
Chirurgie initiale ou d'intervalle dans les cancers de l'ovaire de stade avancé : comment sélectionner les patientes et pour quels résultats?

Ph MORICE, S CAMATTE, G DUBERNARD, C BALLEYGUIER, A THOURY, P PAUTIER, C POMEL, C LHOMMÉ, P DUVILLARD, D CASTAIGNE.

Correspondance:
Philippe Morice,
Service de Chirurgie,
Institut Gustave Roussy,
39 rue Camille Desmoulins, 94805 Villejuif Cedex, France.
Email: morice@igr.fr

Résumé

La prise en charge des carcinomes péritonéaux diffusés d'origine ovarienne a beaucoup évolué ces dernières années. L'introduction de la chimiothérapie néo-adjuvante avant une chirurgie d'exérèse a permis de réduire la morbidité de la chirurgie d'exérèse tumorale chez les patientes présentant une tumeur diffuse et donc d'en améliorer la qualité de vie. Néanmoins il faut attendre les résultats d'études multicentriques pour valider définitivement la place et les résultats de cette prise en charge. En 2004, le traitement de référence des cancers de l'ovaire reste la chirurgie d'exérèse initiale suivie d'une chimiothérapie adjuvante. Néanmoins, la chirurgie d'intervalle, en cas de carcinome très avancée, semble s'imposer comme une option, si ce n'est un standard. Il n'en reste pas moins que la chirurgie des tumeurs ovariennes est une chirurgie opérateur-dépendante (et donc expérience dépendante) et que les critères de résectabilité peuvent varier selon l'expérience du chirurgien et/ou des équipes prenant en charge les patientes.

Mots clés: cancer de l'ovaire / carcinome diffuse / chirurgie d'intervalle / chimiothérapie première.

Dans les tumeurs de stade avancé, le reliquat tumoral en fin d'intervention chirurgicale est le facteur pronostique le plus important (1-6). La méta-analyse réalisée il y a 2 ans par Bristow et coll. confirme cette donnée et la quantifie précisément : un gain sur la survie de 5% est observé tous les 10% d'augmentation du taux de cytoréduction (6). Il est donc fondamental d'assurer une réduction tumorale la plus complète possible avec obtention d'un reliquat < 2 cm (ce qui définit la chirurgie optimale), voire idéalement d'un reliquat nul (absence de reliquat macroscopique résiduel). La chirurgie de référence est donc la chirurgie de « debulking » initiale suivie d'une chimiothérapie adjuvante. Cette exérèse chirurgicale doit idéalement intéresser toutes les lésions macroscopiques visibles. Néanmoins cette chirurgie, surtout lorsqu'il existe des gestes d'exérèse multiples, est grevée d'un taux de complications non négligeable : la mortalité postopératoire est de l'ordre de 2% et la morbidité est aussi importante (environ 30%) (5-7). Cette morbidité est surtout d'ordre hémorragique secondaire (entraînant une reprise chirurgicale dans 12% des cas) ou infectieuse (fistule anastomotique ou abcès secondaire) entraînant une reprise chirurgicale secondaire et des stomies digestives

Abstract

Interval debulking surgery for advanced stage ovarian cancer: State of the art.

Management of patients with advanced stage ovarian cancer was deeply modified during the last years. The standard management remains the initial cytoreductive surgery (in order to achieve the most complete resection of peritoneal disease) followed by adjuvant chemotherapy. But morbidity of this management is high, particularly in the subgroup of patients with massive peritoneal spread. Development of interval debulking surgery (after induction chemotherapy) in these patients, changes the morbidity and quality of life. Nevertheless results of randomized studies, actually ongoing, are awaited in order to assess precisely the results of such management. Results of interval surgery, and criteria used to select patients between initial and interval debulking surgery, are reviewed.

Key words: ovarian cancer / induction chemotherapy / unresectable tumor / interval debulking surgery.

définitives (5). De plus, dans certains cas, la chirurgie de réduction tumorale optimale ne peut être réalisée, soit parce que certaines zones tumorales sont non résectables, soit parce que les conditions idéales de cette chirurgie ne sont pas réunies.

Dans ces cas, une chirurgie de réduction tumorale dite « d'intervalle » (faite après 3 cures de chimiothérapie première de manière à diminuer l'importance des gestes de résection en réduisant la taille des masses tumorales et donc ainsi, de diminuer le taux de complications) a été proposée et est actuellement particulièrement évaluée. Après cette chirurgie d'exérèse « intermédiaire », la chimiothérapie est poursuivie.

Chirurgie d'intervalle (après chimiothérapie première) : état des lieux en 2004

En 1994, Redman et coll. publiaient une première étude comparant exérèse chirurgicale et chimiothérapie exclusive chez des patientes ayant des lésions péritonéales résiduelles de plus de 2 cm après une première chirurgie. Cette étude prospective suggérait l'absence de bénéfice sur la survie de la chirurgie d'intervalle (8). Mais

l'étude « fondatrice » du dogme de la chirurgie d'intervalle est celle de Van der Burgh et coll. publiée en 1995, et menée dans le cadre de l'EORTC (9). Cette étude prospective randomisée semblait justifier les espoirs que l'on mettait dans cette chirurgie d'intervalle (diminution de la morbidité) (9). Néanmoins plus récemment, Rose et coll. ont présenté lors d'un congrès international un essai (non encore publié) mené par le Gynecologic Oncology Group (GOG 152) qui ne retrouve pas des résultats comparables à ceux de l'EORTC (10). Ces résultats divergents peuvent être expliqués par certaines différences : utilisation de paclitaxel dans l'essai du GOG (c'était un des arguments de Rose pour expliquer cette différence) ou bien taux de patientes traitées par des chirurgiens oncologues supérieur dans l'essai du GOG (10). En fait la différence essentielle réside dans les critères de sélection des patientes : dans l'étude du GOG, une exérèse initiale avait été réalisée (hystérectomie, annexectomie bilatérale, omentectomie et résection des nodules péritonéaux) alors que dans la série de l'EORTC une telle chirurgie n'était pas réalisée et seuls des prélèvements biopsiques ont été effectués (10). L'étude de Rose et coll. ne pose donc pas la même question que celle de Van der Burgh et coll. puisqu'elle évalue plutôt la chirurgie secondaire que la chirurgie d'intervalle !

Quoiqu'il en soit ces 3 essais prospectifs randomisés ont étudié le bénéfice d'une chirurgie d'intervalle versus chimiothérapie exclusive chez des patientes ayant un reliquat tumoral > 1 ou 2 cm après une chirurgie initiale (exploratrice dans l'étude de Van der Burgh et coll. ou comportant une exérèse incomplète dans l'étude de Rose et coll.) ; ils n'ont pas comparé les résultats de la chirurgie d'intervalle versus chirurgie de « debulking » initiale (8, 9, 10).

Les résultats préliminaires de cette chirurgie « d'intervalle » (versus « debulking » initial) ne s'appuient pas sur des analyses rétrospectives (et une étude prospective non randomisée). La pertinence statistique de ces études n'est donc pas équivalente à celle des études prospectives randomisées. Certaines sont rétrospectives (sauf 1 prospective) uniquement descriptives (rapportant simplement une série de patientes et décrivant les caractéristiques de cette population) : ces études démontrent que la chirurgie d'intervalle est faisable (avec obtention d'un taux intéressant de chirurgie optimale chez des patientes qualifiées initialement de non « résécables ») (11-17). D'autres études rétrospectives sont comparatives (comparaison avec des patientes ayant bénéficié d'une chirurgie d'emblée suivie d'une chimiothérapie adjuvante) mais sans appariement (18-25). Enfin 2 séries sont rétrospectives mais avec appariement (type cas/témoin ou exposé/non exposé) (26-28). La plupart de ces travaux semblent montrer que la survie des patientes bénéficiant d'une chirurgie d'intervalle est comparable à celle bénéficiant d'une chirurgie de « debulking » initial. Le taux de résection « lourde », digestive ou autre, est réduit et certains de ces travaux ont logiquement rapporté un taux de complications plus faible après chirurgie d'intervalle (22, 27). La qualité de vie des patientes est aussi améliorée après chimiothérapie première (28, 29). Une étude pros-

pective (non randomisée) comparative a même rapporté des résultats étonnants sur la survie avec une survie accrue chez les patientes bénéficiant d'une chirurgie intervallaire (30).

Dans ces différentes études, une chirurgie optimale est faisable dans 50% à 90% des cas. La réponse radiologique est partielle dans 73% des cas et il existe une maladie stable ou une progression dans 24% des cas dans la série de Mazzeo et coll. (16). Dans cette étude de Mazzeo et coll., la qualité de la réponse radiologique est un facteur pronostique. Il existe une réponse histologique complète dans certaines séries dans 5% à 10% des cas (26,28). Dans notre expérience, il persistait des lésions histologiques résiduelles mais avec de larges zones de nécrose (témoignant de l'action de la chimiothérapie première) dans 40% des cas et des zones très actives histologiquement dans 42% des cas (28). Schématiquement après traitement néo-adjuvant, environ 10% des patientes vont présenter une progression tumorale et ne seront pas opérables (dans ces cas l'intervention, si elle est faite, ne sera pas satisfaisante car il persistera un reliquat important), environ 10% des patientes vont avoir une stabilité des lésions sans réponse objective importante (dans ce cas la chirurgie est à discuter au cas par cas) et 75% à 80% des patientes vont répondre au traitement et vont devenir « opérables ». L'avantage de cette prise en charge est aussi de pouvoir identifier les patientes chimiosensibles qui seront celles qui vont réellement bénéficier d'une chirurgie d'intervalle.

La très grande majorité des équipes réalisent cette chirurgie d'intervalle après 3 (voir 4) cycles de chimiothérapie (qui sont bien sûr poursuivis après la chirurgie de « debulking » jusqu'à un total de 6 à 9 cures de chimiothérapie). Ce « timing » a pour avantage de réduire suffisamment les lésions intra-abdominales (pour rendre opérable un grand nombre de patientes) tout en ayant un nombre suffisant de cures de chimiothérapie après la résection d'intervalle pour « consolider » le traitement. Néanmoins certaines équipes réalisent la chirurgie d'intervalle après 6 cures, mais cela nous paraît trop « tardif » et, par ailleurs, le nombre de cures de chimiothérapie post-« debulking » est alors plus limité. La plupart optent pour la réalisation de la chirurgie d'intervalle après 3 ou 4 cures de chimiothérapie.

Les résultats des différentes études sur la chirurgie d'intervalle semblent montrer que chez les patientes présentant une carcinose très étendue (et pour laquelle la chirurgie de « debulking » initial n'est pas réalisable ou réalisable mais au prix d'exérèses multiples), la chirurgie « d'intervalle » (après 3 cures) de chimiothérapie semble indiquée pour diminuer la morbidité du geste opératoire. Même si ces résultats sont encourageants, ces études ont toutes des biais méthodologiques rendant leurs conclusions moins valides qu'après études prospectives randomisées. Certains auteurs ont même très récemment rapporté une moins bonne survie chez les patientes ayant une chirurgie complète (absence de reliquat macroscopique) après chimiothérapie première, comparée aux patientes opérées d'emblée (24,25). On le voit tout n'est pas dit sur la chirurgie d'intervalle et de nombreux points d'interro-

gation demeurent (valeur pronostique du reliquat tumoral après chimiothérapie première ; modalités du traitement chirurgical des zones péritonéales très envahies avant chimiothérapie et sur lesquelles il reste seulement des petites indurations « fibreuses » ; place de la chirurgie en cas de stabilité sans réponse « majeure » après chimiothérapie...).

Seule une étude prospective randomisée pourra confirmer la place de la chirurgie d'intervalle. Cette étude est en cours et est menée actuellement par l'EORTC. Néanmoins, étant donné le nombre de malades incluses à ce jour et le nombre de malades attendues pour l'inclusion définitive, nous n'aurons pas le résultat de cet essai avant plusieurs années. Il est fort prévisible de toute façon que, en dehors du cas où cet essai démontre clairement que le pronostic des patientes bénéficiant d'une chirurgie initiale est meilleur que pour celles traitées par chirurgie d'intervalle, ces résultats seront âprement discutés (car toute étude, même prospective randomisée, a des biais) et qu'au final les partisans d'une chirurgie ultra-agressive d'emblée (et très satisfaits de leur prise en charge) le resteront.

Pour quelles patientes ?

Faut-il proposer une chimiothérapie néo-adjuvante chez toutes les patientes ayant une carcinose péritonéale ? La chirurgie de « debulking » initiale est le traitement de référence dans tous les cas où la résection est faisable avec des gestes techniques raisonnables et permettant d'envisager une morbidité minimale ou « acceptable » (du stade I au stade IIIC avec carcinose peu étendue). Il n'est pas recevable de proposer une chimiothérapie première en cas de stade I, II ou III avec un envahissement uniquement de la charnière recto-sigmoïdienne ou de l'épiploon. La chirurgie de « debulking » initiale reste la chirurgie de référence dans ces cas.

Quelles patientes doivent bénéficier d'une chimiothérapie première ? (après confirmation histologique -et non cyto-logique- de l'origine ovarienne ou péritonéale de la carcinose) :

- celles dont l'état général est très altéré (et/ou âgées) et ne permet pas d'envisager une chirurgie lourde ;
- celles ayant des ganglions sus-claviculaires volumineux sont aussi des patientes qui auront une maladie inrésécable d'emblée et qui doivent donc bénéficier dans la plupart des cas d'une chimiothérapie d'induction première ;
- dans certains cas, les patientes ayant un stade IV pleural important avec un épanchement majeur (il peut alors exister une dyspnée qui est améliorée par une ponction évacuatrice pleurale). Mais l'existence d'un stade IV pleural d'emblée (bien toléré cliniquement) n'est pas une indication systématique à une chimiothérapie néo-adjuvante première. La maladie pleurale est en effet souvent associée à une maladie péritonéale importante mais ces patientes doivent être prises en charge de la même manière que celles qui présentent une maladie intra-péritonéale pure. En effet, dans certains cas les localisations intra-abdominales sont peu importantes et localisées ce qui permet d'en réaliser l'exérèse chirurgicale complète initiale.

Au niveau des localisations intra-abdominales on peut considérer les sites suivants comme étant **des sites de**

maladie inrésécables d'emblée :

- envahissement massif du pédicule hépatique,
- envahissement massif du mésentère,
- envahissement du pédicule mésentérique supérieur,
- envahissement du péritoine rétro-hépatique avec atteinte de la veine porte,
- envahissement massif de la partie distale du pancréas nécessitant une spléno-pancréatectomie élargie,
- envahissement massif des ganglions lombo-aortiques supra-rénaux,
- envahissement massif de l'estomac,
- Dans certains cas, il existe des tumeurs ovariennes avec des métastases parenchymateuses (stade IV parenchymateux donc hors stade IV pleural) synchrones extra-abdominales (ou intra-abdominales -hépatiques le plus souvent- mais multiples). Le plus souvent ces métastases synchrones s'accompagnent de maladie intra-péritonéale diffuse et l'observation de métastases intra-parenchymateuses profondes d'emblée doit faire orienter les patientes vers une chimiothérapie première. Néanmoins dans les rares cas où la tumeur ovarienne est accompagnée d'une seule localisation intra-parenchymateuse hépatique ou splénique sans diffusion péritonéale majeure, on peut discuter une exérèse chirurgicale comportant une hépatectomie initiale ou une splénectomie (31,32).

Par contre, il existe des localisations intra-abdominales qui peuvent être considérées comme « **résécables** » **sur le plan technique mais dont l'addition des différents gestes d'exérèse va être à l'origine d'une morbidité accrue**. Dans ces cadres la définition des critères de résécabilité dépend des équipes, dépend de l'expérience du chirurgien et dépend aussi du nombre de sites nécessitant une exérèse chirurgicale complexe. On peut considérer que les critères suivants de non résécabilité sont des critères raisonnables pour confier les patientes à une chimiothérapie première :

- exérèse nécessitant d'une résection de plus de deux segments digestifs ;
- exérèse du recto-sigmoïde et de la rate (sauf si un reliquat nul peut être obtenu avec la résection uniquement de ces deux sites) ;
- exérèse nécessitant la résection du recto-sigmoïde ou d'un autre segment digestif, associée à une résection importante du péritoine d'une des coupes diaphragmatiques (en particulier à gauche).

Enfin dans certains cas, la carcinose est résécable mais **les conditions opératoires optimales ne sont pas réunies** et ne permettent pas d'envisager une chirurgie de « debulking » :

- opérateurs insuffisamment expérimentés ;
- anesthésistes réanimateurs "réticents" ;
- patientes opérées en urgence et sans préparation préopératoire ;
- structures hospitalières non adaptées à la prise en charge de ce type de patientes.

Pour ce type de patientes, la chimiothérapie première peut être une solution (mais uniquement lorsqu'il existe une tumeur de stade IIIC avec carcinose) et la chirurgie de « debulking » devrait être confiée à des équipes spécialisées après 3 cycles de chimiothérapie.

Sélection des patientes devant (ou pouvant) bénéficier d'une chimiothérapie première

L'examen clinique

A l'examen clinique, on va rechercher des éléments objectifs pouvant orienter les patientes vers un traitement néo-adjuvant plutôt qu'une chirurgie d'exérèse tumorale optimale initiale : appréciation de l'état général des patientes, recherche de ganglions sus-claviculaires (l'observation de gros paquets ganglionnaires sus-claviculaires doit faire privilégier la réalisation d'une chimiothérapie d'induction).

La palpation abdominale peut mettre en évidence des nodules diffus évoquant une carcinose importante. Néanmoins, cette constatation peut aussi être observée chez des patientes ayant simplement une tumeur localisée au niveau du grand épiploon et pour lesquelles l'exérèse chirurgicale optimale est parfaitement réalisable en chirurgie initiale. Cette constatation n'est donc pas une contre-indication absolue à la chirurgie première. Lors des touchers pelviens, on peut retrouver des nodules de carcinose importante mais dans la très grande majorité des cas, les localisations sont péritonéales et n'envahissent pas le tissu sous-péritonéal et l'existence d'une carcinose diffuse décelable lors des touchers pelviens n'est pas une constatation devant faire orienter les patientes vers une chimiothérapie première. En effet, l'obtention d'un reliquat nul est toujours réalisable à l'étage pelvien dans les tumeurs ovariennes.

Mentionnons néanmoins une forme très rare, que nous avons rencontrée dans deux cas : celle des tumeurs ovariennes avec un envahissement du tissu sous péritonéal pelvien étendu au niveau du septum recto-vaginal. Dans ces cas exceptionnels il peut y avoir un envahissement qui intéresse la quasi totalité du septum recto-vaginal jusqu'à l'anus. Si une chirurgie d'exérèse complète initiale était réalisée, celle-ci devrait comporter une résection de la totalité du rectum avec une anastomose colo-anale (voire une amputation abdomino-périnéale) avec donc un risque de stomie définitive. Dans ces très rares cas il peut y avoir une indication à une chimiothérapie première mais ces formes restent exceptionnelles.

Enfin, un autre élément clinique est à rechercher. Chez les patientes ayant bénéficié d'une ponction radioguidée ou d'exploration chirurgicale initiale, on peut observer des localisations sur les orifices de drainage ou de trocart. Lorsque ces « métastases » surviennent très rapidement après le geste chirurgical ou radioguidé initial, on est en présence d'une tumeur agressive biologiquement avec une cinétique tumorale très rapide et cette constatation doit aussi faire orienter les patientes vers une très probable chimiothérapie première plus qu'une exérèse chirurgicale complète initiale.

Examens biologiques.

Le taux de CA125 a été un élément qui a été analysé dans la littérature pour en évaluer la pertinence en temps que critère de résecabilité dans les tumeurs ovariennes. En fait, plusieurs études se sont intéressées plus spécifiquement à cette évaluation avec des résultats divergents (33-37).

Dans l'étude initiale de Chi et coll. qui comporte l'analyse de 100 patientes, la chirurgie optimale (reliquat < 1 cm) avait été réalisée chez 73 % des patientes ayant un CA 125 de moins 500 UI/ml versus 22 % des patientes ayant un CA 125 > 500 UI/ml. La détermination du seuil à 500 UI/ml avait une sensibilité de 78 % et une spécificité de 73 % pour sélectionner les patientes résecables ou non (33). Néanmoins dans une étude plus récente de Marmazadeh et coll. comportant l'analyse du même marqueur chez 99 patientes ayant bénéficié d'un traitement chirurgical d'une tumeur ovarienne de stade III ou IV, la valeur prédictive positive et négative du CA 125 était mauvaise (VPP à 78 % et VPN à 31 %). Par ailleurs, la sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 58 % et de 54 % (36). Cette étude concluait que la détermination du seuil du CA 125 n'est pas un critère suffisamment fiable pour discriminer les patientes.

Examens radiologiques

L'examen radiologique le plus étudié est le scanner qui a fait l'objet de 6 publications qui se sont intéressées à l'analyse des critères de résecabilité dans les carcinoses péritonéales (Figure 1). L'étude princeps est celle de Nelson publiée en 1993, l'étude la plus récente est celle de Byrom et coll. publiée en 2003. La sensibilité de cet examen et la spécificité varient entre 85% et 100 % (38-43).

L'étude initiale de Nelson avait comporté l'analyse du scanner de 41 patientes ayant une tumeur épithéliale maligne de l'ovaire : 69 % d'entre-elles avaient bénéficié d'une chirurgie de réduction optimale initiale (reliquat < 2 cm). Les critères qui avaient été considérés comme des critères de non résecabilité étaient des nodules de plus de 2 cm visibles au niveau de la surface du foie de l'insertion de l'épiploon, sur la rate de la vésicule et des nodules péritonéaux de plus de 2 cm. La sensibilité de cet examen était de 92 % et la spécificité de 73 % (38).

Deux autres études publiées plus récemment ont fait une analyse statistique complexe avec une régression logistique pour identifier les critères les plus fiables. Ainsi,



Fig. 1.

Byrom et coll. en réalisant ce type d'analyse statistique avait construit un score qui incluait deux critères radiologiques (envahissement mésentérique et présence d'un gâteau épiploïque) critères cliniques (âge de la patiente et le taux de CA 125) pour établir un score de résecabilité chez des patientes ayant une tumeur ovarienne (42). Bristow et coll. en 2000 avait lui aussi construit un score de prédiction de résecabilité en analysant les constatations radiologiques sur 13 points différents (43). Les résultats de ces études étaient intéressants, néanmoins l'utilisation de tels scores en pratique clinique semble difficile car ils sont assez complexes, et par ailleurs, l'interprétation des lésions est très radiologique dépendante.

Un autre examen radiologique performant a été analysé : c'est le PET (Tomographie à Emissions de Positrons). Mais dans une étude préliminaire de Rose et coll. publiée en 2001, cet examen ne semble pas assez sensible dans la détermination des lésions péritonéales pour être encore utilisé et intégré dans des critères de non résecabilité ou de résecabilité éventuelle (44). Pour le moment cet examen radiologique n'est pas suffisamment discriminant pour l'utiliser comme critère de résecabilité.

Chirurgie d'évaluation initiale.

La majorité des patientes opérables en bon état général vont être explorées chirurgicalement et c'est cette intervention chirurgicale initiale qui va en fait permettre d'établir la cartographie la plus fiable pour déterminer si les lésions sont résecables ou non. Initialement cette intervention pour l'évaluation de la résecabilité a été réalisée par laparotomie. Néanmoins l'utilisation de la laparoscopie paraît extrêmement séduisante dans ce contexte car elle va induire une durée d'hospitalisation plus courte, un rétablissement plus rapide des patientes, un retour de transit accéléré par rapport à la laparotomie et donc une mise en route de la chimiothérapie première éventuelle plus rapide (élément pronostic déterminant dans les carcinoses avancées d'origine ovarienne).

En fait, deux équipes se sont intéressées à l'évaluation de la résecabilité par laparoscopie, d'abord celle de Vergote et coll. qui en 2000 rapportait 114 laparoscopies d'évaluation de cancer de l'ovaire avancé : dans 36 % des cas un debulking initial avait été réalisé (la chirurgie optimale avait alors été obtenue dans 76 % des cas) et

dans 64 % des patientes, une chirurgie d'intervalle avait été effectuée. Un taux de métastases sur trocart avait été observé chez 10 % des patientes (19). Plus récemment la même équipe a rapporté leur expérience sur 173 laparoscopies d'évaluation : un taux de métastases sur trocart avait été observé dans 20 % des patientes (45). Il est à noter qu'après le traitement de ces récidives sur trocart, aucune re-récidive sur ce site n'avait été observée.

Plus récemment l'équipe lilloise a rapporté ses résultats de la laparoscopie d'évaluation dans la résecabilité des tumeurs ovariennes (46). Cinquante deux patientes ont bénéficié d'une laparoscopie d'évaluation pour une tumeur ovarienne de stade avancé. Vingt neuf d'entre elles ont été jugées non opérables étant donné la forme macroscopique de la carcinose et/ou la localisation de celle-ci. Trois patientes n'ont pas été réopérées car elles ont présenté une évolution sous chimiothérapie et 26 d'entre elles ont bénéficié d'une chirurgie d'intervalle qui a été optimale chez 23 patientes. Parmi les 52 patientes ayant bénéficié de cette laparoscopie d'évaluation, 23 ont été jugées opérables d'emblée et ont donc été converties en laparotomie immédiate. Dans deux cas il existait un échec de l'évaluation laparoscopique mais à cause de l'association à une occlusion gênant l'exploration laparoscopie. Dans tous les autres cas, l'évaluation laparoscopique avait été fiable et une chirurgie optimale a pu être obtenue dans 21 cas (et complète dans 12 de ces 21 cas) (46).

La cœlioscopie semble donc intéressante, ses avantages sont nombreux par rapport à la laparotomie. Néanmoins il existe un taux d'échec lié à l'expérience des opérateurs, mais aussi aux conditions cliniques, en particulier en cas d'occlusions concomitantes. Le risque de métastase sur trocart est bien évalué, il est de l'ordre de 10 à 15 %, néanmoins ce type de complication ne met pas en jeu le pronostic vital chez ces patientes ayant une maladie déjà très avancée au niveau intra-abdominal. Pour réduire le risque de métastase sur trocart, certains ont préconisé la fermeture en deux plans (47).

Par ailleurs, toutes les équipes qui utilisent la laparoscopie d'évaluation préconisent de mettre en place les trocarts par voie médiane pour que ces orifices de trocarts

Fig. 2.

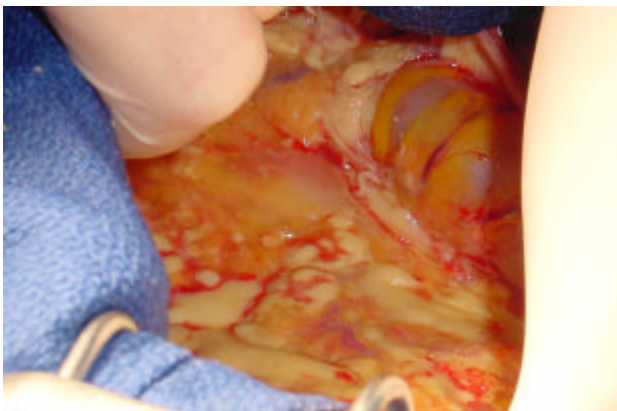


Fig. 3.



soient réséqués lors de la chirurgie ultérieure d'exérèse tumorale et la réalisation d'une open-laparoscopie (pour éviter de léser un gâteau épiploïque éventuellement adhérent en péri-ombilical).

Un autre élément plaide en faveur de cette exploration chirurgicale (plutôt laparoscopique) : c'est l'aspect macroscopique de la carcinose. En effet, lorsque l'on constate une carcinose diffuse à petits grains, térébrante et qui n'est pas constituée de grosses lésions péritonéales mais d'une miliaire de petites lésions péritonéales, la résection optimale n'est pas réalisable dans de bonnes conditions et ces patientes doivent être orientées vers une chimiothérapie première (Figures 2 et 3). Au-delà des avantages de la laparoscopie pour évaluer la résécabilité, celle-ci permet donc aussi de mieux évaluer l'aspect morphologique des lésions péritonéales, ce qui peut orienter les patientes vers une résection initiale ou secondaire.

L'une des questions importantes et toujours discutée est de savoir s'il faut réaliser ou pas ce geste chirurgical, même lorsque des patientes présentent des critères de non résécabilité sur les scanners initiaux. La plupart des équipes préconisent de réaliser quand même cette exploration chirurgicale si l'état général de la patiente le permet. En effet, cette chirurgie d'évaluation laparoscopique permet de réaliser des gestes biopsiques et d'assurer ainsi l'origine primitive ovarienne ou péritonéale de la lésion. Par ailleurs, elle est un élément de comparaison morphologique très important pour évaluer l'efficacité de la chimiothérapie après 3 cures de chimiothérapie (sélection des patientes chimiosensibles qui vont réellement tirer un bénéfice de la chirurgie d'intervalle). Si l'exploration radiologique seule a été réalisée en initial, on n'a pas d'élément macroscopique comparatif de départ pour juger de l'efficacité ou non de la chimiothérapie.

En fait, quand on fait le bilan global des avantages du scanner et de la laparoscopie, le scanner est supérieur à la laparoscopie pour l'évaluation des métastases intra-parenchymateuses profondes, des ganglions rétro-péritonéaux, de l'évaluation des localisations extra-abdominales (ganglions médiastinaux, métastases pulmonaires, localisations pulmonaires). Le scanner est lui aussi plus adapté à l'exploration de l'arrière cavité de l'épiploon ou de la portion rétro-hépatique de la coupole (zones difficilement explorables en cas de carcinose diffuse). Enfin, le scanner peut aussi donner une idée morphologique du pelvis qui n'est pas toujours visible lors de la laparoscopie dans les lésions très avancées (dans certains cas en effet on retrouve des anses agglutinées sur la carcinose pelvienne rendant difficilement explorable l'aspect morphologique du pelvis).

Par contre, l'exploration des différents quadrants du péritoine de l'abdomen est mieux réalisée par laparoscopie que par scanner même si certains sites sont difficilement explorables lors de la laparoscopie.

En pratique, même si des patientes présentent des critères de non résécabilité au scanner, nous préconisons la réalisation d'une cœlioscopie d'évaluation initiale si elles sont en bon état général pour réaliser une exploration la plus complète possible, réaliser des gestes biopsiques et avoir donc des éléments morphologiques ini-

tiaux de départ pour mieux évaluer l'efficacité du traitement néo-adjuvant. Enfin, mentionnons que dans certains cas il existe au scanner des lésions péritonéales majeures pouvant laisser suggérer que ces patientes devraient bénéficier d'une chimiothérapie première et lorsque l'on explore chirurgicalement ces patientes on constate des lésions péritonéales appendues sur l'épiploon avec peu de lésions dans les gouttières pariéto-coliques. La chirurgie d'exérèse optimale initiale peut alors être réalisée dans de bonnes conditions. Ces différents éléments plaident pour donc la combinaison du scanner et de la cœlioscopie pour mieux définir les patientes résécables.

Biologie moléculaire

Enfin, mentionnons une publication très récente rapportant l'utilisation de la génomique pour définir les patientes résécables de façon optimale ou pas, ce travail a été réalisé par l'équipe de Berchuck et coll. publié il y a quelques semaines. Il comportait l'analyse des contenus génétiques de tumeurs chez 44 patientes dont 19 d'entre elles avaient bénéficié d'une chirurgie optimale. L'expression de ces gènes a été étudiée (puces à 22000 gènes) et 32 gènes ont été identifiés comme étant sur ou sous-exprimés chez les patientes ayant une chirurgie initiale complète versus celles qui n'avaient pas eu de chirurgie optimale. La valeur prédictive de ce test est de 75 % (48). Il est clair qu'étant donné la difficulté d'accès à la génomique et les incertitudes encore dans l'implication ultérieure de ce type de test, celui-ci ne peut être considéré comme intégrable dans la prise en charge immédiate des tumeurs ovariennes. Mais cette étude est extrêmement intéressante et laisse présager qu'il n'est pas impossible qu'à moyen terme la recherche de l'expression du profil génétique des tumeurs puisse être un des critères de sélection des patientes devant bénéficier d'un traitement médical premier.

Conclusion

La prise en charge des carcinoses péritonéales diffuses d'origine ovarienne a beaucoup évolué ces dernières années. L'introduction de la chimiothérapie néo-adjuvante avant une chirurgie d'exérèse a permis de réduire la morbidité de la chirurgie d'exérèse tumorale chez les patientes présentant une tumeur diffuse et donc d'en améliorer la qualité de vie. Néanmoins il faut attendre les résultats d'études multicentriques pour valider définitivement la place et les résultats de cette prise en charge. En 2004, le traitement de référence des cancers de l'ovaire reste la chirurgie d'exérèse initiale suivie d'une chimiothérapie adjuvante. Néanmoins, la chirurgie d'intervalle, en cas de carcinose très avancée, semble s'imposer comme une option, si ce n'est un standard. Il n'en reste pas moins que la chirurgie des tumeurs ovariennes est une chirurgie opérateur-dépendante (et donc expérience dépendante) (49), et que les critères de résécabilité au nom des patientes peuvent varier selon l'expérience du chirurgien et/ou des équipes prenant en charge les patientes. Pour mieux définir la prise en charge des patientes, nous proposons l'algorithme suivant qui est maintenant celui réalisée par la plupart des équipes entraînées à prendre en charge les cancers de l'ovaire de stade avancé (Figure 4).

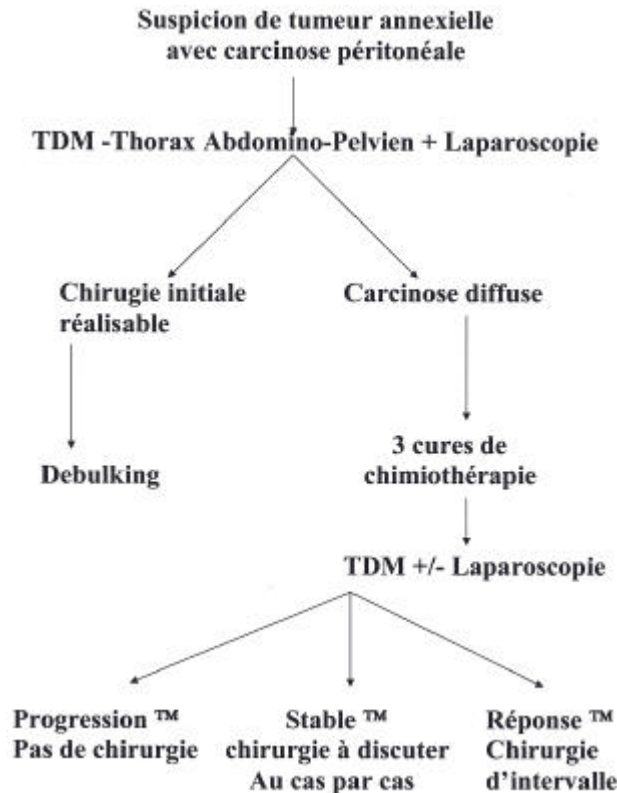


Figure 4. Prise en charge d'une patiente avec suspicion de carcinose péritonéale d'origine ovarienne.

Références

- Griffiths TC, Parker LM, Fuller AF. Role of cytoreductive surgical treatment in the management of advanced ovarian cancer. *Cancer Treat Rep* 1979;63:235-240.
- Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, et coll. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1983;61:413-420.
- Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, et coll. The effect of the diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:974-980.
- Eisenkop SM, Spiertos NM, Friedman RL, et coll. Relative influences of tumor volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients with advanced ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 2003;90:390-6.
- Michel G, De Iaco P, Castaigne D, et coll. Extensive cytoreductive surgery in advanced ovarian carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997;18:9-15.
- Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et coll. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:1248-1259.
- Guidozzi F, Ball JH. Extensive primary cytoreductive surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994;53:326-330.
- Redman CW, Warwick J, Luesley DM, et coll. Intervention debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101:142-146.
- Van der Burg ME, Van Lent M, Buyse M, et coll. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. N Engl J Med* 1995;332:629-634
- Rose PG, Nerenstone S, Brady M, et coll. A phase III randomized study of interval secondary cytoreduction in patients

with advanced stage ovarian carcinoma with suboptimal residual disease : a Gynecologic Oncology Group study. *Proced ASCO* 2002;21:802.

- Lawton FG, Redman CW, Luesley DM, et coll. Induction (cytoreductive) chemotherapy combined with interval debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1989;73:61-65.
- Lim JTW, Green JA. Induction carboplatin and ifosfamide chemotherapy in inoperable FIGO stage III and IV ovarian carcinoma. *Clin Oncol* 1993;5:198-202.
- Surwit E, Childers J, Atlas I, et coll. Induction chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1996;6:356-361.
- Ansquer Y, Leblanc E, Clough K, et coll. Induction chemotherapy for unresectable ovarian carcinoma. *Cancer* 2001;91:2329-2334.
- Dotor EM, Ponce J, Balaguen L, et coll. Induction chemotherapy (NACT) in advanced ovarian cancer (AOC): experience of the Gynecologic-Oncology Unit. *Proced ASCO* 2002;21:853.
- Mazzeo F, Berliere M, Kerger J, et coll. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and adjuvant chemotherapy in patients with primarily unresectable, advanced-stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2003;90:163-169.
- Onda T, Kamura T, Ishizuka N, et coll. Feasibility study of neoadjuvant chemotherapy followed by interval cytoreductive surgery for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0206. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:43-45.
- Vergote IB, De Wever I, Decloedt J, et coll. Induction chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: a retrospective analysis of 285 patients. *Gynecol Oncol* 1998;71:431-436.
- Vergote IB, De Wever I, Decloedt J, et coll. Neoadjuvant chemotherapy versus primary debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Semin Oncol* 2000;27:31-36.
- Onnis A, Marchetti M, Padovan P, Castellan L. Induction chemotherapy in advanced ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1996;17:393-396.
- Schwartz PE, Rutherford TJ, Chambers JT, et coll. Induction chemotherapy for advanced ovarian cancer: Long-term survival. *Gynecol Oncol* 1999;72:93-9.
- Kayikcioglu F, Kose MF, Boran N, et coll. Induction chemotherapy or primary surgery in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11: 466-470.
- Ushijima K, Ota S, Komai K, et coll. Clinical assessment of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreductive surgery for unresectable advanced ovarian cancer. *Int Surg* 2002 ;87:185-190.
- Shibata K, Kikkawa F, Mika M, et coll. Neoadjuvant chemotherapy for FIGO stage III or IV ovarian cancer: Survival benefit and prognostic factors. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:587-592.
- Fanfani F, Ferrandina G, Corrado G, et coll. Impact of interval debulking surgery on clinical outcome in primary unresectable FIGO stage IIIC ovarian cancer patients. *Oncology* 2003;65:316-322.
- Jacob JH, Gershenson DM, Morris M, et coll. Induction chemotherapy and interval debulking for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1991;42:146-150.
- Morice P, Brehier-Ollive D, Rey A, et coll. Results of interval debulking surgery in advanced stage ovarian cancer : An exposed-nonexposed study. *Ann Oncol* 2003;14:74-77.
- Morice P, Dubernard G, Rey A., et coll. Results of interval debulking surgery compared with primary debulking surgery in advanced stage ovarian cancer. *J Am Coll Surg.* 2003 ;197:955-63.
- Chan YM, Ng TY, Ngan HY, Wong LC. Quality of life in women treated with neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: a prospective longitudinal study. *Gynecol Oncol* 2003;88:9-16
- Kuhn W, Rutke S, Spathe K, et coll. Induction chemotherapy followed by tumor debulking prolongs survival for patients with poor prognosis in International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage IIIC ovarian carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 2585-2591.
- Bristow RE, Montz FJ, Lagasse LD, et coll. Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer.

Gynecol Oncol 1999;72:278-287.

32. Naik R, Nordin A, Cross PA, et coll. Optimal cytoreductive surgery is an independent prognostic indicator in stage IV epithelial ovarian cancer with hepatic metastases. Gynecol Oncol. 2000;78:171-175.

33. Chi DS, Venkatraman ES, Masson V, et coll. The ability of preoperative serum CA-125 to predict optimal primary tumor cytoreduction in stage III epithelial ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 2000;77:227-231.

34. Gemer O, Segal S, Kopmar A. Preoperative CA-125 level as a predictor of non optimal cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer. Acta Obstet Gynecol Scand 2001;80:583-585

35. Saygili U, Guclu S, Uslu T, et coll. Can serum CA-125 levels predict the optimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? Gynecol Oncol 2002;86:57-61.

36. Memarzadeh S, Lee SB, Berek JS, et coll. CA125 levels are a weak predictor of optimal cytoreductive surgery in patients with advanced epithelial ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2003;13:120-24.

37. Obeidat B, Latimer J, Crawford R. Can optimal primary cytoreduction be predicted in advanced stage epithelial ovarian cancer? Role of preoperative serum CA-125 level. Gynecol Obstet Invest 2004;57:153-156.

38. Nelson BE, Rosenfield AT, Schwartz PE. Preoperative abdominopelvic computed tomographic prediction of optimal cytoreduction in epithelial ovarian carcinoma. J Clin Oncol 1993;11:166-172.

39. Meyer JI, Kennedy AW, Friedman R, et coll. Ovarian carcinoma: value of CT in predicting success of debulking surgery. AJR Am J Roentgenol 1995;165:875-878.

40. Forstner R, Hricak H, Occhipinti KA, et coll. Ovarian cancer: staging with CT and MR imaging. Radiology. 1995;197:619-626.

41. Taieb S, Leblanc E, Bonodeau F, et coll. Predictive value of abdominopelvic scan for optimal surgery of ovarian carcinoma J Gynecol Obstet Biol Reprod 2000;29:555-563.

42. Byrom J, Widjaja E, Redman CW, et coll. Can preoperative computed tomography predict resectability of ovarian carcinoma at primary laparotomy? BJOG 2002 ;109:369-375.

43. Bristow RE, Duska LR, Lambrou NC, et coll. A model for predicting surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma using computed tomography. Cancer 2000;89:1532-1540.

44. Rose PG, Faulhaber P, Miraldi F, et coll. Positive emission tomography for evaluating a complete clinical response in patients with ovarian or peritoneal carcinoma: correlation with second-look laparotomy. Gynecol Oncol 2001;82:17-21.

45. Marquette S, Amant F, Berteloot P, et coll. Port-site metastases are frequent after open laparoscopy in patients with advanced ovarian carcinoma, but do not influence the survival : an analysis of 173 cases. Int J Gynecol Cancer 2003 ;13 (Suppl 1) :2.

46. Leblanc E, Querleu D, Fazel A, et coll. Decision laparoscopy in advanced ovarian cancer : a series of 102 cases. Int J Gynecol Cancer 2003 ;13 (Suppl 1):43.

47. Van Dam PA, DeCloedt J, Tjalma WA, et coll. Trocar implantation metastasis after laparoscopy in patients with advanced ovarian cancer: can the risk be reduced? Am J Obstet Gynecol 1999;181:536-41.

48. Berchuck A, Iversen ES, Lancaster JM, et coll. Prediction of optimal versus suboptimal cytoreduction of advanced-stage serous ovarian cancer with the use of microarrays. Am J Obstet Gynecol. 2004;190:910-25.

49. Eisenkop SM, Spirtos NM, Montag TW, et coll. The impact of subspecialty training on the management of advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol 1992;47:203-209.

Discussion

Intervention de JD PICARD

La chimiothérapie est-elle identique pour tous les cancers de l'ovaire, quel que soit le type histologique ?

Réponse de Ph MORICE

En cas de tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire, la chimiothérapie est identique quel que soit le type histologique. Il associe classiquement un sel de platine au paclitaxel.

Intervention de B DELAITRE

Cet exposé témoigne de l'intérêt croissant de la chirurgie laparoscopique dans la chirurgie du cancer.

Deux questions :

-le nombre de ganglions enlevés est-il identique dans les chirurgies par laparoscopie et par laparotomie ?

- Avez-vous observé des métastases pariétales ou vaginales après exérèse de grosses tumeurs par voie laparoscopique ?

Réponse de Ph MORICE

- Concernant le nombre de ganglions prélevés, il est parfaitement identique quelle que soit la voie d'abord (sous réserve bien sûr que la laparoscopie soit réalisée par des opérateurs entraînés).

- Concernant le risque de métastases pariétales, ce risque est réel en cas de tumeur ovarienne avec carcinose péritonéale. Ce risque est très bien évalué (environ 15%). Néanmoins l'occurrence de cette complication ne modifie pas le pronostic vital chez ces patientes ayant une maladie péritonéale importante.

Malheureusement, quelques cas de récidives pariétales ont aussi été observés après traitement laparoscopique exclusif de tumeur maligne a priori de stade précoce (dont certaines ont été létales). En conséquence, la voie d'abord de référence pour la chirurgie de tumeur ovarienne maligne, macroscopiquement limitée à l'ovaire, est la laparotomie. La laparoscopie a probablement une place pour réaliser la chirurgie de restadification, chez les patientes ayant une chirurgie première incomplète (avec ablation seulement de l'ovaire tumoral).

Le risque de métastase vaginale n'est pas modifié par la voie d'abord.

Intervention de G MANTION

Quelle est la place de la chimiothérapie intra péritonéale hyperthermique ?

Réponse de Ph MORICE

Ce traitement a probablement une place dans la prise en charge des tumeurs ovariennes malignes mais qui est très mal évaluée. Une étude réalisée au sein du Groupe des Chirurgiens de Centre de Lutte Contre le Cancer est en cours d'élaboration pour évaluer ses résultats chez des patientes ayant une maladie péritonéale résiduelle en fin de traitement adjuvant.