

# Évaluation de la résecabilité dans les cancers de l'ovaire

## Assessment of the resectability of ovarian cancer

JP Lefranc [1], F Renouvel [1], E Vincens [1], JP Akakpo [2], B Lauratet [1], O Lucidarme [2], Ph Grenier [2]

1. Service de Chirurgie et Cancérologie Gynécologique et Mammaire, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP Paris, Université Paris VI

2. Service de Radiologie polyvalente diagnostique et interventionnelle, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP Paris, Université Paris VI

### Mots clés

- ◆ Cancer de l'ovaire
- ◆ Chirurgie de debulking
- ◆ Stadification

### Résumé

Le traitement à visée curative des tumeurs invasives du revêtement épithélial repose actuellement sur deux piliers : la chirurgie et la chimiothérapie.

Le *gold standard* malgré les possibilités de la chimiothérapie néo-adjuvante reste la chirurgie radicale première sans résidu macroscopique dans la mesure où elle n'implique pas un risque trop important de complications ou de séquelles majeures.

La stadification pré-chirurgicale d'un cancer de l'ovaire reste donc un problème majeur afin de permettre aux patientes de bénéficier de la meilleure stratégie thérapeutique. L'évaluation de la résecabilité se fait sur un faisceau d'arguments. Tout d'abord biologique avec le dosage du CA 125, on étudie son taux initial et sa cinétique. L'exploration laparoscopique est primordiale pour évaluer l'extension des lésions, éliminer toutes les causes de non résecabilité et également confirmer le diagnostic anatomopathologique. Enfin, l'apport de l'imagerie conventionnelle et, de plus en plus, de l'IRM de diffusion permet d'affiner le diagnostic d'extension, notamment au niveau des zones non accessibles à la coelioscopie.

### Keywords

- ◆ Ovarian cancer
- ◆ Debulking surgery
- ◆ Pre-surgical staging

### Abstract

Curative management of epithelial ovarian cancer is currently based on two main options: surgery and chemotherapy.

Despite the important role of neoadjuvant chemotherapy, firstline complete resection of all macroscopic disease remains the gold standard if it can be conducted without a high risk of complications or major adverse events.

Pretherapeutic stadification is thus a major issue in the curative approach of ovarian cancer management, since it helps to select the best therapeutic sequence. A combination of biological, surgical and radiological tools can predict the resectability of advanced ovarian cancer. First, initial level and kinetics of CA 125 have shown to be useful. Then, laparoscopy is essential to assess the importance of disease, check for all the non-resectability criteria, and obtain pathologic material. Moreover, traditional radiological tools and increasingly available diffusion weighted MR-imaging can evaluate disease extension beyond the anatomical limits of laparoscopy.

L'incidence annuelle des cancers invasifs de l'ovaire est de 4 000 à 4 500 nouveaux cas, dont 85 % sont des tumeurs épithéliales communes. Il s'agit de la sixième cause de décès par cancer chez la femme, soit 3 000 décès par an.

Aucun moyen de dépistage ou de diagnostic précoce n'a fait la preuve de son efficacité. Quatre-vingt pourcent des cas sont diagnostiqués à un stade avancé : III et IV FIGO. Le taux de survie globale à 5 ans ne dépasse pas, tous stades confondus, 30 %.

Le traitement à visée curative des tumeurs invasives du revêtement épithélial repose actuellement sur deux piliers : la chirurgie et la chimiothérapie. L'efficacité de ces traitements dépend de la possibilité de réaliser une chirurgie complète et de la chimiosensibilité de la tumeur.

### Modalités et place de la chirurgie d'exérèse

L'extension souvent considérable de la maladie, sous forme de carcinose intra et rétropéritonéale, parfois pleurale, rend la chirurgie complexe. La morbidité est importante. Il est parfois impossible de pratiquer une chirurgie optimale sans réaliser des résections digestives très étendues. Ceci ne se conçoit qu'en espérant une qualité de vie correcte en cas d'évolution favorable du processus néoplasique.

Aux concepts de chirurgie suboptimale puis optimale, c'est-à-dire ne laissant que des résidus tumoraux ne dépassant pas 1 cm, voire 0,5 cm, volumes d'appréciation difficiles et

### Correspondance :

Jean Pierre Lefranc, Service de chirurgie et oncologie gynécologique et mammaire, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP Paris, 75013 Paris.

E-mail : [jean-pierre.lefranc@psl.aphp.fr](mailto:jean-pierre.lefranc@psl.aphp.fr)

contestables, a succédé depuis peu la notion de chirurgie macroscopiquement complète, tant en intra qu'en rétropéritonéal (SOR/INCa 2007) (1). La chirurgie complète d'emblée, si elle s'avère raisonnable, reste actuellement la référence. Le but est de pouvoir débiter la chimiothérapie au maximum un mois après la chirurgie, ce qui n'est possible qu'en l'absence de complications graves, notamment digestives. Une résection chirurgicale incomplète, mais comprenant une ou a fortiori des résections digestives, constitue la pire des situations, car elle ne contribue en rien à l'amélioration du pronostic cancérologique tout en exposant à de graves complications.

Les limites de la chirurgie complète d'exérèse tiennent à plusieurs paramètres :

- l'extension et les localisations de la maladie, en intra et rétropéritonéal, mais non exceptionnellement en intrapleurale (10 % stade IV) ;
- l'état de la patiente et ses comorbidités ;
- les capacités techniques non seulement du chirurgien mais aussi de l'ensemble de l'équipe soignante.

Certaines localisations restent cependant des contre-indications classiques à une chirurgie d'exérèse complète : l'atteinte étendue du grêle ou du mésentère ou de la totalité du colon, une miliaire diffuse à l'ensemble du péritoine, l'atteinte du pédicule hépatique, des piliers du diaphragme ou du carrefour cavo-sus-hépatique et adénopathies sus-rénales (2).

## Chimiothérapie adjuvante et néoadjuvante

Ainsi, l'impossibilité de réaliser une chirurgie d'exérèse ne laissant aucun résidu macroscopique, même au prix d'une morbidité et de séquelles majeures, particulièrement grêle court ou colectomie totale, a conduit il y a une dizaine d'années à proposer dans ces situations la pratique d'une chimiothérapie néoadjuvante qui permet, en cas de réponse, de réaliser une chirurgie secondaire complète, en moyenne après trois cycles tout en réduisant la morbidité.

La sensibilité à la chimiothérapie antimétabolique, malgré les progrès considérables réalisés avec notamment l'introduction des sels de platine et un taux de réponse de 80 %, reste individuellement hypothétique, seule sa réalisation en néoadjuvant permet objectivement d'en juger. Il convient alors d'optimiser le *timing* entre les cures de chimiothérapie et la chirurgie de *debulking*.

## Stratégie thérapeutique

Si ces éléments plaident en faveur d'une extension des indications de chimiothérapie néoadjuvante, la chirurgie complète d'emblée reste cependant le standard. L'analyse critique de l'essai de l'EORTC (3) confirme les mauvais résultats d'une chirurgie incomplète. Il reste cependant important de réaliser une chirurgie d'exérèse première sans reliquat tumoral macroscopique sans induire de séquelles majeures (1).

Une exploration complète est primordiale. La référence reste encore actuellement l'exploration laparotomique par une incision médiane sus et sous-ombilicale. Au cours de celle-ci la description de l'ensemble des localisations tumorales intrapéritonéales doit être faite. Plusieurs scores existent : scores de Sugarbaker (4) ou d'Eisenkop (5). La lourdeur de ce geste a cependant conduit à proposer des alternatives.

Dans ces conditions, et compte tenu de la nécessité actuelle d'une utilisation optimale des ressources tant humaines que matérielles à disposition tout particulièrement au bloc opératoire, la prédiction - avant la réalisation d'une médiane sus et sous-ombilicale - des possibilités de résection tumorale macroscopiquement complète, apparaît un enjeu majeur. Cette attitude concerne tant une éventuelle chirurgie d'exérèse de

première intention que la chirurgie intervallaire après chimiothérapie néoadjuvante, conduisant à une optimisation du moment de la chirurgie d'exérèse complète.

## Exploration laparoscopique

Elle constitue actuellement le *gold standard* (SOR/INCa 2007) (1) de la prédiction de résecabilité complète et permet de disposer d'une certitude diagnostique et de typer histologiquement la tumeur.

Elle permet notamment de diagnostiquer une miliaire indétectable à l'échographie et à l'examen tomomodensitométrique dont l'extension contre-indiquerait une exérèse complète. Elle permet également de préciser l'atteinte de sites chirurgicalement problématiques, comme par exemple le pédicule hépatique.

Différents scores laparoscopiques de résecabilité ont été établis (Brun 2008, Fagotti 2006) (6, 7), concluant à des valeurs prédictives positives et négatives respectivement de 89 et 100 %, 44 et 70 %. Ces critères présentent cependant des limites : prévision d'une chirurgie optimale (reliquat de moins de un centimètre) et caractère indirects de non résecabilité.

L'exploration laparoscopique connaît elle-même aussi des limites :

- impossibilité dans 5 % des cas compte tenu d'adhérences, tout particulièrement quand il s'agit de récidence ;
- inexploabilité de certaines zones et organes : la rate, et particulièrement sa face postérieure, la région rétro-hépatique, le confluent cavo-sus-hépatique, la face postérieure de l'estomac.

Son caractère invasif est parfois retenu à son encontre. Son impossibilité pour problèmes anesthésiques contre-indiquerait cependant toute chirurgie lourde par laparotomie sus et sous-ombilicale faisant ainsi de l'exploration laparoscopique un autre élément de prise en charge thérapeutique.

## Marqueurs tumoraux

Concernant les tumeurs épithéliales communes, notamment sero-papillaires, le marqueur biologique le plus informatif est le CA 125. Un taux initial inférieur à 200 permet de prédire une résection complète dans 80 % des cas, selon une étude d'Eltabback en 2004 (8). L'étude de la cinétique du CA 125 en cours de chimiothérapie néoadjuvante permet dans certains cas de prédire la résecabilité. En cas de tumeur chimiosensible, le CA 125 va décroître de façon plus ou moins linéaire (droite de tendance) jusqu'à atteindre un nadir. Une chirurgie de *debulking* peut alors être envisagée après la réalisation d'une coelioscopie diagnostique qui est effectuée le plus souvent au décours de la troisième cure de chimiothérapie néoadjuvante.

## Apport de l'imagerie conventionnelle

En pré-opératoire, on réalise souvent un bilan d'imagerie le plus complet possible enfin d'affiner au mieux la possibilité du geste chirurgical et de prédire les différents sites atteints. Un scanner thoraco-abdomino-pelvien sans et avec injection est le plus souvent prescrit, complété par une imagerie par Résonance Magnétique (IRM).

Plusieurs auteurs se sont intéressés à une classification TDM dans le cadre du cancer de l'ovaire. Plusieurs scores ont été proposés. Les valeurs prédictives positives varient de 68 à 100 % selon les études (Nelson 1993, Meyer 1995, Qayyum 2005, Axtell 2007) (9-12) et les valeurs prédictives négatives varient de 55 à 100 %. Très peu d'études comparent l'évaluation pré-opératoire par scanner et les données de la laparotomie. En 2005 Everett and al. (13) ont comparé les données

peropératoires et les scanners pré-opératoires en faveur d'une chirurgie d'exérèse complète. Dans cette étude, la carcinose n'a pas été vue plus d'une fois sur quatre en pré-opératoire. Les lésions touchant l'intestin grêle, le mésentère, le diaphragme et le péritoine étaient les plus mal évaluées. La sensibilité du scanner dépend en effet de la taille des nodules de carcinose. Pour les nodules de plus de 2 cm la sensibilité du scanner est à 90 % (Halvorsen 1991, Coakley 2002) (14, 15). Par contre, pour des nodules infracentimétriques, la sensibilité de cet examen tombe à 30 %. Un autre critère intervient dans l'évaluation : celui du site anatomique. En effet, en fonction de la zone anatomique étudiée, les performances varient. Les sites les moins bien évalués sont les coupes diaphragmatiques, les séreuses digestives avec seulement 25 % de détection.

L'IRM peut apporter un complément d'information, mais est-elle suffisante pour compléter les informations données par le scanner ? La spécificité de l'IRM varie entre 80 et 92 %, la sensibilité entre 52 et 96 % en fonction des sites étudiés. En 2000, Tempny et al. (16) ont observé une très bonne sensibilité pour la carcinose péritonéale à 95 % mais elle tombait à 40 % pour les métastases hépatiques et à 38 % pour les ganglions suspects. Russel et al. (17) ont observé également une meilleure sensibilité concernant les nodules infracentimétriques 80 % contre 33 % pour le scanner. L'IRM est alors réalisée avec injection de gadolinium, opacification digestive et sulfate de Baryum. L'atteinte des coupes diaphragmatiques et des séreuses digestives est aussi mieux appréciée avec une sensibilité de 96 % et une spécificité de 100 %.

### Apport de l'IRM de diffusion

L'imagerie conventionnelle ne permet donc pas de prédire de façon fiable l'extension de la maladie. Les sites les plus difficiles à étudier étant les coupes diaphragmatiques, les séreuses digestives et l'atteinte ganglionnaire. L'IRM de diffusion semble permettre une meilleure précision du diagnostic, cela d'autant qu'elle est couplée à une IRM conventionnelle. La sensibilité est de 84-86 % en associant les deux techniques, contre 71-81 % avec l'IRM de diffusion seule et 52-72 % pour l'IRM seule (18, 19).

Cette association de séquences permet d'augmenter la sensibilité de 21-29 % selon Kyriasi. L'IRM de diffusion permettrait de détecter des nodules de carcinose de moins de 5 mm, de mieux visualiser l'atteinte des organes pleins et de mieux caractériser les atteintes pleurales et péri-hépatiques (19).

### Conclusion

La stadification préchirurgicale d'un cancer de l'ovaire reste un problème majeur afin de permettre aux patientes de bénéficier de la meilleure stratégie thérapeutique. Le *gold standard* malgré les possibilités de la chimiothérapie néoadjuvante reste la chirurgie radicale première sans résidu macroscopique dans la mesure où elle n'implique pas un risque trop important de complications ou de séquelles majeures.

Si les examens d'imagerie comprenant au minimum un scanner thoraco-abdomino-pelvien, une IRM et peut-être une IRM de diffusion ainsi que le dosage du CA 125 sont importants, la cœlioscopie reste actuellement un outil indispensable à la stadification.

### Références

- Standards Options Recommendations. Pour la prise en charge des patientes atteintes de tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire. Traitement chirurgical. Mise à jour 2007 (rapport intégral) INCA
- Salani R, Axtell A, Gerardi M, Holschneider C, Bristow RE. Limited utility of conventional criteria for predicting unresectable disease in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008 ; 108 : 271-5.
- Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, et al; Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 943-53.
- Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res* 1996 ; 82 : 359-74.
- Eisenkop SM, Spirtos NM, Friedman RL, Lin WC, Pisani AL, Peticucci S. 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.
- Brun JL, Rouzier R, Uzan S, Daraï E. External validation of a laparoscopic-based score to evaluate resectability of advanced ovarian cancers: clues for a simplified score. *Gynecol Oncol* 2008 ; 110 : 354-9.
- Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Ercoli A, Lorusso D, et al. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Ann Surg Oncol* 2006 ; 13 : 1156-61.
- Eltabbakh GH, Mount SL, Beatty B, Simmons-Arnold L, Cooper K, Morgan A. Factors associated with cytoreducibility among women with ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004 ; 95 : 377-83.
- Nelson BE, Rosenfield AT, Schwartz PE. Preoperative abdominopelvic computed tomographic prediction of optimal cytoreduction in epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1993 ; 11 : 166-72.
- Meyer JI, Kennedy AW, Friedman R, Ayoub A, Zepp RC. Ovarian carcinoma: value of CT in predicting success of debulking surgery. *AJR Am J Roentgenol* 1995 ; 165 : 875-8.
- Qayyum A, Coakley FV, Westphalen AC, Hricak H, Okuno WT, Powell B. Role of CT and MR imaging in predicting optimal cytoreduction of newly diagnosed primary epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005 ; 96 : 301-6.
- Axtell AE, Lee MH, Bristow RE, Dowdy SC, Cliby WA, et al. Multi-institutional reciprocal validation study of computed tomography predictors of suboptimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 384-9.
- Everett EN, Heuser CC, Pastore LM, Anderson WA, Rice LW, et al. Predictors of suboptimal surgical cytoreduction in women treated with initial cytoreductive surgery for advanced stage epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2005 ; 193 : 568-74 ; discussion 574-6.
- Halvorsen RA Jr, Panushka C, Oakley GJ, Letourneau JG, Adcock LL. Intraperitoneal contrast material improves the CT detection of peritoneal metastases. *AJR Am J Roentgenol* 1991 ; 157 : 37-40.
- Coakley FV. Staging ovarian cancer: role of imaging. *Radiol Clin North Am* 2002 ; 40 : 609-36.
- Tempny 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* 2000 ; 215 : 761-7.
- Russell AH, Anderson M, Walter J, Kinney W, Smith L, Scudder S. The integration of computed tomography and magnetic resonance imaging in treatment planning for gynecologic cancer. *Clin Obstet Gynecol* 1992 ; 35 : 55-72.
- Kyriasi S, Kaye SB, deSouza NM. Imaging ovarian cancer and peritoneal metastases--current and emerging techniques. *Nat Rev Clin Oncol* 2010 ; 7 : 381-93.
- Lucidarme O et al. Preoperative Staging Ovarian Cancer: Comparison between Multidetector CT and MRI Using Diffusion-weighted Sequences with Background Body Signal Suppression. *Radiological Society of North America* 2009.