

APPROCHE THERAPEUTIQUE DU CANCER EPITHELIAL DE L'OVAIRE AU CHU SART TILMAN

Conclusions de la réunion interdisciplinaire du 22 mars 1995

G. Jerusalem (1), B. Detroz (2), Ph. Herman (3), Groupe de consensus (4)

RESUME

Notre but est de définir une approche multidisciplinaire permettant d'offrir les meilleures chances de guérison ou de survie prolongée aux patientes. Nous nous sommes basés sur notre expérience personnelle et les données actuelles de la littérature, tout en intégrant les approches innovatrices (ex.: chimiothérapie intrapéritonéale précoce). Pour certaines patientes, le pronostic reste trop sombre avec un traitement standard et il nous semble important de leur proposer un traitement potentiellement plus efficace.

Introduction

Chez la femme, le cancer de l'ovaire est la cinquième cause de décès par cancer (1). Le risque de présenter, à un certain moment de la vie, un cancer ovarien est de 1/70. La majorité des patientes sont dans la sixième décennie de leur vie au moment du diagnostic. L'absence de symptômes à un stade précoce de la maladie explique en partie la mortalité élevée. En effet, 70% des patientes présentent une maladie avancée au moment du diagnostic. On peut cependant espérer réduire ce pourcentage dans les années à venir grâce à l'échographie vaginale réalisée systématiquement chez les patientes ménopausées consultant dans le suivi d'un traitement substitutif. Cette technique permet en effet de diagnostiquer des lésions précoces infracliniques de l'ordre du centimètre.

Traitement

I. Chimiothérapie systémique.

La chimiothérapie standard préconisée est une association de cisplatine 75 mg/m² et cyclophosphamide 750 mg/m² (2). Une cure de chimiothérapie est administrée toutes les 3 semaines pour un nombre total de 6 cures. En raison de la néphrotoxicité du cisplatine, une hospitalisation de 24 heures est indispensable.

Le carboplatine est moins néphrotoxique et permet une chimiothérapie ambulatoire. Un autre avantage est une diminution de la neurotoxicité. Malheureusement, les résultats thérapeutiques semblent être inférieurs (3) et nous réservons le carboplatine aux patientes âgées présentant une maladie avancée (stade III avec chirurgie suboptimale et stade IV). A la différence du cisplatine, le carboplatine est très myélotoxique, ce qui entraîne souvent une diminution de l'intensité de dose. Le paclitaxel (Taxol®) est le traitement de choix des

patientes réfractaires au cisplatine (4). La place du paclitaxel en première ligne reste à définir bien que les premiers résultats soient encourageants (5).

II. Chirurgie du cancer de l'ovaire.

La chirurgie du cancer ovarien peut être scindée en trois entités : la chirurgie "classique", la chirurgie de second look et la chirurgie de cytoréduction.

1. La chirurgie "classique".

La chirurgie "classique" du cancer ovarien associe un staging peropératoire au traitement chirurgical proprement dit. Contrairement à la plupart des cancers où l'évaluation clinique est utilisée pour le "staging", le stade du cancer de l'ovaire est déterminé pendant l'intervention chirurgicale.

Il nous paraît indispensable de réaliser une incision médiane permettant, au besoin, de réaliser une exploration complète de la cavité péritonéale. Dans tous les cas, l'intervention débute par le prélèvement d'ascite pour analyse cytologique. En l'absence d'ascite, un lavage de la cavité péritonéale est réalisé. La surface péritonéale est inspectée minutieusement. Dans les stades III, la localisation et le volume des lésions sont répertoriés pour préciser la classification (A, B ou C). En l'absence de lésion péritonéale, nous réalisons un "picking" ganglionnaire iliaque et lombo-aortique. La chirurgie standard associe une hystérectomie totale, une ovariectomie bilatérale et une omentectomie complète. Une annexectomie unilatérale ne doit être envisagée qu'en cas de lésion unilatérale de bon pronostic chez une patiente jeune (< 40 ans) désirant une éventuelle grossesse ultérieure. En cas d'atteinte péritonéale pelvienne, nous réalisons une douglassesctomie parfois associée à une résection du rectosigmoïde.

2. La chirurgie de second look.

L'intérêt d'une laparotomie de second look est toujours discutée. Nous pensons néanmoins qu'elle est utile pour évaluer l'efficacité d'un traitement et décider de poursuivre une chimiothérapie adjuvante. Nous préconisons de réaliser cette intervention dans les stades IC, II et III après six mois de chimiothérapie adjuvante. En cas de chirurgie première incomplète, la chirurgie de second look permettra parfois une résection curative des lésions résiduelles. En cas de récurrence ou de poursuite évolutive de l'affection, la laparotomie de second look peut correspondre à une chirurgie de "debulking" extensive nécessitant de préparer toutes les patientes avant l'inter-

(1) Résident Spécialiste, Université de Liège, Service d'Oncologie médicale (Pr G. Fillet).

(2) Résident Spécialiste, Université de Liège, Service de Chirurgie abdominale (Pr N. Jacquet).

(3) Spécialiste adjoint, Université de Liège, Service de Gynécologie (Dr. U. Gaspard).

(4) Participants à la réunion de consensus : Ph. Herman (Service de Gynécologie); A. Dohogne, M. Th. Closon (Service de Radiothérapie); N. Jacquet, B. Detroz, P. Honoré, L. Bruyninx (Service de Chirurgie abdominale); G. Fillet, M.F. Fassotte, V. Bours, G. Jerusalem (Service d'Oncologie médicale et Service d'Hématologie); G. Lipcsei (Service d'Anatomie pathologique).

vention : information, préparation colique, antibioprophyxie entérique...

Nous pensons néanmoins que la laparotomie de second look n'a d'intérêt que si l'on dispose, pour la patiente, d'un traitement systémique postopératoire.

Dans notre équipe, les patientes sont informées de l'éventualité de cette nouvelle opération dès l'initiation du traitement.

3. Chirurgie de "debulking" ou de cytoréduction

Dans les stades avancés, une chirurgie de cytoréduction avec exérèse maximale de toutes les lésions tumorales doit être envisagée avec pour objectif de réduire le volume tumoral au stade microscopique. Elle sera dite *complète* s'il ne persiste aucune lésion macroscopique, *suboptimale* si les résidus mesurent moins d'un centimètre et *incomplète* s'ils mesurent plus d'un centimètre. Cette chirurgie de cytoréduction peut nécessiter, selon l'extension tumorale, une colectomie, une splénectomie, une péritonectomie... L'ampleur du geste de réduction sera toujours mise en relation avec le bénéfice carcinologique et le confort de vie postopératoire.

III. Chimiothérapie intrapéritonéale précoce adjuvante (CIPA).

En l'absence d'étude randomisée, la place de la chimiothérapie intrapéritonéale reste discutée. Ce traitement permet d'obtenir des concentrations locales de cytostatiques nettement plus élevées que par voie iv. Rappelons également que la majorité des rechutes restent localisées dans la cavité abdominale. Une chimiothérapie intrapéritonéale doit être limitée à des patientes présentant des lésions tumorales persistantes, millimétriques ou microscopiques. Autrement, les cytostatiques n'arrivent pas à pénétrer suffisamment en profondeur dans la tumeur. Depuis 2 ans, nous utilisons une CIPA chez certaines de nos patientes et nous n'avons pas observé d'augmentation de la morbidité ou de la mortalité postopératoire. Nous administrons 90 mg/m² de cisplatine en intrapéritonéal, soit en fin d'intervention, soit au plus tard le lendemain, après avoir créé une ascite artificielle afin d'éviter la formation d'adhérences. Signalons qu'actuellement, des études internationales sont en cours pour démontrer la place de la chimiothérapie intrapéritonéale au moment du diagnostic (Gynecologic Oncology Group) ou après 6 cures de chimiothérapie standard au moment de la laparotomie de second look (EORTC).

IV. Stratégies thérapeutiques en fonction du stade.

La classification FIGO est utilisée (tableau I)

a) Stades IA et IB

Pronostic : survie sans récurrence à 5 ans : 91 à 98 % (8).

Traitement proposé :

— chirurgie seule si la tumeur est bien ou moyennement différenciée;

— chirurgie et chimiothérapie systémique adjuvante si la tumeur est peu différenciée ou anaplasique.

Remarque : l'intérêt d'une irradiation abdominale postopératoire remplaçant cette chimiothérapie sera rediscuté en fonction des résultats de l'étude EORTC en cours.

b) Stades IC et stade II.

Tableau I. Classification FIGO (9)

Stade	I	Tumeur limitée aux ovaires.
	IA	Tumeur limitée à un ovaire.
	IB	Tumeur limitée aux 2 ovaires.
	IC	Tumeur limitée à un ou aux 2 ovaires avec en plus rupture de la capsule, infiltration de la capsule, ascite artificielle positive ou ascite maligne.
Stade	II	Atteinte ovarienne avec extension pelvienne.
	IIA	Extension ou métastases au niveau de l'utérus ou des trompes.
	IIB	Autres extensions ou métastases que IIA au niveau du pelvis.
	IIC	Atteinte ovarienne avec extension pelvienne et en plus rupture de la capsule, infiltration de la capsule, ascite artificielle positive ou ascite maligne.
Stade	III	Atteinte ovarienne avec extension péritonéale extrapelvienne ou infiltration ganglionnaire.
	IIIA	Extension péritonéale abdominale microscopique.
	IIIB	Extension péritonéale abdominale macroscopique (≤ 2 cm (sans infiltration ganglionnaire).
	IIIC	Extension péritonéale abdominale macroscopique > 2 cm ou infiltration ganglionnaire.
Stade	IV	Métastases à distance (ex. épanchement pleural malin, métastases hépatiques).

Pronostic : survie sans récurrence à 4 ans : 80 % (6).

Traitement proposé : chirurgie, CIPA, puis chimiothérapie systémique adjuvante.

c) Stade III

Pronostic : survie à 5 ans : 20 %; si chirurgie complète ou suboptimale : 30 % (7).

Traitement proposé :

— chirurgie, CIPA si chirurgie complète ou suboptimale, puis chimiothérapie systémique;

— si chirurgie trop mutilante, chimiothérapie systémique néoadjuvante (3 cures), puis chirurgie de cytoréduction, CIPA si chirurgie complète ou suboptimale puis chimiothérapie systémique (6 cures).

Une laparotomie de second look est systématiquement proposée aux patientes en rémission clinique complète c'est-à-dire présentant un examen clinique, un dosage de CA 125 et une tomodensitométrie de l'abdomen et du pelvis normaux.

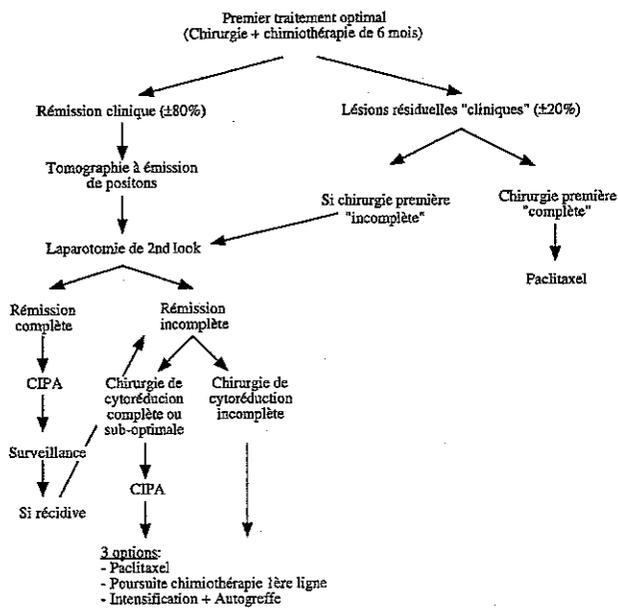
Remarque : nous étudions la place de la tomographie à émission de positons au ¹⁸FDG dans l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie systémique avant la chirurgie de second look, mais nous ne tenons pas compte de ces résultats dans la décision de l'attitude thérapeutique parce qu'il convient encore de définir la sensibilité et la spécificité de la méthode. Il est possible que, dans le futur, cet examen sera utile pour définir l'attitude thérapeutique à adopter.

En fonction du bilan peropératoire, l'attitude est la suivante (tableau II).

— *Rémission complète* : CIPA puis surveillance clinique.

— *Lésions résiduelles et nouvelle chirurgie de cytoréduction complète ou suboptimale* : CIPA puis poursuite d'une chimiothérapie systémique (reprise de la chimiothérapie de 1ère ligne, chimiothérapie de 2e ligne à base de paclitaxel ou chimiothérapie intensive myélo-ablative avec autogreffe de

Tableau II. Organigramme décisionnel



cellules souches périphériques). Le type de traitement systémique est défini individuellement.

— *Lésions résiduelles et nouvelle chirurgie de cytoréduction incomplète* : chimiothérapie de 2e ligne par paclitaxel (6 cures).

Les patientes qui ne sont pas en rémission clinique complète sont soit orientées vers une chirurgie de second look (certaines patientes chez qui la chirurgie de cytoréduction a été incomplète), soit directement vers une chimiothérapie systémique de 2e ligne à base de paclitaxel.

d) *Stade IV*

Pronostic : longs survivants < 10% (8).

Traitement proposé : individuellement, l'utilité d'une chirurgie est discutée (ex. : pour éviter une occlusion intestinale). Le traitement de base est une chimiothérapie systémique.

Bibliographie

1. BORING CC, SQUIRES TS, TONG T.— Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 1993, **43**, 7-26.
2. ALLEN DG, BAAK J, BÉL POMME D, BEREK JS, BERTELSEN K, TEN BOKKEL HUIJINK WW, VAN DER BURG MEL, CALVER AH, CONTE PF, DAUPLAT J, EISENHAEUER E.A., FAVALLI G, HACKER N.F., HAMILTON TC, HANSEN HH, HANSEN MM, VAN HOUWELINGEN HC, KAYE SB, LEVIN L, LUND B, NELJT JP, OZOLS RF, PICCART MJ, RUSTIN GJS, SESSA C, SOUTTER WP, THIGPEN JT, TROPE C, VERMORKEN JB, DE VRIES EGE.—

Advanced epithelial ovarian cancer : 1993. Consensus statements. *Ann Oncol*, 1993, **4** (Suppl. 4), 83-89.

3. BÉL POMME D, BURGAT R, RIVES M, PIRRON G, ROULLET B, FACCHINI T, PINEL MC, HIS P, CHAZARD M, LEVRAZ L.— Carboplatin versus cisplatin in association with cyclophosphamide and doxorubicin as first line therapy in stage III-IV ovarian carcinoma : results of an ARTAC phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1992, **11**, 227.
4. MC GUIRE WP, ROWINSKY EK, ROSENSHEIN NB, GRUMBINE FC, ETTINGER DS, ARMSTRONG DK, DONEHOWER RC.— Taxol: a unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasms. *Ann Int Med*, 1989, **111**, 273-279.
5. MC GUIRE WP, HOSKINS WJ, BRADY MF, KUCERA PR, LOOK KY, PARTRIDGE EE, DAVIDSON M.— A phase III trial comparing cisplatin/cytoxan and cisplatin/taxol in advanced ovarian cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1993, **12**, 808.
6. YOUNG RC, WALTON LA, ELLENBERG SS, HOMESLEY HD, WILBANKS GD, DECKER DG, MILLER A, PARK R, MAJOR F.— Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer : results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med*, 1990, **322**, 1021-1027.
7. OMURA GA, BUNDY BN, BEREK JS, CURRY S, DELGADO G, MORTEL R.— Randomized trial of cyclophosphamide plus cisplatin with or without doxorubicin in ovarian carcinoma : a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*, 1989, **7**, 457-465.
8. HAINSWORTH JD, GROSH WW, BURNETT LS, JONES HW III, WOLFF SN, GRECO FA.— Advanced ovarian cancer : long-term results of treatment with intensive cisplatin based chemotherapy of brief duration. *Ann Intern Med*, 1988, **108**, 165-170.
9. STAGING ANNOUNCEMENT.— FIGO Cancer Committee. *Gynecol Oncol*, 1986, **25**, 383.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr G. Jerusalem, Services d'Hématologie et d'Oncologie médicale, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.