossly apparent advanced stage epithelial ovarian cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2006**, *195*, 1862–1868. [[CrossRef](#)]
10. di Re, F.; Baiocchi, G.; Fontanelli, R.; Grosso, G.; Cobellis, L.; Raspagliesi, F.; di Re, E. Systematic pelvic and paraortic lymphadenectomy for advanced ovarian cancer: Prognostic significance of node metastases. *Gynecol. Oncol.* **1996**, *62*, 360–365. [[CrossRef](#)]
11. Scarabelli, C.; Gallo, A.; Visentin, M.; Carzonieri, V.; Carbone, A.; Zarnelli, A. Systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy in advanced ovarian cancer patients with no residual intraperitoneal disease. *Int. J. Gynecol. Cancer* **1997**, *7*, 18–26. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Rouzier, R.; Bergzoll, C.; Bran, J.-L.; Dubernard, G.; Selle, F.; Uzan, S.; Pomet, C.; Daraï, E. The role of lymph node resection in ovarian cancer: Analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* **2010**, *117*, 1451–1458. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Harter, P.; Sehouli, J.; Lorusso, M.; Reuss, A.; Vergote, I.; Marth, C.; Kim, J.-W.; Raspagliesi, F.; Lampe, B.; Aletti, G.; et al. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N. Engl. J. Med.* **2019**, *380*, 822–832. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Management of Epithelial Cancer of the Ovary, Fallopian Tube, and Primary Peritoneum. 2019. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30936027> (accessed on 29 August 2020).
15. Liberati, A.; Altman, D.G.; Tetzlaff, J.; Mulrow, C.; Gatzsche, P.C.; Ioannidis, J.P.A.; Clarke, M.; Devereaux, P.J.; Kleijnen, J.; Moher, D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *J. Clin. Epidemiol.* **2009**, *62*, e1–e34. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Whiting, P.; Rutjes, A.W.S.; Westwood, M.E.; Loeflang, M.M.; Sterne, J.A.C.; Mallett, S.; Deeks, J.J.; Reitsma, J.B.; Bossuyt, P.M. QUADAS-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann. Intern. Med.* **2011**, *155*, 529–536. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Reitsma, J.B.; Glas, A.S.; Rutjes, A.W.S.; Scholten, R.J.; Bossuyt, P.M.; Zwinderman, A.H. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J. Clin. Epidemiol.* **2005**, *58*, 982–990. [[CrossRef](#)]
18. Walter, S.D. Properties of the summary receiver operating characteristic (SROC) curve for diagnostic test data. *Stat. Med.* **2002**, *21*, 1237–1256. [[CrossRef](#)]
19. Higgins, J.P.T.; Thompson, S.G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat. Med.* **2002**, *21*, 1539–1558. [[CrossRef](#)]
20. Deeks, J.J.; Macaskill, P.; Irwig, L. The performance of tests of publication bias and other sample size effects in systematic reviews of diagnostic test accuracy was assessed. *J. Clin. Epidemiol.* **2005**, *58*, 882–893. [[CrossRef](#)]
21. Fagan, T.J. Letter: Nomogram for Bayes theorem. *N. Engl. J. Med.* **1975**, *293*, 257.
22. Dwamena, B. MIDAS: Stata Module for Meta-Analytical Integration of Diagnostic Test Accuracy Studies. 2009. Available online: <https://ideas.repec.org/c/boc/bocode/s456880.html> (accessed on 29 August 2020).
23. Arango, H.A.; Hoffman, M.S.; Roberts, W.S.; DeCesare, S.L.; Fiorica, J.V.; Drake, J. Accuracy of lymph node palpation to determine need for lymphadenectomy in gynecologic malignancies. *Obstet. Gynecol.* **2000**, *95*, 553–556. [[PubMed](#)]
24. Eisenkop, S.M.; Spirtos, N.M. The clinical significance of occult macroscopically positive retroperitoneal nodes in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* **2001**, *82*, 143–149. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Eltabbakh, G.H. Intraoperative clinical evaluation of lymph nodes in women with gynecologic cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2001**, *184*, 1177–1181. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Khunnarong, J.; Inthasorn, P.; Boriboonhiransam, D. Accuracy of intraoperative clinical evaluation of lymph nodes in women with gynecologic cancer. *J. Med. Assoc. Thai.* **2004**, *87*, 80–84.

27. Harter, P.; Gnaert, K.; Hils, R.; Lehmann, T.; Traut, A.; Du Bois, A.; Fisseler-Eckhoff, A. Pattern and clinical predictors of lymph node metastases in epithelial ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* **2007**, *17*, 1238–1244. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Spirito, N.M.; Gross, G.M.; Freddo, J.L.; Ballon, S.C. Cytoreductive surgery in advanced epithelial cancer of the ovary: The impact of aortic and pelvic lymphadenectomy. *Gynecol. Oncol.* **1995**, *56*, 345–352. [[CrossRef](#)]
29. Tangjitgamol, S.; Manusirivithaya, S.; Sheanakul, C.; Leelahakorn, S.; Sripramote, M.; Thawaramara, T.; Kaewpila, N. Can we rely on the size of the lymph node in determining nodal metastasis in ovarian carcinoma? *Int. J. Gynecol. Cancer* **2003**, *13*, 297–302. [[CrossRef](#)]
30. Morice, P.; Joulie, P.; Camatte, S.; Atallah, D.; Rouzier, R.; Pautier, P.; Pomel, C.; Lhomme, C.; Duvillard, P.; Castaigne, D. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: Analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications. *J. Am. Coll. Surg.* **2003**, *197*, 198–205. [[CrossRef](#)]
31. Buckley, R.G.; King, K.J.; Disney, J.D.; Ambroz, P.K.; Gorman, J.D.; Klausen, J.H. Derivation of a clinical prediction model for the emergency department diagnosis of ectopic pregnancy. *Acad. Emerg. Med.* **1998**, *5*, 951–960. [[CrossRef](#)]



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Annexe 4 : Recommandations PRISMA (68).



### PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	
<b>ABSTRACT</b>			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	
<b>METHODS</b>			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	



### PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
<b>RESULTS</b>			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
<b>DISCUSSION</b>			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	
<b>OTHER INFORMATION</b>			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossart PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Annexe 5 : Using a new diagnostic tool to predict lymph node metastasis in advanced epithelial ovarian cancer leads to simple lymphadenectomy decision rules : a multicentre study from the FRANCOGYN group (2).

1           **Using a new diagnostic tool to predict lymph node**  
2           **metastasis in advanced epithelial ovarian cancer leads to**  
3           **simple lymphadenectomy decision rules: a multicentre**  
4           **study from the FRANCOGYN group**

5

6 Camille Mimoun<sup>1,2,3\*</sup>, Xavier Paoletti<sup>3</sup>, Thomas Gaillard<sup>4</sup>, Adrien Crestani<sup>1</sup>, Jean-Louis  
7 Benifla<sup>1</sup>, Matthieu Mezzadri<sup>1</sup>, Sofiane Bendifallah<sup>5</sup>, Cyril Touboul<sup>5</sup>, Alexandre Bricou<sup>6</sup>,  
8 ~~Yohann Dabi~~<sup>7</sup>, Geoffroy Canlorbe<sup>8</sup>, Yohan Kerbage<sup>9</sup>, Vincent Lavoué<sup>10</sup>, ~~Lobna Ouldamer~~<sup>11</sup>,  
9 ~~Lise Lecointre~~<sup>12</sup>, Charles Coutant<sup>13</sup>, Arnaud Fauconnier<sup>14</sup>, Roman Rouzier<sup>3,4</sup>, ~~Cyrille Huchon~~<sup>1,2</sup>

10

11 ·Department of Gynecology and Obstetrics, Lariboisière University Hospital, AP-HP, Paris, France.

12 ·Research unit EA 7285 "Risk and safety in clinical medicine for women and perinatal health", UVSQ, Montigny-  
13 Le-Bretonneux, France.

14 ·INSERM U900 STAMPM Team, Saint Cloud, France.

15 ·Department of Surgical Oncology, Curie Institute, Saint-Cloud, France.

16 ·Department of Gynecology and Obstetrics, Tenon University Hospital, AP-HP, Paris, France.

17 ·Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, CH Jean Verdier, AP-HP, Bondy, France.

18 ·Department of Gynecology and Obstetrics, CHIC, Créteil, France.

19 ·Department of Gynecological and Breast Surgery and Oncology, Pitié-Salpêtrière University Hospital, AP-HP,  
20 Paris, France.

21 ·Department of Gynecologic Surgery, Jeanne de Elandre Hospital, CHU of Lille, Loos, France.

22 ·Department of Gynecology, CHU de Rennes, Rennes, France.

23 ·Department of Obstetrics and Gynecology, Bretonneau Hospital, CHU of Tours, Tours, France.

24 ·Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital Center, Strasbourg, France.

25 ·Department of Surgical Oncology, Georges-François Leclerc Cancer Center, Dijon, France.

26 ·Department of Obstetrics and Gynecology, Poissy-St Germain Hospital, Poissy, France.

27 \*Corresponding author:  
28 Email: [mimouncamille@gmail.com](mailto:mimouncamille@gmail.com) (CM)  
29  
30  
31  
32  
33  
34

35 **Abstract**

36 Objective: The aim of this study was to develop a new diagnostic tool to predict lymph node  
37 metastasis (LNM) in patients with advanced epithelial ovarian cancer undergoing primary  
38 cytoreductive surgery.

39 Materials and Method: The FRANCOGYN group's multicenter retrospective ovarian cancer  
40 cohort furnished the patient population on which we developed a logistic regression model. The  
41 prediction model equation enabled us to create LNM risk groups with simple lymphadenectomy  
42 decision rules associated with a user-friendly free interactive web application called shinyLNM.

43 Results: 277 patients from the FRANCOGYN cohort were included; 115 with no LNM and 162  
44 with LNM. Three variables were independently and significantly ( $p<0.05$ ) associated with  
45 LNM in multivariate analysis: pelvic and/or para-aortic LNM on CT and/or PET/CT ( $p<0.00$ ),  
46 initial PCI  $\geq 10$  and/or diaphragmatic carcinosis ( $p=0.02$ ), and initial CA125  $\geq 500$  ( $p=0.02$ ).  
47 The ROC-AUC of this prediction model after leave-one-out cross-validation was 0.72. There  
48 was no difference between the predicted and the observed probabilities of LNM ( $p=0.09$ ).  
49 Specificity for the group at high risk of LNM was 83.5%, the LR+ was 2.73, and the observed  
50 probability of LNM was 79.3%; sensitivity for the group at low-risk of LNM was 92.0%, the  
51 LR- was 0.24, and the observed probability of LNM was 25.0%.

52 Conclusion: This new tool may prove useful for improving surgical planning and provide useful  
53 information for patients.

54

55 Keywords: carcinoma, ovarian epithelial; lymph node excision; lymphatic metastasis; clinical  
56 decision rules

57

58

59



## 60 **Introduction**

61

62 Ovarian cancer is the second most common gynecological cancer in the United States  
63 with an expected estimated 21 750 new cases and 13 940 deaths in 2020 (1). The backbone  
64 treatment for advanced epithelial ovarian cancer (AEOC) associates complete cytoreductive  
65 surgery with platinum- and taxane-based chemotherapy (2–4).

66 The conception of AEOC surgery has changed recently, in particular for the  
67 controversial question of pelvic and para-aortic lymphadenectomy (5–9). The LION trial was  
68 the first prospective randomized trial to compare systematic lymphadenectomy with no  
69 lymphadenectomy during macroscopically complete primary resection of patients with “no  
70 suspect lymph node”. Lymphadenectomy was not associated with longer overall or  
71 progression-free survival than the no-lymphadenectomy, but it was associated with relatively  
72 high morbidity and mortality (6).

73 Today, therefore, the challenge is to triage patients appropriately, to distinguish those  
74 with “no suspect lymph node” who should not have a lymphadenectomy from those with  
75 “suspect lymph nodes” who should have lymphadenectomy. Two effective diagnostic tools  
76 currently exist: preoperative imagery and intraoperative clinical evaluation, which have  
77 respectively a specificity of 85% and 83.6% and a sensitivity of 79% and 62.5%, for the  
78 prediction of lymph node metastasis (LNM) in AEOC (10–12). No other diagnostic tool exists  
79 nowadays to predict LNM in AEOC.

80 The aim of this study was to develop a new diagnostic tool to predict pelvic and/or para-  
81 aortic LNM and risk groups leading to simple lymphadenectomy decision rules in patients with  
82 AEOC undergoing primary cytoreductive surgery.

83

## 84 **Materials and method**

85

### 86 **Study design and population**

87 The study population was extracted from the ovarian cancer database of the  
88 FRANCOGYN study group, a retrospective multicentric cohort from 11 referral centers in  
89 France (Tenon, Jean Verdier, Créteil, Poissy, La Pitié Salpêtrière, Lariboisière, Lille, Rennes,  
90 Tours, Strasbourg and Dijon) including all patients managed for ovarian cancer from January  
91 2000 through December 2017.

92 This study reviewed records of all consecutive patients who underwent surgery and had  
93 histologically confirmed AEOC of stages IIB to IV according to the FIGO classification, but  
94 included only those considered suitable for primary complete resection of their disease on initial  
95 assessment and who underwent pelvic and/or paraaortic lymphadenectomy with the removal of  
96 10 or more lymph nodes.

97 The Ethics Committee for Research in Obstetrics and Gynecology approved the  
98 research protocol (CEROG 2019-GYN-605). All the data were fully anonymized. As per  
99 French law, the requirement for informed consent was waived for this type of study that used  
100 only de-identified data gained from clinical practice.

101

### 102 **Gold standard**

103 Histology was the gold standard used to diagnose pelvic and/or paraaortic LNM. The  
104 total number of lymph nodes removed, the number of positive lymph nodes and the number of  
105 negative lymph nodes was notified. Specialized pathologists reviewed all removed lymph  
106 nodes.

107

### 108 **Surgical procedure**

109 No patients received chemotherapy before surgery. Surgery included at least hysterectomy,  
110 bilateral ~~salpingo~~-oophorectomy, omentectomy, pelvic and/or para-aortic lymphadenectomy  
111 and removal of any other intraperitoneal metastasis. Surgical staging followed the FIGO staging  
112 system. Disease extent at the start of each surgical procedure was quantified with the peritoneal  
113 cancer index (PCI), as described by ~~Sugarbaker~~ (13). The surgery was classified as complete  
114 resection (CC0) when all visible tumor was removed (no macroscopic residual tumor) at the  
115 end of the intervention, CC1 when it was  $\leq 2.5$  mm and CC2 when it was more than 2.5 mm  
116 but less than 2.5 cm. Gynecologic oncology specialists performed all cytoreductive surgeries.  
117

### 118 **Data collection**

119 The following clinical and paraclinical items were collected: age at diagnosis, body  
120 mass index (BMI), personal or family history of gynecological cancers, presence or absence of  
121 identified genetic mutations, the American society of anesthesiologists (ASA) score (14),  
122 preoperative CA125, preoperative radiological characteristics (computed tomography (CT) and  
123 positron tomography emission/ computed tomography (PET/CT)). The tumor histology was  
124 detailed: histological type and tumor grade.

### 126 **Statistical analysis**

127 We compared patients with no LNM to patients with LNM. We carried out univariate  
128 analysis using a quantitative (Student's t-test) or a qualitative (Chi<sup>2</sup> test) test as appropriate.  
129 Some quantitative variables were dichotomized to maximize the accuracy value. The accuracy  
130 of each variable for the prediction of LNM was assessed on the basis of sensitivity, specificity,  
131 positive likelihood ratio (LR+) and negative likelihood ratio (LR-) and diagnostic odds ratio  
132 (DOR). Variables associated with LNM in the univariate analysis at a threshold of  $p < 0.20$  were  
133 selected for the multivariate analysis.

134 The multiple logistic regression analysis, performed with a backward procedure, was  
135 used to estimate the most predictive combination of variables that was independently associated  
136 with LNM ( $p < 0.05$ ). Adjusted DORs (aDOR) were calculated. Missing data were treated as a  
137 distinct category.

138 The predictive accuracy of the model was assessed in terms of its discrimination and  
139 calibration. Discrimination is the ability to differentiate patients with no LNM from patients  
140 with LNM. It was studied using the receiver operating characteristic (ROC) curve and  
141 summarized by the area under the curve (AUC) (15). Calibration is the agreement between the  
142 observed outcome frequencies and the predicted probabilities. It was studied using graphical  
143 representation of the relationship between these two results (calibration curve). We also  
144 evaluated the average and maximal errors between the prediction and observation, obtained  
145 from the calibration curve.

146 Internal validation of the prediction model used leave-one-out cross-validation to  
147 correct for overoptimism in the predictive performance of the model (16). This method consists  
148 of splitting the data set randomly into  $n$  partitions. For each of the  $n$ -th iterations,  $n - 1$  partitions  
149 served as the training set and the left-out sample as the test set (17).

150 We created risk groups of pelvic and/or para-aortic LNM by choosing threshold values  
151 of the prediction model equation that maximised classification rates (18). From this, we  
152 proposed simple lymphadenectomy decision rules associated with a user-friendly free  
153 interactive web app, called shinyLNM, that determines the risk group and their predicted  
154 probability of LNM for individual patients.

155 Differences were considered significant at a level of  $p < 0.05$ . Statistical analyses were  
156 performed using STATA 13.0 (Stata Corp.; College Station, TX, USA). The shinyLNM app  
157 was programmed with the package Shiny from R Studio.

158

159 **Results**

160

161 **Characteristics of study population**

162 Fig 1 presents the flow chart of the study population: 277 patients from the  
 163 FRANCOGYN cohort, 115 with no LNM and 162 with LNM. This population's characteristics  
 164 are presented in Table 1. These two groups did not differ statistically except for FIGO stage  
 165 ( $p<0.001$ ), initial CA125 ( $p<0.001$ ), initial PCI ( $p<0.001$ ), bowel resection ( $p<0.001$ ), and  
 166 duration of surgery ( $p=0.01$ ).

167

168 **Fig 1. Flow chart.** PL: pelvic lymphadenectomy; PAL: para-aortic lymphadenectomy; LNM:  
 169 lymph node metastasis.

170

171

172 **Table 1. Clinical, tumor, biological and surgical characteristics of the population.**

173

Variables	All Population N= 277 mean +/- SD or n (%)	LNM - n=115 mean +/- SD or n (%)	LNM + n=162 mean +/- SD or n (%)
<b>CLINICAL CHARACTERISTICS</b>			
<b>Age (years)</b>	57.4 +/- 11.3	58.04 +/- 10.9	56.9 +/- 11.6
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24.5 +/- 5.8	23.8 +/- 4.3	25.0 +/- 5.8
<b>Gravidity</b>	1.9 +/- 1.4	2.1 +/- 1.5	1.8 +/- 1.4
<b>Parity</b>	1.7 +/- 1.4	1.8 +/- 1.4	1.7 +/- 1.4
<b>Menopause</b>			
- No	64 (24.9)	29 (26.6)	35 (23.7)
- Yes	193 (75.1)	80 (73.4)	113 (76.3)
<b>Mutation</b>			
- No mutation	39 (45.2)	20 (64.5)	19 (46.3)
- BRCA1	22 (30.6)	7 (22.6)	15 (36.6)
- BRCA2	9 (12.5)	4 (12.9)	5 (12.2)
- Others	2 (2.8)	0 (0.0)	2 (4.9)
<b>ASA score</b>			
- 0	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
- 1	121 (63.0)	53 (66.3)	68 (60.7)
- 2	54 (28.1)	22 (27.5)	32 (28.6)
- 3	15 (7.8)	5 (6.3)	10 (3.9)

<b>Previous surgery</b>			
- No	41 (35.3)	19 (40.4)	22 (31.9)
- Yes	75 (64.7)	28 (59.6)	47 (68.1)
<b>TUMOR CHARACTERISTICS</b>			
<b>FIGO stage</b>			
- 2B-2C	21 (7.6)	20 (17.4)	1 (0.6)
- 3A-3B-3C	228 (82.3)	81 (70.4)	147 (90.7)
- 4A-4B	28 (10.1)	14 (12.2)	14 (8.6)
<b>Tumor histological type</b>			
- Serous	214 (77.3)	86 (74.8)	128 (79.0)
- Endometrioid	37 (13.4)	18 (15.7)	19 (11.7)
- Mucinous	7 (2.5)	4 (3.5)	3 (1.9)
- Clear-cell carcinoma	15 (5.4)	4 (3.5)	11 (6.8)
- Transitional-cell carcinoma	4 (1.4)	3 (2.6)	1 (0.6)
<b>BIOLOGICAL CHARACTERISTICS</b>			
<b>Initial CA125 level (IU/L)</b>	957.6 +/- 1677.3	597.9 +/- 926.5	1178.5 +/- 1974.6
<b>SURGICAL CHARACTERISTICS</b>			
<b>Initial PCI score</b>	7.9 +/- 9.4	4.1 +/- 5.2	10.6 +/- 10.7
<b>Residual disease after surgery</b>			
- No visible tumor, complete cytoreduction	252 (92.3)	106 (93.8)	146 (91.8)
- Tumor nodules ≤ 2.5 cm	12 (4.4)	3 (2.7)	9 (5.7)
- Tumor nodules > 2.5 cm	8 (2.9)	4 (3.5)	4 (2.5)
<b>Bowel resection</b>			
- No	159 (57.4)	83 (72.2)	76 (46.9)
- Yes, without ileostomy or colostomy	96 (34.7)	27 (23.5)	69 (42.6)
- Yes, with ileostomy or colostomy	22 (7.9)	5 (4.4)	17 (10.5)
<b>Estimated blood loss (ml)</b>	931.3 +/- 783.4	842.4 +/- 803.1	994.1 +/- 772.9
<b>Transfusion</b>			
- No	37 (41.6)	20 (50.0)	17 (34.7)
- Yes	52 (58.4)	20 (50.0)	32 (65.3)
<b>Duration of surgery (minutes)</b>	381.5 +/- 145.2	331.6 +/- 102.6	414.5 +/- 160.1
* Student's test			
** Chi2's test			
a: percentages are calculated on the total number of patients despite some missing values			
LNM: Lymph Node Metastasis; SD: Standard Derivation; BMI: Body Mass Index; BRCA: BRCA1/2; ASA: American Society of Anaesthesiologists; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie-Obstétrique; CA: Carcinome Antigen; PCI: Peritoneal Carcinomatosis Index			

174

175 **Prediction model and risk groups**

176 The findings from the univariate analysis are presented in Table 2.

177 **Table 2. Univariate analysis for predicting lymph node metastasis.**  
 178

Variables	Total, n/N	LNM +, n/N	LNM -, n/N	Se (%)	Sp (%)	LR+	LR-	DOR 95% CI	p*
<b>CLINICAL CHARACTERISTICS</b>									
Age ≥ 50 years	211/277	120/277	91/277	74.1	20.9	0.94	1.24	0.75 0.42-1.34	0.33
Menopause	193/257	113/257	80/257	76.4	26.6	1.04	0.89	1.17 0.66-2.07	0.59
BRC A mutation	33/72	22/72	11/72	53.7	64.5	1.51	0.72	2.11 0.79-5.62	<b>0.13</b>
<b>TUMOR CHARACTERISTICS</b>									
Serous histological type	214/277	128/277	86/277	79.0	25.2	1.06	0.83	1.27 0.72-2.24	0.41
<b>RADIOLOGICAL CHARACTERISTICS: CT</b>									
Involvement of 1 ovary	120/186	68/186	52/186	61.3	30.7	0.88	1.26	0.70 0.37-1.31	0.26
Involvement of 2 ovaries	62/133	42/133	20/133	50.6	60.0	1.27	0.82	1.54 0.75-3.15	0.24
Involvement of 1 and/or 2 ovary(ies)	182/190	110/190	72/190	97.3	6.5	1.04	0.41	2.55 0.58-11.10	<b>0.20</b>
Diaphragmatic carcinosis	20/172	12/172	8/172	12.0	88.9	1.08	0.99	1.09 0.42-2.83	0.85
Omentum carcinosis	42/173	26/173	16/173	25.5	77.5	1.13	0.96	1.18 0.57-2.40	0.66
Small intestine involvement	4/142	4/142	0/142	4.7	100.0	-	0.95	-	<b>0.10</b>
Colon involvement	26/173	19/173	7/173	18.4	90.0	1.84	0.91	2.04 0.80-5.19	<b>0.13</b>
Bowel involvement	26/177	19/177	7/177	18.1	90.3	1.86	0.91	2.05 0.81-5.22	<b>0.12</b>
Liver metastasis	7/171	3/171	4/171	3.0	94.4	0.53	1.03	0.52 0.11-2.41	0.39
Ascites	85/158	51/158	34/158	52.6	44.3	0.94	1.07	0.88 0.46-1.68	0.70
Pelvic LNM	51/175	39/175	12/175	37.1	82.9	2.17	0.76	2.86 1.34-6.09	<b>0.01</b>
Para-aortic LNM	41/141	31/141	10/141	35.6	81.5	1.92	0.79	2.44 1.06-5.60	<b>0.03</b>

Pelvis and/or Para-aortic LNM	61/175	48/175	13/175	45.7	81.4	2.46	0.67	3.69 1.75-7.79	<b>0.00</b>
Supra-diaphragmatic LNM	11/126	8/126	3/126	9.9	93.3	1.48	0.97	1.53 0.38-6.15	0.54
Pleural effusion	14/178	9/178	5/178	8.4	93.0	1.19	0.99	1.21 0.39-3.79	0.74
<b>RADIOLOGICAL CHARACTERISTICS: PET/CT</b>									
Involvement of 1 ovary	21/30	12/30	9/30	66.7	25.0	0.89	1.33	0.67 0.13-3.53	0.63
Involvement of 2 ovary	9/30	7/30	2/30	38.9	83.3	2.33	0.73	3.18 0.49-20.72	<b>0.20</b>
Involvement of 1 and/or 2 ovary(ies)	26/30	16/30	10/30	88.9	16.7	1.07	0.67	1.60 0.19-13.82	0.67
Diaphragmatic carcinosis	4/31	3/31	1/31	15.8	91.7	1.89	0.92	2.06 0.18-23.75	0.55
Omentum carcinosis	4/32	4/32	0/32	20.0	100.0	-	0.80	-	<b>0.10</b>
Small intestine involvement	1/32	0/32	1/32	0.0	91.7	0.00	1.09	-	<b>0.20</b>
Colon involvement	5/32	3/32	2/32	15.0	83.3	0.90	1.02	0.88 0.12-6.42	0.90
Bowel involvement	6/32	3/32	3/32	15.0	75.0	0.60	1.13	0.53 0.08-3.32	0.49
Liver metastasis	1/32	1/32	0/32	5.0	100.0	-	0.95	-	0.44
Ascites	2/32	1/32	1/32	5.0	91.7	0.60	1.04	0.58 0.03-10.76	0.71
Pelvic LNM	8/32	8/32	0/32	40.0	100.0	-	0.60	-	<b>0.01</b>
Para-aortic LNM	10/33	8/33	2/33	38.1	83.3	2.29	0.74	3.08 0.49-19.16	<b>0.20</b>
Pelvis and/or Para-aortic LNM	14/33	12/33	2/33	57.1	83.3	3.43	0.51	6.67 0.97-45.94	<b>0.03</b>
Supra-diaphragmatic LNM	4/33	3/33	1/33	14.3	91.7	1.71	0.94	1.83 0.16-20.84	0.62
Pleural effusion	1/33	1/33	0/33	4.8	100.0	-	0.95	-	0.45
<b>RADIOLOGICAL CHARACTERISTICS: CT and/or PET/CT</b>									
Involvement of 1 ovary	126/192	72/192	54/192	62.6	29.9	0.89	1.25	0.71 0.38-1.33	0.28
Involvement of 2 ovaries	66/146	45/146	21/146	50.0	62.5	1.33	0.80	1.67 0.84-3.31	<b>0.14</b>



Involvement of 1 and/or 2 ovary(ies)	188/196	114/196	74/196	97.4	6.33	1.04	0.41	2.57 0.59-11.18	<b>0.19</b>
Diaphragmatic carcinosis	21/172	13/172	8/172	13.0	88.9	1.17	0.98	1.20 0.47-3.06	0.71
Omentum carcinosis	45/177	29/177	16/177	27.9	78.1	1.27	0.92	1.38 0.68-2.79	0.37
Small intestine involvement	5/155	4/155	1/155	4.3	98.4	2.67	0.97	2.74 0.30-26.46	0.36
Colon involvement	31/179	22/179	9/179	20.6	87.5	1.64	0.91	1.81 0.78-4.23	<b>0.16</b>
Bowel involvement	32/183	22/183	10/183	20.2	86.5	1.49	0.92	1.62 0.71-3.67	0.25
Liver metastasis	8/177	4/177	4/177	3.9	94.5	0.70	1.02	0.69 0.17-2.87	0.61
Ascites	85/171	51/171	34/171	49.0	49.3	0.97	1.03	0.93 0.50-1.73	0.83
Pelvic LNM	56/182	44/182	12/182	40.4	83.6	2.46	0.71	3.44 1.62-7.32	<b>0.001</b>
Para-aortic LNM	50/155	38/155	12/155	40.4	80.3	2.05	0.74	2.77 1.28-6.01	<b>0.01</b>
Pelvis and/or Para-aortic LNM	70/182	56/182	14/182	51.4	80.8	2.68	0.60	4.45 2.14-9.29	<b>0.00</b>
Supra-diaphragmatic LNM	14/140	10/140	4/140	11.4	92.3	1.48	0.96	1.54 0.45-5.21	0.49
Pleural effusion	14/184	9/184	5/184	8.1	93.2	1.18	0.99	1.20 0.38-3.75	0.75
<b>BIOLOGICAL CHARACTERISTICS</b>									
Initial CA125 level $\geq$ 500	105/247	77/247	28/247	50.3	70.2	1.69	0.71	2.39 1.37-4.17	<b>0.00</b>
<b>SURGICAL CHARACTERISTICS</b>									
Initial PCI score $\geq$ 10	24/77	20/77	4/77	44.4	87.5	3.56	0.64	5.60 1.55-20.26	<b>0.00</b>
Ascites	90/161	58/161	32/161	59.8	50.0	1.20	0.80	1.49 0.78- 2.82	0.22
Omental cake	63/150	48/150	15/150	51.6	73.7	1.96	0.66	2.99 1.42-6.27	<b>0.00</b>
Peritoneal carcinosis	84/152	59/152	25/152	62.1	56.1	1.42	0.68	2.10 1.06-4.14	<b>0.03</b>
Diaphragmatic carcinosis	55/150	40/150	15/150	43.0	73.7	1.63	0.77	2.11 1.01-4.39	<b>0.04</b>
Stomach infiltration	6/146	4/146	2/146	4.4	96.4	1.24	0.99	1.26 0.22-7.14	0.80

Mesenteric retraction	11/146	6/146	5/146	6.6	90.9	0.73	1.03	0.71 0.20-2.45	0.58
Bowel infiltration	65/153	49/153	16/153	51.6	72.4	1.87	0.67	2.80 1.35-5.77	<b>0.00</b>
Liver metastasis	10/150	7/150	3/150	7.6	94.8	1.47	0.97	1.51 0.37-6.13	0.56
Initial PCI score $\geq$ 10 and/or Diaphragmatic carcinosis	66/166	49/166	17/166	48.0	73.4	1.81	0.71	2.56 1.28-5.12	<b>0.01</b>
* Chi2 test									
LNM: Lymph Node Metastasis; CI: Confidence Interval; DOR: Diagnostic Odd Ratio; Se: Sensibility; Sp: Specificity; LR -: negative Likelihood Ratio; LR +: positive Likelihood Ratio; CT: Computed Tomography; PET/CT: Positron Emission Tomography/Computed Tomography; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie-Obstétrique; CA: Carcinome Antigen; PCI: Peritoneal Carcinomatosis Index									

179

180



181           The multiple logistic regression analysis identified three variables independently and  
182 significantly ( $p<0.05$ ) associated with pelvic and/or para-aortic LNM: pelvic and/or para-aortic  
183 LNM on CT and/or PET/CT (aDOR=5.02 95%CI [2.42-10.44],  $p<0.001$ ), initial PCI  $\geq$  10  
184 and/or diaphragmatic carcinosis (aDOR= 2.34 95%CI [1.13-4.83],  $p=0.02$ ), and initial CA125  
185  $\geq$  500 (aDOR=2.03 95%CI [1.14-3.61],  $p=0.02$ ) (Table 3).  
186

187 **Table 3. Prediction model.**  
 188

Variables	aDOR	95% CI	p
<b>Pelvic and/or Para-aortic LNM on CT and/or PET/CT</b>			
No	1		
Yes	<b>5.02</b>	2.42-10.44	<b>0.00</b>
<b>Initial PCI score <math>\geq</math> 10 and/or diaphragmatic carcinosis</b>			
No	1		
Yes	<b>2.34</b>	1.13-4.83	<b>0.02</b>
<b>Initial PCI CA125 level <math>\geq</math> 500</b>			
No	1		
Yes	<b>2.03</b>	1.14-3.61	<b>0.02</b>

aDOR: adjusted Odd Ratio; CI: Confidence Interval; LNM: Lymph Node Metastasis; CT: Computed Tomography; PET/CT: Positron Emission Tomography/Computed Tomography; CA: Carcinome Antigen; PCI: Peritoneal Carcinomatosis Index

189

190 The ROC-AUC of this prediction model after leave-one-out cross-validation was 0.72  
191 (Fig 2). The predicted and the observed probabilities of LNM, shown in the calibration curve  
192 in Fig 3, did not differ significantly (p=0.09).

193

194 **Fig 2. ROC curve of the logistic regression model and performance after leave-one-out**  
195 **cross-validation.** ROC: Receiving Operating Curve; AUC: Area Under the Curve.

196

197 **Fig 3. Internal calibration of the logistic regression model to predict lymph node**  
198 **positivity.** The horizontal axis represents the predicted probability of LNM and the vertical axis  
199 its actual probability. Perfect prediction would correspond to the 45 degrees broken line. The  
200 solid blue line indicates the observed (apparent) logistic regression model performance. Circles  
201 correspond to the to the risk groups of predicted probability for LNM with their 95%CI. There  
202 was no difference between the predicted probabilities and the observed rates of LNM (p=0.09).  
203 AUC: area under the curve; CITL: calibration in the large.

204

205 We created risk groups of pelvic and/or para-aortic LNM based on the prediction  
206 model equation, using the following coding variables.

- 207 - LNM: pelvic and/or para-aortic LNM on CT and/or PET/CT, no=0, yes=1  
208 - PCI: initial PCI  $\geq$  10 and/or diaphragmatic carcinosis, no=0, yes=1  
209 - CA125: initial CA125  $\geq$  500, no=0, yes=1

210 
$$Pr = \frac{1}{1 + e^{-(-0.51 - 1.61 \times LNM - 0.85 \times PCI - 0.71 \times CA125)}}$$

- 211 (i) the low-risk group was defined for a probability  $< 0.377$ , its sensibility for the  
212 prediction of LNM was 92.0% and its LR- was 0.24; in the low-risk group, the  
213 observed probability of LNM was 25.0%;
- 214 (ii) the high-risk group was defined for a probability  $\geq 0.740$ , its specificity for the  
215 prediction of LNM was 83.5% and its LR+ was 2.73; in the high-risk group the  
216 observed probability of LNM was 79.3%.

217

218 **Clinical utility|**

219 Simple lymphadenectomy decision rules were proposed on the basis of these risk  
220 groups: patients in the low-risk group should not have lymphadenectomy whereas patients in  
221 the high-risk group should. Those rules are illustrated in a decision tree (Fig 4) and can also be  
222 easily used with our shinyLNM web app available at [https://thomas-](https://thomas-gaillard.shinyapps.io/Mimoun_node/)  
223 [gaillard.shinyapps.io/Mimoun\\_node/](https://thomas-gaillard.shinyapps.io/Mimoun_node/). Fig 5 presents a sample screenshot.

224

225 **Fig 4. A decision tree of the simple lymphadenectomy decision rules.**

226

227 **Fig 5. ShinyLNM.**

228

229

## 230 Discussion

231 We have constructed the first prediction model of pelvic and para-aortic LNM in  
232 patients with AEOC undergoing primary cytoreductive surgery. This study included 277  
233 patients from the FRANCOGYN cohort: 115 with no LNM and 162 with LNM. The model was  
234 based on three pre-operative and intraoperative criteria: pelvic and/or para-aortic LNM on CT  
235 and/or PET/CT (aDOR=5.02 95% CI [2.42-10.44], (p<0.00)), initial PCI  $\geq$  10 and/or  
236 diaphragmatic carcinosis (aDOR= 2.34 95% CI [1.13-4.83], p=0.02), and initial CA125  $\geq$  500  
237 (aDOR=2.03 95% CI [1.14-3.61], p=0.02). There was no difference between the predicted and  
238 the observed probabilities of LNM (p=0.09). Specificity for the group at high risk of LNM was  
239 83.5%, the LR+ was 2.73, and the observed probability of LNM was 79.3%; sensitivity for the  
240 group at low-risk of LNM was 92.0%, the LR- was 0.24, and the observed probability of LNM  
241 was 25.0%.

242 Our study has several strengths. First, because the gold standard for the diagnosis of  
243 LNM was histology, misclassification bias was excluded. Moreover, we included only patients  
244 with at least 10 lymph nodes removed (19). Specifically, we excluded patients with sampling  
245 of bulky nodes and selected only those with the lymphadenectomy dissection recommended for  
246 the cytoreductive surgery of every patient with AEOC before the publication of the LION trial  
247 in 2019. We then conducted an internal validation of the prediction model with the leave-one-  
248 out cross-validation procedure to correct for overoptimism (16). Finally, two criteria of our  
249 prediction model have been described previously in the literature. In particular, an initial CA125  
250  $\geq$  500 has been associated with a higher rate of incomplete cytoreductive surgery (4) and an  
251 initial PCI < 10 corresponds to a complete cytoreductive surgery rate of 94% vs only 62% for  
252 an initial PCI  $\geq$  10 (20).

253 Two principal limitations of our study must be mentioned. The first is that we used a  
254 retrospective cohort to construct our prediction model, and collection bias may have occurred.



255 Nonetheless, although this cohort is retrospective, it is also multicenter, with patients included  
256 from 11 French expert hospitals (FRANCOGYN group). This provided a large sample (277  
257 patients) with good statistical power and tends to guarantee that our population is representative  
258 and that our results can be extrapolated. The second limitation is that there was no external  
259 validation with an independent sample but a second study with such a sample is planned for the  
260 very near future. Nonetheless, the internal validation may have enhanced the generalizability  
261 of the prediction model.

262 The publication of the LION trial in 2019 had a major impact on the surgical  
263 management of patients with AEOC who undergo primary cytoreductive surgery (6). It is now  
264 clear that only patients with “suspect lymph nodes” at lymph node evaluation, preoperative  
265 imagery, or intraoperative clinical evaluation should have pelvic and/or paraaortic  
266 lymphadenectomy. Our study, consistent with those results, proposes a new more accurate tool  
267 for triaging patients according to simple lymphadenectomy decision rules:

268 (i) a patient in the group at low-risk of LMN (no LNM on CT and/or PET CT,  
269 PCI<10, CA125<500) should not have lymphadenectomy and the systematic  
270 opening of the retroperitoneal space for the intraoperative clinical evaluation  
271 should be omitted to reduce operative time and morbidity. Thus in our cohort,  
272 the false-negative rate for LNM was 25.0%, compared with 55.3% in the LION  
273 trial. Moreover, these 25.0% accounted for a mean of only 0.9 +/- 2.5 LNM  
274 among the 29.0 +/- 18.4 lymph nodes removed, while it has been proven that  
275 disease prognosis worsens with the number of LNMs removed (5,9) .

276 (ii) a patient in the group at high-risk for LNM should have lymphadenectomy. In  
277 our cohort, the true-positive rate for LNM was 79.3% and not comparable to the  
278 LION trial. Moreover, in these 79.3% patients, among 36.5 +/- 16.0 lymph nodes  
279 removed, the mean number with LNM was 7.5 +/- 8.4. We note that in addition

280 to the patients with LNM at CT and/or PET CT, already known to need  
281 lymphadenectomy, the high-risk group included a previously unknown category  
282 patient requiring lymphadenectomy — those with no LNM at CT and/or PET  
283 CT, CA125  $\geq$  500, and PCI  $\geq$  10. In this subgroup of 15 patients, 66.7% had  
284 LNM.

285 (iii) patients not classified by the prediction model; for these patients, intraoperative  
286 clinical evaluation should still be performed. Our previous meta-analysis of the  
287 diagnostic accuracy of intraoperative clinical evaluation for detecting pelvic and  
288 para-aortic LNM in gynecological cancers, which included 5 studies and 723  
289 patients, found a pooled specificity of 0.79, 95% CI [0.67-0.87], and was  
290 significantly higher in the subgroup of patients with only ovarian cancer: 0.92,  
291 95% CI [0.85-0.98], with a pooled LR+ of 5.11, 95% CI [2.30-11.36]. Pooled  
292 sensitivity was 0.85, 95% CI [0.67-0.94] and pooled LR- was 0.25, 95% CI  
293 [0.16-0.38] (12).

294 In daily practice, surgeons can easily use these simple lymphadenectomy decision rules  
295 with the [shinyLNM](#) interactive web app to plan surgery appropriately and provide useful  
296 information to patients.

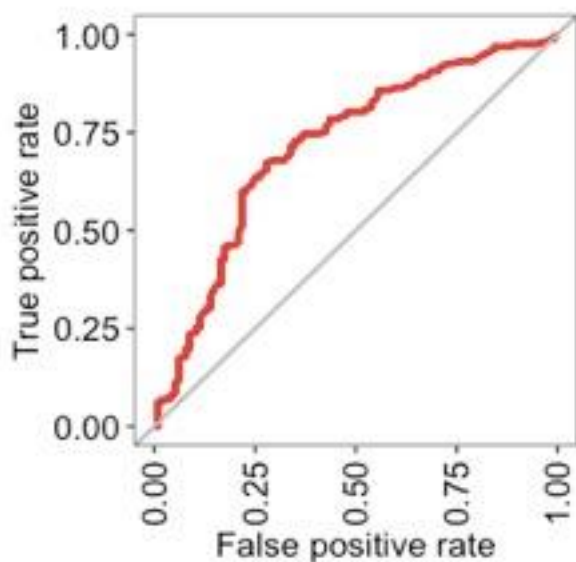
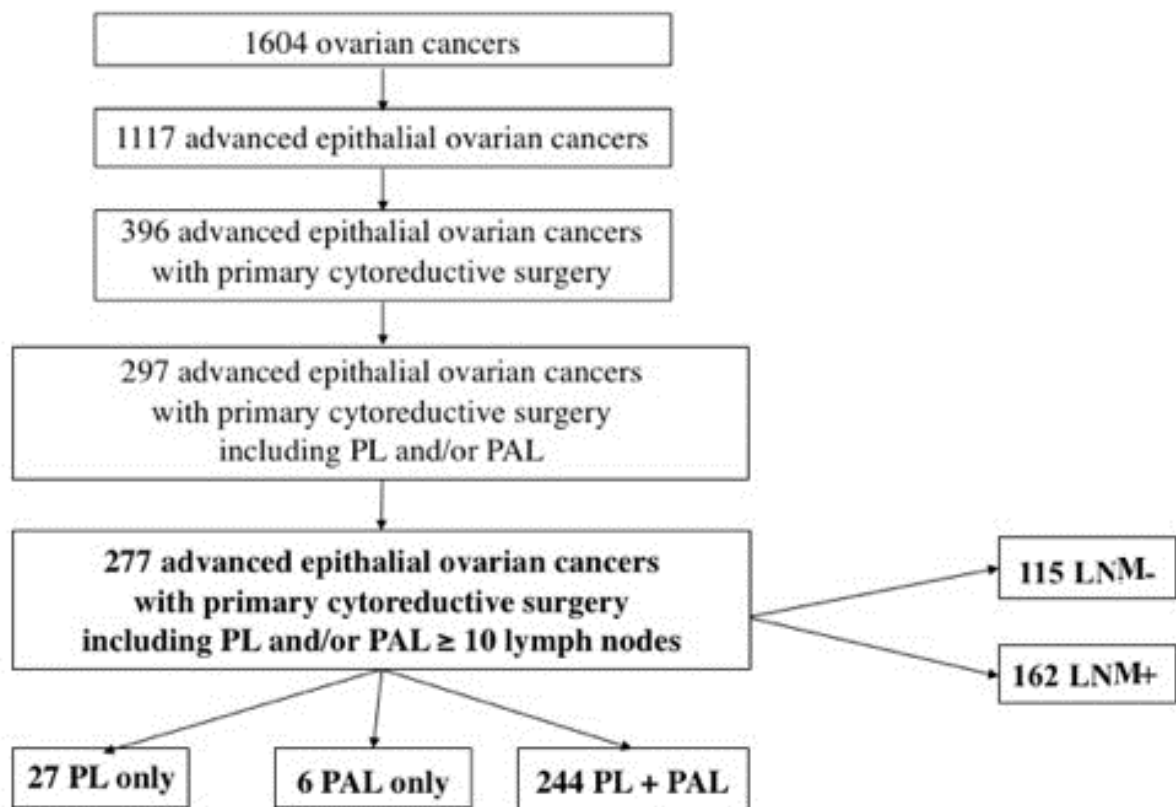
297  
298

299 Conflict of Interest: None  
300

## 301 **References**

- 302 1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA: a cancer journal for*  
303 *clinicians.* 2020;70(1):7-30.
- 304 2. du Bois A, Quinn M, Thigpen T, Vermorken J, Avall-Lundqvist E, Bookman M, et al.  
305 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd  
306 International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIG  
307 OCCC 2004). *Ann Oncol.* 2005;16 Suppl 8:viii7-12.
- 308 3. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al.  
309 ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and  
310 molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease.  
311 *Annals of Oncology.* mai 2019;30(5):672-705.
- 312 4. Lavoue V, Huchon C, Akladios C, Alfonsi P, Bakrin N, Ballester M, et al.  
313 Management of epithelial cancer of the ovary, fallopian tube, and primary peritoneum. Short  
314 text of the French Clinical Practice Guidelines issued by FRANCOGYN, CNGOF, SFOG,  
315 and GINECO-ARCAGY, and endorsed by INCa. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* mai  
316 2019;236:214-23.
- 317 5. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E, et al.  
318 Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in  
319 optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.*  
320 20 avr 2005;97(8):560-6.
- 321 6. Harter P, Schouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, et al. A Randomized  
322 Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N Engl J Med.* 28  
323 2019;380(9):822-32.
- 324 7. Pereira A, Magrina JF, Rey V, Cortes M, Magtibay PM. Pelvic and aortic lymph node  
325 metastasis in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* juin 2007;105(3):604-8.
- 326 8. Fournier M, Stoeckle E, Guyon F, Brouste V, Thomas L, MacGrogan G, et al. Lymph  
327 node involvement in epithelial ovarian cancer: sites and risk factors in a series of 355 patients.  
328 *Int J Gynecol Cancer.* nov 2009;19(8):1307-13.
- 329 9. Chan JK, Urban R, Hu JM, Shin JY, Husain A, Teng NN, et al. The potential  
330 therapeutic role of lymph node resection in epithelial ovarian cancer: a study of 13918  
331 patients. *Br J Cancer.* 18 juin 2007;96(12):1817-22.
- 332 10. Choi HJ, Lim MC, Bae J, Cho K-S, Jung DC, Kang S, et al. Region-based diagnostic  
333 performance of multidetector CT for detecting peritoneal seeding in ovarian cancer patients.  
334 *Arch Gynecol Obstet.* févr 2011;283(2):353-60.
- 335 11. Hynninen J, Kemppainen J, Lavonius M, Virtanen J, Matomäki J, Oksa S, et al. A  
336 prospective comparison of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT and contrast-enhanced  
337 CT for pretreatment imaging of advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* nov  
338 2013;131(2):389-94.
- 339 12. Mimoun C, Benifla JL, Fauconnier A, Huchon C. Intraoperative Clinical Examination  
340 for Assessing Pelvic and Para-Aortic Lymph Node Involvement in Advanced Epithelial  
341 Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 29 août  
342 2020;9(9):E2793.
- 343 13. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of  
344 patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treatment and Research.* 1996;82:359-74.
- 345 14. ASA Physical Status Classification System [Internet]. [cité 7 oct 2020]. Disponible  
346 sur: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>
- 347 15. Demler OV, Pencina MJ, D'Agostino RB. Misuse of DeLong test to compare AUCs  
348 for nested models. *Stat Med.* 15 oct 2012;31(23):2577-87.
- 349 16. Altman DG, Royston P. What do we mean by validating a prognostic model? *Stat*

- 350 Med. 29 févr 2000;19(4):453-73.
- 351 17. Molinaro AM, Simon R, Pfeiffer RM. Prediction error estimation: a comparison of  
352 resampling methods. *Bioinformatics*. 1 août 2005;21(15):3301-7.
- 353 18. Derivation of a Clinical Prediction Model for the Emergency Department Diagnosis of  
354 Ectopic Pregnancy - Buckley - 1998 - Academic Emergency Medicine - Wiley Online Library  
355 [Internet]. [cité 7 oct 2020]. Disponible sur:  
356 [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1553-](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1553-2712.1998.tb02770.x?sid=nlm%3Apubmed)  
357 [2712.1998.tb02770.x?sid=nlm%3Apubmed](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1553-2712.1998.tb02770.x?sid=nlm%3Apubmed)
- 358 19. Chan JK, Urban R, Hu JM, Shin JY, Husain A, Teng NN, et al. The potential  
359 therapeutic role of lymph node resection in epithelial ovarian cancer: a study of 13918  
360 patients. *Br J Cancer*. 18 juin 2007;96(12):1817-22.
- 361 20. Llucca A, Escrig J, MUAPOS working group (Multidisciplinary Unit of Abdominal  
362 Pelvic Oncology Surgery). Prognostic value of peritoneal cancer index in primary advanced  
363 ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(1):163-9.
- 364
- 365
- 366



AUC-ROC = 0.72

