

Traitement des tumeurs de l'ovaire à potentiel de malignité restreinte

Cette déclaration de principe a été revue et approuvée par le Comité des politiques et des lignes directrices relatives à la pratique de la SOGC/des GOC/de la SCC et a reçu l'approbation du Conseil de la SOGC.

AUTEUR PRINCIPAL :

Thomas G. Ehlen, MD, FRCSC, Vancouver (Colombie-Britannique.)

MEMBRES COLLABORATEURS DU COMITÉ DES POLITIQUES ET DES LIGNES DIRECTRICES RELATIVES À LA PRATIQUE DE LA SOGC/DES GOC/DE LA SCC

Josée Dubuc-Lissoir, MD, FRCSC, Montréal (Québec)

Thomas G. Ehlen, MD, FRCSC, Vancouver (Colombie-Britannique)

Mark Heywood, MD, FRCSC, Winnipeg (Manitoba)

Marie Plante (présidente), MD, FRCSC, Québec (Québec)

CONTEXTE

C'est la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO)¹ qui, en 1971, a établi la catégorie de tumeurs de l'ovaire à potentiel de malignité restreinte (PMR), connue aussi sous le nom de tumeurs de l'ovaire à la limite de la malignité. Ce sous-groupe des tumeurs ovariennes a un pronostic nettement meilleur que celui du cancer épithélial de l'ovaire (CEO). Pour des raisons historiques, on prend souvent ces tumeurs pour des CEO, ce qui explique le fait que plusieurs patientes ne reçoivent pas le traitement et pourquoi on entend dire : «Il n'y a pas de tumeurs à malignité restreinte, mais seulement des traitements «restreints». La tumeur à PMR peut se transformer en tumeurs malignes dans moins de 0,5 pour cent des cas, un taux semblable à celui de la transformation maligne des léiomyomes – de 0,2 à 0,7 pour cent – qui ne sont même pas considérées des tumeurs «à potentielle de malignité restreinte.»

Les tumeurs à potentiel de malignité restreinte sont plus fréquentes durant la préménopause. Les tumeurs séreuses à PMR constituent le sous-type le plus commun, et elles sont bilatérales dans plus de 20 pour cent des cas et la majorité sont diagnostiquées au stade I. Par définition, le stadage des tumeurs à PMR est identique à celui des CEO.²

Un nombre croissant de publications récentes, y compris une

méta-analyse de 953 cas de tumeurs séreuses à PMR, suggèrent que les tumeurs séreuses à PMR doivent être considérées comme des tumeurs bénignes, du moins celles du stade I FIGO, étant donné que le taux de survie des patientes présentant cette condition est presque de 100 pour cent.³ Une étude prospective menée par le *Gynecologic Oncology Group* (GOG) auprès de 146 patientes, avec une moyenne de suivi de 45,7 mois, a confirmé ce fait.⁴ Les implants métastatiques non invasifs dans les tumeurs à PMR n'affectent pas le pronostic d'une façon marquée, et peuvent être considérés comme étant des changements multicentriques *in situ*. Il est intéressant de noter la forte association entre l'endosalpingiose (glandes müllériennes d'inclusion) et les tumeurs à PMR. Malheureusement, il y a un manque de critères diagnostiques uniformes pour l'endosalpingiose, l'endosalpingiose atypique, et les implants non invasifs ou invasifs.⁵

La clé du traitement clinique adéquat des tumeurs à PMR est un diagnostic pathologique précis permettant de distinguer les tumeurs à PMR de leurs contreparties invasives et d'identifier la composante la plus agressive des tumeurs à PMR. Les biopsies péritonéales multiples ne servent qu'à exclure l'envahissement, soit dans la tumeur primaire ou dans les sites métastatiques (multicentriques).

Une part importante de la morbidité et de la mortalité associées aux tumeurs à PMR résulte du traitement plutôt que de la

*Déclaration de principe : le document d'opinions fait état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques à la date de publication de celle-ci et peut faire l'objet de modifications. Il ne faut pas interpréter l'information qui y figure comme l'imposition d'une procédure ou d'un mode de traitement exclusifs à suivre. Un établissement hospitalier est libre de dicter des modifications à apporter à ces opinions. En l'occurrence, il faut qu'il y ait documentation à l'appui de cet établissement. Aucune partie ne peut être reproduite sans une permission écrite de la SOGC.

pathologie elle-même.⁵ Il est rare qu'elles dégèrent en tumeurs malignes. Dans les études mentionnées, il y a eu 3 cas sur 953 patientes³ et un cas sur 76 patientes, donc⁶ au total, un taux global d'incidence de moins de 0,5 pour cent de transformation maligne.

Dans une étude rétrospective de 370 tumeurs à PMR ayant une moyenne de suivi de 152,5 mois, les facteurs indépendants de pronostic pour une survie sans maladie et à long terme étaient le stade FIGO, le type histologique, et l'âge de la patiente.⁷ Les patientes atteintes de tumeurs aneuploïdes avaient un taux de survie plus bas que leurs homologues diploïdes. Les autres facteurs influençant la survie sont : le type histologique (séreux), le stade FIGO, la tumeur résiduelle, la procédure chirurgicale, la croissance de la tumeur à la surface de l'ovaire, et le pseudomyxome péritonéal. Parmi les 364 patientes sans tumeur, l'étendue de la chirurgie et l'ajout d'un traitement adjuvant n'ont eu aucun effet sur la survie sans maladie. Les métastases microscopiques des ganglions lymphatiques n'affectent pas le pronostic.^{8,9}

TRAITEMENT CLINIQUE

CHIRURGIE

Si l'apparence d'une tumeur ovarienne fait croire qu'il peut y avoir un potentiel de malignité restreinte et que cela est confirmé par un examen extemporané, on peut alors suivre des principes conservateurs. Le diagnostic fondé sur un examen extemporané s'avère d'une utilité limitée à cause de la petitesse fréquente des foyers à pronostic mauvais (implants invasifs, hétérogénéité des tumeurs mucineuses à PMR). Pour cette raison, lors d'un examen extemporané pour une «tumeur à PMR», le danger de sous-évaluation est considérable dans la mesure où les aspects offrant de mauvais pronostics peuvent facilement passer inaperçus dans ce contexte. Par contre, une sous-évaluation à partir d'un examen extemporané peut entraîner, sans nécessité, une chirurgie radicale chez des patientes souhaitant sauvegarder leur fertilité. Les procédures qui préservent la fertilité (telles que la cystectomie dans les stades I des tumeurs à PMR) n'affectent probablement pas le pronostic.¹⁰⁻¹² La laparotomie de stadage devrait suivre les mêmes principes que ceux qui s'appliquent au cancer épithélial de l'ovaire, surtout si on a recours à la laparoscopie. À cause de la nature moins agressive des tumeurs à PMR et de l'expérience décrite ci-dessus, il faut apporter les modifications suivantes au stadage standard :

1. Réséquer toute lésion visible.
2. Si l'épiploon n'est pas cliniquement affecté, une biopsie épiploïque plutôt qu'une omentectomie totale suffit.
3. En présence d'une tumeur mucineuse à PMR, on doit pratiquer une appendicectomie.
4. L'exérèse chirurgicale des ganglions lymphatiques normaux ne comporte aucun avantage.
5. L'excision de tissus qui ne sont pas cliniquement affectés

- (p. ex. l'utérus, l'autre ovaire) ne comporte aucun avantage.
6. Les biopsies péritonéales au hasard ne comportent aucun avantage.

CHIMIOTHÉRAPIE

Il n'y a pas lieu de prévoir une chimiothérapie postopératoire pour le traitement des patientes atteintes de tumeurs à PMR de stade avancé à moins qu'il n'y ait des implants invasifs ou des lésions micro-invasives dans la tumeur primaire.⁷⁻¹⁶ Les quelques essais randomisés faits auprès de groupes de patientes n'ont pas pu prouver d'avantages en terme de survie.³⁻²⁰

Étant donné la nature relativement agressive des tumeurs à PMR accompagnées d'implants invasifs ainsi que des tumeurs micro-invasives à PMR, il peut être indiqué d'avoir recours à la chimiothérapie dans ces cas (comme pour le cancer épithélial de l'ovaire débutant). Il n'a pas été démontré que la chimiothérapie améliorerait la survie des patientes ayant une tumeur à PMR, bien que ces tumeurs peuvent répondre à différents agents de chimiothérapie.^{15,17-19}

TRAITEMENT DES RÉCIDIVES

La chirurgie de cytoréduction tumorale secondaire semble fournir le seul traitement efficace pour les rechutes, y compris les récidives de tumeurs mucineuses à malignité restreinte (borderline) d'origine possiblement appendiculaire.^{21,22} Le peu d'expérience dans l'utilisation de la chimiothérapie dans ce domaine ne fournit aucune donnée permettant d'appuyer le recours à la chimiothérapie.

INDUCTEURS DE L'OVULATION, CITRATE DE CLOMIFÈNE ET TUMEURS À POTENTIEL DE MALIGNITÉ RESTREINTE

Il n'existe pas de preuve que le citrate de clomifène ou d'autres inducteurs de l'ovulation augmentent le risque de développer une tumeur à PMR. Cependant une analyse épidémiologique récente sur des tumeurs ovariennes diagnostiquées chez des femmes souffrant d'infertilité démontre une association entre l'usage du clomifène et le diagnostic de tumeurs à PMR. Dans cette cohorte de 3 837 femmes, on a découvert un total de 5 tumeurs à PMR.²³ Certes, ces observations, et d'autres du genre,^{24,25} méritent d'être étudiées davantage. Cependant, il est impossible de dire si l'apparition des tumeurs à PMR avait précédé l'usage des inducteurs de l'ovulation, si ces inducteurs ont déclenché la prolifération de tumeurs à PMR déjà existantes, ou si elles ont vraiment déclenché la transformation de cellules épithéliales normales en cellules à PMR.

RECOMMANDATIONS

- Les tumeurs à potentiel de malignité restreinte sans micro-invasion ou implants métastatiques invasifs ont un excellent

pronostic, quel que soit leur stade. Si elles se présentent au stade I FIGO, on peut les considérer comme bénignes (**Niveau B**).

- La ré-évaluation chirurgicale de tumeurs à PMR présumément de stade I n'est indiquée que s'il y a forte suspicion de lésions résiduelles macroscopiques (**Niveau B**).
- Des caractéristiques telles que la micro-invasion, les implants métastatiques invasifs ou l'aneuploïdie ont un moins bon pronostic et de telles tumeurs à PMR doivent être traitées de la même manière que le cancer épithélial de l'ovaire intra-épithélial (**Niveau B**).
- La chirurgie de stadage chez des patientes atteintes de tumeurs à PMR se pratique dans le but de définir l'élément le plus agressif de la lésion et d'éliminer tout foyer macroscopique de tumeur (**Niveau B**).
- Le diagnostic par examen extemporané est d'une utilité limitée à cause de la petitesse fréquente des foyers de mauvais pronostic (implants invasifs, hétérogénéité des tumeurs mucineuses à PMR) (**Niveau B**).
- La chimiothérapie n'augmente pas les chances de survie sans maladie (**Niveau B**).
- L'exérèse chirurgicale de ganglions lymphatiques normaux ne présente aucun avantage thérapeutique (**Niveau B**).
- Les biopsies péritonéales au hasard n'a pas sa place dans la chirurgie des tumeurs à PMR (**Niveau B**).
- La chirurgie initiale pour tumeurs mucineuses à PMR devrait comprendre une appendicectomie (**Niveau B**).
- Les interventions chirurgicales visant à sauvegarder la fertilité des patientes atteintes de tumeurs à PMR (y compris la cystectomie des tumeurs de stade I) sont possibles. Elles n'affectent probablement pas les chances de survie sans maladie (**Niveau C**).
- Les cas de récurrence devraient être traités prioritairement par chirurgie (**Niveau B**).
- Il n'est pas recommandé de pratiquer une hystérectomie ou une ovariectomie «de nettoyage» une fois terminée la période de fertilité (**Niveau C**).
- En l'absence de caractéristiques de mauvais pronostic il n'est pas nécessaire de faire un suivi clinique précis (examen du pelvis, échographie, Ca125) (**Niveau C**).

Chaque recommandation a été cotée pour représenter le niveau d'évidence sur lequel elle se fonde :

Niveau A : essais randomisés.

Niveau B : autres études importantes, expérimentales ou par observation.

Niveau C : preuves plus limitées, mais les recommandations se fondent sur l'opinion des experts et ont été sanctionnées par des groupes reconnus.

J Soc Obstet Gynaecol Can 2000;22(1):22-24

RÉFÉRENCES

1. International Federation of Gynecology and Obstetrics. Classification and staging of malignant tumours in the female pelvis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1971;50:1-7.
2. Carter J, Fowler J, Carlson J, Carson L, Twigg LB. Borderline and invasive epithelial ovarian tumors in young women. *Obstet Gynecol* 1993;82:752-6.
3. Kurman RJ, Trimble CL. The behavior of serous tumors of low malignant potential: are they ever malignant? *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:120-7.
4. Barnhill DR, Kurman RJ, Brady MF, Omura GA, Yordan E, Given FT, Kucera PR, Roman LD. Preliminary analysis of the behavior of stage I ovarian serous tumors of low malignant potential: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995;13:2752-6.
5. Silva EG, Kurman RJ, Russell P, Scully RE. Symposium: ovarian tumors of borderline malignancy. *Int J Gynecol Pathol* 1996;15:281-302.
6. Kennedy AV, William RH. Ovarian papillary serous tumors of low malignant potential (serous borderline tumors). *Cancer* 1996;78:278-86.
7. Kaern J, Trope CG, Abeler VM. A retrospective study of 370 borderline tumors of the ovary treated at the Norwegian Radium Hospital from 1979 to 1982. A review of clinicopathologic features and treatment modalities. *Cancer* 1993;71:1810-20.
8. Leake JF, Currie JL, Rosenshein NB, Woodruff JD. Long-term follow-up of serous ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1992;47:150-8.
9. Leake JF, Rader JS, Woodruff JD, Rosenshein NB. Retroperitoneal lymphatic involvement with epithelial ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1991;42:124-30.
10. Tazelaar HD, Bostwick DG, Ballon SC, Hendrickson MR, Kempson RL. Conservative treatment of borderline ovarian tumors. *Obstet Gynecol* 1985;66:417-22.
11. Miller DM, Ehlen TG, Al Saleh E. Successful term pregnancy following conservative debulking surgery for a stage IIIa serous low-malignant potential tumor of the ovary: a case report. *Gynecol Oncol* 1997;66:535-8.
12. Lin-Tam S, Cajigas HE, Scully RE. Ovarian cystectomy for serous borderline tumors: a follow-up study of 35 cases. *Obstet Gynecol* 1988;72:775-80.
13. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. Ovarian cancer: screening, treatment, and follow-up. *JAMA* 1995;273:491-7.
14. Chambers JT, Merino MJ, Kohorn EI, Schwarz PE. Borderline ovarian tumors. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:1088-94.
15. Gershenson DM, Silva EG. Serous ovarian tumors of low malignant potential with peritoneal implants. *Cancer* 1990;65:578-85.
16. Bell DA, Weinstock MA, Scully RE. Peritoneal implants of ovarian serous borderline tumors. *Cancer* 1988;62:2212-22.
17. Sutton GP, Bundy GN, Omura GA, Yordan EL, Beecham JE, Bonfiglio T. Stage III ovarian tumors of low malignant potential treated with cisplatin combination therapy (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol* 1991;41:230-33.
18. Fort MG, Pierce VK, Saigo PE, Hoskins WJ, Lewis JL Jr. Evidence of the efficacy of adjuvant therapy in epithelial ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1989;32:269-72.
19. Barakat RR, Benjamin IB, Lewis JL Jr, Saigo PE, Curtin JP, Hoskins WJ. Platinum based chemotherapy for advanced-stage serous ovarian cancers of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1995;59:390-3.
20. Creasman WT, Park R, Norris H et al. Stage I borderline ovarian tumors. *Obstet Gynecol* 1982;59:93-6.
21. Sugarbaker PH. Patient selection and treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal and appendiceal cancer. *World J Surg* 1995;9:235-40.
22. Sugarbaker PH, Jablonski KA. Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg* 1995;221:124-32.
23. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Morre DE, Self RG. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Engl J Med* 1994;331:771-6.
24. Nijman HW, Burger CW, Baak JP, Schats R, Vermoken JB, Kenemans P. Borderline malignancy of the ovary and controlled hyperstimulation: a report of two cases. *Eur J Cancer* 1992;28:1971-3.
25. Spirtas R, Kaufman SC, Alexander NJ. Fertility drugs and ovarian cancer: red alert or red herring? *Fertil Steril* 1993;59:291-3.