



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Frédérique MOHAMMADI-KUEHN

Le 20 mai 2011

**« LE CURAGE GANGLIONNAIRE LOMBO-AORTIQUE DANS LA PRISE EN
CHARGE DES CANCERS EPITHELIAUX DE L'OVAIRE :
EVALUATION DES PRATIQUES AU CENTRE ALEXIS VAUTRIN »**

Examineurs de la thèse :

Mr. F. GUILLEMIN	Professeur	Président
Mr. P. JUDLIN	Professeur	}
Mr. F. MARCHAL	Professeur	} Juges
Mme M-C KAMINSKY	Docteur en Médecine	}

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Frédérique MOHAMMADI-KUEHN

Le 20 mai 2011

**« LE CURAGE GANGLIONNAIRE LOMBO-AORTIQUE DANS LA PRISE EN
CHARGE DES CANCERS EPITHELIAUX DE L'OVAIRE :
EVALUATION DES PRATIQUES AU CENTRE ALEXIS VAUTRIN »**

Examineurs de la thèse :

Mr. F. GUILLEMIN	Professeur	Président
Mr. P. JUDLIN	Professeur	}
Mr. F. MARCHAL	Professeur	} Juges
Mme M-C KAMINSKY	Docteur en Médecine	}

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- Pédagogie :	Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ
- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bernard FOLIGUET
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Francis RAPHAËL
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jacques BORRELLY
Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-Pierre CRANCE -
Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH
Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT
Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN
Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL Jean PREVOT
Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT
Michel SCHWEITZER - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT Augusta TREHEUX
Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF
Michel WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIEWSKI

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON – Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD – Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**
1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER
2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)
Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE
3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)
Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO
4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)
Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER
2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)
Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ
3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)
Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ
2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)
Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER
3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)
Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE
2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)
Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT
Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND
Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA
3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)
Docteur Véronique DECOT-MAILLERET
4^{ème} sous-section : (Nutrition)
Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIERE – Docteur Frédérique CLAUDOT

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ère} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteur Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA
Madame Nathalie MERCIER

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

=====

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale
Professeur associé Alain AUBREGE
Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER
Docteur Paolo DI PATRIZIO
Docteur Sophie SIEGRIST

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGÉ
Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD
Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL - Professeur Jacques ROLAND – Professeur Michel STRICKER
Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur Colette VIDAILHET
Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

A notre Président,

Monsieur le Professeur François GUILLEMIN

Professeur de Cancérologie, option Clinique,

Nous vous sommes reconnaissante d'avoir accepté de juger notre travail, que vous avez su enrichir par votre réflexion.

Notre semestre de formation au sein de votre établissement nous a permis de découvrir la richesse et l'éthique de la chirurgie oncologique. Il restera pour nous un modèle d'exercice, de rigueur et de conscience professionnels.

Nous espérons être à la hauteur de vos exigences dans l'exercice de notre profession.

Veillez trouver ici l'expression de notre plus profond respect.

A nos Juges,

Monsieur le Professeur Philippe JUDLIN,

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger cette thèse. Nous vous sommes reconnaissante d'avoir participé à notre formation et espérons être à la hauteur de vos attentes dans notre pratique future au sein de votre région.

Monsieur le Professeur Frédéric MARCHAL, Directeur de thèse

Professeur de Cancérologie, Radiothérapie, option Cancérologie (type mixte clinique)

Nous vous remercions pour votre aide précieuse dans l'élaboration de cette thèse. Votre disponibilité, votre réactivité et votre réflexion nous ont enrichie tout au long de ce travail. Que ce dernier soit l'occasion pour nous de vous témoigner notre reconnaissance et notre admiration.

Madame, le Docteur Marie-Christine KAMINSKY

Docteur en Médecine

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger notre travail et de compléter notre réflexion médicale autour de cette problématique.

Aux Docteurs Béatrice WEBER, Jean-François BETALA-BELINGA et Philippe RAUCH qui ont également participé à la construction de notre travail par leurs réflexions, leurs conseils et leur aide. Que ce travail soit l'occasion de vous témoigner notre reconnaissance et notre gratitude.

Au Professeur Jean-Marc CLASSE et à Madame Nicole ANDRIEUX pour la transmission des données concernant le centre de Nantes et l'étude CARACO.

Au service des archives et aux secrétaires du service de chirurgie du CAV que nous remercions infiniment pour leur diligence.

A tous ceux qui ont participé tout au long de notre cursus à notre formation par leurs compétences, leur gentillesse, leurs conseils et leurs encouragements. Ils resteront un modèle d'enseignement et de compagnonnage dans la transmission et l'apprentissage de notre profession.

A toutes les équipes des différents services de Gynécologie-Obstétrique, de Chirurgie et d'Oncologie où nous avons eu la chance de nous former dans la bonne humeur.

A toutes celles et tous ceux de « Sainte Croix », de la « belle-époque »,...que nous regrettons tant.

A notre famille d'accueil spinalienne, source de motivation.

A nos Famille et Belle-famille : merci pour votre soutien quotidien tout au long de nos études et de la rédaction de ce travail.

A nos amis pour leur soutien et leurs encouragements tout au long de notre formation.

Serment

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

1	GENERALITES	18
1.1	EPIDEMIOLOGIE.....	18
1.2	CLASSIFICATION ANATOMOPATHOLOGIQUE DES TUMEURS DE L'OVAIRE	19
1.2.1	<i>Tumeurs séreuses</i>	<i>19</i>
1.2.2	<i>Tumeurs endométrioides</i>	<i>20</i>
1.2.3	<i>Tumeurs mucineuses</i>	<i>20</i>
1.2.4	<i>Tumeurs à cellules claires.....</i>	<i>20</i>
1.2.5	<i>Tumeurs de Brenner ou à cellules transitionnelles.....</i>	<i>20</i>
1.2.6	<i>Tumeurs mixtes épithéliales</i>	<i>20</i>
1.2.7	<i>Tumeurs indifférenciées</i>	<i>21</i>
1.3	FACTEURS DE RISQUE	23
1.3.1	<i>Facteurs hormonaux</i>	<i>23</i>
1.3.2	<i>Facteurs génétiques.....</i>	<i>23</i>
1.3.2.1	<i>Formes familiales de cancer de l'ovaire associé au cancer du sein.....</i>	<i>23</i>
1.3.2.2	<i>Autres syndromes entraînant une prédisposition au cancer de l'ovaire.....</i>	<i>23</i>
1.3.3	<i>Autres facteurs de risque.....</i>	<i>24</i>
1.4	MODES D'EXTENSION DES CANCERS EPITHELIAUX DE L'OVAIRE	24
1.5	FACTEURS PRONOSTIQUES	24
1.5.1	<i>Grade histologique.....</i>	<i>25</i>
1.5.2	<i>Stade d'extension tumorale selon la Fédération Internationale des Gynécologues-Obstétriciens (FIGO)</i>	<i>25</i>
1.5.3	<i>Volume tumoral post-opératoire</i>	<i>25</i>
1.5.4	<i>Autres facteurs pronostiques.....</i>	<i>25</i>
1.5.5	<i>Intégration des facteurs pronostiques dans la stadification de la FIGO.....</i>	<i>25</i>
1.6	MODALITES THERAPEUTIQUES DES CANCERS EPITHELIAUX DE L'OVAIRE	28
1.6.1	<i>La chirurgie des cancers de l'ovaire.....</i>	<i>28</i>
1.6.1.1	<i>Bilan lésionnel.....</i>	<i>28</i>
1.6.1.2	<i>Exérèse tumorale.....</i>	<i>28</i>
1.6.1.3	<i>Cas particulier de la femme jeune désirant une grossesse</i>	<i>30</i>
1.6.1.4	<i>Voies d'abord chirurgical</i>	<i>30</i>
1.6.1.5	<i>Classification de la chirurgie selon le moment de sa réalisation</i>	<i>30</i>
1.6.1.6	<i>Indications selon les SOR de 2007.....</i>	<i>31</i>
1.6.2	<i>Chimiothérapie des cancers épithéliaux de l'ovaire.....</i>	<i>31</i>

1.6.2.1	Molécules utilisées	31
1.6.2.2	Indications selon les SOR de 2008.....	33
1.6.2.3	La Chimio-Hyperthermie Intra-Péritonéale (CHIP)	33
1.7	LES LYMPHADENECTOMIES DANS LES CANCERS EPITHELIAUX DE L'OVAIRE	34
1.7.1	Indications.....	34
1.7.2	Description de la lymphadénectomie lombo-aortique [51-54]	35
1.7.2.1	Voies d'abord chirurgical	36
1.7.2.1.1	Abord transpéritonéal par laparotomie	36
1.7.2.1.2	Abord transpéritonéal par cœlioscopie.....	36
1.7.2.1.3	Abord extra-péritonéal par cœlioscopie	36
1.7.3	Complications des lymphadénectomies.....	40
1.7.3.1	Complications vasculaires	40
1.7.3.2	Lésions urétérales et digestives.....	40
1.7.3.3	Lymphocèle.....	40
1.7.3.4	Lymphœdème	40
1.7.3.5	Ascite chyleuse	40
1.8	SUIVI ET PRISE EN CHARGE DES RECHUTES	40
2	L'ETUDE	42
2.1	OBJECTIFS.....	42
2.2	METHODES.....	42
2.3	RESULTATS	45
2.3.1	Résultats concernant l'ensemble de la population de l'étude.....	45
2.3.1.1	Caractéristiques de la population.....	45
2.3.1.2	Caractéristiques de l'intervention chirurgicale comportant la réalisation du curage lombo-aortique.....	45
2.3.1.3	Morbidités observées au cours de notre étude.....	47
2.3.1.3.1	Morbidité immédiate et à court terme.....	47
2.3.1.3.2	Morbidité à moyen et long terme	48
2.3.1.4	Données anatomopathologiques	49
2.3.1.4.1	Stade anatomopathologique.....	49
2.3.1.4.2	Grade histologique.....	51
2.3.1.4.3	Type histologique	52
2.3.1.5	Suivi des patientes	53

2.3.2	<i>Résultats observés selon les types de curages rétro-péritonéaux réalisés.....</i>	54
2.3.2.1	<i>Types de curages réalisés.....</i>	54
2.3.2.2	<i>Caractéristiques de la population selon le type de curage lombo-aortique réalisé</i>	54
2.3.2.3	<i>Caractéristiques de l'intervention chirurgicale selon le type de curage lombo-aortique réalisé</i>	55
2.3.2.3.1	<i>Description de l'extension tumorale</i>	55
2.3.2.3.2	<i>Morbidités observées.....</i>	56
2.3.2.4	<i>Caractéristiques anatomo-pathologiques selon le type de curage lombo-aortique réalisé</i>	58
2.3.2.4.1	<i>Statut ganglionnaire.....</i>	58
2.3.2.4.2	<i>Classification anatomopathologique.....</i>	58
2.3.2.5	<i>Suivi des patientes</i>	59
2.3.3	<i>Comparaison de la survie entre des patientes ayant bénéficié d'un CLA et des patientes sans CLA.</i>	62
3	DISCUSSION	67
3.1	QUI DOIT PRENDRE EN CHARGE LES CANCERS DE L'OVAIRE ?	67
3.2	QUI DOIT BENEFICIER D'UNE LYMPHADENECTOMIE RETROPERITONEALE ?	67
3.2.1	<i>Caractéristiques démographiques.....</i>	67
3.2.2	<i>Caractéristiques chirurgicales.....</i>	68
3.2.2.1	<i>Volume tumoral initial</i>	68
3.2.2.2	<i>Résidu tumoral à la fin de l'intervention</i>	69
3.2.2.3	<i>Facteurs prédictifs de l'envahissement ganglionnaire rétropéritonéal</i>	69
3.3	QUEL TYPE DE LYMPHADENECTOMIE RETROPERITONEALE DOIT-ON REALISER ?	71
3.4	IMPORTANCE D'UNE STANDARDISATION DES LYMPHADENECTOMIES	73
3.5	MORBIDITES LIEES AUX LYMPHADENECTOMIES RETROPERITONEALES	77
3.5.1	<i>Complications immédiates</i>	77
3.5.2	<i>Complications différées.....</i>	77
3.5.2.1	<i>Lymphorrhée</i>	78
3.5.2.2	<i>Lymphocèle.....</i>	78
3.5.2.3	<i>Lymphœdème</i>	78
3.5.2.4	<i>Ascite chyleuse</i>	79

3.6	LA LYMPHADENECTOMIE RETROPERITONEALE A-T-ELLE UN INTERET THERAPEUTIQUE ?	80
3.6.1	<i>Dans les stades précoces</i>	80
3.6.2	<i>Dans les stades avancés</i>	81
3.6.3	<i>Tous stades confondus</i>	81
3.6.4	<i>Intérêt des ganglions pour une immunothérapie</i>	82
3.7	IMPACT DES LYMPHADENECTOMIES SUR LES RECIDIVES	82
3.8	EVALUATION DES PRATIQUES DANS NOTRE ETABLISSEMENT	83
4	CONCLUSION	85
5	BIBLIOGRAPHIE	87
6	TABLE DES FIGURES	96
7	TABLE DES TABLEAUX	97
8	LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES	98
9	ANNEXES	100
	<i>Annexe 1. Description de l'étendue d'une carcinose péritonéale par le score de Sugarbaker (Peritoneal Cancer Index)</i>	100
	<i>Annexe 2. Synthèse des Standards, Options et Recommandations 2007 pour la prise en charge des patientes atteintes de tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire. Traitement chirurgical des stades précoces (stades IA, IB et IC)</i>	101
	<i>Annexe 3. Synthèse des Standards, Options et Recommandations 2007 pour la prise en charge des patientes atteintes de tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire. Traitement chirurgical des stades avancés (stades II à IV)</i>	102
	<i>Annexe 4. Recommandations professionnelles relatives aux traitements adjuvants et de consolidation des cancers de l'ovaire (d'après l'Institut National du Cancer, 2009)</i>	103
	<i>Annexe 5. Fiche de recueil des données utilisée pour l'étude</i>	108
	<i>Annexe 6. Indice de Karnofsky</i>	113
	<i>Annexe 7. Performance status selon l'Organisation Mondiale de la Santé</i>	114
	<i>Annexe 8. Classification de l'état général des patients par le Score ASA</i>	115
	<i>Annexe 9. Recommandations pour la prise en charge des cancers épithéliaux de l'ovaire au CAV en 2006</i>	116
	<i>Annexe 10. Recommandations pour la prise en charge des cancers épithéliaux de l'ovaire au CAV en 2011</i>	118

	<i>Annexe 11. Recommandations concernant la prise en charge chirurgicale selon le réseau Oncolor (mises à jour en février 2011).....</i>	<i>120</i>
	<i>Annexe 12. Descriptif de la méthodologie et schéma du protocole de l'étude CARACO (auteur : Pr J-M CLASSE)</i>	<i>121</i>
10	RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS.....	128

1 GENERALITES

1.1 Epidémiologie

Avec près de 4 532 nouveaux cas par an estimés en France en 2009, le cancer de l’ovaire est la septième cause de cancer par incidence chez la femme. Lorsque l’on s’intéresse à la mortalité liée aux cancers, il représente la quatrième cause de décès par cancer chez la femme (3133 décès estimés en 2009) et se situe derrière les décès secondaires aux cancers du sein, du côlon et du poumon (tableau 1).

Localisation	Incidence (nombre de cas)	Mortalité (nombre de décès)
Sein	52 000	12 000
Côlon	18 500	8 200
Poumon	9 200	7 300
Thyroïde	6 600	240
Endomètre	6 300	1 880
Lymphomes non Hodgkiniens	4 970	1 760
Ovaire	4 532	3 133

Tableau 1. Nombre de cas de cancer pour les localisations les plus fréquentes chez la femme en 2009 (d’après les données de l’Institut National de Veille Sanitaire (INdVS) [1]

L’âge médian au moment du diagnostic est de 65 ans. Entre 15 et 74 ans, le taux d’incidence augmente avec l’âge pour atteindre un taux de 43 pour 100 000 femmes, puis il décroît. Le taux de mortalité présente une croissance régulière en fonction de l’âge (figure 1). Entre les périodes 1993-1997 et 2003-2007, on observe une diminution de 8 % pour l’incidence et de 14 % pour la mortalité du cancer de l’ovaire [2, 3].

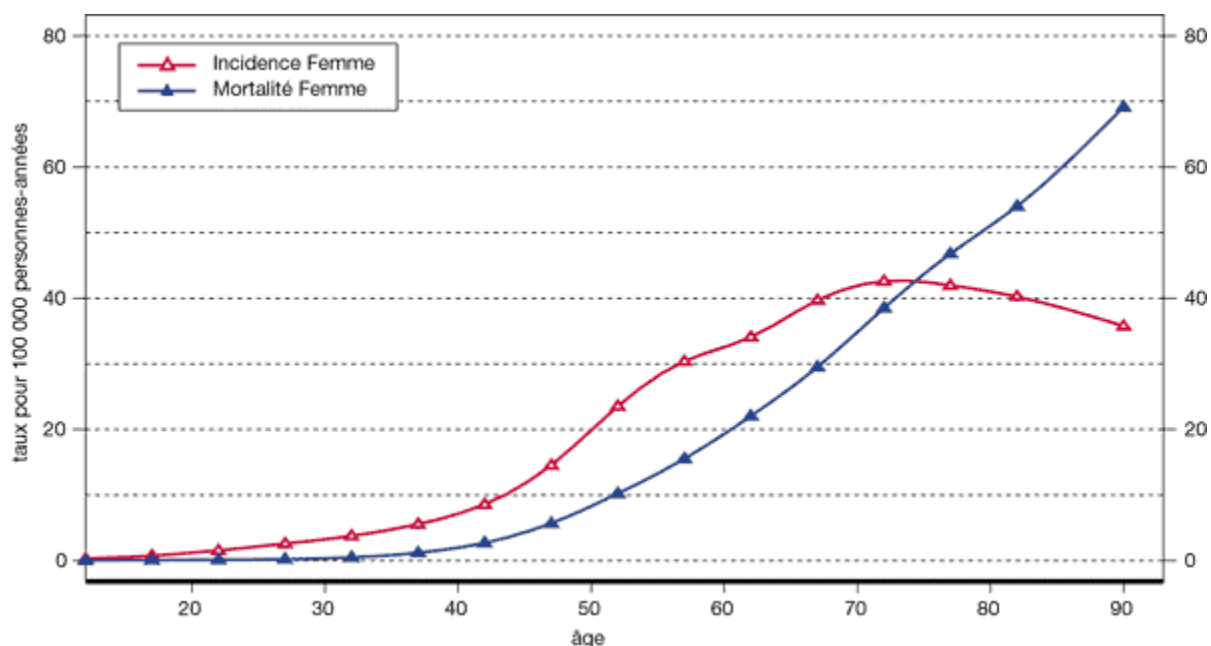


Figure 1. Incidence et mortalité estimées par âge (données pour l'année 2000) .

A l'échelle mondiale, il existe une grande disparité de l'incidence de ces cancers avec un rapport de 5 à 6 entre les pays ayant une forte incidence (Amérique du nord, Europe du nord) et les pays ayant une faible incidence (Afrique, Amérique centrale et du sud, Asie). Bien qu'il ne soit pas noté de forte disparité d'incidence entre les départements français, il semble également exister un gradient nord-sud : les taux d'incidence les plus élevés sont décrits dans les départements de la Manche, du Doubs, du Haut-Rhin, du Bas-Rhin et du Calvados ; les taux les plus bas dans l'Isère, le Tarn et l'Hérault [4, 5].

1.2 Classification anatomopathologique des tumeurs de l'ovaire

Selon la dernière classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), il existe sept grands groupes de tumeurs de l'ovaire, définis selon leur origine cellulaire (figure 2) [6].

Dans le cadre de notre étude, nous nous limiterons à la description des tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire qui représentent près de 90 % des cancers de l'ovaire. Elles dérivent de l'épithélium de surface de l'ovaire (épithélium cœlomique) et du stroma adjacent. Elles sont subdivisées en cinq sous-types histologiques [7-9].

1.2.1 Tumeurs séreuses

Elles sont caractérisées par une prolifération épithéliale identique à celle de l'épithélium de surface. La plupart des auteurs admettent qu'elles sont secondaires à une transformation de kystes d'inclusion de l'épithélium de surface. Elles représentent 40 % des cancers de l'ovaire

et surviennent entre 50 et 60 ans (âge moyen de 56 ans). Les lésions sont bilatérales dans deux tiers des cas. La survie globale à 5 ans est de 35 %.

1.2.2 Tumeurs endométrioides

Elles sont caractérisées par la présence de glandes tubulaires ressemblant à celles de l'endomètre. Elles représentent 20 % des cancers de l'ovaire, sont bilatérales dans 30 % des cas et surviennent entre 50 et 60 ans. Dans 15 à 30 % des cas elles sont associées à un adénocarcinome de l'endomètre synchrone ou pas. La survie globale à 5 ans est de 40 à 50 %.

1.2.3 Tumeurs mucineuses

Elles sont caractérisées par une prolifération de cellules muco-sécrétantes. Elles représentent 10 % des cancers de l'ovaire. Il s'agit de formations tumorales souvent très volumineuses. Elles surviennent entre 40 et 70 ans (âge moyen de 52 ans). Il faut systématiquement évoquer une origine métastatique (notamment digestive) dans les formes bilatérales. La survie globale à 5 ans est de 50 %.

1.2.4 Tumeurs à cellules claires

Elles sont caractérisées par la présence de cellules épithéliales volumineuses avec un cytoplasme abondant. Elles représentent 5 % des cancers de l'ovaire et surviennent entre 40 et 70 ans. Le diagnostic différentiel se fait avec les dysgerminomes, les métastases des adénocarcinomes à cellules claires, les tumeurs endométrioides, les tumeurs de Krukenberg. Elles sont bilatérales dans 40 % des cas et la survie globale à 5 ans est de 40 à 50 %.

1.2.5 Tumeurs de Brenner ou à cellules transitionnelles

Elles représentent moins de 3 % des cancers de l'ovaire et surviennent entre 40 et 50 ans. Elles sont le plus souvent bénignes et unilatérales.

1.2.6 Tumeurs mixtes épithéliales

Elles associent au moins deux des cinq principaux types histologiques de tumeurs épithéliales précédemment décrits, chaque contingent cellulaire devant représenter au moins 10 % du volume tumoral pour être retenu.

1.2.7 Tumeurs indifférenciées

Elles sont caractérisées par des structures épithéliales trop peu différenciées pour permettre leur classification dans l'un ou l'autre des sous-types histologiques précédemment cités. Elles représentent 10 à 15 % des cancers de l'ovaire et leur survie globale à 5 ans est de 15 %.

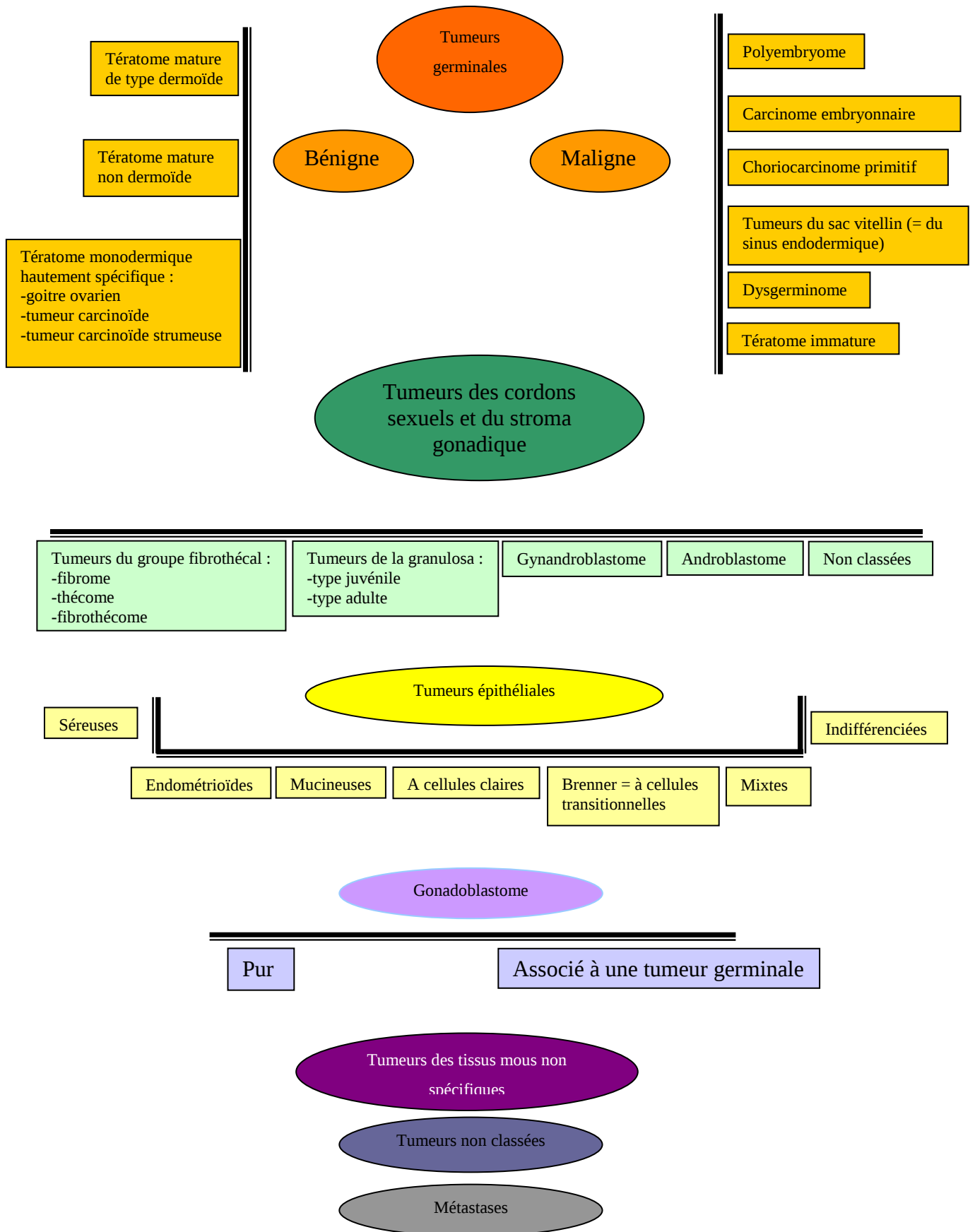


Figure 2. Classification des tumeurs ovariennes (d'après l'OMS 2003).

1.3 Facteurs de risque

1.3.1 Facteurs hormonaux

La « mise au repos » des ovaires semble être un facteur protecteur : ainsi la multiparité et la prise d'une contraception hormonale pendant plus de cinq ans permettraient de diminuer le risque du cancer de l'ovaire de 20 % et 50 % respectivement. Par opposition, la nulliparité et une première grossesse tardive augmenteraient ce risque. Dans le cadre du traitement de l'infertilité, les médicaments inducteurs de l'ovulation (tels que le citrate de clomifène et les ménotropines) augmenteraient ce risque lorsqu'ils sont employés pendant plus d'une douzaine de cycles.

1.3.2 Facteurs génétiques

On estime que 5 à 10 % des cancers de l'ovaire sont liés à une prédisposition génétique. Il s'agit le plus souvent de formes familiales d'adénocarcinomes épithéliaux de l'ovaire seuls ou associés à des cas familiaux de cancer du sein, du côlon ou de l'endomètre, et dont la distribution est compatible avec une transmission autosomique dominante. Plus rarement, il s'agit de cas familiaux de dysgerminomes ovariens associés à des cas de cancer du testicule ou des tumeurs de la granulosa survenant dans le cadre du syndrome de Peutz-Jeghers, ou encore plus rarement de cas familiaux d'adénocarcinomes ovariens à cellules claires.

1.3.2.1 Formes familiales de cancer de l'ovaire associé au cancer du sein

Deux gènes de prédispositions sont impliqués dans les formes familiales de cancer de l'ovaire et/ou du sein : BRCA1 et BRCA2, qui sont respectivement impliqués dans 80 % et 15 % de ces prédispositions héréditaires. Les formes familiales de cancer de l'ovaire seul sont, dans la quasi-totalité des cas, liées à une mutation du gène BRCA1. Le risque cumulé de survenue d'un cancer de l'ovaire en cas de mutation de ces gènes est de 13 % pour BRCA1 et 1 % pour BRCA2 à 50 ans ; il est de 39 % pour BRCA1 et 11 % pour BRCA2 à 70 ans [10].

1.3.2.2 Autres syndromes entraînant une prédisposition au cancer de l'ovaire

Le syndrome de Lynch ou syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer) est caractérisé par l'association de plusieurs cas, au sein d'une même famille, de cancers du côlon, de l'endomètre, de l'estomac, des voies biliaires, des voies urinaires ou de l'ovaire. Il est lié à des mutations des gènes du système Mismatch Repair (MMR) : hMLH1 (Human Mutant L Homologue), hMSH2 (Human Mutant S Homologue) et hMSH6.

Le syndrome de Li-Fraumeni associe des cancers familiaux du sujet jeune. Les tumeurs les plus caractéristiques sont les ostéosarcomes, les sarcomes des tissus mous, les cancers du sein, les leucémies / lymphomes, les tumeurs cérébrales et les cortico-surrénales.

1.3.3 Autres facteurs de risque

D'autres facteurs environnementaux ont été incriminés : une alimentation riche en graisses, l'obésité, l'utilisation de talc dans l'aire génitale, une exposition professionnelle agricole aux triazines [11].

1.4 Modes d'extension des cancers épithéliaux de l'ovaire

Les cellules cancéreuses migrent et colonisent par contiguïté les organes voisins (ovaire, trompe, utérus) [12]. Elles peuvent également s'exfolier à partir de la surface ovarienne et s'implanter sur le péritoine. Le flux péritonéal, sous l'influence des mouvements respiratoires, entraîne des localisations péritonéales diffuses allant du pelvis en direction des coupes diaphragmatiques.

Les tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire sont très lymphophiles et la dissémination lymphatique peut se faire selon trois voies :

- la principale suit les vaisseaux gonadiques et aboutit aux ganglions du groupe lombo-aortique
- la deuxième suit les ligaments larges et aboutit aux ganglions iliaques externes et inter-iliaques
- la dernière, la moins fréquemment envahie, suit le ligament rond et atteint les ganglions inguinaux.

Une dissémination par voie hématogène est également possible et survient plus tardivement au cours de l'évolution tumorale : elle explique les localisations secondaires hépatiques, pulmonaires, spléniques, surrénaliennes, rénales ou cérébrales [13].

1.5 Facteurs pronostiques

Les cancers épithéliaux de l'ovaire sont des cancers de mauvais pronostic. Tous stades confondus, la survie globale est de 73,5 % à 1 an et de 37 % à 5 ans. Les principaux facteurs pronostiques indépendants décrits dans la littérature sont le degré de différenciation cellulaire (grade histologique), le stade d'extension tumorale selon la classification de la Fédération Internationale des Gynécologues-Obstétriciens (FIGO) et le volume tumoral post-chirurgical.

1.5.1 Grade histologique

Selon le degré de la différenciation cellulaire, on décrit des tumeurs de grade 1 (« G1 » : bonne différenciation cellulaire), de grade 2 (« G2 » : différenciation cellulaire moyenne) et de grade 3 (« G3 » : peu ou pas de différenciation cellulaire). Lorsque le degré de différenciation cellulaire n'est pas établi on le spécifie par un « x » (Gx).

1.5.2 Stade d'extension tumorale selon la Fédération Internationale des Gynécologues-Obstétriciens (FIGO)

Il s'agit d'une stadification anatomopathologique établie selon l'extension tumorale (T), l'envahissement ganglionnaire loco-régional (N) et les localisations métastatiques (M). La survie globale à 5 ans varie selon le stade d'extension : 83 % pour le stade IA, 65 % pour le stade IIA, 23 % pour le stade III et 14 % pour le stade IV [14].

1.5.3 Volume tumoral post-opératoire

Ce volume dit « résiduel » dépend à la fois des caractéristiques intrinsèques de la tumeur et de la qualité de l'intervention chirurgicale (qui dépend de l'opérateur). L'objectif actuellement défini, selon les données de la littérature scientifique, est d'atteindre un résidu macroscopiquement nul.

1.5.4 Autres facteurs pronostiques

Ils interviennent à un degré moindre. Il s'agit de l'âge de la patiente, de son état général et du type histologique de la tumeur.

1.5.5 Intégration des facteurs pronostiques dans la stadification de la FIGO

Afin de prendre en compte les facteurs pronostiques actuellement reconnus, l'Intergroupe des Cancers Gynécologiques (GCIG) a récemment proposé une modification de la stadification selon la FIGO qui date de 1988 (tableau 2) [15].

L'importance d'une stadification chirurgicale systématisée selon les recommandations actuelles, impose de le préciser dans la stadification définitive. Ainsi, si cette stadification est incomplètement réalisée, il faudrait parler de stade définitif « Ix, IIx, IIx ou IVx ».

En ce qui concerne le stade I, il semblerait que le principal facteur pronostique soit le grade histologique ; il serait donc à spécifier. Par ailleurs, il ne faut pas oublier que la rupture du kyste ovarien avant ou pendant l'intervention chirurgicale entraîne une classification d'emblée en stade IC.

Pour les stades III et IV, le volume tumoral résiduel serait le principal facteur déterminant la survie. Il faudrait donc préciser « R0 » si ce résidu est nul, « R1 » si le plus grand diamètre tumoral résiduel est inférieur ou égal à 1 centimètre et « R2 » s'il est supérieur à 1 centimètre. Le stade IIIC actuel regroupe à la fois des tumeurs limitées à une extension ganglionnaire et celles associées à une extension péritonéale abdominale macroscopique. Leur pronostic étant différent, il conviendrait de différencier ces deux cas en parlant de stade « III-N » pour le premier cas et de stade « III-C » pour le deuxième.

Dans les stades IV, les pleurésies métastatiques sont de meilleur pronostic que les localisations secondaires parenchymateuses : il conviendrait donc de les distinguer en parlant de stade « IV-A » dans le premier cas et de stade « IV-B » dans le deuxième.

Stade FIGO actuel	Classification actuelle selon la FIGO	Stadification proposée par GCIG	Classification proposée par GCIG
I	Tumeur limitée aux ovaires	Grade histologique à préciser	Si stadification incomplète : « Ix »
IA	Limitation à un seul ovaire, capsule intacte, pas de tumeur à la surface de l'ovaire, pas de cellules malignes dans le liquide péritonéal	IA-G1/G2/G3	Si stadification incomplète : « Ix »
IB	Limitation aux 2 ovaires, capsules intactes, absence de tumeur à la surface des ovaires, absence de cellules malignes dans le liquide péritonéal	IB-G1/G2/G3	Si stadification incomplète : « Ix »
IC	Limitation à 1 ou 2 ovaires avec soit effraction capsulaire, soit tumeur à la surface des ovaires, soit cellules malignes dans le liquide péritonéal	IC-G1/G2/G3	Si stadification incomplète : « Ix »
II	Atteinte d'1 ou 2 ovaires avec extension pelvienne	0	Si stadification incomplète : « Iix »
IIA	Extension utérine et / ou tubaire sans cellules malignes dans le liquide péritonéal	0	Si stadification incomplète : « Iix »
IIB	Extension à d'autres organes pelviens, sans cellules malignes dans le liquide péritonéal	0	Si stadification incomplète : « Iix »
IIC	IIA ou IIB avec cellules malignes dans le liquide péritonéal	0	Si stadification incomplète : « Iix »
III	Atteinte d'1 ou 2 ovaires avec extension péritonéale macroscopique en dehors du pelvis et / ou atteinte ganglionnaire régionale (gg rétro-péritonéaux et inguinaux)	Résidu tumoral à préciser	Si stadification incomplète : « Iix »
IIIA	Métastases péritonéales extra-pelviennes microscopiques	IIIA-R0/R1/R2	Ajouter le résidu tumoral
IIIB	Métastases péritonéales extra-pelviennes macroscopiques mais ≤ 2 cm de grand diamètre	IIIB-R0/R1/R2	Ajouter le résidu tumoral
IIC	Métastases péritonéales extra-pelviennes macroscopiques > 2 cm de grand diamètre et /ou atteinte ganglionnaire régionale	IIIC-R0/R1/R2 IIIN-R0/R1/R2	Ajouter le résidu tumoral Localisation gg sans extension péritonéale
IV	Métastases à distance (rem : une métastase de la capsule hépatique est considérée stade III ; l'atteinte du parenchyme hépatique comme stade IV)	IVA-R0/R1/R2 IVB-R0/R1/R2	Si stadification incomplète : « IIIx » Pleurésie métastatique Métastases parenchymateuses

0 : absence de modification par rapport à la classification FIGO

cm : centimètre, gg : ganglion

Tableau 2. Stadification de la FIGO (1988) et adaptations proposées par le GCIG en 2009.

1.6 Modalités thérapeutiques des cancers épithéliaux de l'ovaire

La prise en charge de ces cancers repose essentiellement sur une chirurgie adaptée et sur une chimiothérapie. La radiothérapie externe n'a pas d'indication dans la prise en charge initiale de ces cancers (en dehors d'essais cliniques) ; elle peut être discutée pour la prise en charge de récurrences tumorales de localisation particulière (ganglionnaire par exemple) [16].

1.6.1 La chirurgie des cancers de l'ovaire

Cette chirurgie « initiale » des cancers de l'ovaire comporte deux temps : le bilan lésionnel puis l'exérèse tumorale. Elle peut se faire par différentes voies d'abord selon le stade d'extension tumorale. Les indications retenues sont celles décrites dans les Standards, Options et Recommandations (SOR) mis à jour en 2007.

1.6.1.1 Bilan lésionnel

Il cherche d'une part à décrire l'extension tumorale dans la cavité abdomino-pelvienne et d'autre part à évaluer la résécabilité [17]. Elle comporte une analyse de l'ascite et/ou du liquide de lavage péritonéal ainsi que l'exploration de tous les éléments de cette cavité abdomino-pelvienne (ovaires, trompes, utérus, viscères...). L'extension péritonéale étant une voie privilégiée pour la dissémination de ces cancers, il faut réaliser des prélèvements péritonéaux systématiques à la recherche d'implants non accessibles à la vue. Ces prélèvements se font au niveau du péritoine du cul-de-sac de Douglas, du cul-de-sac utéro-vésical, des gouttières pariéto-coliques et des coupes diaphragmatiques droites et gauches. Ce bilan lésionnel permet au chirurgien d'établir une « stadification per-opératoire » de l'extension tumorale [18, 19].

1.6.1.2 Exérèse tumorale

Le volume tumoral résiduel en fin d'intervention étant reconnu comme l'un des principaux facteurs influençant la survie des patientes, l'objectif est d'atteindre un « résidu nul ». La morbidité de ce type de chirurgie doit systématiquement être évaluée et être acceptable pour ne pas retarder la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante. Compte-tenu des difficultés opératoires et du constat que cette cytoréduction maximale n'est réalisable que chez 50 % des patientes, il est primordial que cette chirurgie soit réalisée par un chirurgien expérimenté en chirurgie oncologique gynécologique. La morbidité liée aux gestes de réduction tumorale peut être élevée et nécessite donc une prise en charge par des équipes d'anesthésistes et de soignants habitués [20-23].

L'exérèse tumorale comporte au minimum :

- une colpo-hystérectomie totale extra-fasciale avec annexectomie bilatérale. En effet, soixante-cinq pour cent des tumeurs épithéliales de l'ovaire sont bilatérales et près de 25 % des tumeurs endométrioïdes sont associées à un adénocarcinome de l'endomètre. Compte-tenu du risque de récurrence à leur niveau, la section des pédicules lombo-ovariens doit se faire le plus haut possible ;
- une omentectomie. Elle est « infra-colique » lorsqu'il n'y a pas de dissémination péritonéale visible et « infra-gastrique » dans le cas contraire ;
- une appendicectomie car il peut être le siège de métastases dans les tumeurs mucineuses.

La réalisation d'une lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique est recommandée. Elle permet à la fois de compléter la stadification (ni les examens d'imagerie, ni la palpation ne permettent de préjuger de leur envahissement) et l'exérèse de foyers tumoraux dont la chimiosensibilité est réduite du fait même de leur localisation (hypothèse du « sanctuaire pharmacologique »).

Selon l'importance de l'exérèse tumorale, on peut distinguer trois types de chirurgies [24]:

- la chirurgie « standard » comporte une colpo-hystérectomie totale, une annexectomie bilatérale, une omentectomie, une appendicectomie, un curage pelvien et lombo-aortique, une cytologie péritonéale et des biopsies péritonéales multiples ;
- la chirurgie « radicale » comporte une résection recto-sigmoïdienne associée. Lorsque l'exérèse est réalisée en mono-bloc, on parle de « l'intervention de Hudson » [25] ;
- la chirurgie « supra-radical » associe en plus une splénectomie et/ou d'autres résections digestives et/ou des péritonectomies importantes (coupes diaphragmatiques...) [26].

Il faut systématiquement préciser dans le contre-rendu opératoire l'importance du résidu tumoral laissé en place à la fin de l'intervention chirurgicale, en décrivant soit la taille du résidu tumoral unique soit la somme de la taille des différents implants laissés en place. Afin d'homogénéiser la description de ce reliquat, il est nécessaire d'avoir recours à une analyse minutieuse de l'ensemble de la cavité péritonéale telle qu'elle est décrite dans le score de Sugarbaker [27, 28]. Ce score est à utiliser pour la description du volume et de la localisation des implants tumoraux présents dans une carcinose péritonéale, au début et à la fin de l'intervention chirurgicale [29] (annexe 1).

1.6.1.3 Cas particulier de la femme jeune désirant une grossesse

Une conservation utérine et ovarienne (controlatérale à la tumeur) peut s'envisager en l'absence de lésion extra-ovarienne (stade IA), pour des tumeurs de grade I et non à cellules claires. On associe le plus souvent la réalisation d'une hystéroscopie et d'un curetage biopsique de l'endomètre afin de rechercher une extension utérine et/ou un adénocarcinome de l'endomètre associés. L'adhésion de la patiente à une surveillance régulière et la réalisation systématique d'une colpo-hystérectomie totale avec annexectomie controlatérale, après l'obtention du nombre d'enfants désirés ou systématiquement après 40 ans, sont recommandées.

1.6.1.4 Voies d'abord chirurgicale

La voie d'abord classique est une laparotomie médiane sous-ombilicale, prolongée en direction du processus xiphoïde du sternum.

La chirurgie coelioscopique peut s'envisager dans un but de stadification et d'exérèse tumorale complète dans les stades précoces (IA à IC), à condition d'être réalisée par une équipe expérimentée. Dans les stades avancés, elle ne s'envisage qu'à visée diagnostique (réalisation de biopsies) et pour évaluer la résécabilité, ceci afin d'éviter une laparotomie uniquement exploratrice. La résection des orifices de trocars au cours d'une chirurgie secondaire par laparotomie est indiquée car il existe un risque de contamination pariétale lors de la chirurgie initiale par cœlioscopie [30, 31].

1.6.1.5 Classification de la chirurgie selon le moment de sa réalisation

La chirurgie « initiale » a été précédemment décrite.

On parle de chirurgie « de re-stadification » ou de « régularisation » lorsque lors de la première intervention chirurgicale une stadification optimale (telle qu'elle est actuellement recommandée) n'a pas été réalisée.

Lorsque l'obtention d'un résidu tumoral nul ne peut être envisageable lors d'une chirurgie initiale sans une morbidité importante (maladie péritonéale étendue), il peut s'avérer nécessaire de réduire la taille des implants tumoraux par la réalisation d'une chimiothérapie néo-adjuvante (3 à 4 cycles) et de réaliser l'intervention chirurgicale secondairement. On parle dans ce cas de chirurgie « intervallaire ». Ce type de chirurgie ne devrait s'adresser qu'à des patientes chez lesquelles une cytoréduction tumorale maximale ne peut-être réalisée d'emblée, ce qui dépendra d'une part de l'expérience du chirurgien [32] et d'autre part des moyens cliniques, biologiques ou d'imagerie utilisés pour la sélection des patientes pouvant

tirer un bénéfice de ce type de chirurgie [33]. Cette alternative chirurgicale permettrait de réduire la morbidité liée à l'exérèse tumorale lorsque la maladie est initialement étendue (stades IIIC et IV) [34]. En terme de survie, elle n'entraînerait pas de diminution de celle-ci lorsqu'elle est comparée à une chirurgie première suivie d'une chimiothérapie adjuvante [35]. Cependant il est globalement difficile d'apprécier les résultats réels de la chirurgie intervallaire car elle concerne sans doute des tumeurs d'une agressivité supérieure [36], ce qui rend une exérèse initiale impossible et altère le pronostic global.

La chirurgie « de second regard » (ou « second look »), consiste en la réalisation d'une nouvelle chirurgie après la réalisation d'au moins 6 cures de chimiothérapie. Elle n'est actuellement envisageable que dans le cadre de protocoles de recherche.

La « chirurgie des récidives » ne peut s'envisager que si l'intervalle libre entre la fin du traitement initial et la récurrence est suffisamment long et que l'état général de la patiente le permet.

1.6.1.6 Indications selon les SOR de 2007

Dans les stades précoces (IA à IC) la stadification complète (comportant une lymphadénectomie) améliore la survie sans récurrence car elle permet un traitement complémentaire adapté.

Dans les stades avancés (II à IV), l'effort chirurgical doit viser un résidu tumoral nul. Lorsque l'intervention permet une réduction tumorale péritonéale complète et que les conditions générales de la patiente le permettent, une lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique est indiquée [37] (annexes 2 et 3).

1.6.2 Chimiothérapie des cancers épithéliaux de l'ovaire

Il s'agit du deuxième élément clé dans le traitement de ces cancers.

Les principaux agents utilisés sont les sels de platine, les taxanes, les alkylants et les anthracyclines. Les indications retenues sont celles décrites dans les Standards, Options et Recommandations (SOR) mis à jour en 2009 (annexe 4 [38]).

1.6.2.1 Molécules utilisées

Avant 1993, le standard était l'association du Cisplatine et du Cyclophosphamide.

Actuellement la première ligne de chimiothérapie associe un sel de platine à un taxane, et comporte 6 cycles administrés à trois semaines d'intervalle.

Parmi les sels de platine, le Carboplatine est préféré au Cisplatine. Le Carboplatine a une toxicité principalement hématologique ; il a l'avantage d'être moins alopeciant et moins

émétisant. Le Cisplatine présente des toxicités digestive, rénale et neurologique plus importantes [39, 40]. Chez les patientes dont l'état général est altéré, le Carboplatine utilisé en monothérapie est une alternative intéressante.

Parmi les taxanes, le Paclitaxel (Taxol[®]) a l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans cette indication depuis 1996. Ses principaux effets secondaires sont une toxicité médullaire (leucopénie), neurologique (neuropathie périphérique dose-dépendante), des arthralgies et une alopecie. Du fait d'une très fréquente réaction d'hypersensibilité, une prémédication est systématiquement administrée avant la perfusion du produit.

Compte-tenu des rechutes fréquemment observées malgré une chimiothérapie initiale associant le Carboplatine et le Paclitaxel, d'autres molécules cytotoxiques ont été ou sont en cours d'évaluation, soit dans le cadre d'une association thérapeutique initiale, soit dans le cadre de la prise en charge des rechutes [41]. L'objectif actuel est de trouver des thérapies ciblées et personnalisées, adaptées à la biologie de la tumeur chez une patiente donnée.

Parmi les autres chimiothérapies évaluées, l'association de la doxorubicine liposomale pégylée (Caelyx[®]) avec le Carboplatine ou le trabectin (Yondelis[®]), qui est un nouvel agent alkylant, peut-être administrée en thérapeutique de deuxième ligne. En cas de résistance aux taxanes, les épothilones, qui sont de nouveaux inhibiteurs des microtubules peuvent être envisagés.

Les molécules anti-angiogéniques sont destinées à limiter la néoangiogenèse qui est un phénomène caractéristique des tumeurs solides et qui contribue à la croissance et à la dissémination tumorale [42]. Les tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire surexpriment les récepteurs au VEGF-A (Vascular Endothelial Growth Factor). Les molécules utilisées vont donc soit se lier directement au VEGF-A et l'inhiber (bevacizumab (Avastin[®]), aflibercept (abandonné)), soit inhiber la partie tyrosine-kinase du récepteur au VEGF (VEGF-R) (cediranib (Recentin[®]), pazopanib, BIBF-1120 (Vargatef[®]), sunitinib (Sutent[®]), sorafébib (Nexavar[®])).

L'immunothérapie a pour objectif d'entraîner une réponse du système immunitaire dirigée contre les cellules tumorales, soit par le biais d'une vaccination anti-tumorale (utilisation d'antigènes d'origine tumorale) soit par la modulation globale du système immunitaire. Cette voie de recherche n'a pas encore débouché sur de nouveaux traitements dans le cancer de l'ovaire [43].

1.6.2.2 Indications selon les SOR de 2008

Dans les stades précoces, en cas de stadification incomplète, une restadification chirurgicale devra toujours être envisagée et ne pourra être remplacée par la chimiothérapie seule.

Sous réserve d'une stadification chirurgicale complète, il n'y a pas d'indication à une chimiothérapie adjuvante dans les stades IA et IB, de grade 1 et pour une tumeur non à cellules claires.

Dans les stades IA et IB de grade 2, non à cellules claires (toujours sous réserve d'une stadification chirurgicale complète), on peut envisager soit une surveillance soit une chimiothérapie adjuvante.

Une chimiothérapie est systématiquement réalisée pour les stades IA ou IB de grade 3, les tumeurs à cellules claires ou dans tout stade supérieur ou égal au stade IC. Elle comporte au moins 3 cycles pour les stades précoces (inférieurs à IIB).

Pour les stades supérieurs au stade IIB la chimiothérapie comporte au minimum 6 cycles. Lorsque l'état général contre-indique l'association des deux drogues, une mono-chimiothérapie par Carboplatine est indiquée.

1.6.2.3 La Chimio-Hyperthermie Intra-Péritonéale (CHIP)

Elle consiste à réaliser une chimiothérapie locale intra-abdominale en permettant l'utilisation de fortes concentrations de molécules cytotoxiques sans entraîner une augmentation identique de leur concentration plasmatique. En effet, le péritoine agit comme une barrière et permet d'obtenir un gradient péritonéo-plasmatique variant de 20 à 1000 fois selon l'agent utilisé. Cette technique d'administration des molécules cytotoxiques permet d'obtenir une activité à deux niveaux : une activité périphérique (par le contact direct avec les cellules tumorales au niveau de la cavité péritonéale) et une activité hématologique, puisque les concentrations plasmatiques obtenues après cette administration intra-péritonéale sont équivalentes à celles obtenues après l'administration intra-veineuse [44]. L'hyperthermie (43°C) a une cytotoxicité directe. Elle permet également d'améliorer la pénétration membranaire des molécules utilisées et potentialise donc leurs effets.

Les principales molécules utilisées sont les sels de platine et les taxanes, qui peuvent être utilisés seuls ou en association. Les autres molécules pouvant être associées au cisplatine sont : la mitomycine C, la doxorubicine, l'interféron alpha ou l'adriamycine.

La Chimio-Hyperthermie Intra-Péritonéale (CHIP) n'est actuellement indiquée que dans le cadre de protocoles de recherche pour la prise en charge de maladies péritonéales résiduelles

millimétriques, car la pénétration tissulaire est limitée à 2-3 millimètres de profondeur [45, 46].

Une étude rétrospective multicentrique nationale est actuellement en cours pour évaluer l'intérêt de la CHIP en complément d'une chirurgie de réduction tumorale optimale, dans le cadre des récidives tumorales et pour les tumeurs chimiorésistantes [47].

1.7 Les lymphadénectomies dans les cancers épithéliaux de l'ovaire

1.7.1 Indications

Dans les stades précoces, la réalisation des curages ganglionnaires pelvien et lombo-aortique est recommandée pour permettre une stadification correcte. En effet, la réalisation de prélèvements ganglionnaires par simple échantillonnage (« picking ganglionnaire ») ou dirigés par les constatations per-opératoires (taille et/ou consistance du ganglion) ne permet pas de dépister toutes les atteintes ganglionnaires. Ainsi, dans l'essai randomisé de Maggioni et al. [48], les auteurs constatent que le pourcentage d'envahissement ganglionnaire augmente parallèlement à l'étendue du geste de curage : 22 % d'atteinte ganglionnaire si le curage est complet contre 9 % ($p = 0,007$) lorsqu'est réalisée une poly-adénectomie. Il se dégage une tendance à l'augmentation de la survie globale (84,2 % versus 81,3 %) et de la survie sans récurrence (78,3 % versus 71,3 %) pour les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie ganglionnaire complète. Toutefois, le seuil de significativité n'est pas atteint dans cette étude du fait d'un manque de puissance. Bien qu'il soit établi que la lymphophilie des tumeurs soit dépendante du type et du grade histologiques, il est quasiment impossible de connaître avec certitude ces caractéristiques pendant l'intervention chirurgicale par les résultats d'une analyse anatomo-pathologique extemporanée ; il ne faut donc pas limiter le curage ganglionnaire à ces sous-types de cancers.

Dans les stades avancés, l'essai randomisé de Panici et al. [49] montre une amélioration de la survie sans récurrence dans le groupe lymphadénectomie systématique par rapport au groupe dans lequel seuls les ganglions macroscopiquement atteints sont réséqués (survie sans récurrence médiane de 29,4 mois versus 22,4 mois). Par contre, les auteurs ne parviennent pas à montrer de différence statistiquement significative entre les deux groupes pour la survie globale. On peut par ailleurs, remarquer que dans cette étude les sites de la récurrence tumorale sont identiques entre les deux groupes. La recommandation actuellement retenue est donc de réaliser ces curages lorsque la réduction tumorale a été complète et que l'état général de la patiente le permet. L'exérèse de l'ensemble des ganglions doit faire partie de la chirurgie de

réduction tumorale maximale, d'autant plus que les ganglions semblent être peu sensibles à l'action de la chimiothérapie. En effet, Joulie et al. [50] montrent dans une étude comparative, que les taux d'envahissement ganglionnaire avant et après chimiothérapie ne sont pas statistiquement différents, ce qui est en faveur d'une faible chimio-sensibilité de ces métastases ganglionnaires.

1.7.2 Description de la lymphadénectomie lombo-aortique [51-54]

La lymphadénectomie lombo-aortique consiste à réaliser l'exérèse des lames celluloganglionnaires d'une région grossièrement rectangulaire limitée en haut par la veine rénale gauche, latéralement par les uretères et en bas par la bifurcation aortique (figure 3). On distingue deux niveaux de curage ganglionnaire lombo-aortique : l'aire sous-mésentérique et l'aire supra-mésentérique qui sont séparées par l'artère mésentérique inférieure (AMI) qui naît sur le flanc gauche de l'aorte à 3-4 centimètres au dessus de la bifurcation aortique. Plusieurs secteurs ganglionnaires sont à traiter. Ils sont dénommés en fonction de leur situation par rapport aux gros vaisseaux (figure 4) :

- le groupe ganglionnaire latéro-aortique est localisé latéralement par rapport à l'aorte ;
- le groupe ganglionnaire pré-aortique est localisé en avant de l'aorte ;
- le groupe ganglionnaire inter-aortico-cave se situe entre l'aorte et la veine cave inférieure (VCI) ;
- le groupe ganglionnaire pré-cave se situe en avant de la veine cave inférieure ;
- le groupe ganglionnaire latéro-cave se situe latéralement par rapport à la VCI.

Il faut savoir que les ganglions des groupes inter-aortico-cave et latéro-aortique sont répartis en deux couches (une superficielle et une profonde). L'ablation des ganglions rétro-vasculaires n'est pas systématique dans la mesure où l'utilité de leur exérèse n'a jamais été démontrée dans les cancers de l'ovaire et où le risque de blessure de la citerne de Pecquet est augmenté (entraînant des lymphorrhées abondantes).

Les variations anatomiques sont nombreuses dans cette région et sont importantes à connaître pour éviter des lésions vasculaires : artère rénale polaire inférieure, rein ou artère rénale ectopiques, veine cave inférieure double ou veine rénale gauche rétro-aortique.

Certaines zones sont à disséquer avec une grande prudence :

- à la face antérieure de la naissance de la veine cave inférieure, se trouvent de nombreuses anastomoses lympho-veineuses reliant les ganglions à la veine cave inférieure et dont l'arrachement favorise les plaies de la VCI ;

- la région inter-aortico-cave profonde est le lieu de passage de veines lombaires et de structures nerveuses ;

- la région sous-rénale gauche est riche en vaisseaux, avec en particulier un réseau anastomotique lombo-réno-azygos qu'il convient de préserver.

1.7.2.1 Voies d'abord chirurgical

Que ce soit par laparotomie ou par cœlioscopie, l'abord du curage lombo-aortique peut se faire de manière transpéritonéale ou rétropéritonéale.

1.7.2.1.1 Abord transpéritonéal par laparotomie

L'incision du péritoine pariétal postérieur se fait depuis l'artère iliaque commune droite jusqu'au niveau de l'artère mésentérique inférieure. Le décollement du côlon droit se fait ensuite par la prolongation de cette incision péritonéale en direction de la gouttière pariéto-colique droite et par le décollement du fascia de Toldt droit. Un décollement duodéno-pancréatique peut alors être réalisé et permet l'extériorisation des anses digestives, ce qui facilite l'accès à l'axe aortico-cave (figure 5). La veine gonadique gauche est sectionnée à son abouchement dans la veine rénale gauche ; la veine ovarienne droite est sectionnée à son abouchement dans la veine cave inférieure.

1.7.2.1.2 Abord transpéritonéal par cœlioscopie

Le chirurgien se place entre les jambes de la patiente et la caméra est orientée de manière à ce que l'aorte soit disposée verticalement avec une vue de face d'un « Y » inversé formé par l'aorte et les artères iliaques communes.

Après avoir refoulé les anses grêles dans l'hypochondre gauche (manœuvre facilitée par la mise en position de Trendelenburg et un décubitus latéralisé à gauche), l'incision du péritoine pariétal postérieur se fait de la même manière que ce qui a été précédemment décrit.

1.7.2.1.3 Abord extra-péritonéal par cœlioscopie

Elle permet de réduire les adhérences péritonéales, les douleurs scapulaires post-opératoires et les traumatismes et gênes per-opératoires causés par les viscères intra-péritonéaux.

La patiente est installée en décubitus dorsal, son bord gauche se situant à la limite gauche de la table pour permettre une mobilité des trocars qui seront placés dans le flanc gauche. L'opérateur et l'aide se tiennent à la gauche de la patiente. L'incision cutanée se fait en regard du tiers externe de la ligne ombilico-iliaque gauche. Par une technique d'open-cœlioscopie on procède à l'effondrement de l'espace graisseux sus-aponévrotique, l'aponévrose superficielle,

le muscle puis l'aponévrose profonde. Lorsque l'on visualise le péritoine, la dissection se poursuit au doigt en direction du flanc gauche, jusqu'à palper le relief du muscle psoas gauche et l'artère iliaque commune gauche. L'insufflation peut alors débuter. Un trocart de 5 millimètres est mis en place au-dessus de la crête iliaque gauche en regard de la ligne médio-axillaire, un deuxième trocart de 5 millimètres se situe sur la ligne médio-axillaire gauche quasiment au contact de l'arc costal, un troisième trocart de 10 millimètres est disposé en triangulation à mi-distance entre les deux précédents. La vision extra-péritonéale du champ opératoire est représentée sur la figure 6 [55].

La complication la plus fréquente de cette technique chirurgicale est la lymphocèle symptomatique. Elle peut être évitée par la réalisation systématique d'une fenestration du péritoine en fin d'intervention pour permettre un drainage de la lymphe jusque dans la cavité péritonéale où elle est résorbée.

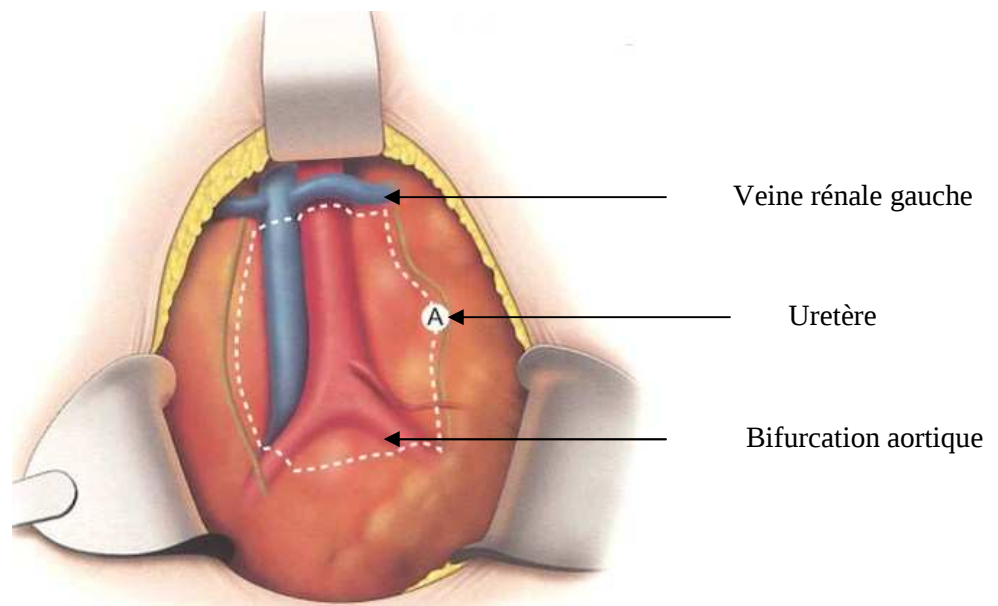


Figure 3. Schématisation de la zone du curage lombo-aortique [52]

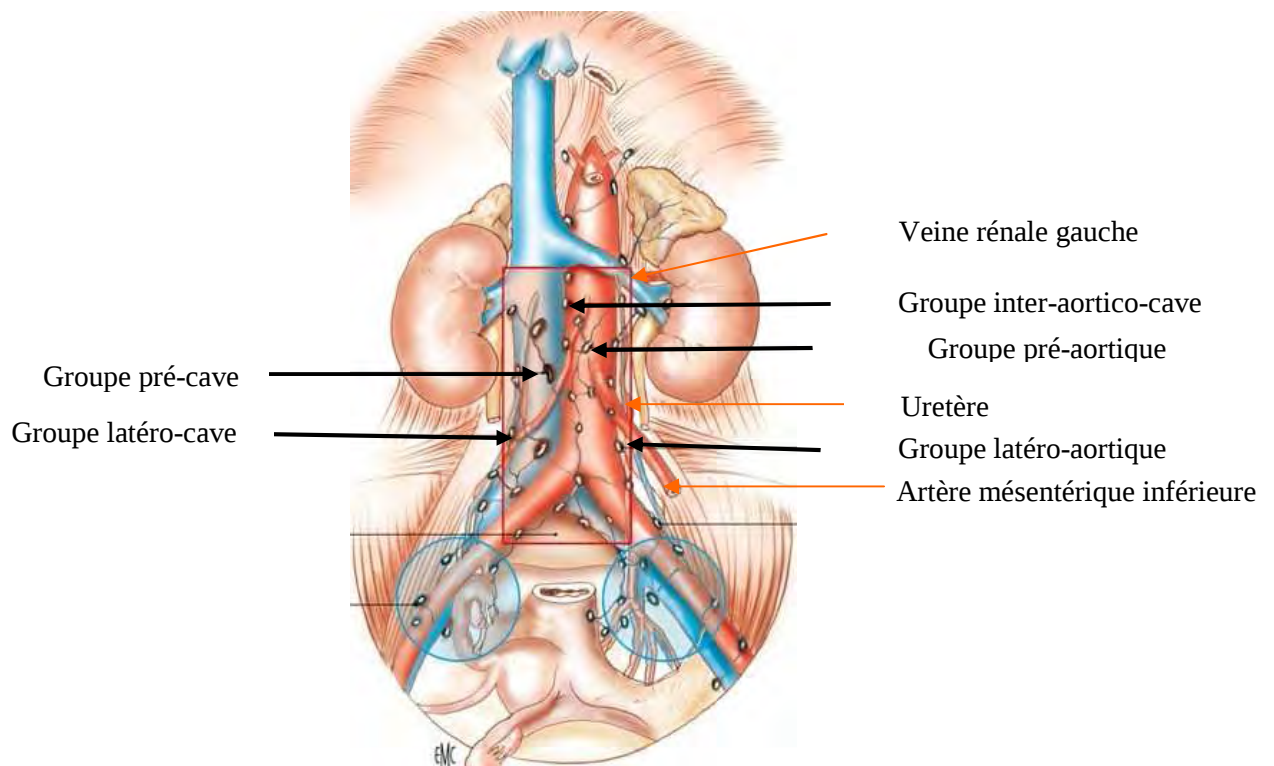


Figure 4. Groupes ganglionnaires (→) et repères anatomiques (➔) du curage lombo-aortique [52]

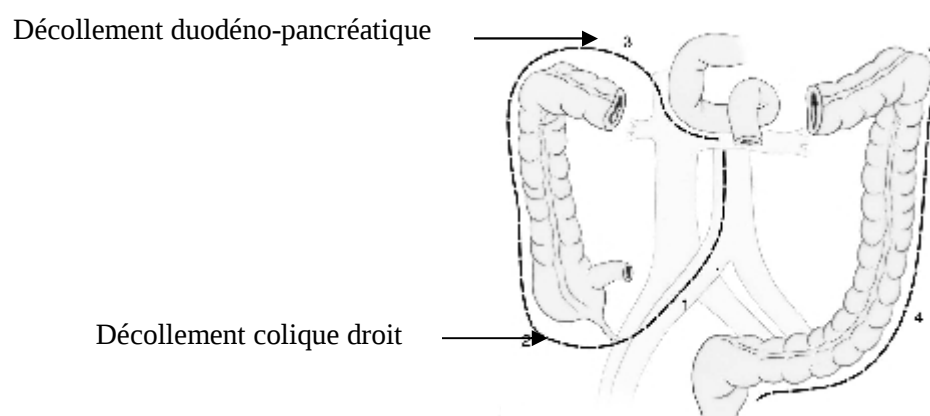


Figure 5. Incisions péritonéales pour le curage transpéritonéal [51]

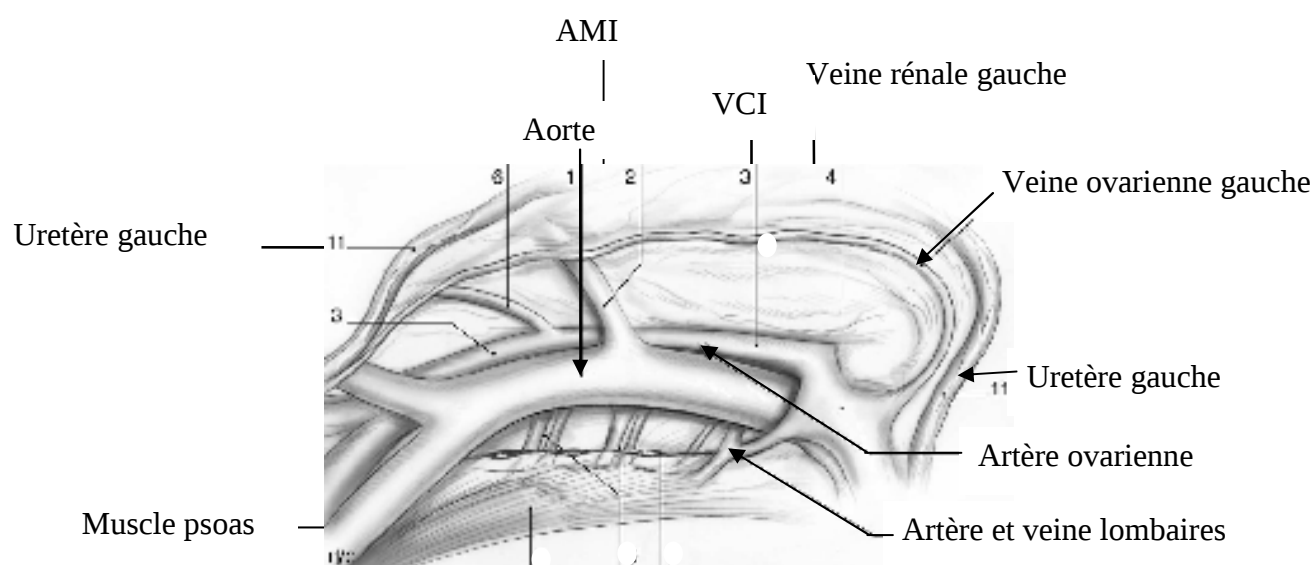


Figure 6. Vision extra-péritonéale endoscopique du champ opératoire [51]

1.7.3 Complications des lymphadénectomies

1.7.3.1 Complications vasculaires

Elles sont liées aux lacérations des tissus graisseux péri-lymphatiques, qui peuvent être évitées par une dissection prudente, l'utilisation de clips et d'électrocoagulation. Elles sont à l'origine d'une augmentation globale de la durée opératoire, des pertes sanguines et des transfusions per-opératoires.

1.7.3.2 Lésions urétérales et digestives

Elles sont davantage liées aux gestes de réduction tumorale maximale qu'aux curages ganglionnaires.

1.7.3.3 Lymphocèle

Elle complique 5 à 10 % des lymphadénectomies lombo-aortiques. Elle correspond à une accumulation cloisonnée de liquide lymphatique. Elle est rarement symptomatique et régresse spontanément. En cas de symptomatologie douloureuse ou compressive, son drainage percutané sous contrôle échographique ou scannographique est préconisé.

1.7.3.4 Lymphœdème

Il s'agit d'une accumulation liquidienne intra-tissulaire due à une insuffisance lymphatique. L'érysipèle est la principale complication des lymphœdèmes, en dehors du retentissement fonctionnel et psychologique. Le traitement repose sur une physiothérapie décongestive (bandages, drainages lymphatiques manuels...) [56]. Une antibiothérapie sera nécessaire lorsque le lymphoedème se complique par l'apparition d'un érysipèle.

1.7.3.5 Ascite chyleuse

Elle nécessite un drainage et l'instauration initiale d'une nutrition parentérale stricte. Secondairement un régime alipidique ou à base de triglycérides à chaînes moyennes sera instauré, avec l'administration éventuelle de somatostatine.

1.8 Suivi et prise en charge des rechutes

Durant les cinq premières années, la surveillance repose essentiellement sur un examen clinique réalisé tous les 4 à 6 mois. Un dosage des marqueurs tumoraux (CA 125) peut également être réalisé si sa concentration plasmatique était initialement augmentée, bien que cette pratique courante n'ait pas permis d'améliorer la survie [57]. En cas de signes d'appel

évoquant une récurrence, des examens d'imagerie (une Tomographie par Emission de Positrons couplée au scanner (TEP-scanner) ou une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)) peuvent être réalisés. Cette surveillance est ensuite espacée (une fois par an) et maintenue au long cours [58].

La récurrence se définit classiquement comme la réapparition de la maladie après un intervalle libre d'au moins six mois après la fin du traitement initial. Elle est le plus souvent abdomino-pelvienne, plus rarement pleuro-pulmonaire et concerne plus exceptionnellement d'autres territoires (adénopathies inguinales, axillaires, cervicales ou sus-claviculaires ; métastases cutanées ou cérébrales). Trois facteurs pronostiques semblent influencer la survie au moment de la récurrence : la durée de l'intervalle libre, le grade histologique de la tumeur primitive et l'état général de la patiente.

La prise en charge des récurrences repose le plus souvent sur une chimiothérapie. Le recours à des molécules différentes de la première ligne de chimiothérapie est préconisé en cas d'intervalle libre court (inférieur à 6 mois), notamment en raison des phénomènes de résistance aux molécules précédemment utilisées.

Une prise en charge chirurgicale, toujours en complément d'une chimiothérapie, peut se discuter, mais compte-tenu du risque chirurgical élevé, elle nécessite de sélectionner au mieux les patientes. Il faudra dans tous les cas intégrer tous les arguments cliniques et paracliniques laissant penser que cette chirurgie apportera un bénéfice durable pour la patiente.

Les principaux critères de sélection retenus pour indiquer une intervention chirurgicale sont : un bon indice de performance, une chirurgie première optimale, une chimiosensibilité initiale (intervalle libre supérieur à 12 mois), l'absence d'envahissement mésentérique, une récurrence macro-nodulaire, l'absence d'ascite. Parfois, la survenue de complications aiguës liées à la présence d'une récurrence symptomatique, telle qu'une occlusion digestive, peut faire indiquer la nécessité d'une intervention chirurgicale.

Les autres alternatives thérapeutiques (CHIP et radio-immuno-thérapie) ne sont actuellement envisagées que dans le cadre de protocoles de recherche [59, 60].

2 L'ETUDE

2.1 Objectifs

Le but de notre travail était d'étudier les morbidités liées à la réalisation d'un curage lombo-aortique lors de la prise en charge chirurgicale des cancers épithéliaux de l'ovaire. Le deuxième objectif était d'apprécier l'impact sur les survies sans récurrence et globale de cette intervention chirurgicale.

2.2 Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective évaluant les curages lombo-aortiques (CLA) réalisés au cours de la prise en charge des tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire entre le 1^{er} janvier 1992 et le 30 septembre 2010 au Centre Alexis Vautrin (CAV).

La recherche a été réalisée à partir des données anatomo-pathologiques, permettant ainsi d'identifier tous les CLA réalisés dans notre centre au cours des vingt dernières années.

Les critères d'inclusion dans cette étude étaient :

- une tumeur épithéliale maligne de l'ovaire ;
- la réalisation du CLA au CAV. Celui-ci était réalisé soit dans le cadre de la prise en charge chirurgicale initiale, soit dans le cadre d'une chirurgie du deuxième regard (« second-look ») ou d'une chirurgie pour une récurrence.

Les critères de non inclusion dans cette étude étaient :

- l'absence de lymphadénectomie lombo-aortique décrite dans les comptes-rendus opératoires et / ou anatomopathologique ;
- les cancers d'autres organes (testicules, utérus, col...) ;
- un type histologique autre que les tumeurs épithéliales (lymphome, métastase ovarienne...) ;
- une tumeur à malignité réduite (« borderline ») ;
- un curage lombo-aortique réalisé en dehors du CAV.

Nous avons élaboré une fiche de recueil des données (annexe 5) qui comportait différents volets:

- les antécédents de la patiente ;
- les modalités du diagnostic ;
- les modalités de la prise en charge initiale (chimiothérapie ou chirurgie première...) ;
- la description de l'intervention au cours de laquelle était réalisée la lymphadénectomie lombo-aortique (constatations per-opératoires, gestes réalisés, évaluation du résidu tumoral en fin d'intervention...) ;
- la morbidité liée à l'intervention chirurgicale ;
- la description anatomopathologique ;
- les caractéristiques de la chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante ;
- la récurrence et les modalités de la prise en charge ;
- les dates des événements notables au cours du suivi de ces patientes : récurrences, traitements divers, décès, date aux dernières nouvelles lorsque la patiente n'était pas décédée.

En ce qui concerne le curage rétro-péritonéal, compte-tenu des différentes modalités de réalisation de ce geste, nous avons retenu différents sous-groupes de curage. Le curage pelvien était classé comme étant « bilatéral » lorsqu'il permettait l'exérèse des groupes ganglionnaires iliaques droit et gauche ; il était dit « unilatéral » lorsqu'il n'intéressait qu'un seul côté. Le CLA était dit « bilatéral » lorsque le chirurgien réalisait l'exérèse des groupes ganglionnaires latéro-cave, inter-aortico-cave et latéro-aortique ; si ces trois groupes ganglionnaires n'étaient pas réséqués, le geste était classé « unilatéral ». Tous ces curages étaient réalisés par quatre chirurgiens de l'établissement.

La survie globale correspond au temps écoulé (en mois) entre le début du traitement (prise en charge chirurgicale et/ou médicale) et le décès (toutes causes confondues), ou la date des dernières nouvelles pour les patientes survivantes. L'intervalle libre (exprimé en mois) correspond au délai écoulé entre la fin de la chimiothérapie adjuvante et le diagnostic formel de la récurrence.

Notre analyse statistique a comporté différents volets :

- une étape descriptive : les données sont indiquées en pourcentage de la modalité pour les paramètres catégoriels et en moyenne +/- écart-type pour les paramètres quantitatifs ;
- une étape d'analyse bivariée : tous les paramètres candidats à l'explication de l'apparition d'une récurrence ou d'un décès ont été initialement testés un à un. Le test

utilisé était un test de Student en cas de paramètre quantitatif. Lorsque le paramètre était catégorisé en classes, nous avons utilisé un test du Chi-deux de Pearson. Si les conditions d'applications du test du Chi-deux de Pearson n'étaient pas remplies (en particulier l'existence d'une cellule comportant moins de cinq individus), un test exact de Fisher était alors utilisé. Nous avons utilisé un test du Logrank [61] pour comparer les strates d'un paramètre en classes sur les courbes de survie (type de curage par exemple). Les courbes de survie ont été présentées selon la méthode de Kaplan et Meier [62] ;

- une étape d'analyse multivariée : tous les paramètres candidats de l'étape d'analyse bivariée ayant une valeur du p de probabilité inférieure à 0,20 ont été retenus pour l'analyse multivariée. Celle-ci a consisté en une régression de Cox [63]. L'hypothèse de log-linéarité a été testée préalablement pour chaque paramètre quantitatif. Quand cette hypothèse n'était pas remplie, des variables muettes ont été créées. La sélection des paramètres dans le modèle final a été faite par une sélection pas à pas descendante. Le seuil de la significativité étant fixé à 0,05. Aucun paramètre n'a été forcé dans le modèle final.

Toutes ces analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel d'analyses statistiques SAS [Statistical Analysis Systems (SAS) software, version 9.2, for Microsoft Windows (SAS Institute, Cary, NC, 2002-2008)].

Nous avons ensuite comparé la survie des patientes de notre série avec celle de patientes n'ayant pas bénéficié de CLA. Ce dernier groupe de patientes a été extrait d'une base de données nantaise comportant des patientes prises en charge pour des tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire et ayant bénéficié d'une prise en charge chirurgicale. Ainsi, 490 patientes n'ayant pas subi un CLA lors de la prise en charge chirurgicale initiale ont été retenues.

Chacune de nos patientes a été appariée de manière aléatoire avec des patientes du centre de Nantes. L'appariement était réalisé pour :

- l'âge au diagnostic (à cinq ans près) ;
- l'année de la prise en charge (à deux années près) ;
- la stadification per-opératoire ;
- le type histologique : en distinguant différents sous-groupes (séreux et indifférenciés, endométrioïdes, mucineux et autres) ;
- le résidu tumoral (nul ou non nul).

2.3 Résultats

Au cours des vingt dernières années, trois cent cinq dossiers comportaient la notion d'un curage lombo-aortique dans le compte-rendu anatomo-pathologique. Après prise en compte des différents critères d'inclusion et de non inclusion précédemment décrits, nous avons retenu 136 dossiers correspondant à des curages lombo-aortiques réalisés, au CAV, dans le cadre de la prise en charge de tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire, entre le 1^{er} janvier 1992 et le 30 septembre 2010.

2.3.1 Résultats concernant l'ensemble de la population de l'étude

2.3.1.1 Caractéristiques de la population

L'âge moyen des patientes était de 54,7 ans, avec des extrêmes variant entre 20,9 ans et 77 ans. L'indice de masse corporelle (IMC) moyen, calculé selon la formule de Quételet, était de 24,5 kg/m² (extrêmes allant de 16 à 48,5 kg/ m²) ; on note par ailleurs que, près de 9 % des patientes avaient un IMC supérieur ou égal à 30 kg/ m² et 4,4 % inférieur à 18,5 kg/ m². L'état général des patientes au moment où la lymphadénectomie lombo-aortique était réalisée, était considéré comme étant « correct » (ou OMS 1-2) dans 89 % des cas ; il était « altéré » (ou OMS 3-4) chez 6 % d'entre elles et non renseigné dans les autres cas.

Vingt-sept patientes (19,9 % de la population de l'étude) avaient présenté, soit antérieurement, soit ultérieurement, un autre cancer. Dans 77,8 % des cas il s'agissait d'un cancer du sein. Trente-trois pour cent des patientes ayant eu un cancer du sein et de l'ovaire étaient porteuses d'une mutation du gène BRCA1.

Le taux plasmatique du marqueur tumoral CA125 avant le début du traitement était disponible chez 86 patientes. Ses taux variaient entre 0 et 10 000 UI/ml avec une valeur moyenne de 981,2 UI/ml et un écart-type de 1 633,2 UI/ml.

2.3.1.2 Caractéristiques de l'intervention chirurgicale comportant la réalisation du curage lombo-aortique

Près de 19 % des patientes avaient bénéficié d'une chimiothérapie première, comportant trois cures s'il s'agissait d'une chirurgie d'intervalles (18 patientes) ou six cures s'il s'agissait d'une chimiothérapie néo-adjuvante (8 patientes). Quarante-vingt quinze patientes, (soit 70% de notre population), avaient été opérées initialement au CAV. Les autres patientes avaient été opérées une première fois en dehors du CAV, puis avaient bénéficié d'un curage lombo-aortique au CAV soit dans le cadre d'une chirurgie de régularisation (61 % de ces patientes), soit pour la

prise en charge d'une récurrence (29,3 % des cas) ou lors d'une chirurgie de second regard (9,8% des cas).

Les différents actes chirurgicaux d'exérèse réalisés sont détaillés dans le tableau ci-dessous (tableau 3). Toutes les patientes de l'étude avaient bénéficié de la réalisation d'un CLA ; vingt-deux patientes (16,2 % de la population étudiée) n'avaient pas bénéficié d'un curage pelvien. Le tableau 4 détaille les différents curages rétro-péritonéaux réalisés.

A la fin de l'intervention chirurgicale au cours de laquelle était réalisé le CLA, soixante-dix-sept pour cent des patientes n'avaient aucun résidu tumoral (tableau 5).

Actes chirurgicaux	Non réalisé N (%)	Réalisé initialement N (%)	Réalisé lors de la reprise N (%)	DM N (%)
Analyse de l'ascite/lavage	1 (0.7%)	114 (83.8%)	20 (14.7%)	1 (0.7%)
Colpo-hystérectomie totale	0	112 (82.4%)	20 (14.7%)	4 (2.9%)
Annexectomie bilatérale	5 (3.7%)	116 (85.3%)	15 (11%)	0
Appendicectomie	2 (1.5%)	104 (76.5%)	28 (20.6%)	2 (1.5%)
Omentectomie	1 (0.7%)	107 (78.7%)	28 (20.6%)	0
Biopsies péritonéales	1 (0.7%)	102 (75%)	31 (22.8%)	2 (1.5%)
Résection digestive	103 (75.7%)	27	6	0

DM : Donnée Manquante

Tableau 3. Description des actes chirurgicaux réalisés et du moment de leur réalisation

Type de curage réalisé	Initialement N (%)	Lors de la reprise N (%)
Curage pelvien : N = 114		
CP unilatéral	23 (16.9%)	8 (5.9%)
CP bilatéral	61 (44.9%)	22 (16.2%)
Curage Lombo-Aortique : N = 136		
CLA unilatéral	49 (36%)	24 (17.6%)
CLA bilatéral	41 (30.1%)	22 (16.2%)

CP : Curage Pelvien ; CLA : Curage Lombo-Aortique

Tableau 4. Description des curages rétro-péritonéaux réalisés

Résidu tumoral	N (%)
Nul	105 (77,2%)
Millimétrique	9 (6,6%)
≤ 1 cm	15 (11%)
≤ 2 cm	3 (2,2)
> 2 cm	2 (1,5)
DM	2 (1,5)

DM : Donnée Manquante

Tableau 5. Description du résidu tumoral en fin d'intervention

2.3.1.3 Morbidités observées au cours de notre étude

2.3.1.3.1 Morbidité immédiate et à court terme

Près de 82 % des patientes n'avaient présenté aucune complication au cours de l'intervention qui comportait la réalisation de la lymphadénectomie lombo-aortique.

Parmi les complications per-opératoires observées, nous avons constaté : une plaie rectale (0,7% des patientes), une plaie splénique ayant justifié la réalisation d'une splénectomie, une plaie urétérale et deux plaies vasculaires (1,5 % de la population de l'étude).

Afin de pouvoir évaluer les différents paramètres susceptibles d'être influencés par la réalisation d'une lymphadénectomie lombo-aortique, nous avons retenu les patientes ayant bénéficié de la réalisation de ce curage en même temps que la réalisation d'une colpo-hystérectomie totale extra-fasciale avec annexectomie bilatérale (tableau 6). Près de 24 % des patientes avaient présenté une lymphorrhée, ce qui avait nécessité pour seul traitement le maintien prolongé d'un système de drainage.

Une seule complication thrombo-embolique était observée dans les suites opératoires (phlébite du membre inférieur survenue six jours après l'intervention).

	N	Valeur moyenne (+/- ET)	Valeurs min-max
Durée opératoire (minutes)	89	259 (+/- 79,2)	95-540
Pertes sanguines (millilitres)	94	1 008 (+/- 838)	150-4200
Nombre total de CGR (1)	89	1,6 (+/- 2,4)	0-10
Date de la reprise des gaz (2)	75	4,3 (+/- 2,1)	2-16
Date des premières selles (2)	61	6,6 (+/- 2 ,0)	3-13
Date du retrait du dernier redon (2)	73	13,5 (+/- 9,8)	4-72
Durée de l'hospitalisation (3)	90	15,8 (+/- 5,7)	9-44

(1): nombre de Concentrés de Globules Rouges transfusés pendant l'intervention et/ou l'hospitalisation ; (2): nombre de jours après l'intervention ;(3): nombre de jours écoulés entre la veille de l'intervention et le jour de la sortie ; ET : écart-type ; Min : minimum ; Max : maximum

Tableau 6. Durée opératoire, pertes sanguines et suites immédiates chez les patientes ayant bénéficié d'une colpo-hystérectomie totale extra-fasciale avec annexectomie bilatérale lors du CLA

2.3.1.3.2 Morbidité à moyen et long terme

En ce qui concerne la morbidité à moyen terme liée au curage rétro-péritonéal, nous avons observé sept lymphocèles (9,5 % des patientes) : l'une d'entre elles avait nécessité une reprise chirurgicale, deux autres avaient été traitées par une ponction guidée par imagerie, et quatre s'étaient résolues spontanément. La morbidité à plus long terme était marquée par la survenue d'un lymphœdème du membre inférieur chez 8,1 % des patientes non perdues de vue à la date de point. Lorsque l'on compare les patientes n'ayant pas présenté de lymphœdème, on note

que le nombre moyen de ganglions lombo-aortiques prélevés était de 9,47 +/- 7,67, tandis qu'il était de 10,22 +/- 4,86 lorsqu'il y avait un lymphœdème (p= 0,77).

2.3.1.4 Données anatomopathologiques

2.3.1.4.1 Stade anatomopathologique

L'extension tumorale telle qu'elle était décrite après l'analyse anatomopathologique des différents prélèvements, est détaillée dans le tableau 7.

Stade anatomopathologique N =136	Nombre de patientes (%)
IA	12 (8,8%)
IB	4 (2,9%)
IC	16 (11,8%)
IIA	1 (0,7%)
IIB	3 (2,2%)
IIC	4 (2,9%)
IIIA	2 (1,5%)
IIIB	5 (3,7%)
IIIC péritonéal	66 (48,5%)
IIIC ganglionnaire	11 (8,1%)
IV pleural	6 (4,4%)
IV autre	5 (3,7%)
Donnée manquante	1 (0,7%)

Tableau 7. Répartition des stades anatomopathologiques de l'ensemble des patientes de l'étude

Afin de faciliter l'analyse ultérieure des facteurs pronostiques, ces stades ont été regroupés en six classes définies selon l'importance de l'extension tumorale. Les stades I à IIA correspondent à une extension limitée aux organes génitaux internes ; les stades IIB et IIC correspondent à une extension pelvienne ; le stade IIIC ganglionnaire correspond à une atteinte ganglionnaire rétro-péritonéale ou inguinale isolée ; les stades IIIA, B et C péritonéal correspondent à une extension péritonéale abdominale ; on différencie également le stade IV pleural du stade IV caractérisé par une atteinte viscérale (figure 7).

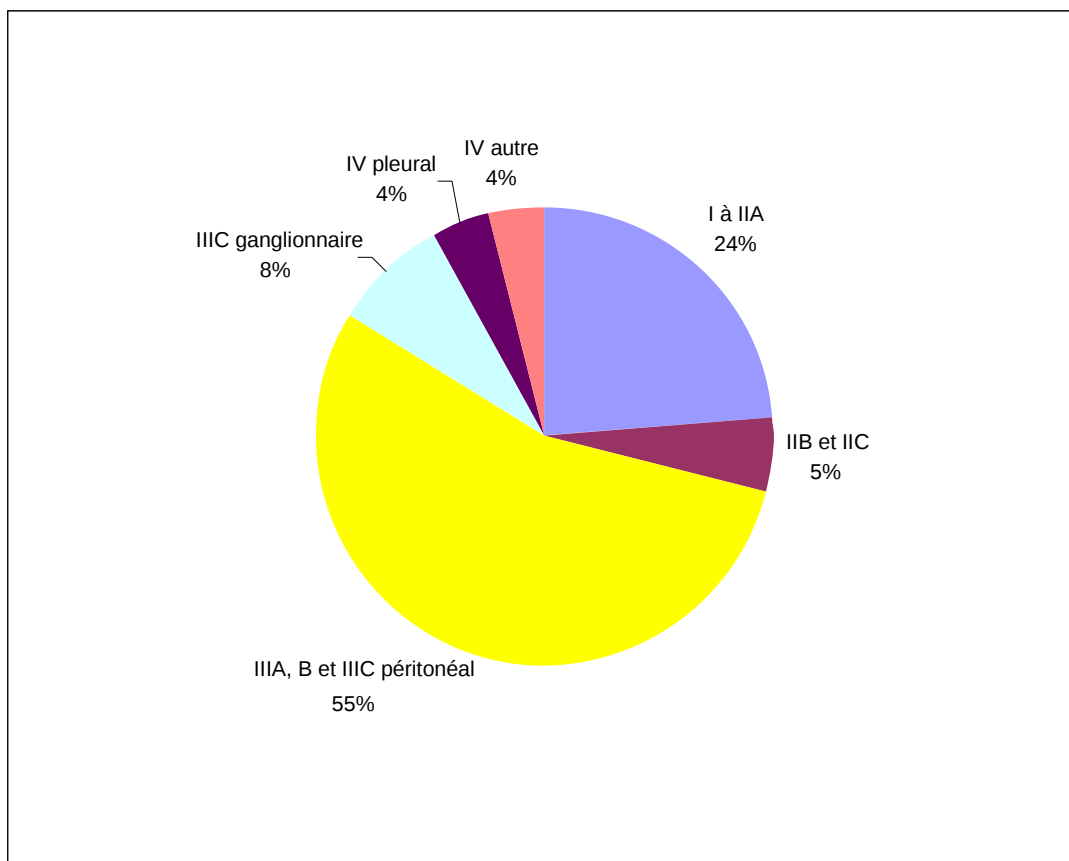


Figure 7. Répartition des stades anatomo-pathologiques selon l'importance de l'extension tumorale

La moitié des patientes avaient une atteinte ganglionnaire (pelvienne ou lombo-aortique). Cette atteinte ganglionnaire se répartissait de la façon suivante :

- atteinte pelvienne isolée chez 3,7 % des patientes de l'étude
- atteinte lombo-aortique isolée chez 22,8 % des patientes de l'étude
- atteinte lombo-aortique et pelvienne chez 25 % des patientes de l'étude

La fréquence de l'envahissement ganglionnaire en fonction du stade anatomopathologique est résumée dans le tableau 8.

Stade anatomopathologique	Nombre de patientes avec envahissement ganglionnaire (%)
IA (N = 12)	0 (0%)
IB (N = 4)	0 (0%)
IC (N = 16)	0 (0%)
IIA (N = 1)	0 (0%)
IIB (N = 3)	1 (33,3%)
IIC (N = 4)	0 (0%)
IIIA (N = 2)	0 (0%)
IIIB (N = 5)	0 (0%)
IIIC (N = 77)	57 (74,0%)
IV (N = 11)	9 (81,8%)

Tableau 8. Fréquence de l'atteinte ganglionnaire en fonction du stade anatomopathologique

2.3.1.4.2 Grade histologique

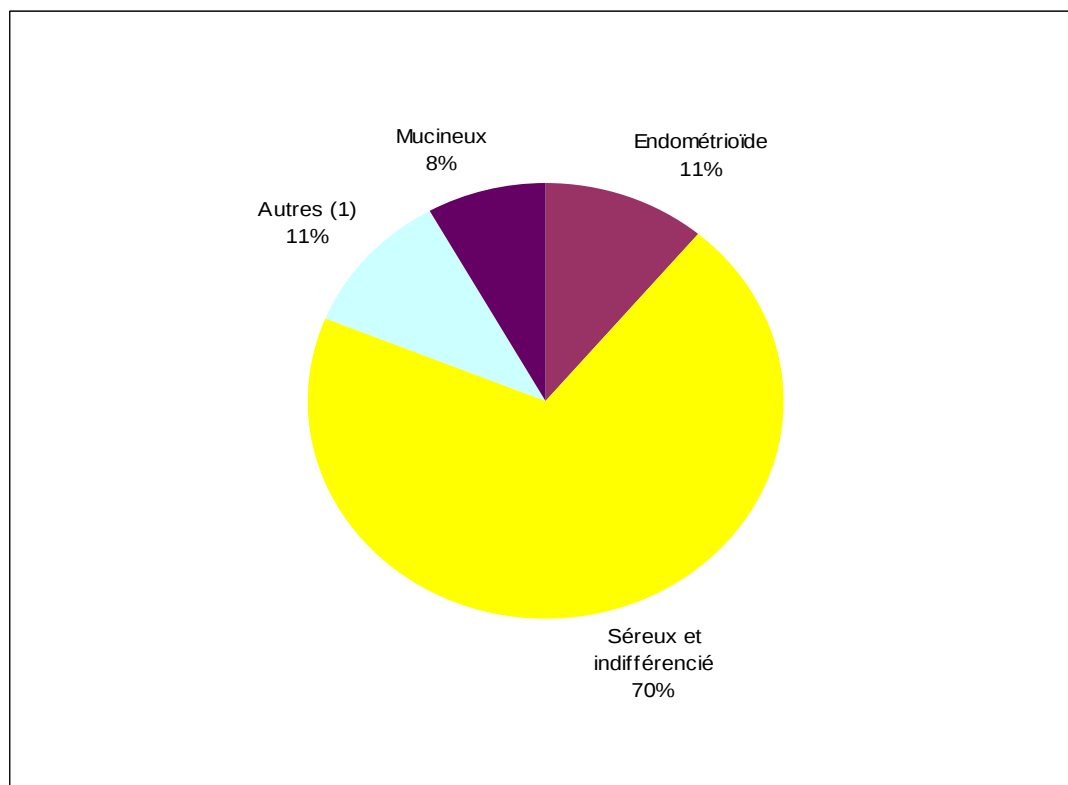
Le grade histologique n'était pas documenté chez 42 patientes. Lorsqu'il était disponible (94 patientes), la répartition était la suivante : près de 62 % des tumeurs étaient de grade III, près de 30 % de grade II et 8,5 % étaient de grade I. La répartition des grades histologiques chez les patientes présentant un envahissement ganglionnaire est détaillée dans le tableau 9.

Grade histologique	N	%
1	2	2,9%
2	10	14,7%
3	34	50%
DM	22	32,4%

Tableau 9. Répartition des grades histologiques chez les 68 patientes présentant un envahissement ganglionnaire

2.3.1.4.3 Type histologique

Les différents types de tumeurs épithéliales malignes de l’ovaire sont détaillés pour l’ensemble de la population de l’étude (figure 8) puis pour les patientes qui présentaient un envahissement ganglionnaire (tableau 10). L’information était manquante pour 6 patientes de l’étude.



(1): ce groupe comportait les tumeurs à cellules claires (3,1 % des patientes), les tumeurs mixtes (6,9 %) et les tumeurs de Brenner (0,7 %)

Figure 8. Répartition des tumeurs selon le type histologique.

Type histologique	N	%
Séreux et indifférencié	54 + 5	86,8%
Endométrioïde	1	1,5%
Mucineux	2	2,9%
Autres	6	8,8%

Tableau 10. Répartition des types histologiques chez les patientes présentant un envahissement ganglionnaire

2.3.1.5 Suivi des patientes

Vingt-six patientes étaient perdues de vue (19,1 % de la population de l'étude). Lorsque les patientes étaient initialement prises en charge en dehors du centre de référence (le CAV), trente pour cent d'entre elles étaient perdues de vue, tandis que le défaut de suivi au long cours concernait 14,6 % des patientes prises en charge au CAV dès le début du traitement.

Soixante-dix-sept patientes (56,6 % des patientes) présentaient une récurrence. La durée moyenne de l'intervalle libre entre la fin du traitement initial et la première récurrence était de 14,6 mois (+/- 15), avec des extrêmes variant entre 0,1 et 81,9 mois. Le tableau 11 détaille la ou les localisations observées au cours de la première rechute.

Site de la rechute	Fréquence
Ganglion inguinal	3%
Viscère abdominal	16%
Viscère extra-abdominal	18%
Ganglion iliaque	20%
Ganglion lombo-aortique	27%
Péritoine	28%

Rem : un ou plusieurs sites peuvent être concernés par la récurrence tumorale

Tableau 11. Description des sites de la première récurrence tumorale

Afin d'évaluer l'influence de la réalisation du curage ganglionnaire sur le risque de récurrence ganglionnaire, nous avons comparé les récurrences entre les patientes ayant bénéficié d'un curage pelvien et celles n'en n'ayant pas bénéficié. Parmi les patientes n'ayant pas eu de curage pelvien lors de la prise en charge initiale, près de 32 % avaient présenté une récurrence ganglionnaire iliaque lors de la première récurrence. Cette même récurrence concernait 15 % des patientes qui avaient bénéficié d'un curage iliaque initialement ($p= 0.03$).

La survie globale moyenne observée au sein de la population de l'étude était de 47,6 mois avec des extrêmes allant de 0,6 à 222 mois (écart-type de 43,1 mois).

2.3.2 Résultats observés selon les types de curages rétro-péritonéaux réalisés

2.3.2.1 Types de curages réalisés

Vingt-deux patientes, (16,2 % de la population de l'étude), n'avaient pas bénéficié d'un curage pelvien. Lorsqu'il était réalisé, il intéressait les deux côtés (« bilatéral ») dans 72,8 % des cas et qu'un seul côté (« unilatéral ») dans les autres cas. Les différents types de curages pelviens réalisés en fonction de l'extension tumorale constatée au cours de l'intervention chirurgicale qui comportait la réalisation d'un CLA sont résumés dans le tableau 12.

	CP 0 N = 12	CP 1 N = 23	CP 2 N = 57	p value =
I - IIA	5 (41,7%)	8 (34,8%)	12 (21,1%)	0,1984
IIB - IIC	0 (0%)	3 (13,0%)	6 (10,5%)	
IIIA, B, C péritonéal	6 (50%)	7 (30,4%)	33 (57,9%)	
IIIC ganglionnaire	0 (0%)	4 (17,4%)	3 (5,3%)	
IV	1 (8,3%)	1 (4,35%)	3 (5,3%)	

CP 0 : absence de curage pelvien ; CP 1 : curage pelvien unilatéral ; CP 2 : curage pelvien bilatéral

Tableau 12. Types de curages pelviens réalisés en fonction de l'extension tumorale constatée pendant l'intervention comportant la réalisation d'un CLA

Le CLA était réalisé chez 102 patientes (75 % de la population étudiée) au cours de l'intervention comportant la réalisation d'une colpo-hystérectomie extra-fasciale élargie. L'exérèse ganglionnaire emportait les groupes latéro-cave, inter-aortico-cave et latéro-aortique (curage « bilatéral » ou « CLA 2 ») dans 46,3 % des cas (63 patientes); il n'intéressait qu'un ou deux groupes ganglionnaires (curage « unilatéral » ou « CLA 1 ») dans 53,7 % des cas (73 patientes).

2.3.2.2 Caractéristiques de la population selon le type de curage lombo-aortique réalisé

Le tableau 13 décrit les principales données concernant l'ensemble des 136 patientes en distinguant deux groupes selon le type de CLA réalisé.

	CLA 1 N = 73	CLA 2 N = 63	p-value
Etat général altéré n = 130	5 (6,8%)	4 (6,3%)	1
Age (années) (1) n = 136	54,0 (+/- 12,1)	55,1 (+/- 11,5)	0,5877
IMC en kg/m ² (1) n = 136	24,6 (+/- 5,3)	24,2 (+/- 4,0)	0,6654
CA 125 pré-opératoire (UI/ml) (1) N = 86	757,2 (+/- 1036,4)	1205,1 (+/- 2054,6)	0,2067

(1): valeur moyenne (+/- écart-type)

Tableau 13. Caractéristiques des patientes selon le type de CLA réalisé

2.3.2.3 Caractéristiques de l'intervention chirurgicale selon le type de curage lombo-aortique réalisé

2.3.2.3.1 Description de l'extension tumorale

L'extension tumorale observée par le chirurgien pendant l'intervention comportant la réalisation de la colpo-hystérectomie élargie et le CLA, est décrite dans le tableau 14.

Stades	CLA 1 N = 55 (%)	CLA 2 N = 47 (%)	p-value
I à IIA	19 (34,5%)	12 (25,5%)	0,333
IIB et IIC	6 (10,9%)	5 (10,6%)	
IIIC ganglionnaire	5 (9,1%)	2 (4,2%)	
III A, B et C péritonéal	22 (40%)	27 (57,4%)	
IV	3 (5,4%)	1 (2,1%)	

Tableau 14. Description de l'extension tumorale au début de l'intervention comportant la réalisation du CLA

De la même manière, les résidus tumoraux péritonéaux et viscéraux décrits à la fin de cette intervention sont résumés dans le tableau 15.

Résidu tumoral	CLA 1 N = 55 (%)	CLA 2 N = 47 (%)	p-value
Nul	46 (83,6%)	33 (70,2%)	0,4718 *
Millimétrique	1 (1,8%)	1 (2,1%)	
≤ 1 cm	5 (9,1%)	7 (14,9%)	
≤ 2 cm	2 (3,6%)	5 (10,6%)	
> 2 cm	1 (1,8%)	1 (2,1%)	

* résultat obtenu par la réalisation d'un test de Fischer

Tableau 15. Taille du résidu tumoral en fin d'intervention dans les CLA unilatéral et bilatéral

2.3.2.3.2 Morbidités observées

Elles ont été évaluées chez les 102 patientes ayant bénéficié de la réalisation du CLA en même temps que la réalisation de la colpo-hystérectomie totale extra-fasciale (tableau 16). On note par ailleurs, que parmi les patientes du groupe « CLA unilatéral », dix-huit d'entre elles (33 %) avaient bénéficié d'une résection digestive au cours de la même intervention chirurgicale, tandis que dans le groupe « CLA bilatéral », huit d'entre elles (17 %) avaient subi une résection digestive. Cette différence n'était pas statistiquement significative (p= 0,09).

	CLA 1 N = 55	CLA 2 N = 47	p-value
Durée opératoire (min) (1) N = 89	251,6 (+/- 73,5)	268,6 (+/- 86,0)	0,32
Pertes sanguines (ml) (1) N = 94	1037,4 (+/- 902)	968,8 (+/- 752,7)	0,7
Nombre total de CGR transfusés (1) N = 89	1,6 (+/- 2,7)	1,5 (+/- 2,0)	0,46
Date de la reprise des gaz (jours) (1) N = 75	4,4 (+/- 2,4)	4,2 (+/- 1,7)	0,72
Date des premières selles (jours) (1) N = 61	6,6 (+/- 1,9)	7,2 (+/- 3,6)	0,42
Date de retrait du redon (jours) (1) N = 73	12,8 (+/- 6,2)	14,4 (+/- 8,0)	0,46
Présence d'une lymphorrhée N = 91	11 (21,6%)	12 (30%)	0,36
Durée de l'hospitalisation (jours) N = 90	15,3 (+/- 6,2)	16,3 (+/- 5,1)	0,43
Présence d'une lymphocèle N = 89	4 (8%)	6 (15,4%)	0,39
Présence d'un lymphœdème N = 86	3 (7%)	3 (6,4%)	1

(1) : valeur médiane (+/- écart-type)

Tableau 16. Morbidités observées selon le type de CLA réalisé.

2.3.2.4 Caractéristiques anatomo-pathologiques selon le type de curage lombo-aortique réalisé

2.3.2.4.1 Statut ganglionnaire

Les nombres de ganglions prélevés et envahis par site anatomique sont décrits dans le tableau 17.

	CLA 1 (N = 55)	CLA 2 (N = 47)	p-value
Nombre de gg pelviens (n = 100)			
Prélevés (1)	9,7 (+/- 6,0)	11,0 (+/- 9,3)	0,4
Envahis (1)	1,0 (+/- 2,1)	2,9 (+/- 7,2)	0,09
Nombre de gg LA (n = 100)			
Prélevés (1)	9,6 (+/- 5,3)	14,0 (+/- 9,8)	0,008
Envahis (1)	1,8 (+/- 2,9)	4,0 (+/- 6,2)	0,02

(1) : valeur moyenne (+/- écart-type) ; gg : ganglion

Tableau 17. Nombre de ganglions prélevés et envahis par site anatomique selon le type de CLA réalisé

2.3.2.4.2 Classification anatomopathologique

Les données relatives au stade anatomopathologique, au type et au grade histologiques sont résumées dans le tableau 18.

	CLA 1 N = 55 (%)	CLA 2 N = 47 (%)	p-value
Stade			0,038
I à IIA	19 (34,6%)	6 (12,8%)	
IIB et IIC	2 (3,6%)	3 (6,4%)	
IIIC ganglionnaire	2 (3,6%)	5 (10,6%)	
III A, B et C péritonéal	28 (50,9%)	27 (57,4%)	
IV	4 (7,3%)	6 (12,8%)	
Histologie			0,4484
Séreux et indifférencié	37 (67,3%)	37 (78,7%)	
Endométriode	8 (14,5%)	6 (12,8%)	
Mucineux	3 (5,4%)	2 (4,2%)	
Autres	7 (12,7%)	2 (4,2%)	
Grade			0,8241
1	2 (3,6%)	2 (4,2%)	
2	12 (21,8%)	7 (14,9%)	
3	28 (50,9%)	22 (46,8%)	
Donnée manquante	13 (23,6%)	16 (34%)	

Tableau 18. Caractéristiques anatomopathologiques des tumeurs dans chaque groupe de CLA

2.3.2.5 Suivi des patientes

Les données concernant le suivi des patientes ont été recueillies parmi celles ayant bénéficié de la réalisation du CLA en même temps que l'hystérectomie totale extra-fasciale. Parmi les 55 patientes ayant bénéficié d'un CLA unilatéral, douze patientes étaient perdues de vue (21,8%) ; dans le groupe CLA bilatéral (47 patientes), quatre d'entre elles (8,5 %) étaient perdues de vue.

Les différents sites anatomiques atteints lors de la première récurrence, en fonction du type de CLA réalisé, sont détaillés dans les figures 9 et 10.

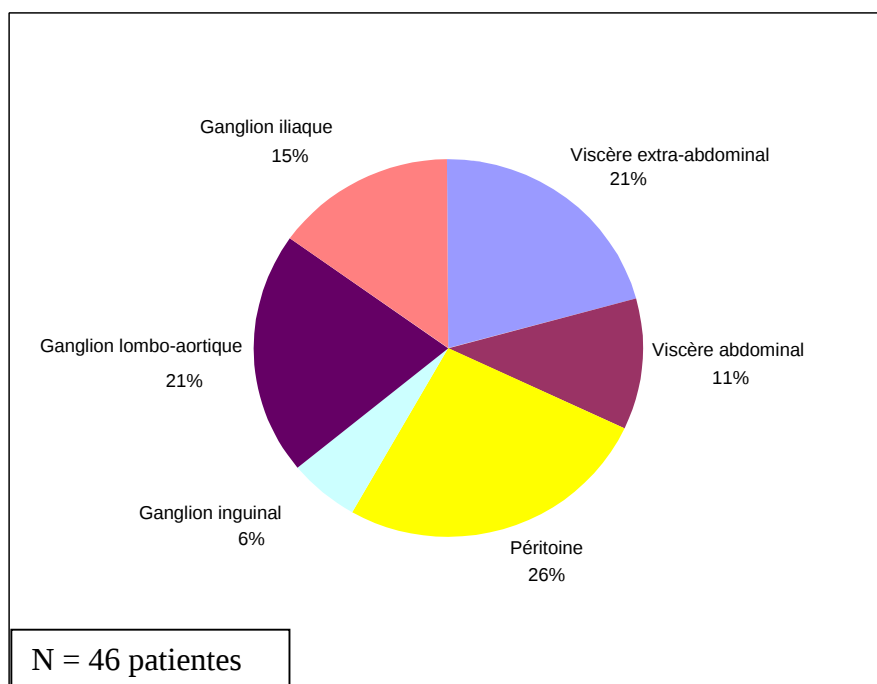


Figure 9. Sites anatomiques envahis lors de la première récurrence tumorale dans le groupe CLA unilatéral

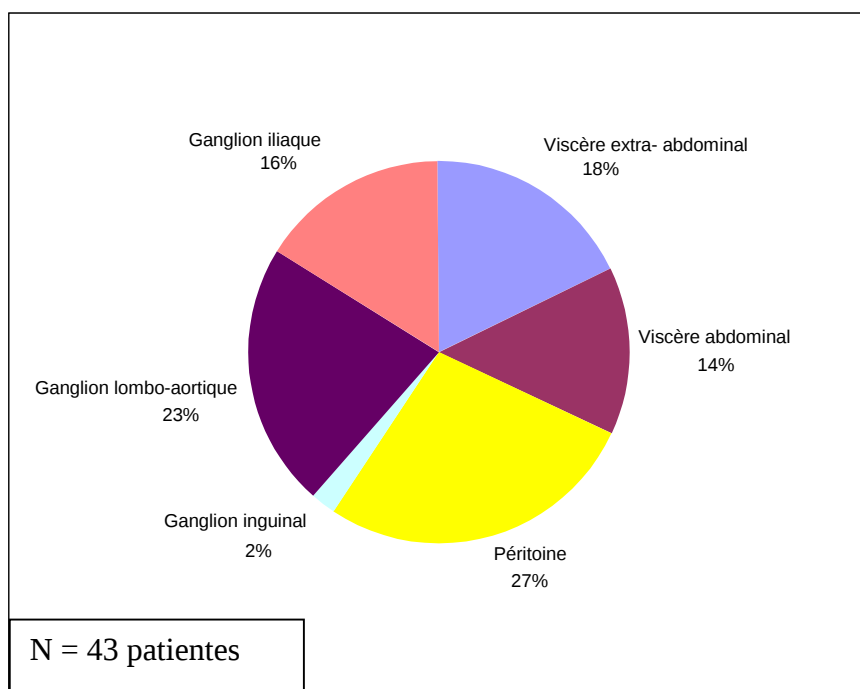


Figure 10. Sites anatomiques envahis lors de la première récurrence tumorale dans le groupe CLA bilatéral

Les survies sans récurrence et globale selon les types de CLA réalisés, sont illustrées par les figures 11 et 12. Parmi les patientes décédées, tous les décès étaient rattachés à l'évolution de la maladie néoplasique ovarienne, à l'exception d'une patiente décédée suite à un carcinome bronchique et d'une autre décédée d'un choc cardiogénique.

Lorsque nous avons évalué l'influence du nombre total de ganglions rétro-péritonéaux prélevés sur les survies sans récurrence et globale, nous n'avons pas observé de relation statistiquement significative (risque relatif de 0,98 ; IC 95 (0,939-1,022)). Par contre, il semblait exister une relation entre ces survies et chaque ganglion rétro-péritonéal supplémentaire envahi ; le risque relatif était alors de 1,078 ; IC 95 (1,015-1,145).

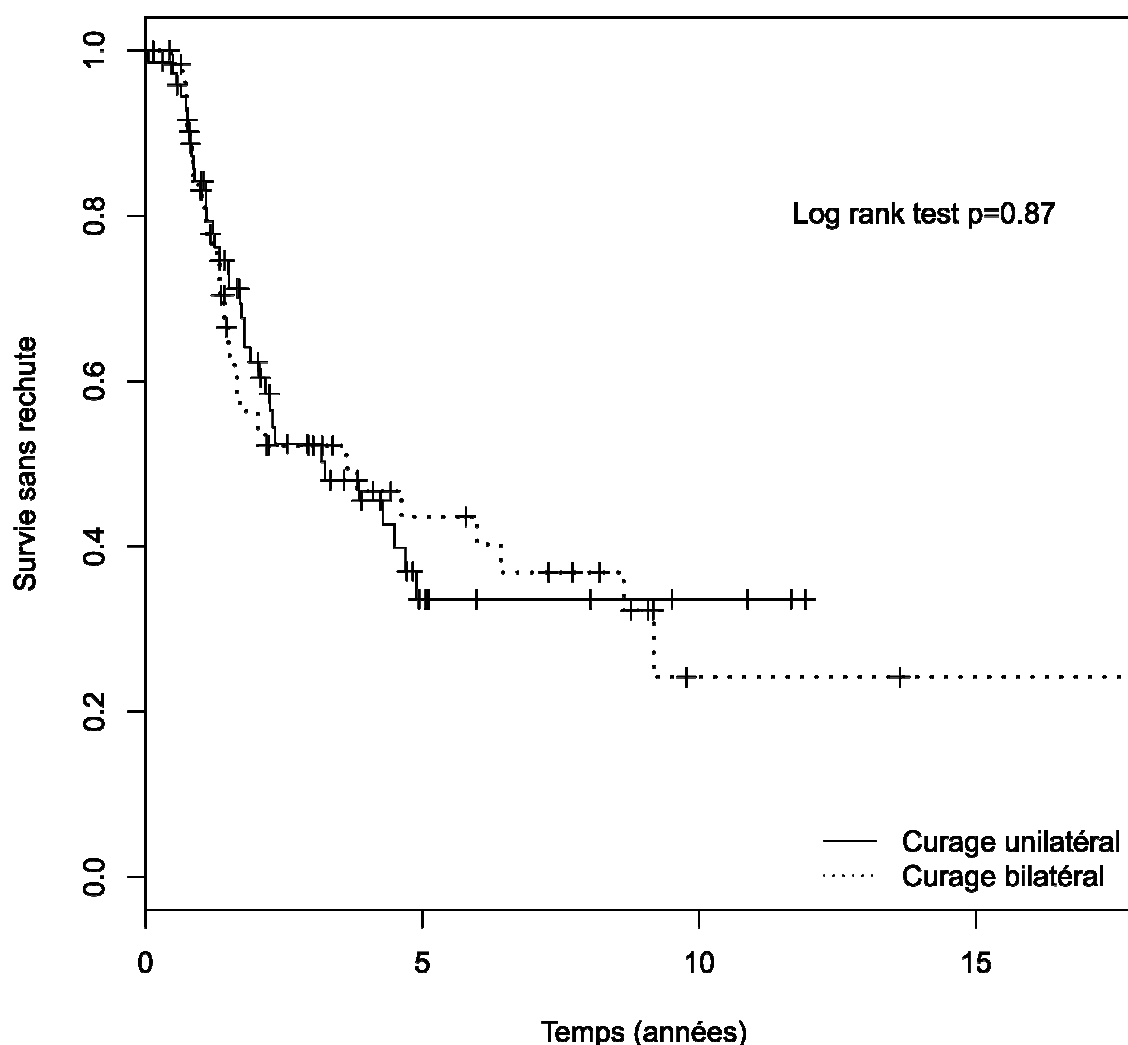


Figure 11. Courbes de survie sans récurrence selon le type de CLA réalisé

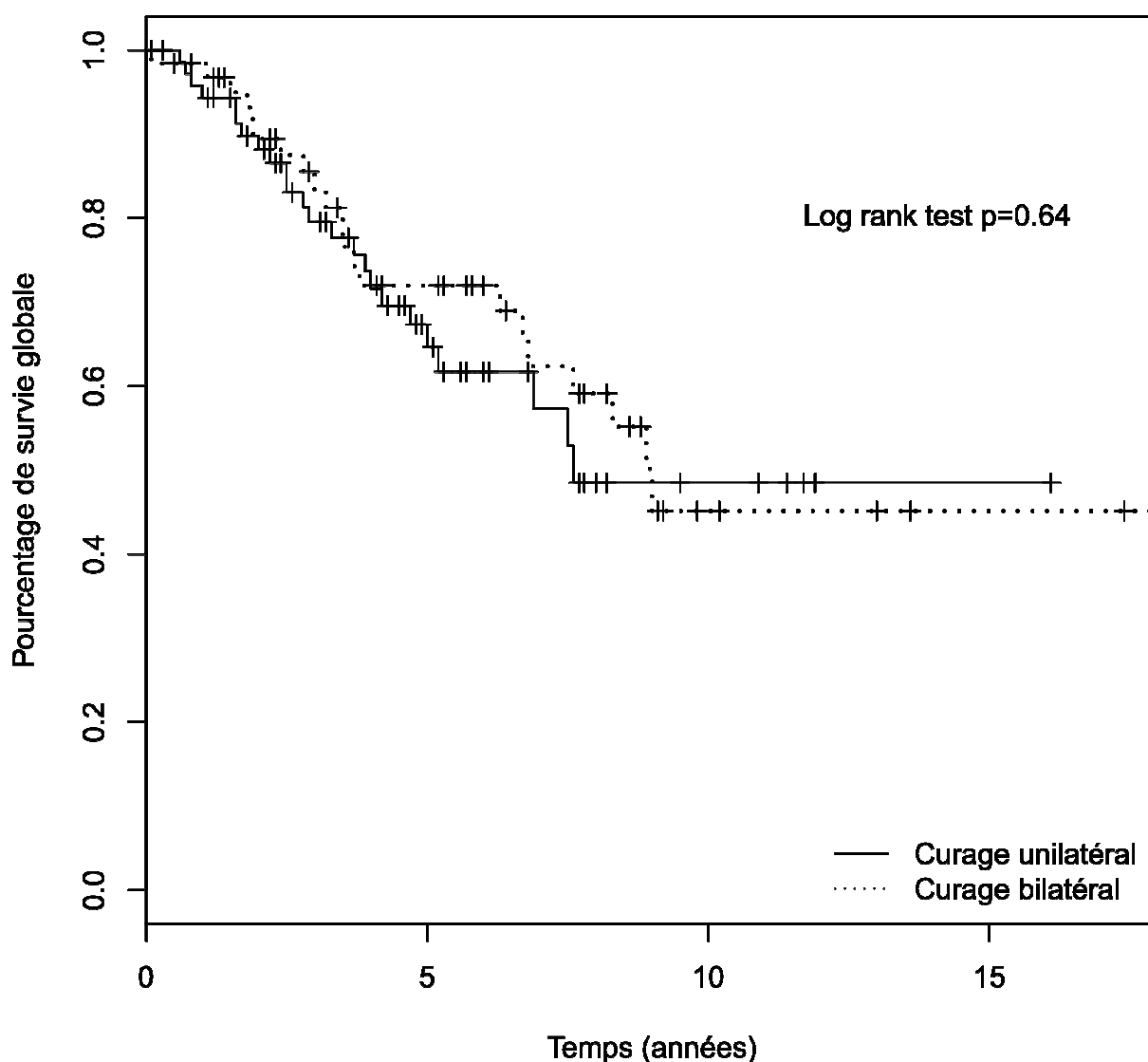


Figure 12. Courbes de survie globale selon le type de CLA réalisé

2.3.3 Comparaison de la survie entre des patientes ayant bénéficié d'un CLA et des patientes sans CLA.

Lorsque les patientes sont appariées sur les critères de l'âge, l'année de la prise en charge, le stade per-opératoire et le type histologique, vingt et un triplets sont retenus: un groupe de 21 patientes ayant bénéficié de la réalisation d'un CLA lors de la prise en charge chirurgicale initiale et un groupe de 42 patientes nantaises qui n'avaient pas bénéficié de CLA initial. La comparaison de la survie de ces 2 groupes de patientes est présentée ci-dessous : figures 13 et 14. Elle montre une amélioration de la survie chez les patientes ayant eu un curage.

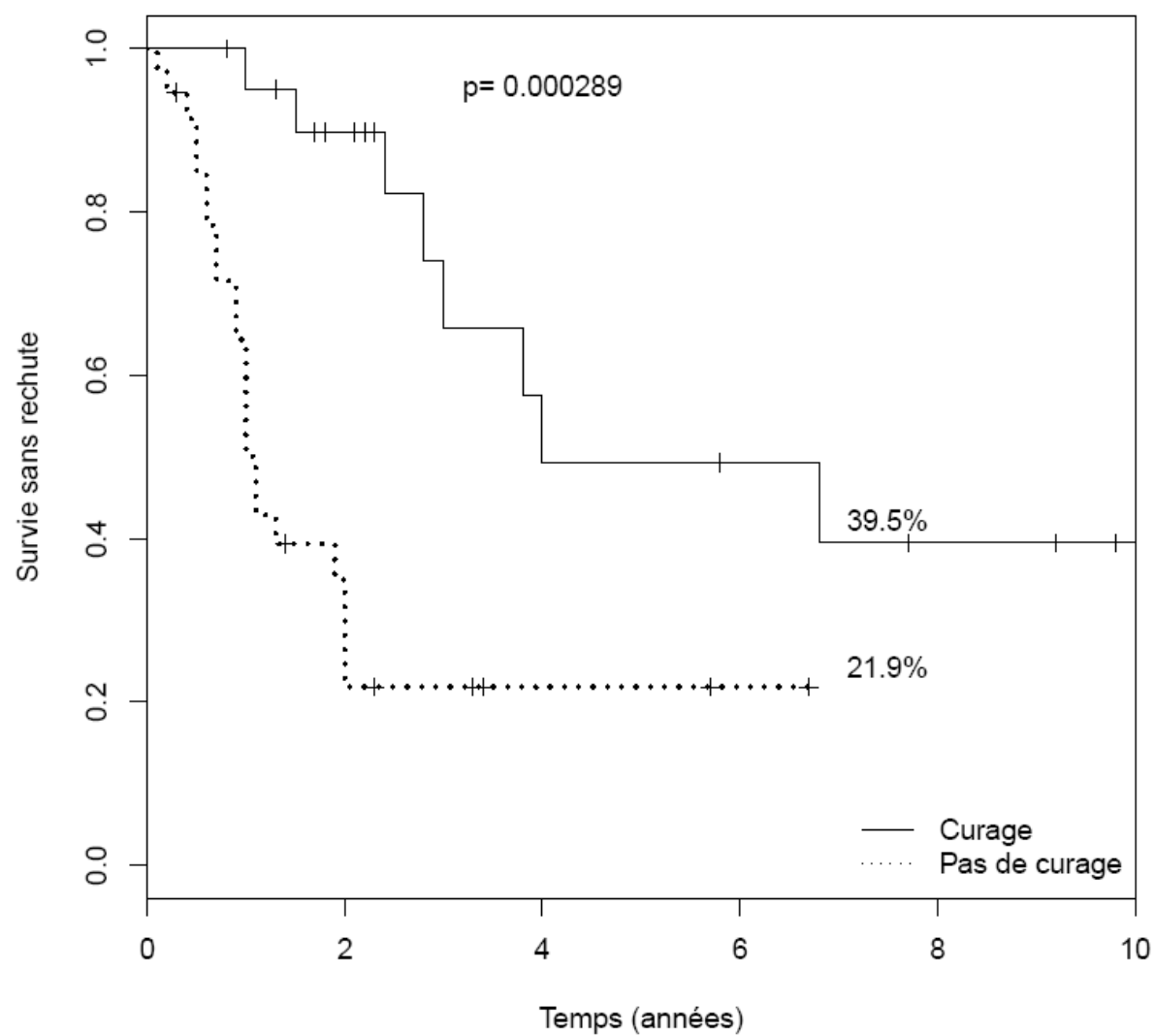


Figure 13. Comparaison des survies sans récidence selon la réalisation ou non d'un CLA

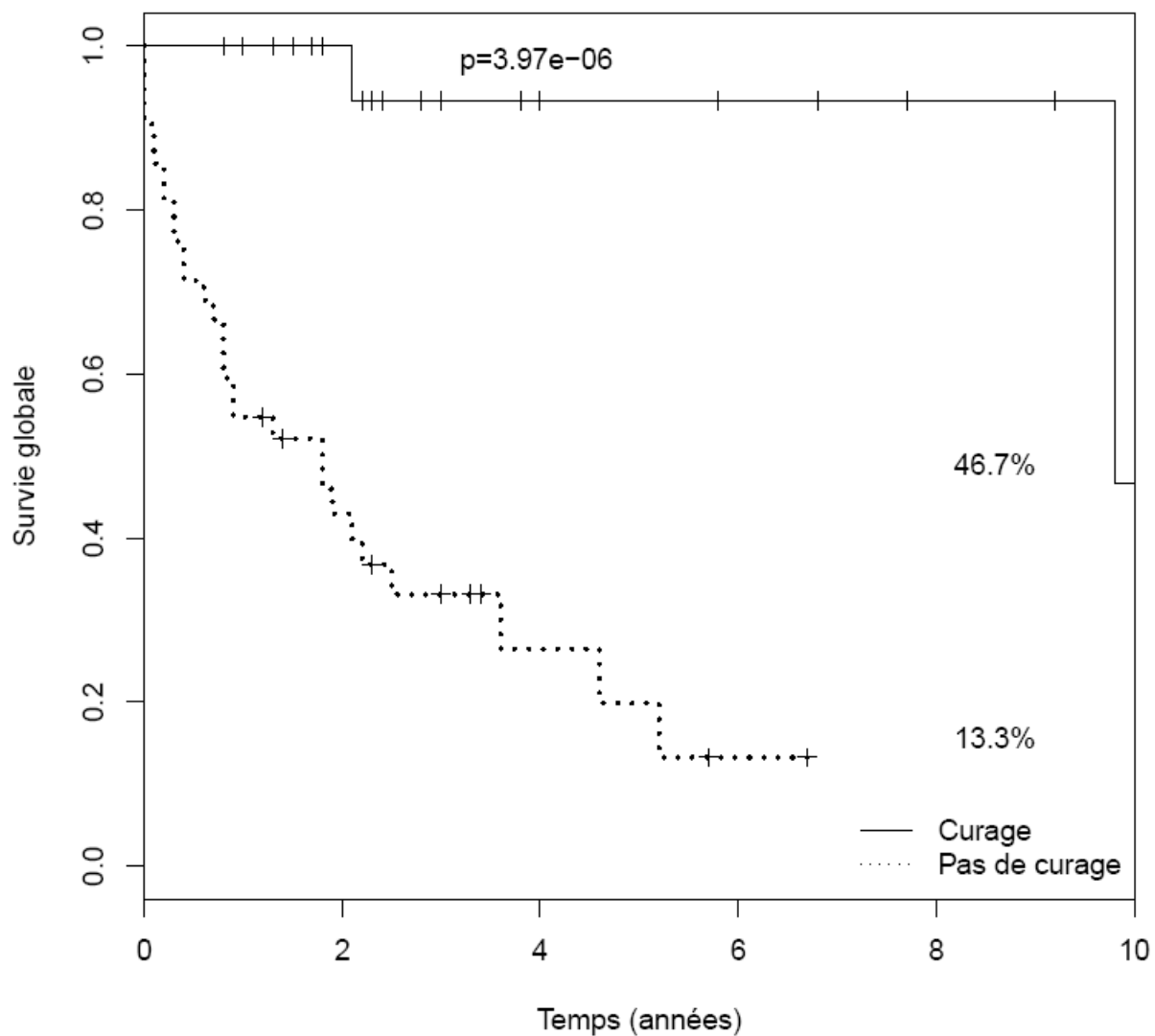


Figure 14. Comparaison des survies globales selon la réalisation ou non d'un CLA

Compte-tenu de la valeur pronostique du résidu tumoral à la fin de l'intervention, un appariement supplémentaire sur ce résidu a été réalisé. Il permet de comparer 25 patientes nancéennes ayant bénéficié d'un CLA à 25 patientes nantaises sans CLA. L'amélioration de la survie des patientes avec CLA est maintenue de manière significative (figures 15 et 16).

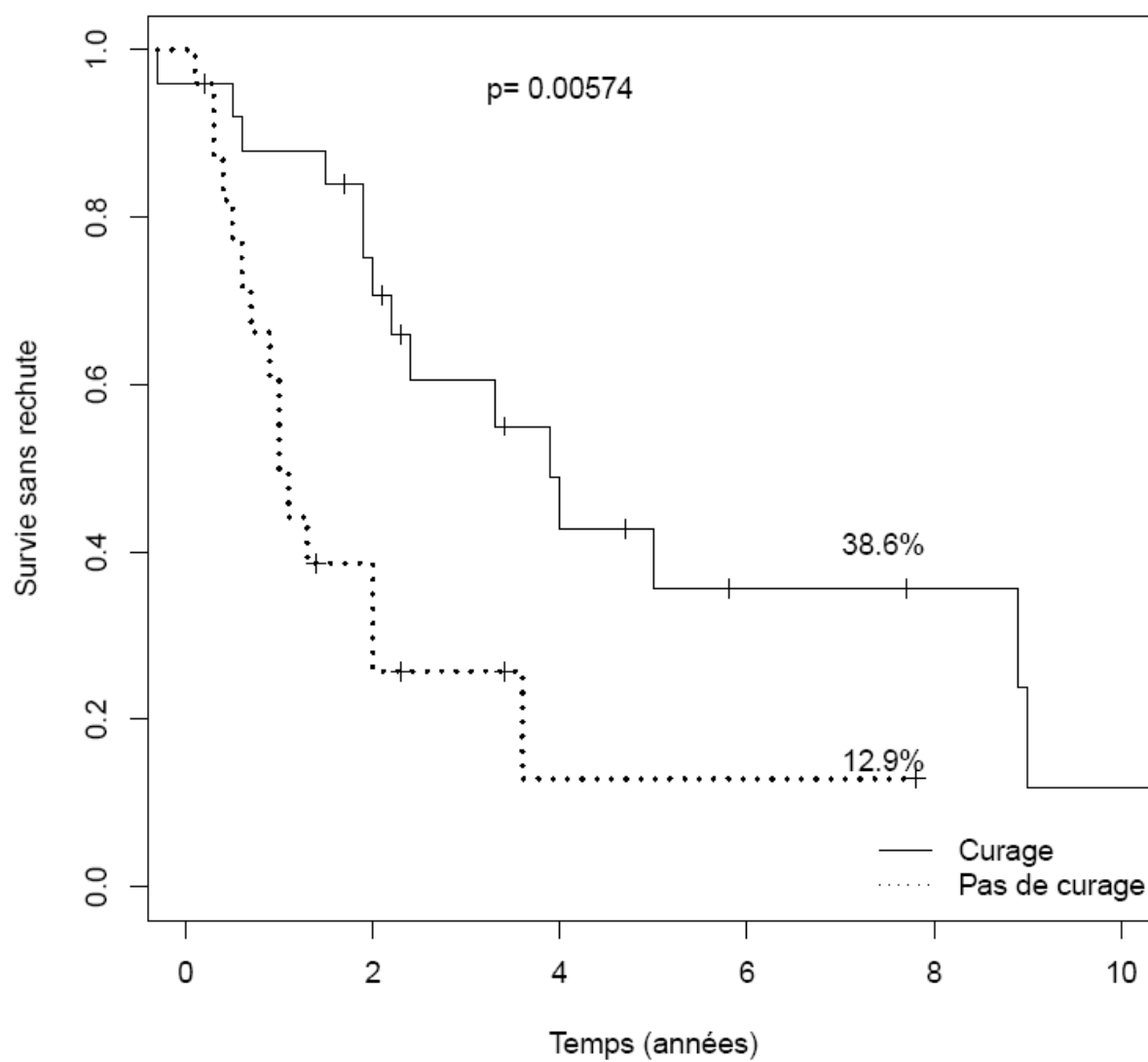


Figure 15. Comparaison des survies sans récurrence selon la présence ou non d'un CLA après appariement des patientes sur le résidu tumoral

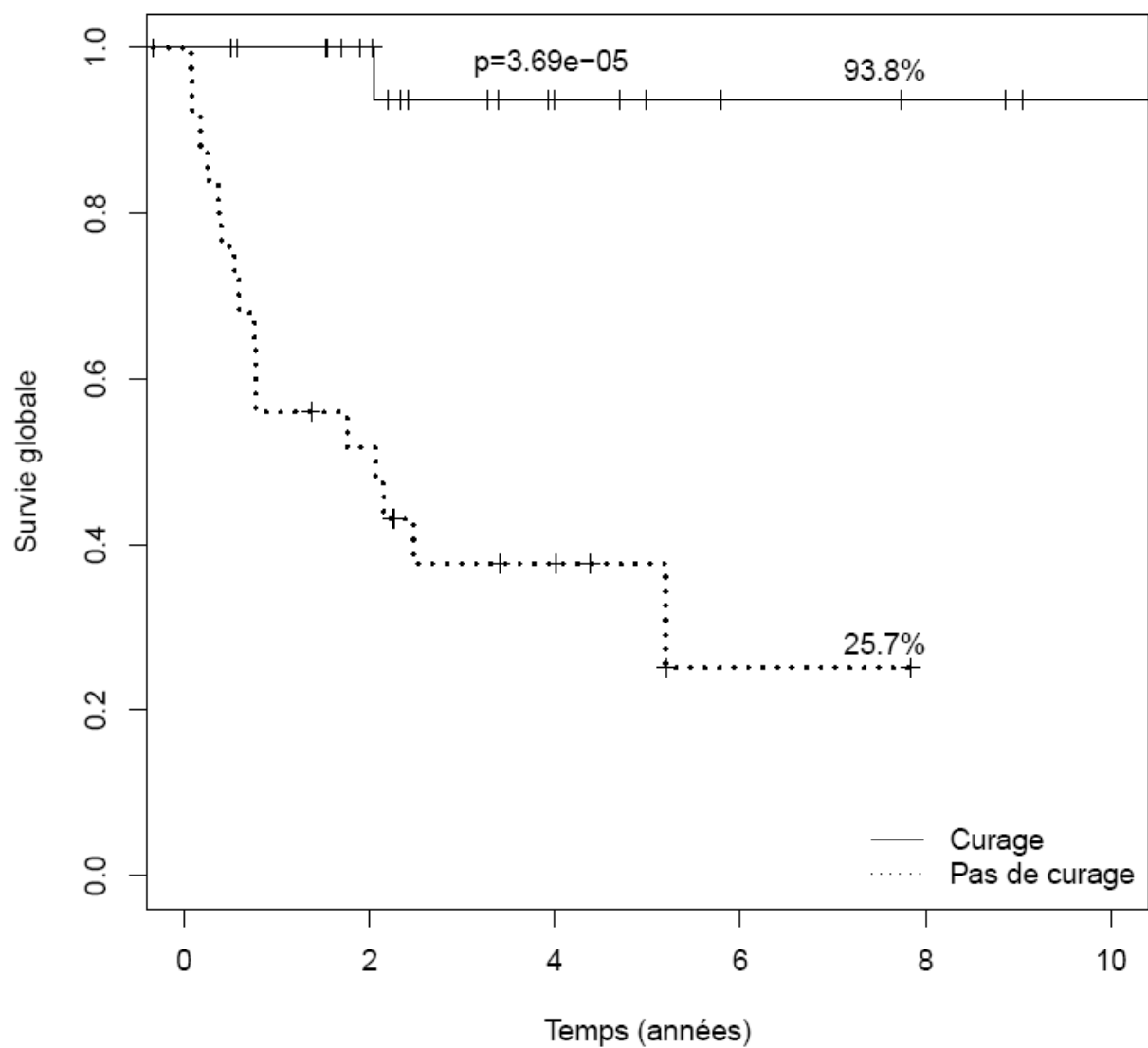


Figure 16. Comparaison des survies globales selon la présence ou non d'un CLA après appariement des patientes sur le résidu tumoral

3 Discussion

La lymphadénectomie rétropéritonéale figure actuellement dans les dernières recommandations formulées, selon les SOR, pour la prise en charge chirurgicale des cancers épithéliaux de l'ovaire. Pourtant, ses indications, modalités de réalisation et intérêts thérapeutiques restent controversés.

3.1 *Qui doit prendre en charge les cancers de l'ovaire ?*

De nombreux auteurs pensent que la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire par une équipe médico-chirurgicale non expérimentée entraîne une perte de chance pour ces patientes en terme de survies globale et sans récurrence [64-67]. Chan et al. [68] montrent dans une étude rétrospective multicentrique que la survie globale à 5 ans, quel que soit le stade initial de la maladie, passe de 38,6 % à 30,5 % ($p < 0,001$) lorsque les patientes sont prises en charge par un chirurgien gynécologue-oncologue par rapport à une équipe non spécialisée [32, 69]. La chirurgie de ces cancers nécessite la réalisation d'un certain nombre de gestes d'exérèse, qui sont à réaliser systématiquement dans un but diagnostique (stadification) et thérapeutique (réduction du volume tumoral). Nous constatons dans notre étude que 15 à 23 % des patientes n'ont pas bénéficié de cette chirurgie standardisée lors de la première intervention chirurgicale (tableau 3), et que 61 % des patientes prises en charge initialement en dehors de notre centre, ont nécessité la réalisation d'une chirurgie de « régularisation ». Nous avons tout de même inclus ces patientes dans notre étude, afin de ne pas trop restreindre nos effectifs, mais exclu celles ayant bénéficié d'un CLA par une équipe non expérimentée (car le nombre de ganglions réséqués était souvent très faible). Compte-tenu des difficultés opératoires liées à la réalisation des CLA, la plupart des études s'intéressant à l'intérêt des lymphadénectomies, évaluent essentiellement le rôle du CLA. En effet, les curages pelviens sont plus volontiers réalisés par des personnes moins expérimentées en chirurgie carcinologique ; ce qui, en soi, est une autre façon d'insister sur l'importance d'une prise en charge par un centre spécialisé.

3.2 *Qui doit bénéficier d'une lymphadénectomie rétropéritonéale ?*

3.2.1 *Caractéristiques démographiques*

Nous constatons que dans la plupart des études décrivant la réalisation d'un CLA, l'âge moyen des patientes est bien inférieur à l'âge moyen (65 ans) où survient le cancer de

l'ovaire; ceci est d'ailleurs le cas dans notre étude où l'âge moyen est de 54,7 ans. Giannici et al. [70] , estiment que l'âge des patientes ne doit pas intervenir comme argument pour récuser l'indication d'une lymphadénectomie, mais que la description de l'état général est plus informative. Dans notre étude, nous constatons que 87 % des patientes ayant bénéficié d'un CLA ont un poids normal, et que seuls 8,8 % des patientes sont obèses (IMC supérieur à 30 kg/m²). L'obésité peut en effet considérablement compliquer l'accès aux tissus rétropéritonéaux, et être un frein à la décision de réaliser le curage. L'état général des patientes peut également s'apprécier selon différents critères : importance de la perte de poids (qui peut être masquée par l'ascite), autonomie et activité actuelle de la patiente... Cette évaluation doit faire partie des critères de décision d'une prise en charge chirurgicale donnée, et doit idéalement décrire la patiente avec des scores validés, permettant ainsi une certaine objectivité et une comparabilité des études. Les principaux scores utilisés sont les scores de performance (indice de Karnofsky, (annexe 6), ou selon l'OMS, (annexe 7)), ou le score ASA (American Society of Anesthesiologists), (annexe 8). Il nous semble important que ces deux derniers scores soient décrits de manière systématique afin de faciliter la comparaison avec les autres études publiées dans la littérature qui tantôt utilisent le score OMS, tantôt le score ASA.

3.2.2 Caractéristiques chirurgicales

3.2.2.1 Volume tumoral initial

En accord avec les données de la littérature, nous notons que trois quarts des patientes sont diagnostiqués à un stade avancé de la maladie (stade IIB et plus).

Nous observons dans notre étude qu'aucune patiente n'a nécessité la réalisation d'une chirurgie « supra-radical » pour réduire le volume tumoral initial. En effet, la réalisation d'une telle chirurgie, de par la morbidité qui lui est associée (risques hémorragique, infectieux, thrombo-embolique...) peut inciter le chirurgien à ne pas entreprendre la réalisation supplémentaire d'un CLA. Nous remarquons d'ailleurs que la plupart des études décrivent le stade tumoral initial, mais peu d'entre elles détaillent l'étendue des gestes d'exérèse réalisés avant d'entreprendre la réalisation d'un CLA. Or, la classification en stade III péritonéal correspond à des étendues variables de la maladie et donc à des pronostics différents. Ainsi, une chirurgie supra-radical est en soi le reflet d'une maladie particulièrement étendue et de moins bon pronostic.

Dans la description de l'extension tumorale initiale, il est recommandé de distinguer systématiquement les stades IIIC caractérisés par une atteinte ganglionnaire isolée (« IIIC ganglionnaire »), des stades III comportant une atteinte péritonéale (IIIA, IIIB et « IIIC péritonéal »). Leur pronostic n'est pas le même [71] et le bénéfice du curage ganglionnaire est plus important en cas d'atteinte ganglionnaire isolée. Ainsi, Onda et al [72] ont comparé en 1998 les survies globales à 5 ans, de patientes ayant bénéficié d'un curage pelvien et lombo-aortique : elles ne sont pas différentes entre les patientes des stades « IIIC ganglionnaire » et celles des stades I ou II, (84 % et 96 % respectivement, $p=0,107$) ; par contre il existe une différence entre le stade « IIIC ganglionnaire » et le stade « IIIC péritonéal », (84 % versus 26%, $p=0,042$). Cette distinction entre les deux types de stades IIIC est importante pour mieux apprécier l'effet d'un traitement médicamenteux et/ou chirurgical ; malheureusement elle n'est pas systématiquement faite dans la littérature et représente donc un biais dans l'évaluation de l'effet thérapeutique des lymphadénectomies rétropéritonéales [73, 74].

3.2.2.2 Résidu tumoral à la fin de l'intervention

Le pronostic du cancer épithélial de l'ovaire est bien plus lié à l'importance de la maladie péritonéale qu'à l'envahissement ganglionnaire. C'est pourquoi, le premier objectif à atteindre est celui de l'obtention d'un résidu tumoral macroscopique nul ; la lymphadénectomie rétropéritonéale viendra compléter cette cytoréduction tumorale maximale [75-77]. Nous pouvons ainsi remettre en question l'intérêt des curages réalisés chez 21 % de nos patientes dont le résidu tumoral n'était pas nul.

3.2.2.3 Facteurs prédictifs de l'envahissement ganglionnaire rétropéritonéal

La lymphophilie des tumeurs dépend du type histologique. Ainsi l'envahissement ganglionnaire sera plus fréquent dans les tumeurs séreuses et indifférenciées, puis par ordre de fréquences décroissantes nous retrouvons : les tumeurs à cellules claires, les tumeurs endométrioïdes et les tumeurs mucineuses. Le faible degré de différenciation cellulaire est également un facteur prédictif de l'envahissement ganglionnaire, surtout dans les stades précoces [78]. Le tableau 19 détaille la fréquence de l'envahissement ganglionnaire en fonction du stade d'extension tumorale et du degré de différenciation cellulaire et montre que même dans les stades I et les grades 1, l'envahissement ganglionnaire n'est pas négligeable [79-83]. Mais ces différentes caractéristiques ne peuvent être connues avec précision pendant l'intervention chirurgicale, malgré la réalisation d'une analyse anatomopathologique

extemporanée et ne peuvent donc être un critère de décision pour la réalisation des lymphadénectomies rétropéritonéales [84].

Stade tumoral	Fréquence de l'envahissement ganglionnaire
I	1,6 – 24,3 %
II	22,2 – 50 %
III	32,7 – 73,7 %
IV	51,6 – 75 %
Grade histologique	Fréquence de l'envahissement ganglionnaire
1	19 %
2	31 %
3	53 %

Tableau 19. Fréquence de l'envahissement ganglionnaire selon le stade tumoral [82] et le grade histologique [80]

3.3 Quel type de lymphadénectomie rétropéritonéale doit-on réaliser ?

La description des différents types de lymphadénectomie rétropéritonéale réalisés dans notre établissement fait d'emblée ressortir une grande disparité dans les pratiques chirurgicales. Ainsi, lorsque nous nous intéressons au curage pelvien nous constatons que celui-ci n'était pas réalisé chez 16,1 % des patientes, qu'il était unilatéral chez 23 % et bilatéral chez 61,1 % d'entre elles. De même, pour le CLA, nous observons qu'il était complet (« bilatéral ») dans 46,3 % des cas et incomplet (« unilatéral ») dans les autres cas. Ces différentes attitudes chirurgicales s'expliquent parfois par les « tendances » et recommandations du moment, tant à l'échelon international, national, régional ou d'un centre donné (annexes 9 à 11), et donc des convictions du chirurgien. Ainsi, c'est à partir du début des années 90 que certains auteurs évoquent la possibilité d'améliorer le pronostic de ces patientes par la réalisation d'une lymphadénectomie, notamment lombo-aortique. D'autres fois, la limitation du curage ganglionnaire peut être justifiée par des difficultés opératoires rendant la réalisation supplémentaire d'un curage exhaustif dangereuse pour la patiente.

Il est actuellement admis que le curage ganglionnaire ne doit pas se limiter à l'exérèse des ganglions cliniquement suspects (« échantillonnage ganglionnaire »), car ni la taille, ni la consistance des ganglions ne permettent de prédire leur envahissement. En 2003, Tangjitgamol et al. [85] ont montré, à partir de la relecture des lames histologiques de 104 cancers de l'ovaire, qu'il existe bien une différence de taille entre les ganglions sains et

envahis (6 mm et 10 mm de grand axe respectivement, $p < 0,0001$), mais aussi que 55,4 % des ganglions envahis ont un grand axe inférieur ou égal à 1 cm, et que 95 % sont inférieurs ou égaux à 2 cm. Ces observations ont été confirmées en 2007 par Harter et al. [86]: la palpation des ganglions dans le but de prédire leur envahissement a une sensibilité de 70%, une spécificité de 74 %, des valeurs prédictives positive et négative de 75 % et 68 % respectivement. En outre, plus le nombre de ganglions réséqués est important et plus la probabilité de mettre en évidence des ganglions envahis est grande (intérêt pour le diagnostic), ce que nous montrons également dans notre étude. Par contre, les auteurs ne dégagent pas de valeur pronostique de l'envahissement ganglionnaire, puisqu'ils n'observent pas de modification des survies sans récurrence et globale en fonction du nombre de ganglions envahis) [87, 88].

L'importance d'un curage ganglionnaire étendu est illustrée par l'étude d'Aletti et al. publiée en 2006 [89]. Dans cette étude, les auteurs observent que chez des patientes dont la cytoréduction tumorale est « optimale », la survie globale à 5 ans est d'autant plus faible que le curage ganglionnaire est limité, passant ainsi de 50 % dans le cas d'une lymphadénectomie étendue, à 33 % dans le cas d'un « échantillonnage ganglionnaire » et à 29 % en l'absence de lymphadénectomie réalisée ($p = 0,01$). Ceci reste valable en cas d'envahissement ganglionnaire. Des résultats similaires sont publiés par Chan et al. [90] dans une étude portant sur 4 260 patientes de stades III et IV (leurs résultats sont illustrés dans le tableau 20) ou en 2010 par Rouzier et al [91].

Nombre de ganglions réséqués	Proportion de patientes en vie à 5 ans
0	26,1 %
1	35,2 %
2 – 5	42,6 %
6 – 10	48,4 %
11 – 20	47,5 %
> 20	47,8 %

Tableau 20. Survie globale à 5 ans en fonction du nombre de ganglions rétropéritonéaux réséqués, d'après Chan et al. [90]

D'autres auteurs [92, 93] ont tenté d'utiliser des facteurs plus objectifs pour prédire l'envahissement ganglionnaire : taux plasmatiques du CA125, volume initial de l'ascite [94], envahissement de l'appendice [95], atteinte épiploïque [96], expression de marqueurs immuno-histochimiques [97]... mais aucun n'a montré un intérêt significatif.

Il n'existe aucune chronologie dans l'envahissement ganglionnaire dans les cancers de l'ovaire, expliquant que les ganglions lombo-aortiques puissent être envahis sans envahissement de leurs homologues pelviens. De même, l'atteinte controlatérale à la tumeur primitive peut être observée isolément et précocement [98, 99]. Ces constatations rendent illusoire l'utilisation d'une technique de dissection de ganglions dits « sentinelles », et impose donc l'exploration systématique de tous les territoires ganglionnaires rétropéritonéaux [100-102], y compris les ganglions supra-rénaux, du hile hépatique et situés autour du tronc cœliaque. La palpation de ganglions suspects dans les territoires ganglionnaires autres que les territoires lombo-aortiques et iliaques, nécessiterait, idéalement, l'exérèse de tout le groupe ganglionnaire concerné pour atteindre l'objectif d'une cytoréduction tumorale optimale [103]. Enfin, la réalisation d'une chimiothérapie première ne permet pas de traiter l'envahissement ganglionnaire et ne doit donc pas dispenser de la réalisation d'une lymphadénectomie rétropéritonéale. En effet, selon les auteurs, nous notons 26 à 77 % d'envahissement ganglionnaire malgré la réalisation de cette chimiothérapie, d'où la notion de « sanctuaire pharmacologique ».

3.4 Importance d'une standardisation des lymphadénectomies

De plus en plus d'auteurs tentent de fixer un nombre minimal de ganglions à prélever comme gage de la qualité du curage réalisé. Ainsi, un curage pelvien complet (iliaque externe et primitif) correctement réalisé devrait permettre l'exérèse de 25 ganglions et un CLA, l'exérèse de 15 ganglions (valeurs moyennes). Il serait toutefois nécessaire, avant de déterminer de tels seuils, de codifier ces actes chirurgicaux. En effet, selon les chirurgiens, le CLA peut-être supra-mésentérique (limite inférieure représentée par l'AMI) ou infra-mésentérique (limite inférieure représentée par la bifurcation aortique), voire inclure sans distinction les ganglions iliaques communs.

Nous notons que le nombre de ganglions pelviens réséqués dans notre étude est bien en deçà des recommandations actuelles. A nouveau, nous relevons dans la littérature, que ce geste peut être différemment réalisé selon les équipes. En effet, l'adjectif « pelvien » est ambigu puisqu'il devrait désigner l'ablation de tous les ganglions du pelvis jusqu'au détroit supérieur

(figure 17) [104]. En réalité, le curage pelvien correspond le plus souvent à l'exérèse des ganglions situés entre l'anneau fémoral et la bifurcation hypogastrique et appelés « ganglions ilio-obturateurs », mais certains chirurgiens vont étendre ce curage jusqu'à la bifurcation aortique et donc inclure les ganglions iliaques communs. La figure 18 [105] illustre bien la continuité entre ces différentes aires ganglionnaires et la difficulté de définir des limites strictes à respecter. Le tableau 21 [106], décrit le nombre de ganglions par site anatomique et donc l'importance de s'accorder sur des limites anatomiques consensuelles avant de juger la qualité du geste par le nombre de ganglions réséqués.

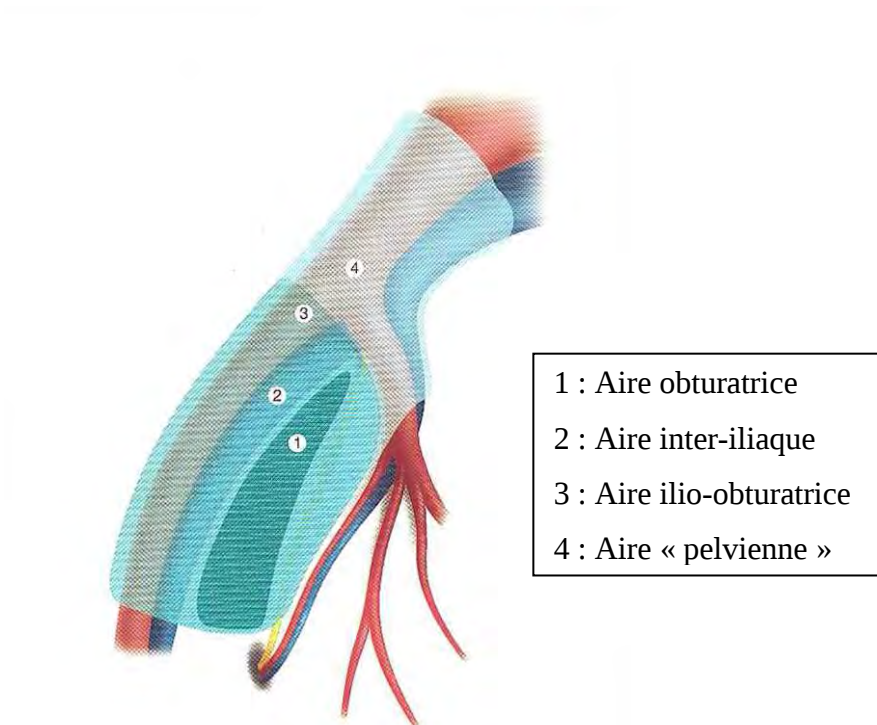


Figure 17. Schématisation des différentes dénominations pour les lymphadénectomies « pelviennes » [104]

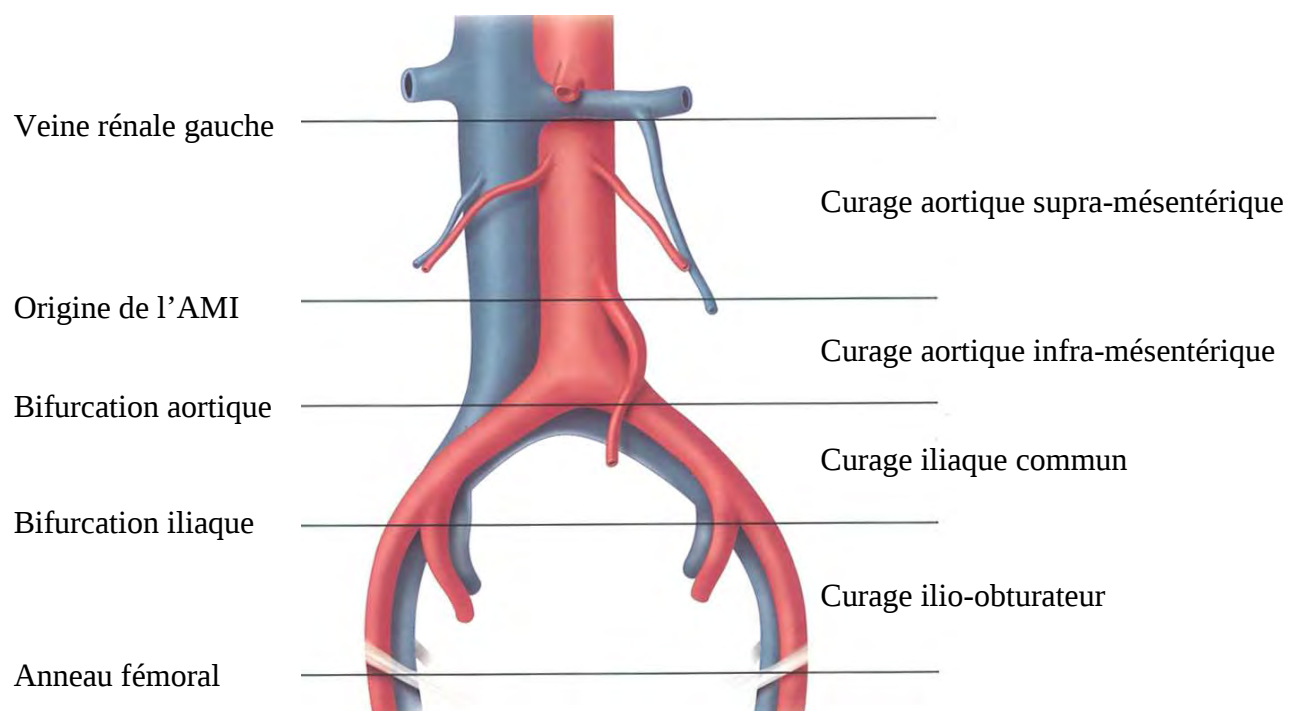


Figure 18. Limites des différentes lymphadénectomies « pelviennes » et lombo-aortiques [105]

Aires ganglionnaires	Nombre médian de gg réséqués	Minimum-maximum
CLA		
Latéro-cave	4	2 – 8
Pré-cave	4	3 – 10
Rétro-cave	4	2 – 4
Inter-aortico-cave	9	6 – 14
Pré-aortique	4	2 – 8
Latéro-aortique	3	2 – 5
CP		
Iliaque commun	7	5 – 10
Iliaque externe	10	6 – 12
Iliaque interne	7	4 – 9
Obturateur	15	10 – 25
Présacré	3	2 – 5

CLA : curage lombo-aortique

CP : curage pelvien

Tableau 21. Nombre de ganglions prélevés par site anatomique [106]

La standardisation de ces curages ganglionnaires permettrait également de faciliter les comparaisons entre les études.[107] Par ailleurs, il ne faudrait pas oublier que la capacité à détecter les ganglions, dépend aussi de l'expérience de l'anatomo-pathologiste dans la pathologie carcinologique, ce qui est à nouveau un argument pour une prise en charge par des intervenants spécialisés et expérimentés.

L'homogénéisation et l'exhaustivité des curages ganglionnaires rétropéritonéaux dans la prise en charge de ces tumeurs ovariennes permettrait à terme de réévaluer l'intérêt des curages étendus, voire de les remettre en question dans certaines indications. Ceci est par exemple le cas actuellement pour le cancer du testicule (tumeurs germinales non séminomateuses), où un recul suffisant sur des curages étendus permet de remettre en question, à la lumière des données anatomopathologiques, leur intérêt dans les stades précoces et chez des patients sélectionnés [108, 109].

3.5 Morbidités liées aux lymphadénectomies rétropéritonéales

Un des principaux arguments retrouvés dans la littérature pour ne pas réaliser ces lymphadénectomies, et surtout le CLA, est la morbidité découlant de ces exérèses [110, 111]. Pourtant, compte-tenu des actes chirurgicaux associés pour obtenir une cytoréduction tumorale optimale, il est difficile d'imputer la seule responsabilité du CLA.

3.5.1 Complications immédiates

Le CLA entraîne un allongement de la durée opératoire de 90 minutes environ, augmente les pertes sanguines de 350 millilitres sans entraîner une augmentation des transfusions sanguines nécessaires et allonge la durée totale de l'hospitalisation d'une journée [112]. Toutes les complications immédiates ont tendance à diminuer au fur et à mesure que l'expérience du chirurgien augmente.

Dans notre étude, ces paramètres ont été évalués chez des patientes ayant bénéficié de la réalisation du CLA en même temps que de la colpo-hystérectomie totale afin de faciliter les comparaisons entre les patientes. Par contre, bien que la résection digestive augmente ces morbidités per-opératoires, nous avons inclus les patientes concernées afin de ne pas limiter nos effectifs ; ceci n'a pas gêné les comparaisons entre CLA unilatéral et bilatéral, car les résections digestives se répartissaient dans chacun des groupes sans différence statistiquement significative. Compte-tenu des différentes modalités de réalisation des curages, nous nous sommes intéressés à la durée opératoire globale et non pas à la durée du curage, qui par ailleurs n'est pas toujours facile à déterminer de manière rétrospective. Lorsque l'on s'intéresse aux transfusions sanguines induites par la réalisation des lymphadénectomies, il est important de prendre en compte les transfusions réalisées pendant, mais aussi, après l'intervention, ce qui n'est pas toujours le cas dans les études publiées à ce sujet. Cela pourrait expliquer que nos CLA aient entraîné une augmentation des transfusions sanguines.

3.5.2 Complications différées

D'une manière globale, les complications liées aux curages ganglionnaires rétropéritonéaux dans les cancers de l'ovaire ne sont pas très détaillées dans la littérature et difficilement comparables d'une étude à une autre, d'autant plus que les gestes d'exérèse associés ne sont pas toujours décrits.

3.5.2.1 Lymphorrhée

Une lymphorrhée est observée chez 24 % des patientes de l'étude. Celle-ci a été traitée par le maintien du système de drainage .Il est intéressant de noter que certains auteurs accusent le maintien d'un tel système de drainage de favoriser l'entretien de la lymphorrhée.

3.5.2.2 Lymphocèle

La survenue des lymphocèles peut être réduite par la non-fermeture de l'espace rétro-péritonéal, ce qui permet le drainage et la réabsorption de la lymphe par le péritoine [113, 114].

3.5.2.3 Lymphœdème

L'observation de lymphœdèmes secondaires à ces lymphadénectomies nécessite d'une part une définition clinique standardisée et reproductible [115] et d'autre part le suivi des patientes dans le temps. Dans notre étude, nous observons que près de 8 % des patientes, non perdues de vue, développent un lymphœdème. Dans une étude rétrospective publiée par Ryan et al. [116], les auteurs notent que 84 % des lymphœdèmes surviennent au cours des 12 premiers mois suivant l'intervention chirurgicale et détaillent la prévalence de cette complication en fonction du site tumoral initial (tableau 22) et du type de curage ganglionnaire réalisé (tableau 23). Il en ressort que le risque est maximal pour les curages inguinaux, et qu'il est majoré par une irradiation secondaire des aires ganglionnaires.

Tumeur primitive	N patientes	Prévalence du lymphœdème
Ovaire	141	7,1 %
Utérus (col)	120	17,5 %
Utérus (corps)	141	17,7 %
Vulve	68	47,1 %
Autres	17	5,9 %
Total	487	18,3 %

Tableau 22. Prévalence du lymphœdème selon le type de cancer gynécologique [116]

Type de curage ganglionnaire	N patientes	Prévalence du lymphœdème
Inguinal	45	62,2 %
Pelvien seul	233	20,2 %
Lombo-aortique seul	3	Non calculable
Pelvien et lombo-aortique	50	18 %

Tableau 23. Prévalence du lymphœdème selon le type de curage ganglionnaire réalisé [116]

3.5.2.4 Ascite chyleuse

Nous n'avons observé aucune ascite chyleuse dans notre étude. En 2004, Boran et al. [117] ont publié un article à propos d'un cas d'ascite chyleuse survenu suite à une fistule lymphatico-péritonéale. Les auteurs avaient alors recensé dans la littérature seulement 2 cas d'ascite chyleuse secondaire à un CLA sans radiothérapie complémentaire. Ils décrivaient à cette occasion les différentes thérapeutiques possibles : ponctions itératives à visée évacuatrice, régime à base de triglycérides à chaîne moyenne, nutrition parentérale, somatostatine, dérivation péritonéo-veineuse et fermeture d'une fistule lymphatico-péritonéale.

Il est donc globalement difficile d'évaluer la fréquence et la sévérité des complications liées aux lymphadénectomies rétropéritonéales. Le tableau 24 résume l'ensemble des complications décrites récemment dans la littérature et recensées par Warwick et al. [112] pour les lymphadénectomies réalisées par cœlioscopie.

Type de complication	Fréquence
Vasculaire	2,59 %
Hématome	0,28 %
Thrombose veineuse profonde	0,46 %
Embolie pulmonaire	0,18 %
Plaies digestives	1,01 %
Plaies urétérales	0,37 %
Lymphœdème	0,18 %
Lymphocèle	0,37 %
Lésion nerveuse	0,37 %
Hémorragie	0,09 %
Fistule recto-vaginale	0,09 %
Infection	0,37 %
Transfusion sanguine	35,5 %

Rem : toutes les complications ont été évaluées sur 1 083 lymphadénectomies réalisées par cœlioscopie, sauf pour la transfusion sanguine qui a été décrite dans une population de 138 patientes.

Tableau 24. Revue de la littérature sur les complications des lymphadénectomies réalisées dans les stades précoces, par cœlioscopie [112]

3.6 La lymphadénectomie rétropéritonéale a-t-elle un intérêt thérapeutique ?

3.6.1 Dans les stades précoces

L'étude randomisée de Maggioni et al. [48], publiée en 2006, montrait une tendance à l'augmentation des survies sans récurrence et globale sans atteindre une valeur statistiquement significative. En 2007, l'étude rétrospective de Chan et al. [118] évaluait la place de la lymphadénectomie dans le stade I, sur 2 862 patientes. Les auteurs montraient une amélioration de la survie globale à 5 ans chez les patientes ayant bénéficié d'une lymphadénectomie (92,6 % versus 87 %, $p < 0,001$, dans le groupe lymphadénectomie versus absence de lymphadénectomie). Cette amélioration était d'autant plus importante que le nombre de ganglions réséqués était élevé. Le rôle thérapeutique du curage ganglionnaire est difficile à affirmer car, dans ces stades précoces, l'amélioration des survies pourrait n'être liée

qu'à une meilleure stadification et donc une adaptation de la thérapeutique adjuvante [119-121].

3.6.2 Dans les stades avancés

Bien que Panici et al. aient publié en 2005 une étude randomisée montrant une augmentation de 7 mois de la survie sans récurrence dans les stades avancés, l'effet du curage ganglionnaire sur la survie globale n'a pu être démontré. D'autres études ont tenté de démontrer un intérêt thérapeutique, mais les biais sont nombreux et ne permettent pas de rattacher l'amélioration de la survie au seul curage ganglionnaire [122, 123].

En 1999, Allen et al. [124] montraient dans une étude rétrospective incluant 130 patientes de stade III, que le simple fait de réaliser une lymphadénectomie rétropéritonéale améliorait la survie globale à 5 ans, quel que soit le statut ganglionnaire, (38 % versus 22 % ($p < 0,05$)). Malheureusement, les auteurs ne détaillaient pas le résidu tumoral persistant à la fin de l'intervention, ce qui ne permet pas d'apprécier correctement le rôle propre du curage ganglionnaire. En 2002, dans une étude similaire publiée par Saygili et al. [125], les auteurs ne montraient pas d'amélioration de la survie lorsque la lymphadénectomie n'était pas associée à une chirurgie de cytoréduction tumorale permettant d'obtenir un résidu inférieur à un centimètre voire nul [126].

Isonishi et al. [127] ont montré une amélioration des survies sans récurrence (42,8 % versus 14,3%) et globale (51,2 % versus 28,8%) à 2 ans, uniquement chez les patientes présentant une tumeur chimio-résistante de stades IIIC et IV. Les tumeurs réputées les plus résistantes sont toutes les tumeurs épithéliales malignes non séreuses ; mais l'absence de certitude sur le type histologique pendant l'intervention chirurgicale ne permet de toute façon pas de limiter le curage ganglionnaire à des sous-types histologiques.

3.6.3 Tous stades confondus

La comparaison que nous avons réalisée entre un groupe de patientes ayant bénéficié d'un CLA et un groupe sans, montre une amélioration des survies sans récurrence et globale en cas de réalisation du CLA. Cette constatation est intéressante, bien que nous puissions reprocher à notre méthodologie d'induire des biais. En effet, nous n'avons apparié ces patientes que pour un certain nombre de paramètres pouvant influencer la survie, d'une part parce que tous les autres paramètres évalués dans notre établissement n'étaient pas renseignés pour les patientes de Nantes, et d'autre part parce que la sélection d'un trop grand nombre de critères d'appariement aurait réduit de manière encore plus importante nos effectifs.

3.6.4 Intérêt des ganglions pour une immunothérapie

Certains auteurs suggèrent le maintien des ganglions, car ces derniers pourraient jouer un rôle dans la défense immunitaire induite et dirigée contre les cellules tumorales (immunothérapie) ; mais les études à ce sujet ne sont pas concluantes [128].

3.7 Impact des lymphadénectomies sur les récurrences

Peu d'études s'intéressent au risque de récurrence ganglionnaire, selon la réalisation ou pas d'une lymphadénectomie rétropéritonéale [129, 130], sans doute parce que le pronostic vital est plus lié à l'évolution tumorale au niveau péritonéal et viscéral qu'à l'évolution ganglionnaire. L'influence exacte de la récurrence ganglionnaire sur la survie globale n'est pas évaluée : on peut toutefois imaginer qu'un ganglion envahi puisse constituer un point de départ, après l'effraction de la capsule ganglionnaire, à une dissémination péritonéale, hématologique et lymphatique, et ainsi avoir un pronostic équivalent à celui d'une récurrence péritonéale. L'envahissement ganglionnaire surviendrait dans 12 à 37 % des récurrences. Dans notre étude, nous observons 21 % de récurrence lombo-aortique malgré la réalisation d'un CLA lors de la prise en charge chirurgicale initiale. Une récurrence locale aussi fréquente pourrait être liée soit à l'exérèse d'un nombre insuffisant de ganglions, soit à l'envahissement de ganglions non classiquement réséqués lors des CLA (groupe rétro-vasculaire par exemple). Il serait intéressant d'évaluer et de comparer ces chiffres avec le taux de rechute ganglionnaire lombo-aortique dans une population n'ayant pas bénéficié de CLA, pour parvenir à montrer une réduction du risque de récurrence lombo-aortique grâce à la réalisation du CLA. Nous l'avons montré à propos de la réalisation du curage pelvien (32% de récurrence ganglionnaire iliaque sans CP versus 15% avec CP, $p = 0,03$)

La récurrence ganglionnaire n'est pas un diagnostic aisé, et les examens d'imagerie habituellement utilisés (TDM, IRM, TEP-scanner) sont remis en question par certains auteurs [131]. En effet, l'exploration chirurgicale des aires ganglionnaires entraîne des remaniements tissulaires pouvant modifier l'interprétation des clichés réalisés. Ainsi, une récurrence ganglionnaire pourrait être diagnostiquée plus tardivement, et entraîner une amélioration artificielle de la survie sans récurrence liée à la lymphadénectomie [132].

Lorsqu'elle est isolée, la récurrence ganglionnaire est de meilleur pronostic que les récurrences viscérales ou péritonéales [133]. Il n'existe actuellement pas de consensus quant aux modalités de la prise en charge de ces récurrences ganglionnaires isolées. La radiothérapie ne semblerait efficace que sur des métastases ganglionnaires de faible volume, et l'exérèse

ganglionnaire chirurgicale reste préférable lorsqu'elles sont volumineuses. Lorsqu'une exérèse chirurgicale est envisagée, elle ne devrait pas se limiter aux ganglions suspects, mais devrait tenter de réaliser l'exérèse de l'ensemble des ganglions rétro-péritonéaux résiduels, lorsque ceci est techniquement possible.

3.8 Evaluation des pratiques dans notre établissement

Nous observons dans notre établissement deux types de curage lombo-aortique : le CLA «bilatéral» réalise l'exérèse des groupes ganglionnaires latéro-cave, inter-aortico-cave et latéro-aortique, et le CLA «unilatéral» qui correspond à une exérèse ganglionnaire moins étendue. Lorsque nous évaluons les critères ayant pu influencer le chirurgien dans le choix de l'un ou l'autre type de CLA, nous ne mettons pas de différence entre ces deux groupes en ce qui concerne :

- les caractéristiques démographiques (état général, âge, IMC) ;
- les caractéristiques chirurgicales (stadification per-opératoire, résidu tumoral, difficultés opératoires rencontrées) ; ce qui est d'ailleurs également le cas lors de la description des types de CP réalisés en fonction de l'extension tumorale évaluée cliniquement ;
- la morbidité.

Ceci nous laisse penser que les convictions personnelles du chirurgien quant à l'intérêt des curages ganglionnaires d'une manière générale, et de manière spécifique chez la patiente opérée, ont dû guider les gestes réalisés.

Le nombre de ganglions lombo-aortiques prélevés diffère selon le type de CLA réalisé (14 versus 9,6, $p=0,08$), et le nombre de ganglions envahis est plus élevé dans le groupe CLA « bilatéral » (4 versus 1,8 ; $p=0,02$), ce qui confirme qu'un geste chirurgical limité entraîne une méconnaissance de l'envahissement ganglionnaire.

Nous ne parvenons pas à montrer une différence entre les survies sans récurrence et globale entre ces deux groupes de patientes, alors que d'autres auteurs ont montré une amélioration de ces survies en fonction du nombre de ganglions réséqués. Ceci peut s'expliquer par le fait que la différence du nombre de ganglions réséqués, entre nos deux groupes, ne soit pas suffisamment importante pour montrer une différence, qui plus est, sur un effectif de patientes peu élevé. Les autres études publiées sur l'influence du rôle du nombre de ganglions réséqués comparent en général la « lymphadénectomie systématique » à « l'adénectomie sélective » qui

se limite à l'exérèse des quelques ganglions suspects cliniquement et dont le nombre total est bien en deçà du nombre de ganglions réséqués dans nos curages dits « unilatéraux ».

Ces différents éléments sont en faveur de l'homogénéisation des pratiques au sein de l'établissement, et n'apportent pas d'arguments en faveur de la réalisation d'un curage lombo-aortique incomplet ou d'une lymphadénectomie rétropéritonéale incomplète.

4 Conclusion

Bien qu'un effet thérapeutique direct n'ait pas encore été démontré, l'intérêt de la réalisation d'une lymphadénectomie rétropéritonéale est au moins de permettre l'adaptation du traitement complémentaire à une extension tumorale non évaluable par la clinique seule. En effet, pour les tumeurs apparemment limitées au pelvis, il est possible de distinguer des pronostics différents en fonction de l'envahissement ganglionnaire, ce qui est d'ailleurs le cas pour d'autres tumeurs [134]. C'est donc, pour cet intérêt diagnostique, et donc indirectement thérapeutique, que la lymphadénectomie reste actuellement nécessaire dans les stades précoces.

Compte-tenu des morbidités qui lui sont rattachées, la lymphadénectomie rétropéritonéale impose une évaluation systématique des bénéfices et risques liés à ce geste et surtout impose de respecter les indications et les modalités de sa réalisation [135-138]. Elle ne doit s'envisager que chez des patientes dont le résidu tumoral en fin d'intervention est nul : son intérêt est peu probable lorsque persistent des implants tumoraux [139, 140] car le pronostic de cette maladie est essentiellement lié à l'évolution péritonéale et viscérale. L'état général et l'état hémodynamique de la patiente sont à évaluer à la fin de ces efforts de cytoréduction tumorale avant d'entreprendre la réalisation supplémentaire de l'exérèse des ganglions. Lorsqu'elle peut-être réalisée, elle doit comprendre une lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique bilatérale car l'envahissement ganglionnaire peut survenir précocement au cours de l'histoire naturelle de la maladie, que l'atteinte des deux territoires ganglionnaires (pelvien et lombo-aortique) est fréquente et que l'envahissement ganglionnaire peut-être uniquement controlatéral à la tumeur primitive. Plus l'exérèse ganglionnaire pourra être exhaustive et plus la probabilité de mettre en évidence un envahissement ganglionnaire sera grande. De même, cette exhaustivité du curage ganglionnaire permettra une cytoréduction tumorale maximale, puisque cette dernière nécessite la réalisation de l'exérèse de l'ensemble des implants tumoraux péritonéaux, viscéraux mais aussi ganglionnaires.

Les données actuelles de la littérature, ne permettent pas de montrer un bénéfice thérapeutique direct du curage rétropéritonéal et les résultats de notre étude montrent un certain nombre d'éléments qui peuvent expliquer les difficultés rencontrées pour montrer ce bénéfice. Ainsi, bien que toutes les patientes de l'étude aient été « catégorisées » selon le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) comme ayant bénéficié d'un CLA, la relecture des données per-opératoires et anatomopathologiques montre que ce groupe est très inhomogène puisque les patientes peuvent avoir bénéficié d'un curage pelvien uni- ou

bilatéral et/ou d'un curage lombo-aortique uni-ou bilatéral. Nous pouvons aisément imaginer que si le nombre de ganglions prélevés est très variable d'une patiente à une autre au sein d'un groupe considéré comme ayant bénéficié d'un curage ganglionnaire, l'effet thérapeutique de l'exérèse d'un grand nombre de ganglions puisse être amoindri par l'effet provoqué par le faible nombre de ganglions réséqués chez une proportion importante des patientes d'une étude donnée. Ceci montre surtout l'importance d'une standardisation du curage ganglionnaire rétropéritonéal, à la fois par une délimitation anatomique des zones ganglionnaires à opérer et par la détermination d'outils d'évaluation de la qualité du geste réalisé, comme par exemple le nombre de ganglions à réséquer. De même, l'inclusion dans certaines études de patientes prises en charge par des chirurgiens non expérimentés dans la chirurgie carcinologique oncologique, entraîne une disparité dans la qualité des curages ganglionnaires réalisés et ne permet pas d'apprécier l'effet propre de la lymphadénectomie. C'est seulement après élimination de tous ces biais qu'une évaluation correcte et objective de l'effet de la lymphadénectomie pourra être envisagée.

Depuis le début de l'année 2009, un essai français randomisé, multicentrique est ouvert aux inclusions ; il s'agit de l'étude CARACO (Curage Aortico-cave et pelvien Randomisé en phAse III pour les Cancers avancés de l'Ovaire) [141]. Cette étude doit tenter d'évaluer l'intérêt de la lymphadénectomie rétropéritonéale sur la survie sans récurrence dans les stades III et IV pleural, lorsque le reliquat tumoral est nul et lorsqu'il n'y a pas d'adénopathie clinique de plus de 2 centimètres de grand axe [142] (annexe 12).

En attendant la démonstration de l'intérêt thérapeutique du curage ganglionnaire, le standard de la prise en charge chirurgicale des cancers de l'ovaire reste donc l'obtention d'un résidu tumoral macroscopique nul à la fin de l'intervention chirurgicale ce qui suppose au minimum l'exérèse du groupe anatomique où se situent des ganglions cliniquement suspects.

5 Bibliographie

1. *Projection de l'incidence et de la mortalité en France en 2009. Indicateurs en 2009 par localisation et pour le scénario privilégié.* Institut National de Veille Sanitaire, 2009.
2. *Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2009. Ovaire.* Institut National de Veille Sanitaire, 2009.
3. *Guide ALD 30- Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer de l'ovaire.* Institut National du Cancer, 2010.
4. Ferlay, J., Parkin, D.M., and Steliarova-Foucher, E., *Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008.* Eur J Cancer, 2010. **46**(4): p. 765-81.
5. Tretarre, B., Remontet, L., Menegoz, F., Mace-Lesec'h, J., Grosclaude, P., Buemi, A., Guizard, A.V., Velten, M., Arveux, P., Peng, J., Jouglu, E., Laffargue, F., and Daures, J.P., *Les cancers de l'ovaire: incidence et mortalité en France.* J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2005. **34**(2): p. 154-61.
6. Chevallier, A., *Tumeurs de l'ovaire.* 2000, Polycopié d'anatomie pathologique: Nice.
7. Guillot, E., *Impact de la stadification chirurgicale initiale sur le pronostic des cancers épithéliaux de l'ovaire de stade I et II.* Paris Descartes (Paris Descartes, Paris). 2008, 146 pages.
8. Querleu, D., *Tumeurs de l'ovaire. Classification et histopathologie.* Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris). Gynécologie, **680-A-10**, 1993, 9 pages.
9. Bazot, M., Nassar-Slaba, J., Thomassin-Nagara, I., Cortez, A., and Daraï, E., *Pathologie organique de l'ovaire.* Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris). Radiodiagnostic - Urologie - Gynécologie, **34-600-B10**, 2006, 21 pages.
10. Coupier, I., Gauthier-Villars, M., This, P., and Stoppa-Lyonnet, D., *Prédisposition génétique et cancer de l'ovaire.* Revue du Praticien, 2004. **54**(16): p. 1757-62.
11. Sasco, A.J., *Epidémiologie des tumeurs de l'ovaire.* Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris). Gynécologie, **630-A-10**, 2001, 3 pages.
12. Leroy-Dudal, J., Kellouche, S., Gauduchon, P., and Carreiras, F., *La micro-écologie des tumeurs épithéliales de l'ovaire.* Bull Cancer, 2008. **95**(9): p. 829-39.
13. Fournier, M., *Atteinte ganglionnaire dans le cancer épithélial de l'ovaire. Cartographie, facteurs prédictifs et impact pronostique.* (UFR des sciences médicales Bordeaux II, Bordeaux). 2007, 146 pages.
14. Benedet, J.L., Bender, H., Jones, H., 3rd, Ngan, H.Y., and Pecorelli, S., *FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology.* Int J Gynaecol Obstet, 2000. **70**(2): p. 209-62.
15. Petru, E., Luck, H.J., Stuart, G., Gaffney, D., Millan, D., and Vergote, I., *Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg) proposals for changes of the current FIGO staging system.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2009. **143**(2): p. 69-74.
16. Bats, A.S. and Barranger, E., *Mise au point sur les cancers de l'ovaire.* J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2008. **37 Spec No 2**: p. 64-8.
17. Chereau, E., Ballester, M., Rouzier, R., Coutant, C., and Darai, E., *Quels sont les meilleurs critères de résécabilité dans les cancers de l'ovaire de stade avancé?* Bull Cancer, 2009. **96**(12): p. 1189-97.
18. Querleu, D. and Leblanc, E., *Cancer épithélial de l'ovaire: bilan et chirurgie.* Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris). Gynécologie, **630-I-10**, 2000, 8 pages.

19. Morice, P., Uzan, C., and Gouy, S., *Chirurgie des tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire*. Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris). Techniques chirurgicales - Gynécologie, **41-555**, 2009, 16 pages.
20. Wimberger, P., Lehmann, N., Kimmig, R., Burges, A., Meier, W., and Du Bois, A., *Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR)*. Gynecol Oncol, 2007. **106**(1): p. 69-74.
21. Verleye, L., Ottevanger, P.B., Van Der Graaf, W., Reed, N.S., and Vergote, I., *EORTC-GCG process quality indicators for ovarian cancer surgery*, in *Eur J Cancer*. 2009. p. 517-26.
22. Aletti, G.D., Dowdy, S.C., Podratz, K.C., and Cliby, W.A., *Relationship among surgical complexity, short-term morbidity, and overall survival in primary surgery for advanced ovarian cancer*. Am J Obstet Gynecol, 2007. **197**(6): p. 676 e1-7.
23. Querleu, D., Gladieff, L., Ferron, G., and Rouge, P., *Vers une évolution du dogme de la chirurgie "optimale" dans les cancers de l'ovaire*. Bull Cancer, 2009. **96**(12): p. 1175-82.
24. Vincens, E., Lauratet, B., and Lefranc, J.P., *Classification et morbidités des chirurgies de résection dans les cancers de l'ovaire*. Bull Cancer, 2010. **97**(1): p. 73-7.
25. Querleu, D., Leblanc, E., Morice, P., and Ferron, G., *Intervention de Hudson (ovariectomie élargie) pour cancer de l'ovaire*. Chirurgie des cancers gynécologiques (Elsevier SAS, Paris). 2009, p. 67-73.
26. Querleu, D., Leblanc, E., Morice, P., and Ferron, G., *Chirurgie abdominale des cancers de l'ovaire*. Chirurgie des cancers gynécologiques (Elsevier SAS, Paris). 2009, p. 75-92.
27. Elias, D., Sideris, L., Baton, O., Lasser, P., and Pocard, M., *Traitement chirurgical à visée curatrice des carcinomes péritonéaux* Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris). Techniques chirurgicales - Appareil digestif, **40-085**, 2003, 8 pages
28. *Annexe 8. Comptes-rendus opératoires types par organe*. J Chir, 2009. **146**(Supplément 2): p. 108-16.
29. Elias, D. and Gaujoux, S., *Traitement des pathologies tumorales du péritoine*. Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris). Gastro-entérologie, **9-120-A-60**, 2010, 15 pages.
30. Ghezzi, F., Cromi, A., Uccella, S., Bergamini, V., Tomera, S., Franchi, M., and Bolis, P., *Laparoscopy versus laparotomy for the surgical management of apparent early stage ovarian cancer*. Gynecol Oncol, 2007. **105**(2): p. 409-13.
31. Desfeux, P., Chatellier, G., Bats, A.S., Larousserie, F., Bensaid, C., Nos, C., Querleu, D., Blanc, B., and Lecuru, F., *Effet de la voie d'abord sur la stadification chirurgicale des lésions ovariennes frontières et des cancers à un stade précoce*. Bull Cancer, 2006. **93**(7): p. 723-30.
32. Naik, R., Nordin, A., Cross, P.A., Hemming, D., De Barros Lopes, A., and Monaghan, J.M., *Complete cytoreduction: is epithelial ovarian cancer confined to the pelvis biologically different from bulky abdominal disease?* Gynecol Oncol, 2000. **78**(2): p. 176-80.
33. Narducci, F., Bats, A.S., Loic, B., Bensaid, C., and Lecuru, F., *Cancer de l'ovaire de stade avancé : chirurgie initiale ou intervallaire ?* Bull Cancer, 2009. **96**(12): p. 1183-8.
34. Vergote, I., Trope, C.G., Amant, F., Kristensen, G.B., Ehlen, T., Johnson, N., Verheijen, R.H., Van Der Burg, M.E., Lacave, A.J., Panici, P.B., Kenter, G.G., Casado, A., Mendiola, C., Coens, C., Verleye, L., Stuart, G.C., Pecorelli, S., and Reed,

- N.S., *Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer*. N Engl J Med, 2010. **363**(10): p. 943-53.
35. Naito, Y., Miura, Y., and Takano, T., *Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in advanced ovarian cancer*. N Engl J Med, 2010. **363**(24): p. 2371-2.
 36. Atkins, C.D., *Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in advanced ovarian cancer*. N Engl J Med, 2010. **363**(24): p. 2371-2; author reply 72.
 37. *Standards, Options: Recommandations pour la prise en charge des patientes atteintes de tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire. Traitement chirurgical (rapport intégral)*. FNCLCC, 2007.
 38. *Recommandations professionnelles. Cancer de l'ovaire. Traitements adjuvants et de consolidation*. Institut National du Cancer, 2009.
 39. Lowe, T., Ferrell, B., and Leong, L., *Quality-of-life issues in the management of epithelial ovarian cancer*. Curr Treat Options Oncol, 2007. **8**(6): p. 402-16.
 40. Lhomme, C. and Pautier, P., *Facteurs pronostiques et chimiothérapie de première ligne des adénocarcinomes ovariens*. Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris). Gynécologie, **630-J-10**, 2000, 8 pages.
 41. Lhomme, C., Even, C., Morice, P., Balleyguier, C., Petrella, M., Gouy, S., Uzan, C., Duvillard, P., and Pautier, P., *Chimiothérapie de première ligne des adénocarcinomes ovariens de stade avancé*. Bull Cancer, 2009. **96**(12): p. 1207-13.
 42. Burger, R.A., *Overview of anti-angiogenic agents in development for ovarian cancer*. Gynecol Oncol, 2011. **121**(1): p. 230-8.
 43. De La Motte Rouge, T., Petrella, M.C., Michels, J., Even, C., Balleyguier, C., Duclos, J., Mazeron, R., Morice, P., Pautier, P., and Lhomme, C., *Nouvelles molécules et thérapeutiques moléculaires ciblées dans les adénocarcinomes ovariens de stades avancés*. Bull Cancer, 2009. **96**(12): p. 1215-24.
 44. Gladieff, L., Chatelut, E., Dalenc, F., and Ferron, G., *Bases pharmacologiques de la chimiothérapie intrapéritonéale*. Bull Cancer, 2009. **96**(12): p. 1235-42.
 45. *Standards, Options: Recommandations pour la prise en charge des patientes atteintes de tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire. Traitement médical de première ligne (rapport abrégé, mise à jour 2008)*. FNCLCC, 2008.
 46. Ferron, G., Martinez, A., Méry, E., Querleu, D., Thomas, F., Chatelut, E., and Gladieff, L., *Place de la chimio-hyperthermie intrapéritonéale (CHIP) dans le cancer de l'ovaire*. Bull Cancer, 2009. **96**(12): p. 1243-52.
 47. Cotte, E., Glehen, O., Mohamed, F., Lamy, F., Falandry, C., Golfier, F., and Gilly, F.N., *Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemo-hyperthermia for chemo-resistant and recurrent advanced epithelial ovarian cancer: prospective study of 81 patients*. World J Surg, 2007. **31**(9): p. 1813-20.
 48. Maggioni, A., Benedetti Panici, P., Dell'anna, T., Landoni, F., Lissoni, A., Pellegrino, A., Rossi, R.S., Chiari, S., Campagnutta, E., Greggi, S., Angioli, R., Mancini, N., Calcagno, M., Scambia, G., Fossati, R., Floriani, I., Torri, V., Grassi, R., and Mangioni, C., *Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis*. Br J Cancer, 2006. **95**(6): p. 699-704.
 49. Panici, P.B., 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, R.S., Grassi, R., Favalli, G., Raspagliesi, F., Giannarelli, D., Martella, L., and 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**(8): p. 560-6.

50. Joulie, F., Morice, P., Rey, A., Thoury, A., Camatte, S., Pautier, P., Lhomme, C., Haie-Meder, C., Duvillard, P., and Castaigne, D., *Les métastases ganglionnaires du cancer épithélial de l'ovaire sont elles chimiosensibles? Etude comparative de la lymphadénectomie première ou après chimiothérapie*. Gynecol Obstet Fertil, 2004. **32**(6): p. 502-7.
51. Querleu, D., Ferron, G., and Leblanc, E., *Lymphadénectomie lombo-aortique dans les cancers gynécologiques*. Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris). Gynécologie, **41-734**, 2004, 6 pages.
52. Querleu, D., Leblanc, E., Morice, P., and Ferron, G., *Curage ganglionnaire lombo-aortique*. Chirurgie des cancers gynécologiques (Elsevier SAS, Paris). 2009, p. 163-83.
53. Graesslin, O., Terrosi, P., Avisse, C., Journu, J., Quéreux, C., and Labrousse, M., *Curages pelviens par laparotomie*. Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris). Techniques Chirurgicales - Gynécologie, **41-732-D**, 2007, 9 pages.
54. Leblanc, E., Querleu, D., Narducci, F., and Cartron, G., *Technique des lymphadénectomies pelviennes laparoscopiques*. Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris). Techniques chirurgicales - Gynécologie, **41-733**, 2005, 6 pages.
55. Estrade, J.P., Lazard, A., Gurriet, B., Agostini, A., and Blanc, B., *Voie d'abord coelioscopique du curage lombo-aortique*. Gynecol Obstet Fertil, 2010. **38**(2): p. 135-41.
56. Vignes, S., *Lymphoedème des membres*. Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris). Dermatologie, **98-575-A-10**, 2009, 9 pages.
57. Rustin, G.J., Van Der Burg, M.E., Griffin, C.L., Guthrie, D., Lamont, A., Jayson, G.C., Kristensen, G., Mediola, C., Coens, C., Qian, W., Parmar, M.K., and Swart, A.M., *Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial*. Lancet, 2010. **376**(9747): p. 1155-63.
58. Guastalla, J.P. and Torrès, R., *Surveillance et stratégie de traitement des rechutes de tumeurs de l'ovaire*. Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris). Gynécologie, **630-K-10**, 2001, 6 pages.
59. Woelber, L., Jung, S., Eulenburg, C., Mueller, V., Schwarz, J., Jaenicke, F., and Mahner, S., *Perioperative morbidity and outcome of secondary cytoreduction for recurrent epithelial ovarian cancer*. Eur J Surg Oncol, 2010. **36**(6): p. 583-8.
60. Classe, J.M., Catala, L., Marchal, F., Ferron, G., Dravet, F., Pioud, R., and Descamps, P., *Récidives locorégionales du cancer de l'ovaire: place de la chirurgie*. Bull Cancer, 2004. **91**(11): p. 827-32.
61. Mantel, N., *Evaluation of survival date and two new rank order statistics arising in its consideration*. Cancer Chemother Rep 1966. **50**: p. 163-70.
62. Kaplan, E.L. and Meier, P., *Nonparametric estimation from incomplete observations* J Am Statist Soc 1958: p. 457-81.
63. Cox, D.R. and Oakes, D., *Analysis of survival data*. Chapman and Hall, New York. 1990
64. Goff, B.A., Matthews, B.J., Wynn, M., Muntz, H.G., Lishner, D.M., and Baldwin, L.-M., *Ovarian cancer: Patterns of surgical care across the United States*. Gynecol Oncol, 2006. **103**: p. 383-90.
65. Tingulstad, S., Skjeldestad, F.E., and Hagen, B., *The effect of centralization of primary surgery on survival in ovarian cancer patients*. Obstet Gynecol, 2003. **102**(3): p. 499-505.
66. Giede, K.C., Kieser, K., Dodge, J., and Rosen, B., *Who should operate on patients with ovarian cancer? An evidence-based review*. Gynecol Oncol, 2005. **99**(2): p. 447-61.

67. Eisenkop, S.M. and Spirtos, N.M., *What are the current surgical objectives, strategies, and technical capabilities of gynecologic oncologists treating advanced epithelial ovarian cancer?* Gynecol Oncol, 2001. **82**(3): p. 489-97.
68. Chan, J.K., Kapp, D.S., Shin, J.Y., Husain, A., Teng, N.N., Berek, J.S., Osann, K., Leiserowitz, G.S., Cress, R.D., and O'malley, C., *Influence of the gynecologic oncologist on the survival of ovarian cancer patients.* Obstet Gynecol, 2007. **109**(6): p. 1342-50.
69. Querleu, D. and Narducci, F., *Quality control criteria in the surgical management of advanced ovarian cancers.* Bull Cancer, 2009. **12**: p. 1255-62.
70. Giannice, R., Susini, T., Ferrandina, G., Poerio, A., Margariti, P.A., Carminati, R., Marana, E., Mancuso, S., and Scambia, G., *Systematic pelvic and aortic lymphadenectomy in elderly gynecologic oncologic patients.* Cancer, 2001. **92**(10): p. 2562-8.
71. Ferrandina, G., Scambia, G., Legge, F., Petrillo, M., and Salutari, V., *Ovarian cancer patients with "node-positive-only" Stage IIIC disease have a more favorable outcome than Stage IIIA/B.* Gynecol Oncol, 2007. **107**(1): p. 154-6.
72. Onda, T., Yoshikawa, H., and Yasugi, T., *Patients with ovarian carcinoma upstaged to stage III after systematic lymphadenectomy have similar survival to stage I/II patients and superior survival to other stage III patients.* Cancer, 1998. **83**(8): p. 1555-60.
73. Cliby, W.A., Aletti, G.D., Wilson, T.O., and Podratz, K.C., *Is it justified to classify patients to stage IIIC epithelial ovarian cancer based on nodal involvement only?* Gynecol Oncol, 2006. **103**: p. 797-801.
74. Herzog, J.J., *Assessing the adequacy of surgical staging for ovarian cancer.* Gynecol Oncol, 2006. **103**: p. 781-2.
75. Aletti, G.D., Dowdy, S.C., Gostout, B.S., Jones, M.B., Stanhope, C.R., Wilson, T.O., Podratz, K.C., and Cliby, W.A., *Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer.* Obstet Gynecol, 2006. **107**(1): p. 77-85.
76. Chi, D.S., Eisenhauer, E.L., Zivanovic, O., Sonoda, Y., and Abu-Rustum, N.R., *Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm.* Gynecol Oncol, 2009. **114**: p. 26-31.
77. Bristow, R.E., Tomacruz, R.S., Armstrong, D.K., Trimble, E.L., and Montz, F.J., *Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis.* J Clin Oncol, 2002. **20**(5): p. 1248-59.
78. Di Re, F. and Baiocchi, G., *Value of lymph node assessment in ovarian cancer: Status of the art at the end of the second millennium.* Int J Gynecol Cancer, 2000. **10**(6): p. 435-42.
79. Parazzini, F., Valsecchi, G., Bolis, G., Guarnerio, P., Reina, S., Polverino, G., and Silvestri, D., *Pelvic and paraortic lymph nodal status in advanced ovarian cancer and survival.* Gynecol Oncol, 1999. **74**(1): p. 7-11.
80. Bernier Duprelle, A., Uzan, C., Gouy, S., Kane, A., and Morice, P., *Lymph node surgery and ovarian cancer.* e-mémoire Académ Nation Chir, 2010. **9**(3): p. 36-9.
81. Takeshima, N., Hirai, Y., Umayahara, K., Fujiwara, K., Takizawa, K., and Hasumi, K., *Lymph node metastasis in ovarian cancer: difference between serous and non-serous primary tumors.* Gynecol Oncol, 2005. **99**(2): p. 427-31.
82. Ushijima, K., *Management of retroperitoneal lymph nodes in the treatment of ovarian cancer.* Int J Clin Oncol, 2007. **12**(3): p. 181-6.
83. Pomel, C. and Dauplat, J., *Prise en charge chirurgicale des tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire.* J Chir (Paris), 2004. **141**(5): p. 277-84.

84. Roger, N., Zafrani, Y., Uzan, C., Gouy, S., Rey, A., Pautier, P., Lhomme, C., Duvillard, P., Castaigne, D., and Morice, P., *Should pelvic and para-aortic lymphadenectomy be different depending on histological subtype in epithelial ovarian cancer?* Ann Surg Oncol, 2008. **15**(1): p. 333-8.
85. Tangjitgamol, S., Manusirivithaya, S., Sheanakul, C., Leelahakorn, S., Sripramote, M., Thawaramara, T., and Kaewpila, N., *Can we rely on the size of the lymph node in determining nodal metastasis in ovarian carcinoma?* Int J Gynecol Cancer, 2003. **13**(3): p. 297-302.
86. Harter, P., Gnauert, K., Hils, R., Lehmann, T.G., Fisseler-Eckhoff, A., Traut, A., and Du Bois, A., *Pattern and clinical predictors of lymph node metastases in epithelial ovarian cancer.* Int J Gynecol Cancer, 2007. **17**(6): p. 1238-44.
87. Ayhan, A., Gultekin, M., Dursun, P., Dogan, N.U., Aksan, G., Guven, S., Velipasaoglu, M., and Kunter, Y., *Metastatic lymph node number in epithelial ovarian carcinoma: does it have any clinical significance?* Gynecol Oncol, 2008. **108**: p. 428-32.
88. Eisenkop, S.M. and Spirtos, N.M., *The clinical significance of occult macroscopically positive retroperitoneal nodes in patients with epithelial ovarian cancer.* Gynecol Oncol, 2001. **82**(1): p. 143-9.
89. Aletti, G.D., Dowdy, S.C., Podratz, K.C., and Cliby, W.A., *Role of lymphadenectomy in the management of grossly apparent advanced stage epithelial ovarian cancer.* Am J Obstet Gynecol, 2006. **195**: p. 1862-8.
90. Chan, J.K., Urban, R., Hu, J.M., Shin, J.Y., Husain, A., Teng, N.N., Berek, J.S., Osann, K., and Kapp, D.S., *The potential therapeutic role of lymph node resection in epithelial ovarian cancer: a study of 13918 patients.* Br J Cancer, 2007. **96**(12): p. 1817-22.
91. Rouzier, R., Bergzoll, C., Brun, J.L., Dubernard, G., Selle, F., Uzan, S., Pomel, C., and Darai, E., *The role of lymph node resection in ovarian cancer: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database.* Bjog, 2010. **117**(12): p. 1451-8.
92. Ayhan, A., Gultekin, M., Taskiran, C., Celik, N.Y., Usubutun, A., Kucukali, T., and Yuce, K., *Lymphatic metastasis in epithelial ovarian carcinoma with respect to clinicopathological variables.* Gynecol Oncol, 2005. **97**(2): p. 400-4.
93. Hillemanns, P., Reiff, J., Stepp, H., and Soergel, P., *Lymph node metastasis detection of ovarian cancer by porphyrin fluorescence photodetection: case report.* Lasers Med Sci, 2007. **22**(3): p. 131-5.
94. Ayhan, A., Gultekin, M., Taskiran, C., Dursun, P., Firat, P., Bozdog, G., Celik, N.Y., and Yuce, K., *Ascites and epithelial ovarian cancers: a reappraisal with respect to different aspects.* Int J Gynecol Cancer, 2007. **17**(1): p. 68-75.
95. Takac, I., *Role of appendectomy in predicting lymph node metastases in patients with ovarian cancer.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2000. **88**(2): p. 159-63.
96. Kamura, T. and Jeon, J.D., *Lymph node metastasis in a gynecologic malignancy.* Yonsei Med J, 2002. **43**(6): p. 783-91.
97. Concin, N., Hefler, L., Van Bavel, J., Mueller-Holzner, E., Zeimet, A., Daxenbichler, G., Speiser, P., Hacker, N., and Marth, C., *Biological markers in pT1 and pT2 ovarian cancer with lymph node metastases.* Gynecol Oncol, 2003. **89**(1): p. 9-15.
98. Negishi, H., Takeda, M., Fujimoto, T., Todo, Y., Ebina, Y., Watari, H., Yamamoto, R., Minakami, H., and Sakuragi, N., *Lymphatic mapping and sentinel node identification as related to the primary sites of lymph node metastasis in early stage ovarian cancer.* Gynecol Oncol, 2004. **94**(1): p. 161-6.

99. Morice, P., Joulie, F., Camatte, S., Atallah, D., Rouzier, R., Pautier, P., Pomel, C., Lhomme, C., Duvillard, P., and 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**(2): p. 198-205.
100. Pereira, A., Magrina, J.F., Rey, V., Cortes, M., and Magtibay, P.M., *Pelvic and aortic lymph node metastasis in epithelial ovarian cancer*. Gynecol Oncol, 2007. **105**(3): p. 604-8.
101. Selman, T.J., Mann, C.H., Zamora, J., and Khan, K.S., *A systematic review of tests for lymph node status in primary endometrial cancer*. BMC Womens Health, 2008. **8**: p. 8.
102. Kamura, T., *Lymph nodes in gynecologic oncology: enduring importance and challenge*. Int J Gynaecol Obstet, 2009. **105**(1): p. 1-2.
103. Martinez, A., Pomel, C., Mery, E., Querleu, D., Gladieff, L., and Ferron, G., *Celiac lymph node resection and porta hepatis disease resection in advanced or recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer*. Gynecol Oncol, 2011.
104. Querleu, D., Leblanc, E., Morice, P., and Ferron, G., *Curage ganglionnaire pelvien*. Chirurgie des cancers gynécologiques (Elsevier SAS, Paris). 2009, p. 148-58.
105. Querleu, D., Leblanc, E., Morice, P., and Ferron, G., *Généralités sur la chirurgie ganglionnaire*. Chirurgie des cancers gynécologiques (Elsevier SAS, Paris). 2009, p. 141-5.
106. Panici, P.B. and Angioli, R., *Role of lymphadenectomy in ovarian cancer*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2002. **16**(4): p. 529-51.
107. Zinzindohoue, C., Lujan, R., Boulet, S., Spirito, C., and Bobin, J.Y., *La lymphadénectomie lombo-aortique et pelvienne dans les cancers épithéliaux de l'ovaire. A propos d'une série de 86 cas*. Ann Chir, 2000. **125**(2): p. 163-72.
108. Beck, S.D., Foster, R.S., Bihrl, R., Donohue, J.P., and Einhorn, L.H., *Is full bilateral retroperitoneal lymph node dissection always necessary for postchemotherapy residual tumor?* Cancer, 2007. **110**(6): p. 1235-40.
109. Iborra, F., Avances, C., Culine, S., Houlgatte, A., and Mottete, N., *Que reste-t-il du curage lomboaortique dans le traitement du cancer du testicule?* Ann Urol (Paris), 2007. **41**(3): p. 116-26.
110. De Poncheville, L., Perrotin, F., Lefrancq, T., Lansac, J., and Body, G., *Does paraaortic lymphadenectomy have a benefit in the treatment of ovarian cancer that is apparently confined to the ovaries?* Eur J Cancer, 2001. **37**(2): p. 210-5.
111. Dubuc-Lissoir, J., *L'avenir de la dissection ganglionnaire rétropéritonéale*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2000. **29**(3): p. 276-8.
112. Warwick, J., Vardaki, E., Fattizzi, N., and Mcneish, I., *Defining the surgical management of suspected early-stage ovarian cancer by estimating patient numbers through alternative management strategies*. Gynecol Oncol, 2009. **116**: p. 1225-41.
113. Suzuki, M., Ohwada, M., and Sato, I., *Pelvic lymphocysts following retroperitoneal lymphadenectomy: retroperitoneal partial "no-closure" for ovarian and endometrial cancers*. J Surg Oncol, 1998. **68**(3): p. 149-52.
114. Morice, P., Lassau, N., Pautier, P., Haie-Meder, C., Lhomme, C., and Castaigne, D., *Retroperitoneal drainage after complete Para-aortic lymphadenectomy for gynecologic cancer: a randomized trial*. Obstet Gynecol, 2001. **97**(2): p. 243-7.
115. Beesley, V., Janda, M., Eakin, E., Obermair, A., and Battistutta, D., *Lymphedema after gynecological cancer treatment : prevalence, correlates, and supportive care needs*. Cancer, 2007. **109**(12): p. 2607-14.

116. Ryan, M., Stainton, M.C., Slaytor, E.K., Jaconelli, C., Watts, S., and Mackenzie, P., *Aetiology and prevalence of lower limb lymphoedema following treatment for gynaecological cancer*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2003. **43**(2): p. 148-51.
117. Boran, N., Cil, A.P., Tulunay, G., Ozgul, N., and Kose, M.F., *Chylous ascites following para-aortic lymphadenectomy: a case report*. Gynecol Oncol, 2004. **93**(3): p. 711-4.
118. Chan, J.K., Munro, E.G., Cheung, M.K., Husain, A., Teng, N.N., Berek, J.S., and Osann, K., *Association of lymphadenectomy and survival in stage I ovarian cancer patients*. Obstet Gynecol, 2007. **109**(1): p. 12-9.
119. Rich, W.M., *Association of lymphadenectomy and survival in stage I ovarian cancer patients*. Obstet Gynecol, 2007. **109**(4): p. 1000-1.
120. Trimbos, J.B., Vergote, I., Bolis, G., Vermorken, J.B., Mangioni, C., Madronal, C., Franchi, M., Tateo, S., Zanetta, G., Scarfone, G., Giurgea, L., Timmers, P., Coens, C., and Pecorelli, S., *Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial*. J Natl Cancer Inst, 2003. **95**(2): p. 113-25.
121. Abe, A., Furumoto, H., Irahara, M., Ino, H., Kamada, M., Naka, O., Sasaki, M., Kagawa, T., Okitsu, O., and Kushiki, N., *The impact of systematic para-aortic and pelvic lymphadenectomy on survival in patients with optimally debulked ovarian cancer*. J Obstet Gynaecol Res, 2010. **36**(5): p. 1023-30.
122. Salet-Lizée, D. and Alsary, S., *The place of lumbo-aortic lymph node dissection in the treatment of ovarian cancer*. J Chir, 2008. **145**(Spec no 4): p. 12S45-49.
123. Hacker, N.F., Valmadre, S., and Robertson, G., *Management of retroperitoneal lymph nodes in advanced ovarian cancer*. Int J Gynecol Cancer, 2008. **18** Suppl 1: p. 7-10.
124. Allen, D.G. and Coulter, J., *Survival of patients with epithelial ovarian cancer and the effect of lymphadenectomy in those with stage 3 disease*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 1999. **39**(4): p. 420-4.
125. Saygili, U., Guclu, S., Uslu, T., Erten, O., Ture, S., and Demir, N., *Does systematic lymphadenectomy have a benefit on survival of suboptimally debulked patients with stage III ovarian carcinoma? A DEGOG* Study*. J Surg Oncol, 2002. **81**(3): p. 132-7.
126. Crawford, S.C., Vasey, P.A., Paul, J., Hay, A., Davis, J.A., and Kaye, S.B., *Does aggressive surgery only benefit patients with less advanced ovarian cancer? Results from an international comparison within the SCOTROC-1 Trial*. J Clin Oncol, 2005. **23**(34): p. 8802-11.
127. Isonishi, S., Niimi, S., Sasaki, H., Ochiai, K., Yasuda, M., and Tanaka, T., *Drug sensitivity-related benefit of systematic lymphadenectomy during cytoreductive surgery in optimally debulked stages IIIc and IV ovarian cancer*. Gynecol Oncol, 2004. **93**(3): p. 647-52.
128. Hayasi, A., Nishida, Y., Yoshii, S., Kim, S.Y., Uda, H., and Hamasaki, T., *Immunotherapy of ovarian cancer with cell wall skeleton of Mycobacterium bovis Bacillus Calmette-Guérin: effect of lymphadenectomy*. Cancer Sci, 2009. **100**(10): p. 1191-5.
129. Uzan, C., Morice, P., Rey, A., Pautier, P., Camatte, S., Lhomme, C., Haie-Meder, C., Duvillard, P., and 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**(7): p. 658-64.
130. Panici, P.B., Perniola, G., Angioli, R., Zullo, M.A., Mancini, N., Palaia, I., Bellati, F., Plotti, F., Calcagno, M., and Basile, S., *Bulky lymph node resection in patients with*

- recurrent epithelial ovarian cancer: impact of surgery.* Int J Gynecol Cancer, 2007. **17**(6): p. 1245-51.
131. Grahek, D. and Hassan-Sebbag, N., *Metabolic imaging with positron-emission tomography in the advanced-stage ovarian cancers* Bull Cancer, 2009. **96**(12): p. 1163-71.
 132. Chambers, S.K., *Systematic lymphadenectomy in advanced epithelial ovarian cancer: two decades of uncertainty resolved.* J Natl Cancer Inst, 2005. **97**(8): p. 548-9.
 133. Blanchard, P., Plantade, A., Pages, C., Afchain, P., Louvet, C., Tournigand, C., and De Gramont, A., *Isolated lymph node relapse of epithelial ovarian carcinoma: outcomes and prognostic factors.* Gynecol Oncol, 2007. **104**(1): p. 41-5.
 134. Rosenberg, R., Friederichs, J., Schuster, T., Gertler, R., Maak, M., Becker, K., Grebner, A., Ulm, K., Hofler, H., Nekarda, H., and Siewert, J.R., *Prognosis of patients with colorectal cancer is associated with lymph node ratio: a single-center analysis of 3,026 patients over a 25-year time period.* Ann Surg, 2008. **248**(6): p. 968-78.
 135. Morice, P., Zafrani, Y., Uzan, C., Narducci, F., and Leblanc, E., *Faut-il arrêter les curages lombo-aortiques systématiques dans les cancers de l'ovaire ?* Gynecol Obstet Fertil, 2007. **35**(11): p. 1167-9.
 136. Chan, J., Fuh, K., Shin, J., Cheung, M., Powell, C., Chen, L.M., Kapp, D., and Osann, K., *The treatment and outcomes of early-stage epithelial ovarian cancer: have we made any progress?* Br J Cancer, 2008. **98**(7): p. 1191-6.
 137. Resch, B., *Pour ou contre le curage lombo-aortique dans les cancers de l'ovaire ?* Gynecol Obstet Fertil, 2007. **35**(11): p. 1166.
 138. Villet, R., *Contre le curage lomboaortique systématique dans la prise en charge des cancers de l'ovaire.* Gynecol Obstet Fertil, 2007. **35**(11): p. 1170-1.
 139. Du Bois, A., Reuss, A., Harter, P., Pujade-Lauraine, E., Ray-Coquard, I., and Pfisterer, J., *Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials.* J Clin Oncol, 2010. **28**(10): p. 1733-9.
 140. Kim, H.S., Ju, W., Jee, B.C., Kim, Y.B., Park, N.H., Song, Y.S., Kim, S.C., Kang, S.B., and Kim, J.W., *Systematic lymphadenectomy for survival in epithelial ovarian cancer: a meta-analysis.* Int J Gynecol Cancer, 2010. **20**(4): p. 520-8.
 141. Classe, J.M., Cerato, E., Boursier, C., Dauplat, J., Pomel, C., Villet, R., Cuisenier, J., Lorimier, G., Rodier, J.F., Mathevet, P., Houvenaeghel, G., Leveque, J., and Lecuru, F., *Impact des curages rétropéritonéaux sur la survie des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire à un stade avancé: le protocole CARACO.* J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2011. **In press, corrected proof.**
 142. Jaffre, I., Bordes, V., Dejode, M., Dravet, F., and Classe, J.M., *Cancer de l'ovaire à un stade avancé: la place des curages ganglionnaires.* Bull Cancer, 2010. **97**(1): p. 65-71.

6 Table des figures

Figure 1. Incidence et mortalité estimées par âge (données pour l'année 2000) [4].....	19
Figure 2. Classification des tumeurs ovariennes (d'après l'OMS 2003).	22
Figure 3. Schématisation de la zone du curage lombo-aortique [49].....	38
Figure 4. Groupes ganglionnaires (→) et repères anatomiques (→) du curage lombo-aortique [49].....	38
Figure 5. Incisions péritonéales pour le curage transpéritonéal [52]	39
Figure 6. Vision extra-péritonéale endoscopique du champ opératoire [52]	39
Figure 7. Répartition des stades anatomo-pathologiques selon l'importance de l'extension tumorale.....	50
Figure 8. Répartition des tumeurs selon le type histologique.	52
Figure 9. Sites anatomiques envahis lors de la première récurrence tumorale dans le groupe CLA unilatéral.....	60
Figure 10. Sites anatomiques envahis lors de la première récurrence tumorale dans le groupe CLA bilatéral.....	60
Figure 11. Courbes de survie sans récurrence selon le type de CLA réalisé	61
Figure 12. Courbes de survie globale selon le type de CLA réalisé	62
Figure 13. Comparaison des survies sans récurrence selon la réalisation ou non d'un CLA	63
Figure 14. Comparaison des survies globales selon la réalisation ou non d'un CLA.....	64
Figure 15. Comparaison des survies sans récurrence selon la présence ou non d'un CLA après appariement des patientes sur le résidu tumoral.....	65
Figure 16. Comparaison des survies globales selon la présence ou non d'un CLA après appariement des patientes sur le résidu tumoral.....	66
Figure 17. Schématisation des différentes dénominations pour les lymphadénectomies « pelviennes » [101]	75
Figure 18. Limites des différentes lymphadénectomies « pelviennes » et lombo-aortiques [102]	75

7 Table des tableaux

Tableau 1. Nombre de cas de cancer pour les localisations les plus fréquentes chez la femme en 2009 (d'après les données de l'Institut National de Veille Sanitaire (INdVS) [1].....	18
Tableau 2. Stadification de la FIGO (1988) et adaptations proposées par le GCIG en 2009.	27
Tableau 3. Description des actes chirurgicaux réalisés et du moment de leur réalisation	46
Tableau 4. Description des curages rétro-péritonéaux réalisés	47
Tableau 5. Description du résidu tumoral en fin d'intervention	47
Tableau 6. Durée opératoire, pertes sanguines et suites immédiates chez les patientes ayant bénéficié d'une colpo-hystérectomie totale extra-fasciale avec annexectomie bilatérale lors du CLA	48
Tableau 7. Répartition des stades anatomopathologiques de l'ensemble des patientes de l'étude.....	49
Tableau 8. Fréquence de l'atteinte ganglionnaire en fonction du stade anatomopathologique	51
Tableau 9. Répartition des grades histologiques chez les 68 patientes présentant un envahissement ganglionnaire	51
Tableau 10. Répartition des types histologiques chez les patientes présentant un envahissement ganglionnaire	52
Tableau 11. Description des sites de la première récurrence tumorale	53
Tableau 12. Types de curages pelviens réalisés en fonction de l'extension tumorale constatée pendant l'intervention comportant la réalisation d'un CLA	54
Tableau 13. Caractéristiques des patientes selon le type de CLA réalisé	55
Tableau 14. Description de l'extension tumorale au début de l'intervention comportant la réalisation du CLA	55
Tableau 15. Taille du résidu tumoral en fin d'intervention dans les CLA unilatéral et bilatéral	56
Tableau 16. Morbidités observées selon le type de CLA réalisé.	57
Tableau 17. Nombre de ganglions prélevés et envahis par site anatomique selon le type de CLA réalisé	58
Tableau 18. Caractéristiques anatomopathologiques des tumeurs dans chaque groupe de CLA	59
Tableau 19. Fréquence de l'envahissement ganglionnaire selon le stade tumoral [81] et le grade histologique [79].....	71
Tableau 20. Survie globale à 5 ans en fonction du nombre de ganglions rétropéritonéaux réséqués, d'après Chan et al. [88]	72
Tableau 21. Nombre de ganglions prélevés par site anatomique [103]	76
Tableau 22. Prévalence du lymphœdème selon le type de cancer gynécologique [111]	78
Tableau 23. Prévalence du lymphœdème selon le type de curage ganglionnaire réalisé [111]	79
Tableau 24. Revue de la littérature sur les complications des lymphadénectomies réalisées dans les stades précoces, par coelioscopie [107]	80

8 Liste des abréviations utilisées

AMI	Artère Mésentérique Inférieure
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
BRCA	BReast Cancer
CAV	Centre Alexis Vautrin
CGR	Concentré de Globules Rouges
CHIP	Chimio-Hyperthermie Intra-Péritonéale
CLA	Curage Lombo-Aortique
CLA 1	CLA unilatéral
CLA 2	CLA bilatéral
Cm	Centimètre
CP	Curage Pelvien
CP 0	Absence de CP
CP 1	CP unilatéral
CP 2	CP bilatéral
DM	Donnée Manquante
FIGO	Fédération Internationale des Gynécologues-Obstétriciens
GCIG	Gynecologic Cancer Inter-Group
Gg	Ganglions
hMLH	Human Mutant L Homologue
hMSH	Human Mutant S Homologue
HPCC	Human Non Polyposis Colorectal Cancer
IMC	Indice de Masse Corporelle
INdVS	Institut National de Veille Sanitaire
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
Kg	Kilogramme
MMR	MisMatch Repair
ml	Millilitre
m ²	Mètre carré
OMS	Organisation Mondiale pour la Santé
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

UI	Unité Internationale
SOR	Standards, Options et Recommandations
TEP	Tomographie par Emission de Positons
VCI	Veine cave inférieure
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

9 Annexes

Annexe 1. Description de l'étendue d'une carcinose péritonéale par le score de Sugarbaker (Peritoneal Cancer Index)

Peritoneal Cancer Index (PCI) de Sugarbaker			
		Avant chirurgie	Après chirurgie
Cotation par région : • 0 : pas de lésion • 1 : $L \leq 0,5$ cm • 2 : $0,5 < L \leq 5$ cm • 3 : $L > 5$ cm Régions du grêle : • R9 : jéjunum haut • R10 : jéjunum bas • R11 : iléon haut • R12 : iléon bas	Région 0		
	Région 1		
	Région 2		
	Région 3		
	Région 4		
	Région 5		
	Région 6		
	Région 7		
	Région 8		
	Région 9		
	Région 10		
	Région 11		
	Région 12		
	Totaux		

Ce score distingue 13 régions abdominales au sein desquelles le volume tumoral est à décrire.

Le score final varie entre 0 et 39 points.

Ce score a été adapté pour la description de l'étendue des lésions tumorales, qu'il cote en : 0 pour l'absence d'extension, A pour une lésion millimétrique, B pour une lésion infra-centimétrique et C pour une lésion supra-centimétrique (cf Référentiel Oncolor)

Annexe 2. Synthèse des Standards, Options et Recommandations 2007 pour la prise en charge des patientes atteintes de tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire. Traitement chirurgical des stades précoces (stades IA, IB et IC)

- TRAITEMENT CHIRURGICAL DES FORMES PRÉCOCES -

Les formes précoces sont limitées aux ovaires : stades IA, IB, IC.

Standards

- Voie d'abord médiane (femme ménopausée et femme ne désirant plus d'enfant).
- Annexectomie bilatérale et hystérectomie totale (femme ménopausée et femme ne désirant plus d'enfant).
- Une stadification complète doit être réalisée sous réserve des conditions d'opérabilité et doit comporter au minimum :
 - une cytologie péritonéale ;
 - des biopsies péritonéales multifocales incluant des biopsies des deux coupes diaphragmatiques ;
 - une omentectomie infracolique ;
 - une lymphadénectomie pelvienne et para-aortique bilatérale ;
 - une appendicectomie surtout dans les formes mucineuses ;
 - s'il existe une suspicion de contamination pariétale lors d'une intervention diagnostique initiale, il est recommandé de réaliser une résection des orifices de trocars de la zone de contamination pariétale potentielle.
- Si une lymphadénectomie pelvienne et para-aortique bilatérale n'a pas été réalisée au cours de la chirurgie initiale, il est recommandé d'en réaliser une sauf pour les formes mucineuses de stade I (à discuter en fonction de l'état général des patientes).
- En cas de stadification incomplète, la chimiothérapie ne doit pas se substituer à une restadification chirurgicale qui doit être réalisée si une chimiothérapie adjuvante n'est pas indiquée par d'autres facteurs pronostiques défavorables.

Options

- Voie d'abord : coelioscopie (effectuée par une équipe expérimentée) sous réserve de réaliser une stadification complète.
- Chirurgie conservatrice chez la femme désirant une grossesse, stades IA, grades 1, cancer non à cellules claires et patiente parfaitement compliant à une surveillance régulière :
 - annexectomie unilatérale et inspection de l'ovaire controlatéral, biopsie de l'ovaire restant uniquement en cas d'anomalie macroscopique ;
 - conservation de l'utérus dont la cavité doit être vérifiée par hystéroscopie et curetage ;
 - stadification complète sous réserve des conditions d'opérabilité et comportant au minimum :
 - une cytologie péritonéale ;
 - des biopsies péritonéales multifocales incluant des biopsies des deux coupes diaphragmatiques ;
 - une omentectomie infracolique ;
 - une lymphadénectomie pelvienne et para-aortique bilatérale ;
 - une appendicectomie surtout dans les formes mucineuses ;
 - s'il existe une suspicion de contamination pariétale lors d'une intervention diagnostique initiale, il est recommandé de réaliser une résection des orifices de trocars de la zone de contamination pariétale potentielle.
 - surveillance basée sur l'examen clinique, les marqueurs et une imagerie systématique (échographie abdomino-pelvienne) régulière ;
 - une annexectomie controlatérale (associée éventuellement à une hystérectomie) après l'obtention des enfants désirés ou après 40 ans en absence de grossesse est recommandée après discussion avec la patiente.
- Concernant les stades IA grade 2, cancers non à cellules claires, les données de la littérature ne permettent pas actuellement de conclure de manière définitive sur la prise de risque carcinologique du traitement conservateur.

Annexe 3. Synthèse des Standards, Options et Recommandations 2007 pour la prise en charge des patientes atteintes de tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire. Traitement chirurgical des stades avancés (stades II à IV)

- TRAITEMENT CHIRURGICAL DES FORMES AVANCÉES -	
Les formes avancées ont dépassé les ovaires : stades II, III, IV.	
Standards	
- Effort chirurgical initial, chaque fois que possible, permettant une résection complète. - Les meilleures chances de survie prolongée sont conférées aux patientes dont l'exérèse chirurgicale est initiale et complète (résidu nul). - L'exérèse et la stadification complètes sont indispensables lorsqu'elles ne présentent pas de difficultés opératoires (stades II, IIIA et certains stades IIIB). - Les chirurgies incomplètes laissant un résidu > 1 cm ne sont pas recommandées sauf à titre symptomatique. - L'exérèse et la stadification complètes nécessitent des compétences et des moyens techniques pour l'obtention de ce résultat. - Voie d'abord médiane. - Annexeomie bilatérale avec exérèse complète des pédicules lombo-ovariens. - Hystérectomie totale avec fermeture vaginale. - Omentectomie complète infragastrique. - Appendicectomie. - Des exérèses complémentaires peuvent être réalisées pour y parvenir : ▪ exérèse en bloc du <i>tractus</i> génital et du recto-sigmoïde ; ▪ exérèse digestive (les exérèses digestives verront leurs continuités rétablies d'emblée, sous couvert ou non d'une stomie de protection temporaire) ; ▪ péritonectomie ± résections diaphragmatiques ; ▪ splénectomie. - Considérant l'intérêt majeur de la durée de survie sans récurrence dans cette pathologie, si l'intervention permet une réduction tumorale péritonéale complète, une lymphadénectomie pelvienne et para-aortique est recommandée si les conditions générales de la patiente le permettent. - La laparotomie exclusivement exploratrice devrait être évitée sauf en cas de situation d'urgence, de masse ovarienne symptomatique ou d'exploration coelioscopique impossible.	
Options	
- Si la chirurgie initiale ne permet pas une réduction complète du volume tumoral sans risque chirurgical ou sans séquelles excessives, une chimiothérapie peut être réalisée pour 2 ou 3 cures avec objectif de réaliser une cytoréduction complète au cours d'une chirurgie d'intervalle. - La cytoréduction après 6 cures ne peut être envisagée que si la cytoréduction complète après 2 ou 3 cures n'est pas possible. - La valeur diagnostique de la coelioscopie concernant la réalisation de biopsies est reconnue. L'évaluation de la résécabilité par coelioscopie est acceptable. La résécabilité doit être fondée sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et d'imagerie éventuellement complétée par une coelioscopie.	

Annexe 4. Recommandations professionnelles relatives aux traitements adjuvants et de consolidation des cancers de l'ovaire (d'après l'Institut National du Cancer, 2009)

**TRAITEMENTS ADJUVANTS
STADES IA/IB G1 NON À CELLULES CLAIRES**

RECOMMANDATIONS

✓ **STANDARDS**

- Pas de traitement adjuvant sous réserve de la détermination du grade.
- Une recherche de tumeur digestive doit être réalisée en cas de tumeurs mucineuses bilatérales.

TRAITEMENTS ADJUVANTS

STADES IA/IB G2 OU G3 OU À CELLULES CLAIRES, STADES IC ET STADES IIA

RECOMMANDATIONS

EN CAS DE STADIFICATION COMPLÈTE	EN CAS DE STADIFICATION INCOMPLÈTE
✓ STANDARDS - Stades IA/IB G2 : il n'y a pas d'attitude Standard (se reporter aux Options). - Stades IA/IB G3, cellules claires ou ≥ IC : une chimiothérapie intraveineuse à base de sels de platine comportant au moins 3 cycles doit être réalisée. - Stades IA G2 à IIA : Une recherche de tumeur digestive doit être réalisée en cas de tumeurs mucineuses bilatérales.	✓ STANDARDS - Stades IA/IB G2 : une restadification chirurgicale doit être systématiquement proposée. - Stades IA/IB G3, cellules claires ou stades ≥ IC : une restadification chirurgicale doit être systématiquement proposée suivie par une chimiothérapie intraveineuse à base de sels de platine comportant au moins 3 cycles s'ils n'y a pas de modification du stade après reprise chirurgicale. - Stades IA G2 à IIA : en cas de restadification impossible, une chimiothérapie intraveineuse à base de sels de platine comportant au moins 3 cycles doit être réalisée. - Une recherche de tumeur digestive doit être réalisée en cas de tumeurs mucineuses bilatérales.
✓ OPTIONS - Stades IA/IB G2 : une surveillance ou une chimiothérapie intraveineuse à base de sels de platine comportant au moins 3 cycles peuvent être proposées. - Stades IA/IB G2 ou G3, cellules claires ou stades ≥ IC : la chimiothérapie peut être complétée par 3 cycles supplémentaires pour un total de 6 cycles. - Les patientes peuvent être incluses dans un essai d'évaluation thérapeutique.	✓ OPTIONS - Stades IA/IB G3, cellules claires ou stades ≥ IC : la chimiothérapie peut être complétée par 3 cycles supplémentaires pour un total de 6 cycles. - Stades IA/IB G2 ou G3, cellules claires ou stades ≥ IC : les patientes peuvent être incluses dans un essai d'évaluation thérapeutique.

TRAITEMENTS ADJUVANTS STADES IIB ET IIC, SANS RÉSIDU MACROSCOPIQUE

RECOMMANDATIONS

✓ STANDARDS

- Les patientes doivent bénéficier de 6 cycles de chimiothérapie intraveineuse à base de sels de platine.
- Une recherche de tumeur digestive doit être réalisée en cas de tumeurs mucineuses bilatérales.

✓ OPTION

- Les patientes peuvent être incluses dans un essai d'évaluation thérapeutique.

TRAITEMENTS ADJUVANTS STADES III ET IV, SANS RÉSIDU MACROSCOPIQUE

RECOMMANDATIONS

✓ STANDARDS

- Les patientes doivent bénéficier d'une chimiothérapie intraveineuse associant carboplatine et paclitaxel pour un minimum de 6 cycles.
- Une recherche de tumeur digestive doit être réalisée en cas de tumeurs mucineuses bilatérales.

✓ OPTIONS

- Une chimiothérapie intrapéritonéale à base de sels de platine, réalisée par une équipe ayant l'expérience de cette modalité thérapeutique, peut être proposée chez des patientes clairement informées sur les avantages en survie et sur les inconvénients (effets secondaires, difficultés d'applications) de la chimiothérapie intrapéritonéale. En l'absence d'expérience de l'équipe soignante en chimiothérapie intrapéritonéale, la voie intraveineuse est préconisée.
- Lorsque l'état physiologique de la patiente ne permet pas l'administration d'une chimiothérapie intraveineuse associant carboplatine et paclitaxel, il peut être proposé une monochimiothérapie intraveineuse par carboplatine.
- Les patientes peuvent être incluses dans un essai d'évaluation thérapeutique.

TRAITEMENTS ADJUVANTS STADES IIB A IV AVEC RÉSIDU MACROSCOPIQUE

RECOMMANDATIONS

✓ STANDARDS

- Les patientes doivent bénéficier de 6 cycles de chimiothérapie intraveineuse associant carboplatine et paclitaxel.
- La radiothérapie et la chimiothérapie intrapéritonéale ne doivent pas être proposées.
- Une recherche de tumeur digestive doit être réalisée en cas de tumeurs mucineuses bilatérales.

✓ OPTIONS

- La chimiothérapie intraveineuse associant carboplatine et paclitaxel peut être prolongée pour 3 cycles supplémentaires.
- Une monochimiothérapie par carboplatine peut être proposée en première ligne aux patientes en cas de comorbidité.
- Deux ou 3 cycles de chimiothérapie intraveineuse peuvent être proposés si la chirurgie initiale ne permet pas une réduction complète du volume tumoral sans risque chirurgical ou sans séquelles excessives. L'objectif est de réaliser une cytoréduction complète au cours d'une chirurgie d'intervalle⁷.
- La cytoréduction après 6 cycles ne peut être envisagée que si la cytoréduction complète après 2 ou 3 cycles n'est pas possible⁸.
- Les patientes peuvent être incluses dans un essai d'évaluation thérapeutique.

TRAITEMENTS DE CONSOLIDATION EN CAS DE RÉMISSION COMPLÈTE⁹ STADES IIB À IV À LA FIN DU TRAITEMENT ADJUVANT

RECOMMANDATIONS

✓ STANDARD

Une surveillance clinique et biologique (en cas d'augmentation initiale des marqueurs) doit être proposée.

✓ OPTIONS

- Poursuite de la chimiothérapie intraveineuse de première ligne.
- La chimiothérapie par voie intrapéritonéale n'est pas recommandée en dehors de protocoles d'évaluation.
- Inclusion des patientes dans un essai d'évaluation thérapeutique.

TRAITEMENTS DE CONSOLIDATION EN L'ABSENCE DE RÉMISSION COMPLÈTE¹¹ STADES IIB À IV À LA FIN DU TRAITEMENT ADJUVANT

RECOMMANDATIONS

✓ STANDARD

Il n'y a pas d'attitude Standard (se reporter aux Options).

✓ OPTIONS

- Poursuite de la chimiothérapie intraveineuse de première ligne.
- Deux ou 3 cycles de chimiothérapie intraveineuse peuvent être proposés si la chirurgie initiale ne permet pas une réduction complète du volume tumoral sans risque chirurgical ou sans séquelles excessives. L'objectif est de réaliser une cytoréduction complète au cours d'une chirurgie d'intervalle*.
- La cytoréduction après 6 cycles ne peut être envisagée que si la cytoréduction complète après 2 ou 3 cycles n'est pas possible*.
- Chimiothérapie intrapéritonéale (standard ou hyperthermique) peut être proposée dans le cadre de protocoles d'évaluation.
- Pause thérapeutique.
- Inclusion des patientes dans un essai d'évaluation thérapeutique.

Annexe 5. Fiche de recueil des données utilisée pour l'étude

Fiche numéro :

Données concernant la patiente :

- Numéro du dossier
- Date de naissance
- Antécédents familiaux carcinologiques :
- Antécédents personnels (gynécologiques et obstétricaux, digestifs, carcinologiques, thrombo-emboliques) :

Description du diagnostic :

- Date du début des symptômes
- Age au diagnostic
- Poids, taille, Indice de Masse Corporelle (IMC)
- Etat général (0= bon, 1= moyen, 2= altéré)
- Modalités diagnostiques : Diagnostic clinique : 0 = non ; 1 = oui. Si 1 préciser les symptômes : D = douleurs, T = troubles du transit, V = augmentation du volume abdominal, S = métrorragies, U = symptômes urinaires, A = autres (préciser). Diagnostic fortuit (à l'occasion d'un examen d'imagerie par exemple: 0 = non ; 1 = oui).
- Imagerie réalisée pour le diagnostic et le bilan d'extension:
- CA125 pré-opératoire :
- Autres marqueurs tumoraux augmentés : 0 = non, si 1 = oui, préciser le marqueur
- Stadification pré-opératoire :

Prise en charge thérapeutique initiale

- Date du début de traitement
- Chimiothérapie néo-adjuvante et / ou chirurgie intervalaire : 0 = non, 1 = oui

Prise en charge chirurgicale initiale :

- Date
- Lieu : 0 = hors centre anti-cancéreux (CAV), 1 = au centre
- Délai diagnostic-chirurgie initiale (mois)

- Date de la chirurgie au CAV
- Délai diagnostic- chirurgie au CAV (mois)
- Type de chirurgie au CAV: 0 = néant, 1 = initiale, 2 = reprise
- Indication de la reprise chirurgicale au CAV : 0 (pas reprise au CAV), stadification ou régularisation, chirurgie intervallaire, récidive, deuxième look

Constatations lors de la chirurgie au cours de laquelle se fait le curage lombo-aortique (CLA)

- Côté de l'ovaire atteint: D = droit, G = gauche, B = bilatéral
- Atteinte de la surface ovarienne : 0= non, 1= oui
- Ascite: 0= non; 1= oui
- Extension pelvienne: 0= non; 1= oui
- Extension extra-pelvienne: 0= non; 1= oui
- Envahissement de l'omentum: 0= non; 1= oui
- Envahissement des ganglions pelviens: 0= non; 1= unilatéral; 2 = bilatéral
- Envahissement des ganglions LA: 0= non; 1= unilatéral; 2 = bilatéral
- Stadification per-opératoire

Actes chirurgicaux réalisés pour la prise en charge du cancer ovarien. Préciser (1) = lors de la chirurgie initiale, (2) lors de la chirurgie secondaire.

- Analyse du liquide de lavage péritonéal / ascite: 0 = non, 1 = oui.
- Réalisation d'une colpo-hystérectomie totale: 0= non; 1= oui.
- Réalisation d'une annexectomie bilatérale: 0= non; 1= oui.
- Réalisation appendicectomie: 0= non; 1= oui. Considérer comme réalisée si antécédent d'appendicectomie.
- Réalisation d'une omentectomie: 0= non; 1= oui.
- Réalisation de biopsies péritonéales: 0= non; 1= oui.
- Réalisation d'un curage pelvien: 0= non; 1= unilatéral; 2 = bilatéral.
- Réalisation curage LA: 0= non; 1= unilatéral; 2 = bilatéral.
- Réalisation du CLA lors de l'intervention de Wertheim (1) ou lors d'une reprise chirurgicale (2)
- Résection digestive : 0= non; 1= oui et type (préciser)
- Autre gestes réalisés (splénectomie,...)
- Résidu tumoral en fin intervention: 0 = nul ; 1 = millimétrique (0 à 5 mm) ; 2 ≤ 1 cm ; 3 ≤ 2 cm ; 4 > 2 cm. Faire la somme des résidus décrits s'ils sont multiples.

Caractéristiques de l'intervention chirurgicale

- Durée (minutes) : temps écoulé entre l'incision et la fermeture pariétale sur la feuille de l'anesthésiste
- Pertes sanguines (millilitres)
- Complications per-opératoires: 0= non; 1= oui, et type à préciser
- Transfusion per-opératoire: 0= non, 1= oui. Préciser nombre de Concentrés de Globules Rouges (CGR)
- Mise en place d'un système de drainage dans les loges du/des curages: 0= non, 1= oui

Données histologiques

- Type histologique
- Grade histologique
- Ascite/lavage: 0 = négatif; 1 = positif
- Biopsies péritonéales pelviennes: 0 = négatif; 1 = positif
- Biopsies péritonéales abdominales: 0 = négatif; 1 = positif
- Omentum: 0 = négatif; 1 = positif
- Nombre de gg pelviens prélevés
- Nombre gg pelviens positifs
- Nombre gg LA prélevés
- Nombre gg LA positifs
- Nombre gg méso digestif prélevés (y inclure les gg de l'épiploon)
- Nombre gg méso digestif positifs
- Stadification anatomo-pathologique
- Restadification par rapport aux constatations per-opératoires: 0 = non; 1= oui. Préciser si la restadification concerne le statut péritonéal et /ou ganglionnaire

Description du séjour hospitalier

- Durée hospitalisation (jours) : elle débute depuis la veille de l'intervention jusqu'à la sortie
- Jour de la reprise des gaz (J0 correspond au jour de l'intervention)
- Jour de la reprise des selles
- Jour de retrait du système de drainage
- Perfusion de fer: 0 = non; 1= oui

- Transfusion CGR: 0 = non; 1= oui, et nombre
- Lymphocèle: 0 = non; 1= oui. Si oui, décrire la prise en charge
- Lymphoedème: 0 = non; 1= oui. Si oui, décrire la prise en charge
- Lymphorrhée: 0= non, 1= oui. Si oui, décrire la prise en charge
- Complications thrombo-emboliques: 0 = non; 1= oui
- Autres complications et prise en charge

Première ligne de chimiothérapie

- Date du début
- Molécules utilisées
- Nombre de cures
- Date de la fin

Rechute n°1

- Délai entre la fin de la 1^{ère} chimiothérapie et la rechute (mois)
- Type de récurrence : ganglionnaire (pelvienne, lombo-aortique ou inguinale) ; péritonéale abdominale et /ou pelvienne, viscérale abdominale et /ou pelvienne, en dehors de l'abdomen/pelvis.
- Chimiothérapie (0 = non; 1= oui) et type (molécules et nombre de cures). Dates du début et de la fin.
- Prise en charge chirurgicale (0 = non; 1= oui) et type

Rechute n°2

- Délai entre la fin de la 2^{ème} chimiothérapie et la rechute (mois)
- Type de récurrence : ganglionnaire (pelvienne, lombo-aortique ou inguinale) ; péritonéale abdominale et /ou pelvienne, viscérale abdominale et /ou pelvienne, en dehors de l'abdomen/pelvis.
- Chimiothérapie (0 = non; 1= oui) et type (molécules et nombre de cures). Dates du début et de la fin.
- Prise en charge chirurgicale (0 = non; 1= oui) et type

Rechute n°3

- Délai entre la fin de la 3^{ème} chimiothérapie et la rechute (mois)

- Type de récurrence : ganglionnaire (pelvienne, lombo-aortique ou inguinale) ; péritonéale abdominale et /ou pelvienne, viscérale abdominale et /ou pelvienne, en dehors de l'abdomen/pelvis.
- Chimiothérapie (0 = non; 1= oui) et type (molécules et nombre de cures). Dates du début et de la fin.
- Prise en charge chirurgicale (0 = non; 1= oui) et type

Suivi

- Décès 0= non, 1 = oui. Si oui donner la date
- Perdue de vue : 0= non, 1 = oui
- Date de la dernière consultation. Donner la date du décès si décès.
- Recul (en mois) depuis le début des symptômes jusqu'à la date de la dernière consultation.
- Recul (en mois) depuis le début du traitement jusqu'à la date de la dernière consultation.

Annexe 6. Indice de Karnofsky

100 %	Etat général normal, aucune symptomatologie.
90 %	Symptomatologie minime.
80 %	Activité normale avec quelques efforts.
70 %	Incapable d'avoir une activité normale mais peut se soigner seul.
60 %	A besoin d'aide de temps en temps, est capable de subvenir à la plupart de ses besoins. Au lit ou en fauteuil moins de la moitié de la journée.
50 %	A besoin de beaucoup d'aide. Au lit ou en fauteuil plus de la moitié de la journée. Fait sa toilette seul.
40 %	Ne peut plus se soigner seul. Nécessite une aide et des soins spéciaux.
30 %	Hospitalisation nécessaire, incapable de faire sa toilette, mange seul.
20 %	Traitement intensif nécessaire, doit être nourri.
10 %	Moribond.

Annexe 7. Performance status selon l'Organisation Mondiale de la Santé

0	Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie sans aucune restriction.
1	Activité physique diminuée mais malade ambulateur et capable de mener un travail. Toute activité physique pénible est exclue.
2	Malade ambulateur et capable de prendre soin de lui même mais incapable de travailler. Alité ou en chaise moins de 50 % de son temps de veille.
3	Capable seulement de quelques soins, alité ou en chaise de plus de 50 % de son temps de veille.
4	Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence.

Annexe 8. Classification de l'état général des patients par le Score ASA

1	Patient normal
2	Patient avec anomalie systémique modérée
3	Patient avec anomalie systémique sévère
4	Patient avec anomalie systémique sévère représentant une menace vitale constante
5	Patient moribond dont la survie est improbable sans l'intervention
6	Patient déclaré en état de mort cérébrale dont on prélève les organes pour greffe

Groupe GYNECO C.A.V.
Janvier 2006



*Cancers à malignité atténuée exclus

Texte en gras souligné = modification 2006



CLASSIFICATIONS FIGO

STADE I : cancer de l'ovaire

- A) unilatéral, capsule intacte
- B) bilatéral, capsule intacte
- C) végétation en surface ou rupture tumorale au toucher

ou lésions de lavage péritonéal avec cellules malignes

STADE II : cancer de l'ovaire avec extension pévienne

- A) utérus et/ou trompes
- B) autres organes pelviens
- C) cellules malignes dans l'écou ou dans le liquide

péritonéal

STADE III : cancer de l'ovaire avec extension péritonéale

- A) microscopique péritonéale sans extension ganglionnaire
- B) ≤ 2 cm sans extension ganglionnaire
- C) > 2 cm avec ou sans extension ganglionnaire

rétropéritonéale ou inguinale

STADE IV : cancer de l'ovaire avec métastases à distance :
parenchyme hépatique, plèvre, ganglions périphériques, poumon,
prostate...

TYPES HISTOLOGIQUES DES CANCERS EPITHELIAUX

Adénocarcinomes

- séreux
- endométrioïdes
- muqueux

Adénocarcinomes à cellules claires

Carcinomes indifférenciés

Grade de différenciation : **FIGO**

SURVEILLANCE

- Sécrétions de CA 125 : surveillance trimestrielle du marqueur
(imagerie en cas d'augmentation du marqueur) pendant 2 ans
après la fin de la chimiothérapie pour tous les 6 mois puis
annuellement

- Non sécrétions de CA 125 : imagerie tous les 6 mois pendant
2 ans puis annuellement

- Radiographie de contrôle annuel (pour tous les patients)

TECHNIQUES

CHIRURGIE

- laparotomie médiane
- description des lésions initiales
- prélèvement d'écou ou lavage péritonéal
- biopsies péritonéales multiples
- hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale
- omentectomie supracolique
- appendicectomie
- réduction tumorale maximale en évitant les stomies

- formes limitées macroscopiquement aux ovaires :
exploration et lymphadénectomie pévienne et lombo-
aortique du côté de la tumeur

- formes avec extension au-delà des ovaires :
lymphadénectomie pévienne et lombo-aortique si par ailleurs
résection tumorale complète

- autres cas : adénocarcinomes pévienne et
lombo-aortiques de réduction tumorale des ganglions
macroscopiquement suspects

- site implantable d'accès IP (accord préalable)
- CR oncothérapeutique avec éléments nécessaires à
l'établissement du stade FIGO, topographie et
mesuration des lésions résiduelles

CHIMIOTHERAPIE

Initiale :

Intensivisée

- Carboplatine + Taxol (à curse)
- Carboplatine + Etoposide (patientes > 70 ans)
- Carboplatine (patientes âgées ou mauvais état général)

Intensivisée et intrapéritonéale

Taxol IV&IP + Carboplatine IP

de relèvement (rechute après chimiothérapie)

• < 6 mois : Taxol si pas prescrit antérieurement,
Oxaliplatine, Gemzar, Toposécan, Caelyx ou essai

• ≥ 6 mois : reprise protocole initial ou Carboplatine +
Caelyx

PROTOCOLES MULTICENTRIQUES

III Essai **TARCEVA** : stades Ic ou gr3 - IV (1% réséque) après
chimiothérapie initiale (carboplatine Taxol) sans progression

• Tarceva 12 mois

randomisation

• observation

III Essai **CARTAXY**

rechute ≤ 6 mois

randomisation

Taxol hebdo

randomisation

Carboplatine + Taxol hebdo

III Essai **CHIROVAC**

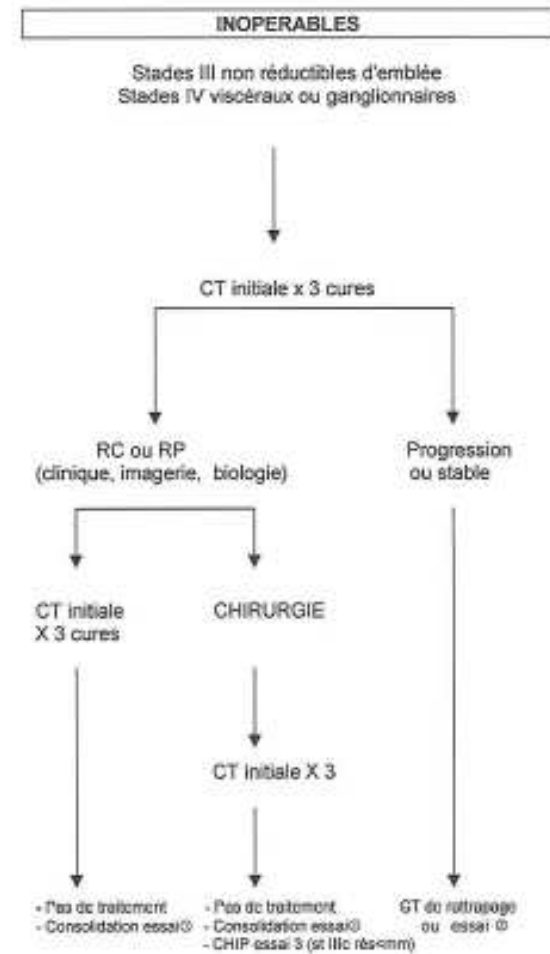
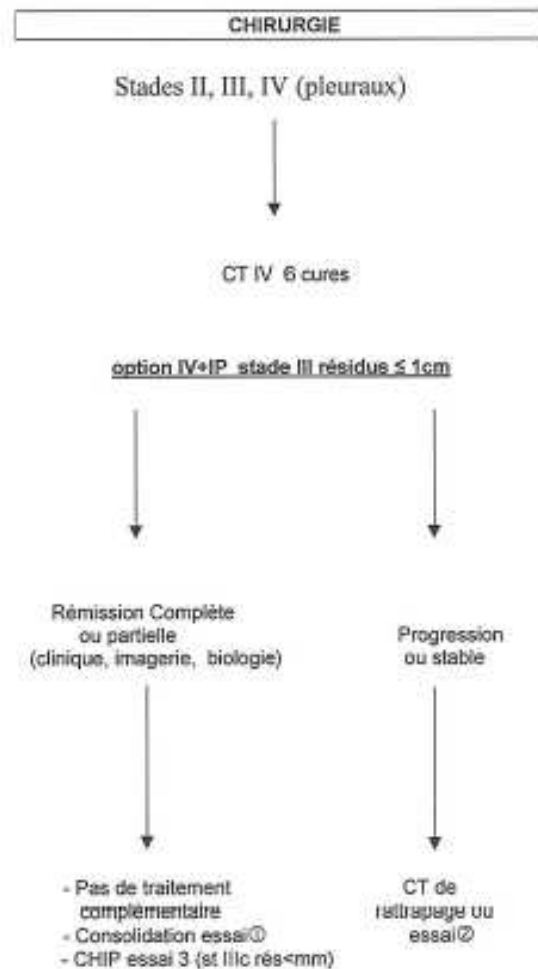
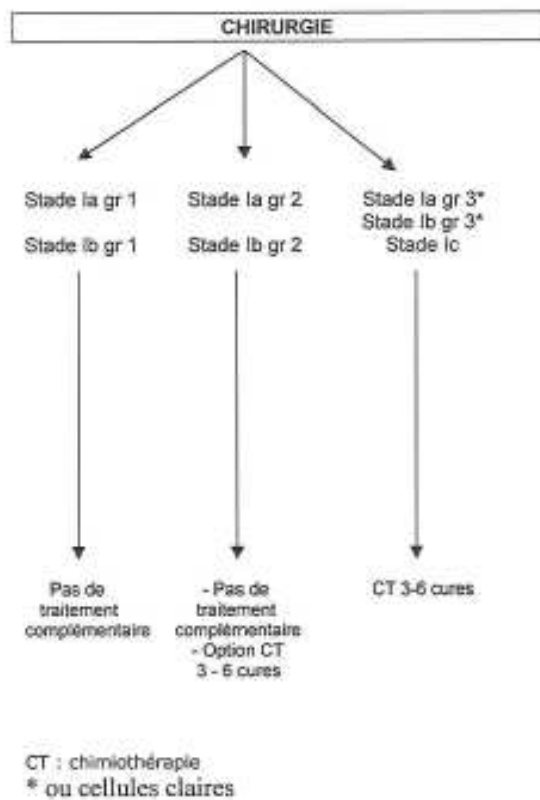
consolidation et IIIc réséque

III Essai **CALYPSO**

rechute > 6 mois

randomisation

Carboplatine + Taxol vs carboplatine + Caelyx



CLASSIFICATIONS FIGO

STADE I : cancer de l'ovaire

- A) unilatéral, capsule intacte
- B) bilatéral, capsule intacte
- C) végétations en surface ou rupture tumorale ou tumeur ou liquide de lavage péritonéal avec cellules malignes

STADE II : cancer de l'ovaire avec extension pévienne

- A) utérus et/ou trompes
- B) autres organes péviers
- C) cellules malignes dans l'ascite ou dans le liquide péritonéal

STADE III : cancer de l'ovaire avec extension péritonéale abdominale et/ou ganglionnaire régionale

- A) microscopique péritonéal sans extension ganglionnaire
- B) ≤ 2 cm sans extension ganglionnaire
- C) > 2 cm avec ou sans extension ganglionnaire rétropéritonéale ou inguinale

STADE IV : cancer de l'ovaire avec métastases à distance parenchymateuse (pévis, ganglions périphériques, poumons, etc.)

TYPES HISTOLOGIQUES DES CANCERS EPITHELIAUX

- Adénocarcinomes
 - séreux
 - endométrioïdes
 - muqueux

- Adénocarcinomes à cellules sereuses

- Carcinomes indifférenciés

• Grade de différenciation : **FIGO**

consultation oncogénétique si patiente ≤ 70 ans

SURVEILLANCE

- Surveillance clinique et biologique (si CA 125 élevé en préthérapeutique) tous les 3 mois (imagerie en cas d'augmentation du marqueur) pendant 2 ans après la fin de la chimiothérapie puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans puis annuellement. Si marqueur initialement non augmenté, imagerie au même rythme

- Mammographie de dépistage annuel (pour toutes les patientes)

TECHNIQUES

CHIRURGIE

- laparotomie médiane
- descriptif des lésions initiales
- prélèvement d'ascite ou lavage péritonéal
- biopsies péritonéales multiples
- hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale
- omentectomie **supracolique**
- appendicectomie
- réduction tumorale maximale en évitant les sténoses

- formes limitées macroscopiquement aux ovaires : exploration et lymphadénectomies pévienne et lombo-aortiques bilatérales

- formes avec extension au-delà des ovaires : lymphadénectomie pévienne et lombo-aortique si par ailleurs résection tumorale complète

- autres cas : adénectomies pévienne et lombo-aortiques de réduction tumorale **des ganglions macroscopiquement suspects**

CR opératoire avec éléments nécessaires à l'établissement du stade FIGO, topographie et mensuration des lésions résiduelles

CHIMIOTHÉRAPIE

- Initiale :

Intraveineuse

- Carboplatine + Taxol (6 cures)
- Carboplatine (patientes âgées ou mauvais état général)

- en cas de récidive (rechute après chimiothérapie)

- < 6 mois : plutôt monothérapie : Taxol si pas prescrit antérieurement, Oxaliplatine, Gemzar, Topotecan, Caelyx **ou essai**
- ≥ 6 mois : reprise protocole initial ou Carboplatine + Caelyx

PROTOCOLES MULTICENTRIQUES

Voir Intracav, onglet les services puis unité de recherche, recherche clinique rubrique essais thérapeutiques, gynéco

CANCERS * EPITHELIAUX de L'OVAIRE - TRAITEMENT

*Cancers à malignité atténuée exclus

Texte en gras souligné = modification 2011

Groupe GYNECO C.A.V.
Janvier 2011



CHIRURGIE

Stade Ia gr 1
Stade Ib gr 1

Stade Ia gr 2
Stade Ib gr 2

Stade Ia gr 3*
Stade Ib gr 3*
Stade Ic
Stades II, III et IV
pleural, chirurgie
complète

Pas de
traitement
complémentaire

- Pas de
traitement
complémentaire
- Option CT
6 cures

CT 6 cures

CT : chimiothérapie
* ou cellules souches

INOPERABLES D'EMBLÉE OU CHIR INCOMPLETE

Stades III non réductibles d'emblée
Stades IV pleural

CT initiale x 3 cures

RC ou RP
(clinique, RX, bio)

Progression
ou stable

Réponse
partielle mais
insuffisante

CHIRURGIE

CT initiale x 3

Pas de traitement

CT de
rattrapage

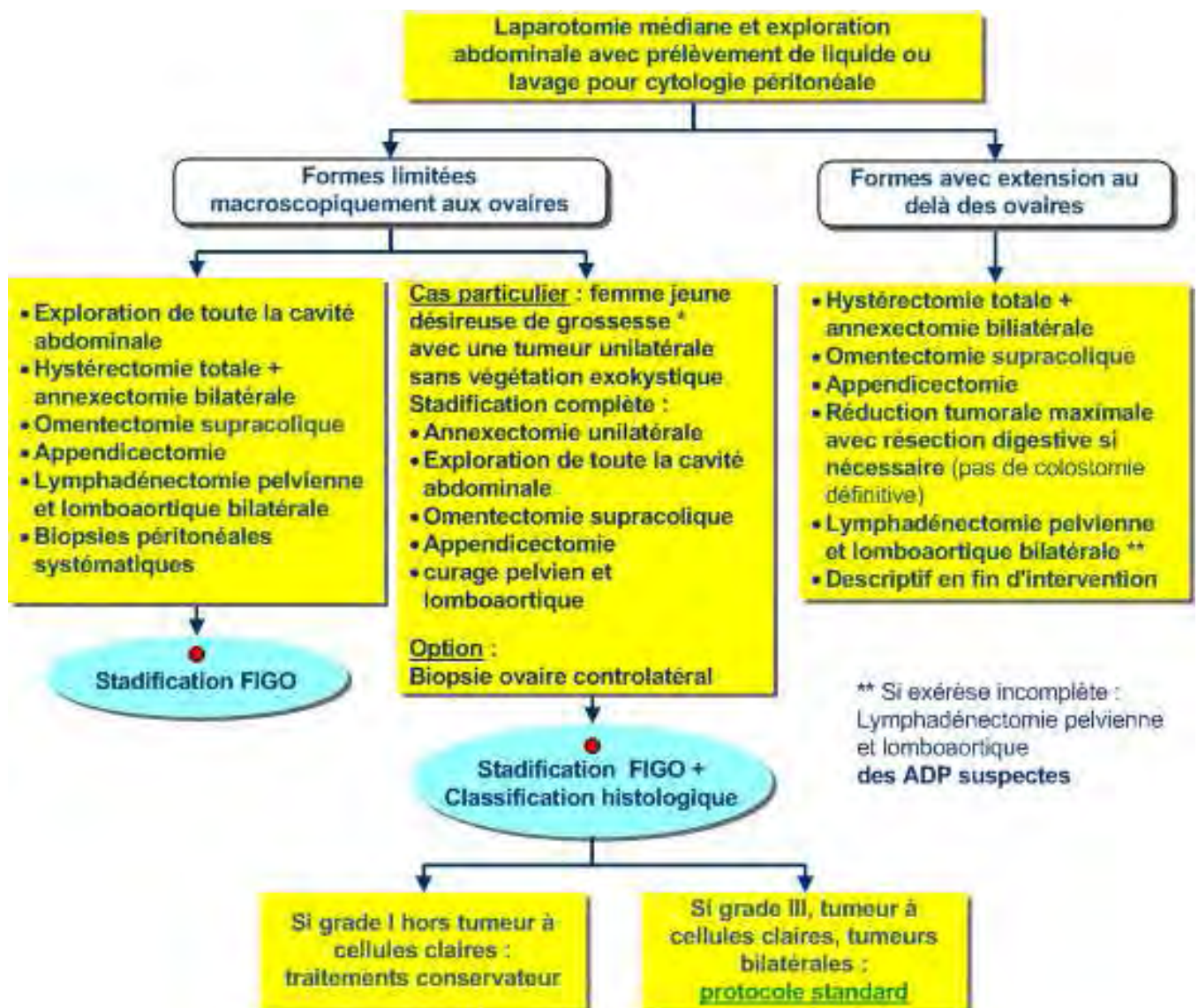
Poursuite
chimio

Chir de
cicatrice

STADE IV AUTRE QUÉ PLEURAL

Chimio première, réévaluation et
discussion au cas par cas

Annexe 11. Recommandations concernant la prise en charge chirurgicale selon le réseau Oncolor (mises à jour en février 2011)



Annexe 12. Descriptif de la méthodologie et schéma du protocole de l'étude CARACO **(auteur : Pr J-M CLASSE)**

Hypothèse de travail

Dans le cadre de la prise en charge des cancers de l'ovaire stade III et IV pleural, nous émettons l'hypothèse que la réalisation systématique d'un curage pelvien et aortico cave après chirurgie complète au niveau péritonéal améliore la survie globale et sans récurrence d'au moins 10%.

Objectif principal

Survie sans récurrence.

Objectifs secondaires

1.1.1.1.1 Impact de la réalisation des curages pelviens et aortico caves sur la survie globale, la morbidité post opératoire et la qualité de vie.

X. Méthodologie	
------------------------	--

a. Critères d'éligibilité et de non éligibilité

Critères d'éligibilité

Age > 18 ans

Karnofsky > 80, ASA I-II

Adénocarcinome primitif : ovarien, péritonéal

Absence de ganglion rétropéritonéal > 2cm (TDM ou clinique)

Stadification chirurgicale complète

Stade FIGO III-IV (uniquement épanchement pleural métastatique)

1.1.1.1.2 Chirurgie d'exérèse complète, (R0)

Chimiothérapie de première ligne à base de Platine-Paclitaxel

Information de la patiente et signature du consentement éclairé

Critères de non éligibilité

Cancer ovarien non épithélial

Tumeur ovarienne borderline

Tumeur correspondant à une récurrence

Chirurgie incomplète, lésion inextirpable

Adénopathie rétropéritonéale >2cm (soit dans le bilan d'imagerie pré opératoire, soit à la palpation per opératoire)

Patiente démente ou ayant un état mental altéré

b. Bilan initial

Opérabilité : score Karnofsky (annexe 1), score ASA

Extirpabilité :

Evaluation clinique

Evaluation imagerie : Echographie, Radiographie pulmonaire, TDM ou IRM abdominopelvien (au choix)

Evaluation chirurgicale : Laparotomie, coelioscopie

Au terme de ce bilan : Le chirurgien détermine l'extirpabilité pour en conséquence décider de l'éligibilité de la patiente. La randomisation ne sera proposée que si la résection chirurgicale est complète, cohérente avec les critères d'inclusion.

Scénario n°1 : le chirurgien sélectionne les patientes éligibles présentant à son opinion une maladie stade III ou IV extirpable. La patiente se voit proposer l'inclusion dans le protocole. Le premier temps thérapeutique sera la laparotomie au cours de laquelle sera effectuée la randomisation si la résection est complète avec un reliquat nul. Au décours sera réalisée la chimiothérapie adjuvante à base de platine-paclitaxel.

Scénario n°2 : après le bilan d'extirpabilité, le chirurgien sélectionne les patientes éligibles devant bénéficier d'une première ligne de chimiothérapie à base de platine-paclitaxel avant d'envisager le geste chirurgical d'exérèse complète. A trois cures, une ré évaluation permettra d'évaluer la chimiosensibilité, l'extirpabilité et de poser l'indication de chirurgie au cours de laquelle sera effectuée la randomisation.

Au total :

Inclusion pré opératoire

Randomisation per opératoire

Chaque patiente randomisée doit avoir un diagnostic de carcinome ovarien , ou péritonéal primitif, de stade III-IV pleural, une chirurgie complète sans résidus et une chimiothérapie à base de platine – paclitaxel.

Certaines patientes seront éligibles en pré opératoires mais non randomisées si en per opératoire la chirurgie n'a put être complète.

c. Description de la procédure étudiée

La procédure étudiée est le curage rétropéritonéal pelvien et aortico cave. Il doit y avoir au minimum 20 ganglions prélevés avec la répartition topographique suivante :

Technique:

- Le curage pelvien doit avoir pour limites en avant les vaisseaux iliaques externes, en arrière le nerf obturateur, en dehors la paroi pelvienne, le muscle psoas, et en dedans l'uretère et le pédicule ombilical. Le nombre minimum de ganglions est de 5 à droite et 5 à gauche.
- Le curage aortico cave débute au niveau de la bifurcation aortique, en latéro cave, précave, interaortico cave, préaortique et latéroaortique, jusqu'au niveau de la veine rénale gauche, avec au moins 10 ganglions.

En dessous de ces nombres de ganglions prélevés la patiente sera considérée non évaluable.

d. Paramètres de jugement : principal et secondaire

Paramètres de jugement principal : survie sans récurrence

- Survie sans récurrence:

suivi des patientes tous les trois mois, pendant 5 ans après leur randomisation

La surveillance post thérapeutique sera organisée tous les 3 mois avec un examen clinique, un dosage du Ca 125. Il sera réalisé une échographie complétée d'un TDM ou d'une IRM en cas d'image suspecte tous les 6 mois.

La récurrence est définie soit par des signes cliniques (masse intra abdominale palpée, nodules cutanés) , soit par des signes biologiques (élévation du Ca 125), soit par des signes à l'imagerie (échographie, TDM ou IRM) , soit lors d'une exploration chirurgicale.

Paramètres de jugement secondaire

- Survie globale

- Morbidité post opératoire (concerne l'intervention au cours de laquelle les curages ont été réalisés)

Selon le glossaire de Chassagne en annexe.2 Le bilan de la morbidité post opératoire sera fait à un mois après l'intervention.

- Qualité de vie

Questionnaire FACT-O en annexe 3. Le questionnaire sera présenté aux patientes en pré opératoire, une fois l'éligibilité constatée, puis à un mois après l'intervention et à chaque consultation de surveillance.

e. Nombre de sujets à inclure

Détermination du nombre de sujets

Que ce soit pour la survie globale ou sans récurrence l'objectif est de mettre en évidence une différence de survie de 10%.

En tenant compte des résultats du groupe de patientes avec curage ganglionnaire complet de l'étude randomisée de Benedetti-Panici, (survie globale : 48%, survie sans récurrence : 31%)¹⁵.

Pour mettre en évidence une différence d'au moins 10% en partant d'une hypothèse d'une survie sans récurrence à 5 ans de 31%, avec un risque alpha de 5% et une puissance de 80%, liée à l'absence de curage il faut deux groupes de 205 patientes évaluables. Pour tenir compte des aléas de recrutement et de suivi (habituellement autour de 10%), 450 patientes seront incluses (225 par groupe).

f. Randomisation et stratification

La randomisation se situera nécessairement au cours de la phase per-opératoire. La randomisation sera centralisée par le promoteur. Au plan technique, elle se fera par blocs de 6 avec stratification sur le centre mais aussi sur le type de traitement reçu (chirurgie première puis chimiothérapie, chimiothérapie première puis chirurgie d'intervalles, chimiothérapie intrapéritonéale).

g. Principes et contrôles appliqués au recueil des données

Le recueil des données, ainsi que les visites

- de sélection des centres, ou signature des formulaires de participation,
- de mise en place de l'étude,
- de monitoring lors du suivi de l'étude

- de clôture de l'essai
- seront conformes aux normes ICH-topic E6 en accord avec les "Good Clinical Practice" du 17/07/1996 et à la loi Huriet n°88-1138 du 20/12/1988 modifiée."

h. Analyse des données

i. Analyse du critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est :

- la survie sans récurrence

La survie globale est un critère de jugement secondaire

Les courbes de survie de deux groupes de traitement seront calculées grâce à la méthode de Kaplan-Meier et comparées par le test du logrank, tant pour la survie globale que pour la survie sans événement.

On recherchera par ailleurs la valeur pronostique sur les survies globale et sans événement des paramètres cliniques et paracliniques associés, potentiels facteurs de confusion dans l'étude.

En cas de besoin, une analyse de régression multivariée par le modèle de COX sera faite pour déterminer la valeur pronostique indépendante du facteur "traitement" après prise en compte des autres facteurs pouvant influencer les survies globales et sans récurrence.

ii. Analyse du critère de jugement secondaire

Les critères de jugement secondaires :

- la survie globale
- la morbidité
- la qualité de vie

Les fréquences observées des divers critères de morbidité secondaire seront comparées entre les 2 groupes de traitement par le test du Chi² de Pearson (ou le test de Fisher si nécessaire). Les critères de qualité de vie pourront être comparés entre les 2 groupes de plusieurs façons. Le score global sera considéré comme une variable numérique et dans ce cas les 2 groupes seront comparés par le test de Student classique. Cependant des analyses détaillées par sous-ensembles du score global pourront également être faites.

iii. Règles de prise en compte des perdus de vue

Toute patiente incluse est considérée comme en intention de traiter .

iv. Règles de non respect du protocole

CF critères d'inclusion et d'exclusion et nombre minimal de ganglions prélevés dans le bras « Curage » pour que la patiente soit jugée évaluable. (§Xc)

v. Analyse statistique et randomisation

Le responsable de l'analyse statistique est le Dr Loïc Campion, Centre R Gauducheau, Nantes.

La randomisation sera effectuée en per opératoire. Elle sera centralisée par le promoteur. Au plan technique, elle se fera par blocs de 6 avec stratification sur le centre.

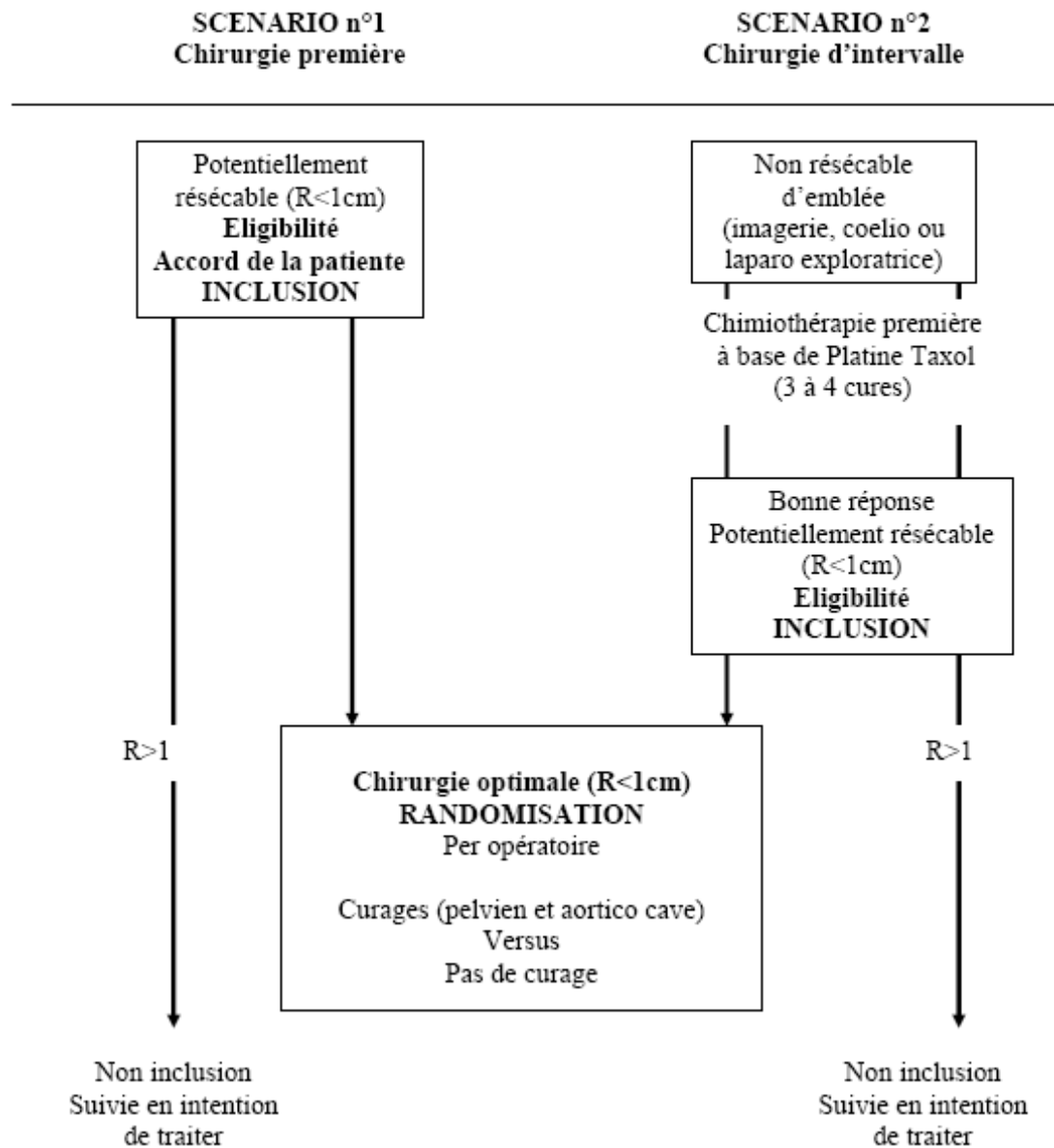
Analyse de l'objectif principal (survie sans récurrence) :

Les courbes de survie de deux groupes de traitement seront calculées grâce à la méthode de Kaplan-Meier et comparées par le test du logrank. On recherchera la valeur pronostique sur les survies globales et sans récurrence des paramètres cliniques et paracliniques associés, potentiels facteurs de confusion dans l'étude. En cas de besoin, une analyse de régression multivariée par le modèle de COX sera faite pour déterminer la valeur pronostique indépendante du facteur traitement après prise en compte des autres facteurs pouvant influencer la survie sans récurrence.

Analyse des objectifs secondaires (morbidity et qualité de vie) :

Le calcul de la survie globale sera effectué grâce à la méthode de Kaplan-Meier et comparées par le test du logrank. Les fréquences observées des divers critères de morbidité secondaire seront comparées entre les 2 groupes de traitement par le test du Chi² de Pearson (ou le test de Fisher si nécessaire). Les critères de qualité de vie pourront être comparés entre les 2 groupes de plusieurs façons. Le score global sera considéré comme une variable numérique et dans ce cas les 2 groupes seront comparés par le test de Student classique. Cependant des analyses détaillées par sous-ensembles du score global pourront également être faites.

Cancer épithélial de l'ovaire- Carcinome péritonéal
Stade III-IV (pleural)



10 RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS

TITLE

Lumbo-aortic lymphadenectomy in the management of epithelial ovarian cancers: an evaluation of our practices at the Alexis Vautrin Institute

ABSTRACT

Objectives: the purpose of our study was to evaluate the morbidity and benefits of lumbo-aortic lymphadenectomy in the management of epithelial ovarian cancers.

Methods: our study is a retrospective study. It includes 136 patients who had undergone a lumbo-aortic lymphadenectomy between 1992 and 2010. We have separated two types of lymphadenectomy depending on the extension of the surgery: the first one, called “bilateral”, included the resection of three groups of nodes (para-aortic, inter-aortico-caval and para-caval), the other group, called “unilateral”, consisted on the resection of one or two of these nodal groups. The progression-free survival and the overall survival have been compared to those of patients who did not have lumbo-aortic lymphadenectomy (data obtained from the hospital of Nantes).

Results: the mean age of our patients was 54,7 years. We found a significant difference in the number of resected and metastatic nodes between the “bilateral” and the “unilateral” groups. There was no difference between these two groups for: demographic data, surgical data, morbidity and survivals. The comparison between the patients with lumbo-aortic lymphadenectomy and those without showed longer progression-free and overall survivals ($p=0,000289$ and $p=0,00000397$).

Conclusions: the surgical techniques and indications of retroperitoneal lymphadenectomy in the management of epithelial ovarian cancers should be clarified in order to improve and homogenize this surgery. The main goal remains the achievement of a maximal cytoreduction and the management of these cancers by experimented medical and paramedical teams.

KEY WORDS

Lumbo-aortic lymphadenectomy, morbidity, survival, cancer, ovarian

VU

NANCY, le 7 avril 2011
Le Président de Thèse

NANCY, le 19 avril 2011
Le Doyen de la Faculté de Médecine

!

?

Professeur H. COUDANE

Professeur F. GUILLEMIN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE / 3605

NANCY, le 28 avril 2011

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKINSON

RESUME DE LA THESE

Objectifs : évaluation de la morbidité et de l'intérêt thérapeutique du curage ganglionnaire lombo-aortique (CLA) dans la prise en charge des cancers épithéliaux de l'ovaire.

Patientes et méthodes : il s'agit d'une étude rétrospective incluant 136 CLA réalisés dans notre établissement entre le 1^{er} janvier 1992 et le 30 septembre 2010. Deux types de CLA sont distingués selon l'étendue de l'exérèse ganglionnaire : le CLA « bilatéral » emporte les groupes latéro-aortique, inter-aortico-cave et latéro-cave, le CLA « unilatéral » n'emporte qu'un ou deux de ces groupes ganglionnaires. Les survies sans récurrence et globale ont également été comparées à celles de patientes n'ayant pas subi de CLA (données issues du centre de Nantes).

Résultats : l'âge moyen des patientes est de 54,7 ans. Bien que les nombres de ganglions réséqués et positifs soient significativement différents entre les groupes CLA unilatéral et bilatéral, nous ne trouvons pas de différences statistiquement significatives, pour les caractéristiques démographiques et tumorales, les morbidités et les survies sans récurrence et globale. Nous observons une amélioration des survies sans récurrence ($p = 0,000289$) et globale ($p = 0,0000397$) lorsque nous comparons les patientes avec CLA et celles sans CLA.

Conclusion : les modalités et indications exactes du CLA restent à clarifier pour permettre une amélioration et une homogénéisation de la prise en charge chirurgicale des cancers de l'ovaire. Les premiers objectifs à atteindre demeurent l'obtention d'un résidu tumoral nul à la fin de l'intervention chirurgicale et une prise en charge par une équipe pluridisciplinaire expérimentée dans le traitement de ces cancers.

TITRE EN ANGLAIS

Lumbo-aortic lymphadenectomy in the management of epithelial ovarian cancers: an evaluation of our practices at the Alexis Vautrin Institute

THESE : MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2011

MOTS CLES :

Lymphadénectomie lombo-aortique, morbidité, survie, cancer, ovaire

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY – 1

Faculté de Médecine de Nancy

9, Avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex