

Chirurgie ganglionnaire et cancer de l'ovaire

Lymph node surgery and ovarian cancers

A Bernier Duprelle, C Uzan, S Gouy, A Kane, P Morice.

Institut Gustave Roussy, Villejuif.

Mots clés

- ◆ Lymphadénectomie lombo-aortique
- ◆ cancer de l'ovaire
- ◆ récurrence
- ◆ staging

Résumé

Les cancers de l'ovaire sont les tumeurs gynécologiques les plus lymphophiles. Les ganglions les plus souvent atteints sont pelviens et/ou lombo-aortiques. La valeur diagnostique et pronostique de la lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique dans ces tumeurs est démontrée, mais son rôle thérapeutique reste encore débattu en 2010. Néanmoins, en cas cancer de l'ovaire de stade « limité » (stade I selon la FIGO), on retrouve une extension ganglionnaire « isolée » (sans atteinte péritonéale synchrone) dans 12 % des cas. Cette découverte va alors imposer dans un certain nombre de cas, la réalisation d'un traitement adjuvant qui n'aurait pas été réalisé si la présence d'une atteinte ganglionnaire n'avait pas été mise en évidence. Sur le plan pragmatique, cette chirurgie ganglionnaire paraît s'imposer. Néanmoins, une étude prospective randomisée récente remet en question ce dogme systématique. Dans cet essai, la lymphadénectomie systématique ne semble pas avoir d'impact statistiquement significatif sur la survie globale des patientes, même si il y a une tendance à une amélioration de la survie chez les patientes ayant une chirurgie ganglionnaire complète. L'une des explications données dans la conclusion de l'étude par les auteurs eux-mêmes est le manque de puissance (du fait des effectifs probablement insuffisants pour dégager une différence significative).

En cas de tumeur étendue au niveau du péritoine, l'atteinte ganglionnaire est très fréquente (présente dans environ 50 % des cas). Un essai randomisé a été publié il y a 2 ans retrouvant un bénéfice sur la survie sans récurrence de cette chirurgie (mais sans bénéfice sur la survie globale). L'analyse de cet essai est néanmoins complexe. D'autres essais de phase III sont en cours, en France et en Allemagne, pour évaluer le rôle thérapeutique de cette chirurgie dans ce contexte. Néanmoins, cette chirurgie ganglionnaire s'inscrit alors parfaitement dans la logique d'une chirurgie à « résidu 0 » (résection de toutes les lésions visibles) sur le plan macroscopique, qui est la vraie chirurgie « optimale » dans les cancers de l'ovaire de stade avancé. Il est donc logique de réaliser, dans les cancers de l'ovaire de stade III et IV, cette chirurgie ganglionnaire systématique et complète lorsque : l'ensemble des lésions péritonéales a pu être réséqué lors du « debulking » ; et, si bien sûr, l'état général de la patiente le permet (absence d'instabilité hémodynamique en fin d'exérèse des lésions péritonéales).

Keywords

- ◆ Lymph node spread
- ◆ ovarian cancer
- ◆ recurrence survival

Abstract

Ovarian cancers are the most lymphophilic of all gynecological tumors. Pelvic and/or lombo-aortic nodes are the most commonly affected. Although the diagnostic and prognostic value of the pelvic and para-aortic lymphadenectomy in these tumors is accepted, its therapeutic effects are still a matter of debate. In the case of stage "limited" ovarian cancer (stage I according to the FIGO classification), an "isolated" node extension (without any synchronous peritoneal involvement) is found in 12 % of the patients. In a number of cases this finding will then require adjuvant therapy which would not have been administered if no positive node had been observed.

When the tumor is spread to the peritoneum (stage II-II according to the FIGO classification), lymph nodes metastasis is very frequent (approximately 50 % of the cases). A randomized study published 2 years ago found that this surgery was beneficial on event free survival (but had no effect on the overall survival). Other phase III studies are currently in progress, in France and in Germany, to estimate the therapeutic role of this surgery in this particular context. The systematic lymphadenectomy fits perfectly in the logic of a surgery with no residual macroscopic tumor (resection of all visible lesions), which represents the real "Optimal" surgery in late stage ovarian cancers. It is thus logical to take this systematic and complete surgery into consideration in stage III and IV ovarian cancers, in particular when (1) all peritoneal lesions could be resected during the "debulking" and (2) if the general condition of the patients allows the surgery (no hemodynamic instability at the end of the peritoneal lesions).

Le cancer de l'ovaire se situe au 7^e rang des cancers féminins en termes d'incidence. En raison du diagnostic souvent tardif, son pronostic reste sombre. Il représente la 4^e cause de mortalité par cancer chez la femme. Le traitement des cancers

de l'ovaire à un stade avancé est en premier lieu la chirurgie de cytoréduction complète si elle est réalisable associée ensuite à une chimiothérapie. Si le traitement médical à base de platine et le traitement chirurgical de la maladie intra-

Correspondance :

*Institut Gustave Roussy, 39 av. Camille Desmoulins, 94805 Villejuif Cedex.
Email : Philippe.MORICE@igr.fr*

Disponible en ligne sur www.bium.univ-paris5.fr/acad-chirurgie
1634-0647 - © 2010 Académie nationale de chirurgie. Tous droits réservés.

péritonéale des cancers de l'ovaire sont bien codifiés (avec notamment la nécessité d'obtenir un reliquat tumoral nul en fin d'intervention, facteur pronostique majeur pour la survie globale [1]), la place de la lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique reste débattue. Les arguments pour sa réalisation sont une meilleure stadification et donc une thérapeutique plus adaptée pour une morbidité faible ainsi qu'une cytoréduction tumorale optimale, étant donné la grande fréquence de l'atteinte ganglionnaire. Néanmoins certains s'interrogent sur le bénéfice thérapeutique direct de cette lymphadénectomie systématique.

Incidence et impact de l'envahissement ganglionnaire

Les taux d'envahissement ganglionnaire lombo-aortique sont élevés dans le cancer de l'ovaire et ce dès les stades précoces (tableau) [2-5].

Il existe dans cette situation de tumeur à priori de stade I des facteurs influençant l'atteinte ganglionnaire :

- le type histologique : les formes les plus lymphophiles sont les carcinomes séreux et indifférenciés, pour lesquels la fréquence de l'envahissement ganglionnaire est respectivement de 28 et 33 % ; elle est de 2 % pour les carcinomes endométrioïdes, 4 % pour les mucineux et 18 % pour les carcinomes à cellules claires dans les stades précoces ;
- le grade histologique : il existe un envahissement ganglionnaire plus d'une fois sur deux chez les malades ayant une tumeur de grade 3 (53 % contre 31 % pour les grades 2 et 19 % pour les grades 1).

L'intérêt de la lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique

Stades précoces

L'évaluation du statut ganglionnaire est particulièrement intéressante dans les stades précoces (stade IA et IB). En effet, l'indication de chimiothérapie dépend alors du statut ganglionnaire. De nombreux auteurs ont étudié le risque d'invasion ganglionnaire dès le stade I. Sur une série de 85 patientes de stade I, nous avons retrouvé une atteinte ganglionnaire dans 20 % des cas (15 % pour les IA, 25 % pour les IB et 40 % pour les IC) [3]. Baiocchi et al sur une série de 242 patientes de stade conclut aussi à un taux d'envahissement ganglionnaire de 13,2 % (6).

Dans l'essai randomisé de phase III de Maggioni et al, sur une série de 268 patientes atteintes de cancers macroscopiquement limités aux ovaires, il a été montré que la lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique systématique augmente la survie globale (84,2 % dans le bras lymphadénectomie vs 81,3 % dans le bras « sampling ») et la survie sans progression (78,3 % vs 71,3 %), certes sans que ce soit significatif, mais probablement du fait du manque de puissance de l'essai comme le suggèrent les auteurs (7).

Chan et al, dans une étude rétrospective comparative a évalué l'impact de la lymphadénectomie sur la survie de 6 686 patientes ayant une tumeur de l'ovaire de stade I, enregistrées dans la Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) database nord-américaine (8). Cette étude a permis de montrer un bénéfice significatif de la lymphadénectomie sur la survie spécifique à la maladie à 5 ans pour les patientes avec un cancer de l'ovaire épithélial non à cellules claires ($p < 0,001$). Un bénéfice a également été montré pour les patientes atteintes de tumeurs de stade I grade 3 ($p < 0,001$), mais pas en ce qui concerne les grades 1 et 2. Au cours de cette étude, il a également été rapporté un impact signifi-

Auteur (année)	n	Stade	Envahissement (pourcentage)
Takeshima 2005 (2)	208	I	20/156 (13)
		II	18/37 (49)
		III	9/15 (60)
Morice 2003 (3)	276	I	17/85 (20)
		II	6/15 (40)
		III-IV	99/176 (62,5)
Di Re 1996 (4)	448	II	17/56 (30,4)
		III	142/461 (31)
		IV	35/88 (77)
Onda 1996 (5)	110	I	7/33 (21,2)
		II	6/26 (23,1)
		III	29/43 (67,4)
		IV	6/8 (75)

Tableau. Envahissement ganglionnaire des cancers ovariens en fonction du stade.

tif du nombre de ganglions prélevés pour les stades IC sur la survie spécifique à la maladie à 5 ans dans les cancers épithéliaux de l'ovaire non à cellules claires. Une analyse multivariée réalisée a alors permis de mettre en évidence plusieurs facteurs pronostiques indépendants sur la survie statistiquement significatifs : le nombre de ganglions prélevés, la chirurgie, l'âge au diagnostic, le grade tumoral et le stade (8).

Les SOR (Standards, Options, Recommandations) concernant le traitement chirurgical des cancers de l'ovaire de stade précoce recommandent donc que la lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique soit réalisée dans ces circonstances compte-tenu de sa rentabilité (18 % de métastases ganglionnaires dans l'étude de Maggioni et al [7]), la faible morbidité associée à cette chirurgie et la diminution du risque de progression et de décès même si celle-ci n'atteint pas le seuil de significativité statistique.

Stades avancés

L'intérêt de la chirurgie ganglionnaire systématique dans le traitement des cancers épithéliaux de stade avancé reste l'objet de controverses. Le principal facteur pronostique reconnu étant le reliquat tumoral péritonéal, les études sur l'impact de la lymphadénectomie en terme de survie sont principalement des études rétrospectives et elles doivent faire la part des patientes avec ou sans reliquat tumoral.

La seule étude randomisée prospective évaluant la chirurgie du curage ganglionnaire sur la survie dans le contexte du traitement initial du cancer avancé de l'ovaire est celle de Panici et al en 2005 (9). Quatre cent vingt-sept patientes avec un cancer épithélial de l'ovaire stade IIIB et IIIC avec une tumeur résiduelle postopératoire de moins de 1 cm ont été incluses et randomisées en deux groupes : un groupe curage et un groupe avec simplement la résection des plus volumineux ganglions. Dans le groupe curage pelvien et lombo-aortique systématique, 216 patientes ont été incluses avec l'exigence d'au moins 25 ganglions au niveau des curages pelviens et 15 ganglions au niveau des curages aortocaves. Dans le groupe de curages ganglionnaires sélectifs, 211 patientes ont été incluses. L'objectif principal des auteurs était de mettre en évidence une amélioration de la survie globale. L'effectif a été calculé pour mettre en évidence une réduction de mortalité de 30 % dans le groupe curage.

Après une médiane de suivi de 68,4 mois, aucune différence significative en terme de survie globale n'a été démontrée avec 56,3 mois pour le groupe curage systématique et 58,7 mois pour le groupe curage sélectif ($p = 0,768$). Ce résultat signifie que la réalisation systématique d'un curage, comparée à l'exérèse ciblée des ganglions suspects, ne réduit pas la mortalité de 30 %. Cela ne signifie pas qu'il n'y a aucun impact sur la survie globale, mais pour mettre en évidence une différence moins importante il aurait fallu un effectif plus large. En revanche, les patientes du groupe curage systématique

que avaient une médiane de survie sans progression significativement supérieure à celles du groupe « sampling » (29,4 contre 22,4 mois, $p = 0,022$). Le nombre de ganglions métastatiques dans le bras curage systématique était un facteur pronostique négatif (HR = 1,61 ; IC 95 % [1,01-2,56]) sur la survie globale. Il est important de noter qu'il n'y avait pas de différence de protocoles de seconde ligne de chimiothérapie dans les deux groupes, tous comportant des sels de platine (9).

L'étude rétrospective la plus importante est celle de Chan et al (10) portant sur 13 918 patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire de stades III-IV, issues de la base de données SEER. L'augmentation du nombre de ganglions métastatiques (1, 2-5 et > 5) correspondait à une altération de la survie globale à cinq ans (40,1 %, 37 %, et 36,5 % respectivement). Les auteurs ont montré que la survie globale à cinq ans augmentait proportionnellement au nombre de ganglions prélevés, indépendamment de l'âge, du grade, du nombre de ganglions métastatiques et du stade de la maladie. Pour un nombre de ganglions prélevés entre 1, 2-5, 6-10, 11-20 et supérieur à 20, la survie globale à cinq ans passe respectivement de 36,9 %, 45 %, 47,8 %, 48,7 % et 51 % ($p = 0,023$). Cela montrerait donc à la fois un rôle thérapeutique et pronostique au curage ganglionnaire systématique dans cette indication.

En conclusion, l'amélioration de la survie sans récurrence a amené les experts français à inscrire le curage systématique pelvien et lombo-aortique dans les recommandations pour la prise en charge chirurgicale initiale des cancers de l'ovaire avancé avec chirurgie péritonéale optimale. D'autres études randomisées prospectives sont nécessaires pour évaluer l'impact du curage ganglionnaire sur la survie globale à cinq ans chez les patientes atteintes d'un cancer avancé de l'ovaire. Un essai randomisé multicentrique français, l'essai CARACO (Cancer de l'ovaire Avancé avec Randomisation des Curages pelviens et lombo-aortique), construit pour répondre à cette importante question, est ouvert aux inclusions depuis 2 ans.

Chirurgie ganglionnaire de rattrapage après récurrence

Certaines patientes traitées pour un cancer de l'ovaire vont présenter une récurrence ganglionnaire. La récurrence peut alors survenir chez les patientes n'ayant pas eu de curage (on peut alors se poser la question de l'imputabilité de cette absence de curage dans la genèse de la récurrence) ; soit il s'agit d'une récurrence dans la zone de dissection ganglionnaire ; soit il s'agit d'une récurrence dans une zone anatomique ne faisant pas l'objet d'une dissection de manière conventionnelle dans cette pathologie (ganglions inguinaux, ganglions lombo-aortiques sus-rénaux, ganglions abdominaux de l'étage supérieur de l'abdomen, ganglions cervicaux ou médiastinaux). Lorsque cette récurrence ganglionnaire est a priori isolée (radiologiquement), la place de la chirurgie (en combinaison avec une chimiothérapie) doit être discutée. En effet, les métastases ganglionnaires sont depuis longtemps connues pour leur moins bonne chimiosensibilité que la maladie péritonéale et l'option chirurgicale dans cette situation est donc prépondérante. Très peu de séries avaient été publiées (la première à l'IGR en 2004 concernant 12 patientes) sur la place de la chirurgie dans cette situation et la plupart ne regroupaient qu'un nombre limité de patientes (la plupart des récurrences dans cette pathologie survenant sous forme de carcinose péritonéale) (11-14). Une série multicentrique italienne numériquement importante vient d'être rapportée et apportent des éléments importants (15).

Il s'agit d'une étude rétrospective évaluant les résultats de 69 patientes présentant une récurrence ganglionnaire a priori isolée sur le plan radiologique (imagerie conventionnelle +/- PET scan). Une chirurgie ganglionnaire avait été initialement pratiquée chez 26 patientes seulement. Onze et 6 patientes

avaient une tumeur respectivement de stade I ou II et 65 patientes avaient bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante. Il existait un reliquat > 1 cm lors de la chirurgie initiale chez 36 patientes.

La récurrence ganglionnaire a été observée dans 4 cas dans un délai < 6 mois par rapport à la fin du traitement, dans 21 cas dans un délai de 6 à 12 mois et dans 44 cas, dans un délai > 12 mois. La récurrence était pelvienne et/ou lombo-aortique dans 41 cas. Dans les autres cas, il s'agissait de territoires anatomiques autres (ou mixtes). Le traitement de cette récurrence a été une chirurgie combinée à une chimiothérapie dans 22 cas, combinée à une irradiation dans 1 cas et exclusive dans 1 cas. Quarante-cinq patientes ont été traitées sans résection chirurgicale (chimiothérapie exclusive dans 44 cas et irradiation exclusive dans 1 cas). Malheureusement, nous n'avons pas de détails sur les caractéristiques des patientes entre ces différents groupes (âge des patientes, localisation de la récurrence, état général...). C'est un élément important, car ces facteurs ont pu influencer le choix thérapeutique (en particulier l'âge et l'état général des patientes, mais aussi la localisation de la récurrence, car certaines localisations-ganglions mésentériques ou peri-coeliaques ou médiastinales par exemple sont moins accessibles à une cytoréduction secondaire dans ce contexte). Trois facteurs ont influencés la survie globale après la récurrence : le type de traitement (médiane de survie de 20 mois en cas de chimiothérapie exclusive versus médiane non atteinte lorsqu'il y a eu une résection chirurgicale), l'âge des patientes (meilleure survie chez les patientes < 58 ans : médiane de survie de 62 versus 45 mois) et le délai de la récurrence par rapport à la fin du traitement initial (meilleure survie lorsque le délai est > 12 mois : médiane des survies de 66 versus 45 mois). Le facteur pronostique le plus puissant en analyse multivariée est le traitement de la récurrence au bénéfice des patientes ayant une résection chirurgicale (combinée bien sûr à une chimiothérapie post-opératoire) de leur récurrence ganglionnaire. Les patientes ayant cette combinaison thérapeutique (chirurgie + chimiothérapie) ont une réduction du risque de décès après leur récurrence de 72 %. Cette série importante rappelle que la place de la chirurgie ganglionnaire de rattrapage (combinée à une chimiothérapie) est importante chez les patientes présentant une récurrence ganglionnaire a priori isolée (en imagerie conventionnelle et au PET-scan), sous réserve de l'accessibilité technique à une résection chirurgicale et de l'âge « jeune » et du bon état général de la patiente.

Conclusion

La valeur diagnostique et pronostique de la lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique dans le cancer de l'ovaire est démontrée, mais son rôle thérapeutique reste encore discutée par certains en 2010. Néanmoins, la plupart des équipes considèrent la lymphadénectomie comme faisant partie de la stratégie chirurgicale standard des stades « précoces » et de la cytoréduction chirurgicale des stades avancés. Dans ce dernier cas de figure, cette chirurgie ganglionnaire a sa place lorsque les 2 conditions suivantes sont réunies :

- • résection complète de l'ensemble des lésions péritonéales lors du « debulking » (ce qui est la première étape thérapeutique fondamentale de la chirurgie) ;
- • une patiente de moins de 70-75 ans et en bon état général (absence de troubles de la coagulation et/ou d'instabilité hémodynamique) en fin d'exercice des lésions péritonéales.

Enfin, on retient également une indication chirurgicale en cas de récurrence ganglionnaire isolée dont la localisation est accessible à un traitement chirurgical. Cette chirurgie étant bien sûr associée à une chimiothérapie en post-opératoire

Références

1. 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* 2002;20:1248-59.
2. Takeshima N, Hirai Y, Umayahara K, Fujiwara K, Takizawa K, Hasumi K. Lymph node metastasis in ovarian cancer: difference between serous and non-serous primary tumors. *Gynecol Oncol* 2005;99:427-31.
3. Morice P, Joulie F, Camatte S, Atallah D, Rouzier R, Pautier P, Pomel C, Lhommé 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.
4. Di Re F, Baiocchi G, Fontanelli R, Grosso G, Cobellis L, Raspagliesi F, di Re E. Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy for advanced ovarian cancer: prognostic significance of node metastases. *Gynecol Oncol* 1996;62:360-5.
5. Onda T, Yoshikawa H, Yokota H, Yasugi T, Taketani Y. Assessment of metastases to aortic and pelvic lymph nodes in epithelial ovarian carcinoma. A proposal for essential sites for lymph node biopsy. *Cancer* 1996;78:803-8.
6. Baiocchi G, Grosso G, di Re E, Fontanelli R, Raspagliesi F, di Re F. Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy at second-look laparotomy for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1998;69:151-6.
7. Maggioni A, Benedetti Panici P, Dell'Anna T, Landoni F, Lissoni A, Pellegrino A, Rossi RS, Chiari S, Campagnutta E, Greggi S, Angioli R, Mancini N, Calcagno M, Scambia G, Fossati R, Floriani I, Torri V, Grassi R, Mangioni C. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer* 2006;95:699-704.
8. Chan JK, Munro EG, Cheung MK, Husain A, Teng NN, Berek JS, Osann K. Association of lymphadenectomy and survival in stage I ovarian cancer patients. *Obstet Gynecol* 2007;109:12-9.
9. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E, Tamussino K, Winter R, Pellegrino A, Greggi S, Angioli R, Mancini N, Scambia G, Dell'Anna T, Fossati R, Floriani I, Rossi RS, Grassi R, Favalli G, Raspagliesi F, Giannarelli D, Martella L, Mangioni C. 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;97:560-6.
10. Chan JK, Urban R, Hu JM, Shin JY, Husain A, Teng NN, Berek JS, Osann K, Kapp DS. The potential therapeutic role of lymph node resection in epithelial ovarian cancer: a study of 13918 patients. *Br J Cancer* 2007;96:1817-22.
11. Uzan C, Morice P, Rey A, Pautier P, Camatte S, Lhommé C, Haie-Meder C, Duvillard P, Castaigne D. Outcomes after combined therapy including surgical resection in patients with epithelial ovarian cancer recurrence(s) exclusively in lymph nodes. *Ann Surg Oncol* 2004;11:658-64.
12. Santillan A, Karam AK, Li AJ, Giuntoli R 2nd, Gardner GJ, Cass I, Karlan BY, Bristow RE. Secondary cytoreductive surgery for isolated nodal recurrence in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007;104:686-90.
13. Benedetti Panici P, Perniola G, Angioli R, Zullo MA, Mancini N, Palaia I, Bellati F, Plotti F, Calcagno M, Basile S. Bulky lymph node resection in patients with recurrent epithelial ovarian cancer: impact of surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:1245-51.
14. Fotiou S, Aliko T, Petros Z, Ioanna S, Konstantinos V, Vasiliki M, George C. Secondary cytoreductive surgery in patients presenting with isolated nodal recurrence of epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2009;114:178-82.
15. Gadducci A, Cosio S, Zola P, Sostegni B, Ferrero AM, Teti G, Cristofani R, Sartori E. The clinical outcome of epithelial ovarian cancer patients with apparently isolated lymph node recurrence: a multicenter retrospective Italian study. *Gynecol Oncol* 2010;116:358-63.