

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur M. Tournaire*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—

**Tome XXII
publié le 2.12.1998**



*VINGT-DEUXIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 1998*

DISSÉMINATION TUMORALE ET CŒLIOSCOPIE

M. CANIS*, R. BOTCHORISHVILI*, C. POMEL**, G. LE BOUEDEC**,
J.-L. ACHARD**, A. WATTIEZ*, J.-L. POULY*, G. MAGE*, J. DAUPLAT**,
H. MANHES***, M.-A. BRUHAT*
Clermont-Ferrand

Les progrès technologiques permettent de réaliser le traitement chirurgical des cancers gynécologiques par voie cœlioscopique [1, 5]. Dans des équipes entraînées, la radicalité des interventions réalisées paraît équivalente à celle des interventions réalisées par laparotomie. L'approche endoscopique permettrait de faire bénéficier ces patientes qui subissent un traumatisme psychologique important d'une diminution du traumatisme opératoire, des douleurs, et de la durée d'hospitalisation, et d'une immunosuppression postopératoire moins importante [6, 9]. Tous ces avantages devraient permettre des traitements postopératoires plus précoces et des séquences thérapeutiques plus agressives.

Cependant trois problèmes sont apparus :

– Plusieurs enquêtes nationales ont montré que la prise en charge inadaptée des masses annexielles n'était pas rare et que dans certains cas le pronostic des patientes était aggravé [10, 14] ;

– Le risque de métastase pariétale paraît plus important avec la cœlioscopie [15, 36]. Ce risque, déjà décrit lors du traitement de cancers du colon

* Polyclinique Gynécologie, Obstétrique, Médecine de la Reproduction
13 bd Charles de Gaulle – 63033 CLERMONT-FERRAND – France

** Centre Jean Perrin

Place Henry Dunant – 63033 CLERMONT-FERRAND – France

*** Clinique La Pergola

Allée des Ailes – 03200 VICHY

par minilaparotomie [37, 38], apparaît comme une complication majeure à un moment où il était devenu très rare par laparotomie [39] ;

– Par ailleurs, quelques cas de dissémination péritonéale plus diffuse ont été rapportés [40, 42]. Ces observations inquiétantes sont d'interprétation difficile car elles posent la question de la qualité du bilan initial, de la qualité du geste réalisé, de l'évolutivité propre de la tumeur.

Ainsi la prise en charge endoscopique des cancers reste très controversée [43, 44], elle doit être évaluée avec beaucoup de rigueur. Nous aborderons dans ce chapitre les données cliniques et les données expérimentales.

LES DONNÉES CLINIQUES

Les enquêtes nationales [10, 14] à propos de la prise en charge endoscopique des tumeurs ovariennes ont eu le mérite de souligner :

– que le diagnostic préopératoire de bénignité ne peut pas être absolument fiable ;

– que le diagnostic peropératoire de cancer peut être difficile ;

– qu'une prise en charge cœlioscopique approximative ou incomplète peut aggraver le pronostic.

Pendant ces études comportent des observations disparates, certaines patientes avaient subi un diagnostic cœlioscopique avant un traitement immédiat par laparotomie, ce qui est une situation très différente de celle des patientes traitées pour un cancer méconnu avec une technique endoscopique approximative. La dissémination constatée lors des interventions de restadification peut être :

– apparente du fait de la sous-évaluation des lésions lors de l'intervention initiale, ce qui ne paraît pas invraisemblable lors d'interventions où le diagnostic de cancer avait été méconnu ;

– réelle du fait de la dissémination induite par l'intervention. Il reste alors à confirmer que cette dissémination postopératoire est spécifique de l'approche endoscopique. Cela serait logique si la technique est inadéquate, ce qui n'est pas rare puisque dans l'étude de Kinderman 55 % des tumeurs étaient morcelées [13]. Mais le rôle de l'approche endoscopique est plus contestable chez les patientes qui ont été traitées avec une technique correcte. Une intervention chirurgicale incomplète et de mauvaise qualité a toujours été un facteur de mauvais pronostic [45, 48]. Au cours des années 1980, plusieurs études avaient montré qu'après un traitement incomplet par laparotomie, une laparotomie de restadification montrait des métastases absentes lors de la première intervention dans 20 % [47, 48], à 30 % [45, 46]

des cas. Ces pourcentage sont similaires à ceux rapportés par Blanc et al. (22,4 %) [12] et par Kinderman et al. (35 %) [13]. Dans l'étude de Blanc et al. [12], en dehors d'une patiente qui présentait une métastase pariétale, la répartition des métastases « occultes » était semblable à celle rapportée par laparotomie : 2 patientes avaient une cytologie péritonéale positive (Stade Ic), 6 avait une tumeur de stade III, 2 une tumeur de stade II. À l'inverse, dans l'étude de Kinderman parmi 29 patientes « restadiées », 8 avaient une cytologie péritonéale positive, 18 une tumeur de stade II, 2 une tumeur de stade III; une patiente avait une métastase pariétale [13]. La fréquence plus élevée de stades II suggère que l'approche cœlioscopique pourrait favoriser une dissémination pelvienne, résultat qui pourrait être la conséquence du morcellement utilisé dans 45 de ces 81 cas. Cependant il faut remarquer que dans cette étude le pourcentage de stade Ia initiaux était très élevé (61,1 % : 81 cas sur 131); alors que dans une population sélectionnée, les patientes évaluées par cœlioscopie pendant 15 ans, le pourcentage de stade Ia n'était que de 29 % (7 cas sur 24) [41, 49]. La description des lésions constatées lors de la cœlioscopie initiale n'étant pas complète dans l'étude de Kinderman, on peut se demander si certaines des lésions pelviennes « secondaires » n'avaient pas été négligées lors de la première intervention.

Mac Gowan rapportait en 1985 que le pourcentage de tumeurs stadiées de manière complète était de 97 % si l'intervention était réalisée par un gynécologue oncologue, alors que ce pourcentage était de 52 % pour un gynécologue obstétricien, et seulement de 35 % pour un chirurgien généraliste [50]. Le délai entre les deux interventions, a souvent été proposé comme un argument majeur contre la cœlioscopie, alors que des délais de 1 à 3 mois étaient fréquemment rapportés après laparotomie [45, 48].

Si l'on ajoute que, dans l'étude de Helawa, seulement 40 % des cancers avaient été reconnus lors de l'intervention initiale, on voit que les difficultés diagnostiques et les gestes chirurgicaux inadéquats existaient bien avant le développement de la cœlioscopie [48]. Quand la laparotomie était la seule alternative on remettait l'opérateur en cause, quand la cœlioscopie apparaît, on a tendance à remettre la technique en cause. Mais faut-il blâmer l'endoscopie ou les endoscopistes qui morcellent des tumeurs ovariennes ?

Les cas cliniques de dissémination péritonéale

Les cas de dissémination péritonéale inexplicée après prise en charge cœlioscopique correcte sont peut-être plus inquiétants [40, 42]. Ces observations sont-elles la conséquence de l'évolution naturelle de la tumeur, de l'intervention chirurgicale ou de l'approche endoscopique ?

Chez une de nos patientes, nous avons observé une dissémination pelvienne 3 semaines après annexectomie unilatérale avec extraction protégée dans un sac pour une tumeur végétante exophytique de 40 mm découverte chez une patiente stérile de 33 ans. Lors de l'intervention initiale, le pelvis était normal, les biopsies péritonéales et la cytologie étaient négatives. Le traitement n'avait pas été complet parce que cette patiente était stérile et que l'examen extemporané ne permettait pas de conclure définitivement quant à la nature borderline ou invasive de la lésion. La coelioscopie de « *restaging* » a montré des microvégétations pelviennes et une cytologie positive (stade IIc). Après une chirurgie complète et une chimiothérapie cette patiente est en rémission complète cinq ans après l'intervention initiale.

Cohn et al. rapportent un cas de dissémination péritonéale de cancer du col de stade IIb. Lors d'une laparotomie réalisée après une lymphadénectomie positive (2 ganglions pelviens), des métastases diaphragmatiques et hépatiques ont été découvertes bien que la patiente ait reçu une radiothérapie externe associée à du cisplatine entre les deux interventions [42].

Wang et al. ont rapporté récemment une carcinose péritonéale diagnostiquée en raison de métastases pariétales apparues deux mois après une lymphadénectomie pelvienne et une hystérectomie radicale vaginale coelio-assistée pour traitement d'une tumeur de stade Ib, de 1,5 cm de diamètre. Cette récurrence très précoce paraît surprenante même si 2 des 10 ganglions pelviens étaient microscopiquement positifs. Cette équipe a réalisé plus de 1 000 hystérectomies coelio-préparées et l'inexpérience ne paraît pas être l'explication de cette complication [40].

Les observations de ce type ne sont probablement pas toutes rapportées ; elles posent le problème de l'environnement spécifique de la coelioscopie opératoire : pression, acidité, lavage... Mais on ne peut pas proposer de conclusions définitives à partir de cas cliniques isolés. Dans un éditorial récent Berek rappelait que le pronostic d'une tumeur était plus probablement corrélé à la biologie de la tumeur qu'au geste chirurgical [51]. Seules de grandes séries cliniques permettront de savoir s'il s'agit de situations cliniques particulières ou des conséquences particulières d'une technique chirurgicale nouvelle. Les récurrences péritonéales après traitement de cancers du col existaient aussi après traitement conventionnel. Dans une série de 139 cancers du col de stade Ib et II traités à Clermont-Ferrand par association radiothérapie et chirurgie, 6 récurrences péritonéales avaient été observées [52]. L'évolution très rapide observée dans les deux cas décrits ci-dessus reste cependant inquiétante.

Les métastases pariétales

Les métastases pariétales ne sont pas surprenantes. Au début du siècle, en utilisant une technique de colectomie par minilaparotomie, Sistrunk avait observé des métastases pariétales après traitement de cancer [37, 38]. La cicatrice comporte une matrice extracellulaire et des facteurs de croissance, éléments nécessaires et suffisants pour la croissance cellulaire. Il est connu que le processus de cicatrisation et le traumatisme chirurgical favorisent la greffe et la croissance tumorale [53, 59]. Plus le nombre de cellules est élevé plus le risque est important [60]. Murthy a montré chez la souris que l'injection de cellules aux jours 1, 7, 10 après résection hépatique induisait des tumeurs dans respectivement 36 %, 20 %, et 0 % des cas [56]. Zoetmulder a montré que les cellules sont captées dans le tissu cicatriciel dès la première heure après l'injection [61]. Ces études montrent que ce sont les événements précoces de la cicatrisation qui facilitent la greffe ; les cellules tumorales seraient incluses dans la fibrine du caillot initial [56], là elles seraient même protégées de l'action des cellules cytotoxiques [62].

De nombreuses études confirment la présence de cellules malignes dans le champ opératoire du fait du saignement [64], du traumatisme chirurgical [63, 65] ou de la dissémination de la tumeur. Les greffes tumorales postopératoires au niveau des cicatrices ne sont donc pas surprenantes.

Ce problème est bien connu après ponction à l'aiguille d'ascite ou de tumeur. Les premières observations après cœlioscopie sont anciennes, en particulier les premiers cas rapportés en langue française ont été publiés par Debray et al. en 1963 [15], plus récemment, à la suite des publications de Dobronte, Stockdale et Hsiu [16, 18], de très nombreuses observations et revues de la littérature ont été publiées par les gynécologues, les chirurgiens viscéraux et thoraciques [19, 36]. Tous ces travaux suggèrent un risque plus élevé après chirurgie endoscopique. Mais une observation récente rappelle que cette complication est possible après laparotomie pour traitement d'une tumeur de l'ovaire [39].

À propos des métastases pariétales, plusieurs questions doivent être posées : 1) Quelle est la fréquence de cette complication ? 2) Cette complication a-t-elle une incidence sur le pronostic de la tumeur ? 3) Quels sont les mécanismes qui expliquent la contamination pariétale ? 4) Est-il possible de prévenir et ou de traiter cette complication ?

1. Malgré la multiplication des cas cliniques rapportés, la fréquence de ce problème a été rarement étudiée.

En chirurgie colique, les fréquences rapportées varient de 3 à 21 % [25, 26, 31, 33]. En chirurgie colique par laparotomie, la fréquence de récidives cutanées étaient de 1 % et 1,5 % et celle des récidives sur un trajet de cica-

trice de 0,8 % à 0,6 % [66, 67]. La comparaison avec les séries publiées après traitement par laparotomie est cependant difficile pour plusieurs raisons : le suivi est plus court dans les études après traitement cœlioscopique, la fréquence est peut être sous-estimée après laparotomie dans la mesure où ces récidives sont souvent associées à une maladie disséminée et où il n'existait pas d'alternative; enfin les résultats rapportés après cœlioscopie incluent souvent les premières patientes traitées avec les difficultés inhérentes à la mise en place d'une nouvelle technique chirurgicale. La seule étude prospective rapporte une fréquence de 1,1 % [31].

En gynécologie les fréquences rapportées varient de 1 % dans l'étude de Childers [24] à 10,6 % [13] et à 16 % [29]. Parmi 47 patientes évaluées et/ou traitées par cœlioscopie pour une tumeur maligne de l'ovaire dans notre service, la fréquence est de 4 %. Dans la première de ces 2 observations, un tératome immature diagnostiqué à tort comme un tératome bénin pendant l'intervention avait été morcelé sans protection abdominale et l'erreur chirurgicale est manifeste [41]. Dans le second cas la récidive pariétale est survenue malgré l'utilisation d'un sac [41]. L'observation est décrite dans le paragraphe précédent. Après traitement par laparotomie, la fréquence est rarement rapportée, même si la présence de nodules cutanés est un signe assez fréquent de maladie terminale dans les tumeurs de l'ovaire.

Après cœlioscopie, plusieurs études confirment que le risque est plus élevé dans le cadre de tumeur de mauvais pronostic [29], mais des métastases pariétales ont également été rapportées après traitement de tumeurs de bon pronostic, qu'il s'agisse de tumeur ovarienne à malignité limite [18, 21, 23] ou de tumeur colique de stade Dukes A [27]. Dans l'étude de Kadar [34], la fréquence était significativement plus élevée dans les trocars de 5 mm [6 sur 121] que dans les trocars de 10 mm (0 sur 50), mais la proportion de trajets de trocar traités en postopératoire était plus élevée dans ce dernier groupe (44 sur 50 versus 31 sur 71).

2. La présence d'une métastase cutanée change le stade FIGO d'une tumeur de l'ovaire, mais il reste à démontrer que ce stade différent correspond à un pronostic différent. Le traitement sera bien sûr modifié; mais cette modification peut-elle être limitée à une exérèse localisée, auquel cas les conséquences n'apparaîtraient pas majeures. Seul Kruitwagen a étudié cette question dans une analyse multivariable, il a rapporté une aggravation du pronostic, mais cette modification n'était pas statistiquement significative [29]. Fréquemment, ces récidives cutanées sont associées ou précèdent de quelques semaines une maladie métastatique diffuse, suggérant qu'il s'agit de la manifestation locale d'une maladie de mauvais pronostic. Mais nous avons vu plus haut qu'après traitement cœlioscopique certaines patientes ont présenté une dissémination péritonéale un peu étonnante au vu des données initiales de la tumeur, et surtout très précoce.

De grandes séries prospectives seront nécessaires pour savoir si ces lésions cutanées sont :

- la manifestation locale d'une maladie disséminée et/ou de mauvais pronostic avant le traitement ;
- le témoin d'une récidive locale qui n'aurait pas eu lieu sans une prise en charge endoscopique ;
- ou le signe cutané d'une dissémination induite par la prise en charge endoscopique.

3. Plusieurs mécanismes ont été évoqués pour expliquer les métastases cutanées. Les récidives pariétales surviennent dans un délai de 7 jours à 33 mois après l'intervention initiale, ce qui suggère des mécanismes différents.

La contamination par voie hématogène est peu probable parce que le volume de sang qui circule dans la paroi abdominale est faible de même que le nombre de cellules disséminées par voie sanguine. Murthy a montré qu'après une injection intraveineuse, la fréquence des métastases sur le site de cicatrice cutanée était faible et variait de 0 % à 7 % selon l'instrument utilisé pour l'incision [56].

Bien que toutes les métastases ne surviennent pas sur le trajet d'extraction des tumeurs, la contamination par l'environnement peropératoire paraît beaucoup plus probable en raison du plus grand nombre de cellules présentes dans le champ opératoire. L'abord endoscopique suppose des manipulations plus importantes et parfois plus difficiles de la tumeur, ce qui augmente le risque de dissémination intrapéritonéale de cellules néoplasiques [26].

La contamination pariétale par l'environnement peropératoire peut être due soit à un contact direct, soit à la formation d'un aérosol de cellules malignes.

La contamination directe paraît être un mécanisme essentiel. Elle peut survenir lors de l'extraction de la tumeur, lors de la manipulation d'instruments contaminés, lors de l'ablation des trocarts dont la surface extérieure peut être contaminée. Plusieurs études expérimentales ont confirmé l'existence de ces mécanismes [68, 69]. Des données cliniques comme les métastases sur le trajet des ponctions d'ascite, comme les métastases rapportées en thoroscopie [36] et le faible nombre de cellules retrouvé dans le CO₂ [70] font de ce mécanisme le plus probable et le plus important.

L'étude de Whelan montre que la formation d'un aérosol de cellules tumorales est très difficile à reproduire in vivo et in vitro [71]. Ce résultat a été confirmé par Hewett avec un autre modèle [69]. À l'inverse, Whelan et al. montrent que des cellules tumorales peuvent être transportées lors des épisodes d'exsufflation qui surviennent en présence d'un grand nombre de cellules [71]. L'exsufflation, obligatoire en fin d'intervention, peut survenir aussi lorsqu'un trocart est accidentellement ou volontairement retiré pendant l'intervention. Des épisodes d'exsufflation a minima sur-

viennent également lors des changements d'instrument, lorsqu'il existe une fuite autour d'un trocart ou dans un trocart.

4. L'étude de ces mécanismes n'est pas anecdotique, la compréhension de cette complication est indispensable pour proposer des mesures préventives et/ou thérapeutiques. Il est étonnant de voir combien sont nombreuses les mesures préventives déjà proposées, alors que notre compréhension est tellement partielle.

Childers et al. ont proposé d'irriguer soigneusement les trajets de trocart avec le liquide de lavage. Mais Whalen et Ingber avaient montré en 1989 dans un modèle expérimental que le lavage avec du ringer lactate, après contamination par des instrument chirurgicaux souillés par des cellules malignes, d'une incision cutanée n'améliorait pas la survie des animaux [72].

Kadar a récemment montré dans un travail clinique comportant des tumeurs ovariennes et utérines que les métastases pariétales pouvaient être prévenues par un traitement postopératoire, chimiothérapie ou radiothérapie [34]. Cette notion doit être confirmée dans des études plus larges et d'interprétation plus aisée.

L'utilisation de sacs endoscopiques pour extraire la tumeur paraît indispensable mais on sait que les incidents liés à l'utilisation des sacs sont fréquents. (Sacs perdus, rompus, percés, trop petits...)

D'autres auteurs ont proposé :

- d'éviter le contact entre les trocarts et les organes intra-abdominaux ;
- de limiter le nombre de changements d'instruments ;
- de fixer les trocarts à la paroi pour éviter les exsufflations accidentelles qui surviennent lorsque les trocarts sont retirés ;
- de laver les instruments et les trocarts avec des produits cytotoxiques ;
- de retirer les trocarts avant l'évacuation du pneumopéritoine ;
- d'évacuer le pneumopéritoine avec un système d'aspiration-lavage ;
- de limiter les manipulations de la tumeur ;
- de laver très soigneusement la cavité péritonéale en cas de contamination accidentelle ;
- d'utiliser une chimiothérapie ou un autre traitement local en fin d'intervention ;
- voire de mettre en œuvre un traitement cytostatique préopératoire.

Aucune de ces mesures n'a été évaluée de manière prospective. À ce propos rappelons que l'avantage en termes de survie de la technique de colectomie sans manipulation tumorale décrite par Turnbull n'a pas été confirmée par d'autres auteurs et que la meilleure survie rapportée dans la série initiale était peut-être due à une exérèse plus large plutôt qu'au « *no touch* » [73, 74].

Les résultats à long terme d'études cliniques prospectives ou rétrospectives sont peu nombreux. Les travaux les plus anciens sont

ceux consacrés aux lymphadénectomies rétropéritonéales ou intrapéritonéales dans les cancers du col ; leurs résultats étaient favorables [3, 75]. De même les données cliniques préliminaires publiées par d'autres groupes sont encourageantes [76]. Mais le suivi est souvent court, les cas sélectionnés pour l'approche endoscopique souvent des cas de bon pronostic, ce qui limite l'importance de ces données.

Il n'y a pas de grande série de cancers de l'ovaire, les données préliminaires semblent moins favorables [77].

Enfin nous ne disposons d'aucune étude prospective randomisée, ce qui paraît indispensable. Rappelons qu'à la suite des cas de métastases pariétales et des controverses qu'elles provoquent, nos collègues chirurgiens n'acceptent le traitement endoscopique des cancers coliques que dans le cadre d'études de ce type.

LES DONNÉES EXPÉRIMENTALES

Les métastases pariétales

En utilisant un modèle de tumeur solide, Mathew et al. ont montré que le risque de métastase pariétale était 5 fois plus élevé après cœlioscopie [78]. Dans cette étude, le pneumopéritoine était réalisé avec une pression de seulement 2 mmHg. À l'inverse, en injectant des cellules libres dans le péritoine [79], nous avons observé une fréquence de métastases pariétales significativement plus élevée après laparotomie. Nous reviendrons plus loin sur cette divergence de résultats. En utilisant des modèles comportant une injection de cellules réalisée immédiatement avant l'intervention, Bouvy et al. et Jacobi et al. ont rapporté des résultats contradictoires [80, 81]. Dans la première étude, les métastases évaluées à l'aide d'un score basé sur la mesure du diamètre étaient plus importantes après laparotomie [80], alors que pour Jacobi et al. les métastases évaluées en grammes étaient plus importantes après pneumopéritoine au CO₂ [81]. Huebens et al. ne trouvaient pas de différence entre cœlioscopie et laparotomie [82].

L'étude de Jones et al. est celle dont la méthodologie est la plus satisfaisante, puisque les animaux des deux groupes ont tous subi une laparotomie médiane et la mise en place de 4 trocarts de 5 mm [60]. Le pneumopéritoine est la seule différence entre les deux groupes. Cette étude montre que le risque de métastases pariétales passe de 25 % à 75 % après

10 minutes d'un pneumopéritoine de 10 mmHg réalisé avec du CO₂. Une étude similaire de Wu et al. a confirmé ce résultat en montrant une augmentation de 20 % de l'incidence des métastases dans la cicatrice de médiane et sur les trajets de trocart [83].

Deux études ont comparé la cœlioscopie avec CO₂ et la cœlioscopie sans gaz [80, 84]. Dans un modèle comportant une tumeur solide, Watson a montré une diminution significative des métastases pariétales lors de cœlioscopie sans gaz [84]; mais la pression du pneumopéritoine n'était que de 2 mmHg. À l'inverse, après une injection intrapéritonéale de cellules malignes Bouvy et al. n'ont trouvé aucune différence entre les deux méthodes, dans une étude où tous les trajets de trocart étaient le siège de métastases, ce qui limite l'intérêt de ce résultat [80].

Les études expérimentales du mouvement des cellules suggèrent que les métastases pariétales sont probablement dues à une contamination directe plus qu'à un aérosol de cellules malignes [68, 69, 71]. Ces notions sont confirmées par nos résultats expérimentaux qui ne montrent pas d'augmentation du risque de métastases pariétales dans le groupe à haute pression (10 mmHg) si on le compare au groupe à basse pression (4 mmHg) [79]. Enfin il faut souligner que plus le nombre de cellules est élevé plus la fréquence des métastases est élevée [60, 68, 69].

La croissance tumorale

La croissance tumorale est plus importante après laparotomie dans la plupart des études. Ce résultat a été retrouvé dans les modèles comportant :

- une tumeur solide intra-abdominale [78];
- une injection intrapéritonéale de cellules avant l'intervention [81];
- une injection intrapéritonéale de cellules en peropérateur [79, 80];
- la création de tumeur sous-cutané [85];
- une injection intrapéritonéale préopérateur de cellules et une résection du grêle [86];
- une tumeur créée sous la capsule du rein et une résection du grêle [86].

Seule l'étude de Volz qui utilise des souris *nudes* (immunologiquement incompetentes) [87], montre une croissance tumorale plus importante après pneumopéritoine. Nous reviendrons sur cette différence.

L'amélioration de la croissance tumorale après une intervention chirurgicale n'est pas une notion nouvelle [54, 58], cette différence en faveur de la cœlioscopie est importante et intéressante, mais elle doit encore être confirmée. Dans notre étude [79], cette différence était due en grande partie à la métastase pariétale observée sur la cicatrice de médiane et aux lésions

du grêle. La métastase pariétale paraît spécifique des modèles comportant une injection intrapéritonéale de cellules [80]; les lésions du grêle étaient probablement en partie expliquées par l'extériorisation du grêle lors de la laparotomie. Même si un des avantages théoriques de la cœlioscopie est de pouvoir faire une évaluation complète de l'abdomen sans extérioriser le grêle, il est clair qu'un résultat différent aurait pu être obtenu avec un modèle légèrement différent, et que ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

Deux études ont comparé la croissance tumorale après CO₂ avec celle observée après cœlioscopie sans gaz [80, 84]. Leurs résultats sont contradictoires. Pour Watson, il n'y a pas de différence entre les deux groupes, alors que Bouvy montre une croissance tumorale moindre après cœlioscopie sans gaz aussi bien dans un modèle avec tumeur solide qu'après injection intrapéritonéale de cellules.

La dissémination péritonéale de la tumeur

Les études de la distribution intrapéritonéale des métastases induites sont moins nombreuses. Cependant trois études suggèrent que la maladie péritonéale induite après un pneumopéritoine comporte des métastases plus nombreuses et plus disséminées [79, 87, 88], malgré un volume tumoral moins important que par laparotomie. Dans notre travail, c'est l'étude du score de chaque organe qui a permis la mise en évidence de cette différence. En effet le score du péritoine pariétal était plus élevé dans le groupe CO₂ haute pression que dans le groupe laparotomie. Surtout dans le groupe laparotomie, le score du péritoine pariétal était en grande partie expliqué par la métastase observée le long de l'incision médiane (en moyenne plus de 60 % du score) alors que dans le groupe pneumopéritoine, le score du péritoine était dû à une multitude de petits nodules de quelques millimètres. Le pronostic étant davantage lié à la dissémination qu'au volume tumoral, cette notion est essentielle et plaide contre l'utilisation de la cœlioscopie dans le traitement des cancers.

Une distribution tumorale similaire a été retrouvée par Volz et al. après pneumopéritoine et après laparotomie [87], confirmant que la dissémination tumorale est plus sévère après cœlioscopie. Enfin récemment Mathew a étudié la croissance tumorale dans le péritoine en divisant la cavité abdominale en 6 secteurs. Seul le groupe pneumopéritoine comportait une atteinte quasi constante de tous les secteurs de la cavité péritonéale alors que dans les groupes laparotomie et cœlioscopie sans gaz, la dissémination tumorale était plus limitée et concernait surtout les secteurs proches de la zone d'injection des cellules. Ce résultat a été obtenu avec 10⁷ cellules [88]. Dans une autre

étude, ce groupe a montré qu'avec un grand nombre de cellules on pouvait induire un aérosol de cellules tumorales [89]. Les cavités péritonéales de deux rats sont mises en communication par un tube de caoutchouc, dans le premier rat on injecte 10^6 cellules soit lors d'un pneumopéritoine, soit lors d'une cœlioscopie sans gaz ; on évalue l'apparition de tumeurs dans le péritoine du rat où les cellules sont injectées et dans le péritoine du rat receveur. Dans les deux groupes de cœlioscopie (CO_2 et *gasless*), des tumeurs ont été obtenues dans le rat où les cellules ont été injectées, à l'inverse, seuls les rats receveurs du groupe pneumopéritoine ont développé des tumeurs intrapéritoineales. Cette étude confirme le risque potentiel de dissémination lié à la pression et montre qu'en présence d'un grand nombre de cellules la création d'un aérosol de cellules est possible.

En utilisant une lignée de cancer colique spécifique qui permet l'identification des cellules par des techniques d'immunohistochimie, Chen et al. ont montré qu'après l'injection intrasplénique de cellules malignes, un pneumopéritoine de 15 mmHg pendant 10 minutes induisait une dissémination de cellules malignes à la surface du foie [90]. Paradoxalement ces résultats observés à la 10^e minute n'ont pas été confirmés par ceux observés à 24 h, 48 h et 72 heures. Mais le pneumopéritoine était créé avec de l'hélium, gaz dont Jacobi et al. ont montré qu'il pouvait limiter la croissance tumorale [91].

Commentaire sur les modèles

Les études expérimentales sont indispensables pour répondre aux questions soulevées par l'utilisation de la chirurgie endoscopique dans le traitement des cancers. Mais il faut interpréter les résultats de ces travaux avec prudence. Il existe de nombreuses différences entre ces modèles et la réalité clinique. Chez l'animal on utilise des lignées cellulaires très agressives, et des concentrations de cellules élevées, ce qui correspond à une situation extrême, probablement rare en clinique.

Par ailleurs, des modèles très différents ont été employés. Par exemple dans l'évaluation du risque de métastases pariétales, l'étude de Mathew et al. avec un modèle de tumeur solide et une pression de pneumopéritoine de 2 mmHg conclut à une fréquence plus élevée de métastases pariétales après cœlioscopie alors que dans notre étude avec une injection de cellules libres et des pneumopéritoines de valeur plus élevée nous concluons à une fréquence plus élevée des greffes dans les cicatrices de laparotomie.

– Dans nos études préliminaires [79] nous avons observé qu'une pression de 4 mmHg au moins était nécessaire pour réaliser une inspection correcte de la cavité péritonéale chez le rat. Si l'on admet que le contact

direct est le mécanisme principal de contamination de la paroi, on peut penser qu'une étude qui utilise une pression trop basse biaise le résultat en faveur de la laparotomie.

– À l'inverse, dans notre étude, pour simuler la rupture, les cellules étaient injectées après le début de l'intervention dans un volume de 1 ml. Il est probable que vu la faible taille de la cavité péritonéale du rat, le risque de contamination pariétale était beaucoup plus élevé dans le groupe laparotomie que dans les groupes cœlioscopie où la paroi était éloignée du site d'injection par le pneumopéritoine.

En fait nous avons vu que seules les études qui incluent le même traumatisme pariétal pour les groupes avec et sans pneumopéritoine permettent d'établir des comparaisons valables.

Les résultats contradictoires en matière de croissance tumorale sont probablement expliqués par des différences de modèles, ainsi Volz et al. comparaient une laparotomie de 2 cm à un pneumopéritoine de 8 mmHg chez une souris nude alors qu'Allendorf comparait une laparotomie xyphopubienne à un pneumopéritoine de 4 à 6 mmHg chez des rats. Ces différences expliquent peut-être les différences de résultat. De même, dans notre étude, le score plus élevé observé après laparotomie est expliqué par les scores de la cicatrice et par les scores du grêle qui, dans le groupe laparotomie, avait été extériorisé pendant 5 minutes avant l'injection des cellules. Il n'est pas évident que le résultat serait le même si le grêle n'était pas extériorisé avant l'injection, même si on peut penser que les cellules qui se sont greffées à cet endroit auraient pu proliférer dans un autre site en bénéficiant de l'effet de la laparotomie [61].

Des différences minimales dans le modèle peuvent probablement influencer les résultats. Tous les détails sont importants, l'effet cytostatique de la Bétadine® ou de la chlorhexidine ne sont pas toujours connus, ce qui fait que l'utilisation de ces produits n'est peut-être pas toujours signalée. Ces différences soulignent aussi l'importance de tous les paramètres de l'environnement endoscopique. La possibilité de faire varier ces paramètres, de les adapter en fonction de différentes situations cliniques, est peut-être un des avantages de l'approche endoscopique.

La pression apparaît comme un paramètre essentiel. Une pression élevée induit un traumatisme tissulaire important, comme en témoigne l'ischémie intestinale observée au cours du pneumopéritoine [92, 93] et les concentrations plasmatiques de cathécolamines augmentées [94]. Par ailleurs, une pression élevée induit une bradycardie et une acidose respiratoire [95, 96], traumatisme tissulaire qui pourrait modifier voire favoriser la greffe tumorale au niveau du tissu traumatisé. Les études expérimentales suggèrent que les risques liés au traitement du cancer sont moins élevés lors de cœliosopies sans gaz. Mais il faut remarquer que chez l'animal la

cœlioscopie sans gaz est réalisée avec des sutures extrapéritonéales, alors que chez l'homme le dispositif est plus souvent intrapéritonéal [97]. La qualité de l'exposition et le traumatisme tissulaire obtenu chez l'animal sont-ils comparables avec ceux utilisés chez l'homme ?

Les gaz sont aussi essentiels. Ainsi, Sahakian et al. ont montré il y a plusieurs années que l'utilisation d'une solution tampon pour la toilette péritonéale diminuait significativement la formation d'adhérences postopératoires, confirmant que l'acidose induite par le CO₂ était importante [98]. Jacobi et al. ont montré que la croissance tumorale était réduite par l'utilisation d'hélium [91]. Enfin la combinaison entre pression et gaz est importante puisque Jurghans et al. ont montré que la même pression avec des gaz différents avait des effets différents sur les circulations rénale et hépatique [99].

Comprendre la ou les causes de dissémination plus importante après cœlioscopie est essentiel. Le traumatisme paraît être le mécanisme qui favorise les greffes tumorales, mais le traumatisme induit dans le cadre de ces études expérimentales est-il comparable à celui que l'on induit en clinique lorsque l'on fait le traitement cœlioscopique d'un cancer ? Les données cliniques sont différentes :

- La pression est plus faible si on la rapporte au poids du sujet traité ;
- Les conséquences de la pression et du CO₂ sont limitées par l'hyperventilation contrôlée ;
- Les interventions sont plus longues ;
- D'autres phénomènes traumatiques mécaniques et/ou chimiques sont associés [100, 103].

Les traitements

Les modèles expérimentaux sont essentiels dans la mise au point de traitements ou de modifications de l'environnement chirurgical susceptibles de limiter, de traiter ou de prévenir la dissémination.

Récemment plusieurs options thérapeutiques ont été évaluées, Jacobi et al. ont montré que l'utilisation de la taurolidine, isolée ou en association avec l'héparine diminuait le nombre d'implants tumoraux et le volume tumoral induit chez le rat avec une lignée de cancer du colon [104]. De même le 5-fluorouracile, la chlorhexidine et des formes à libération locale de Taxol® ont été récemment proposés et évalués chez l'animal [105, 106]. Enfin Volz et al. ont montré chez la souris nude qu'en chauffant le gaz carbonique, on obtenait une survie similaire à celle du groupe contrôle, significativement différente de celle du groupe CO₂ non chauffé [107]. Dans ce domaine, de nouveaux traitements tels que les inhibiteurs

de l'angiogenèse, les fibrinolytiques, ou les analogues de la fibronectine semblent devoir être évalués [108, 110].

Mais il faut également accepter les conclusions de ce type de travaux lorsqu'elles vont à l'encontre de traditions chirurgicales. Ainsi il est très souvent recommandé après une rupture de kyste de laver très soigneusement la cavité péritonéale en espérant diminuer la concentration de cellules et ainsi limiter le risque de dissémination. Ce traitement si simple est utilisé et recommandé depuis de nombreuses années. Aussi la proposition de Childers et al. de limiter le risque de métastases pariétales en lavant les trajets de trocarts est-elle apparue comme logique [24], alors que nous avons vu plus haut qu'un travail de Whalen et Ingber montrait que le lavage avec du Ringer lactate d'une plaie contaminée par des cellules malignes n'améliorait pas la survie des animaux [72]. De même, il était souvent recommandé de laver le péritoine et la paroi abdominale avec de l'eau distillée pour détruire les cellules malignes par hypo-osmolarité [111]. Morris et Scholten ont montré chez la souris avec un modèle de cancer ovarien que la survie des animaux dont la cavité péritonéale avait été irriguée avec de l'eau distillée était significativement plus courte que celle des animaux dont la cavité avait été irriguée avec du sérum physiologique [112]. Nous avons également appris récemment que l'hypothermie peropératoire influence le déroulement de la période postopératoire et qu'elle dépend de la température du liquide de lavage [113, 114].

CONCLUSIONS

Les données cliniques dont nous disposons sont trop fragmentaires pour permettre des conclusions. À partir des données expérimentales, on peut proposer les conclusions suivantes :

– Le risque de métastases pariétales est plus important après cœlioscopie au CO₂ qu'après laparotomie ;

– La croissance tumorale est plus importante après laparotomie qu'après cœlioscopie ;

– La dissémination tumorale est plus importante après cœlioscopie au gaz qu'après laparotomie ;

– La cœlioscopie sans gaz paraît très intéressante en oncologie au vu des données expérimentales, mais cela doit être confirmé pour plusieurs raisons. Les données cliniques sont très rares ; la méthodologie expérimentale est souvent éloignée de celle utilisée en clinique ; et parce que 2 types de cœlioscopie sans gaz sont apparus, une méthode qui utilise sans gaz des

instruments d'endoscopie et une autre qui vise à limiter la taille de l'incision avec laquelle sont utilisés des instruments de laparotomie ;

– Les conclusions de ces modèles expérimentaux sont souvent fragiles, il reste à montrer qu'elles sont applicables et transposables en clinique ;

– Il semble exister une situation à haut risque en présence d'un grand nombre de cellules malignes lors d'une coelioscopie avec pression et CO₂. Cette situation se rapproche de celle dans laquelle Mathew et al. ont pu reproduire un aérosol de cellules tumorales.

À partir de ces éléments nous proposons les conclusions suivantes :

– Le traitement coelioscopique des cancers ne devrait être réalisé que dans le cadre d'études cliniques prospectives permettant au moins l'évaluation correcte des résultats et si possible la comparaison prospective avec des patientes traitées par laparotomie ;

– En dehors de ces essais thérapeutiques, la laparotomie devrait rester la voie d'abord de référence, même si il est clair que le traitement coelioscopique du cancer est techniquement réalisable, parfois facile et très attractif chez ces patientes où l'amélioration de la qualité de la vie est une donnée essentielle ;

– La chirurgie endoscopique devrait être contre-indiquée si l'on est en présence d'un grand nombre de cellules comme lorsque l'on dissèque une tumeur de l'ovaire avec des végétations externes ou un ganglion massivement métastasé ; tous les gynécologues peuvent se retrouver dans cette situation en réalisant le bilan et le traitement d'une tumeur ovarienne présumée bénigne, cette situation paraît à haut risque ;

– Il est vraisemblable que le risque de dissémination n'est pas le même chez toutes les patientes, qu'il faudrait tenir compte de la situation intra ou extra-péritonéale de la tumeur, de sa situation intra ou extra-abdominale, du grade histologique, du degré de différenciation, d'autres facteurs de pronostic tels que la présence d'une population aneuploïde ou d'une phase S très élevée. Toutes les patientes ne sont pas à risque, mais nous ne savons pas qui est à risque lorsque nous opérons.

La question est de savoir si la coelioscopie a un avenir dans ce domaine. Il semble que les avantages de l'endoscopie sont tels que cette technique a un avenir. Simplement il nous faut définir les paramètres de l'environnement endoscopique qui permettront de traiter efficacement et en toute sécurité les cancers. Il faut savoir quelle pression, quel gaz, quel liquide de lavage et à quelle température, quelle technique de détoxification du milieu péritonéal après coagulation, quel traitement adjuvant... Depuis 15 ans, les chirurgiens peuvent choisir entre deux environnements péritonéaux, coelioscopie et laparotomie. Nous avons maintenant le choix entre de nombreux environnements endoscopiques et il faudra définir grâce aux travaux expérimentaux quel est le meilleur pour le cancer.

Résumé

À propos de cœlioscopie et prise en charge du cancer, les conclusions suivantes peuvent être proposées.

Les données cliniques sont encore trop rares pour proposer des conclusions qui justifient de modifier la pratique clinique courante en remplaçant la laparotomie par la cœlioscopie pour le traitement de tous les cancers.

Les données expérimentales peuvent être résumées de la manière suivante :

– L'incidence des métastases pariétales est plus élevée après cœlioscopie avec du CO₂ qu'après une laparotomie ;

– La croissance tumorale est plus importante après laparotomie ;

– La dissémination tumorale est plus importante après une cœlioscopie avec du CO₂ qu'après une laparotomie ;

– La cœlioscopie sans gaz paraît intéressante dans la prise en charge du cancer ;

– De nombreux traitements visant à prévenir la dissémination sont en cours d'évaluation.

Les données des études expérimentales doivent être interprétées avec beaucoup de prudence pour deux raisons :

– de petites modifications de protocole peuvent modifier les résultats ;

– les différences entre les situations cliniques et les modèles expérimentaux sont importantes, ce qui limite l'impact pratique des données obtenues chez l'animal.

Bibliographie

1. Querleu D. Laparoscopic para-aortic node sampling in gynecologic oncology: a preliminary experience. *Gynecol Oncol* 1993; 49: 24-9.

2. Childers JM, Hatch KD, Tran AN, Surwit EA. Laparoscopic para-aortic lymphadenectomy in gynecologic malignancies. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 741-7.

3. Dargent D. Laparoscopic surgery and gynecologic cancer. Current opinion in *Obstetrics and Gynecology* 1993; 5: 294-300.

4. Canis M, Mage G, Pomel C, Wattiez A, Pouly JL, Glowaczover E, Bruhat MA. Laparoscopic radical hysterectomy for cervi-

cal cancer. *Baillière's Clinical Obstetrics Gynaecology* 1995; 9: 675-89.

5. Pomel C, Provencher D, Dauplat J, Gauthier P, Le Bouedec G, Drouin P, Audet-Lapointe P, Dubuc-Lissoir J. Laparoscopic staging of early ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1995; 58: 301-6.

6. Redmond HP, Watson WG, Houghton T, Condron C, Watson RGK, Bouchier-Hayes D. Immune function in patients undergoing open vs laparoscopic cholecystectomy. *Arch Surg* 1994; 129: 1240-6.

7. Griffith JP, Everitt NJ, Lancaster F, Boylston A, Richards SJ, Scott CS, Benson

- EA, Sue-Ling HM, McMahon MJ. Influence of laparoscopic and conventional cholecystectomy upon cell-mediated immunity. *Br J Surg* 1995; 82: 677-80.
8. Allendorf JDF, Bessler M, Whelan RL, Trokel M, Laird DA, Terry MB, Treat MR. Better preservation of immune function after laparoscopic-assisted vs open bowel resection in a murine model. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: S67-S72.
 9. Iwanaka T, Arkovitz MS, Arya G, Ziegler MM. Evaluation of operative stress and peritoneal macrophage function in minimally invasive surgery. *J Am Coll Surg* 1997; 184: 357-63.
 10. Maiman M, Seltzer V, Boyce J. Laparoscopic excision of ovarian neoplasms subsequently found to be malignant. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 563-5.
 11. Blanc B, Boubli L, D'Ercole C, Nicoloso E. Laparoscopic management of malignant ovarian cysts: a 78-case national survey part 1: preoperative and laparoscopic evaluation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 56: 177-80.
 12. Blanc B, D'Ercole C, Nicoloso E, Boubli L. Laparoscopic management of malignant ovarian cysts: a 78-case national survey part 2: Follow up and final treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 61: 147-50.
 13. Kinderman G, Maassen V, Kuhn W. Laparoscopic management of ovarian malignomas. *Geburtshilfe Frauenheilk* 1995; 55: 687-94.
 14. Wenzl R, Lehner R, Husslein P, Sevelde P. Laparoscopic survey in cases of ovarian malignancies: an Austria-wide survey. *Gynecol Oncol* 1996; 63: 57-61.
 15. Debray CH, Paolaggi JA, Segal S. Greffe neoplasique pariétale après laparoscopie. *Sem Hôp Paris* 1963; 33: 1591-4.
 16. Dobronte Z, Wittmann T, Karacsony G. Rapid development of malignant metastases in the abdominal wall after laparoscopy. *Endoscopy* 1978; 10: 127-130.
 17. Stockdale AD, Pocock TJ. Abdominal wall metastasis following laparoscopy, a case report. *Eur J Surg Oncol* 1985; 11: 373-5.
 18. Hsiu JG, Given FT, Kemp GM. Tumor implantation after diagnostic laparoscopic biopsy of serous ovarian tumors of low malignant potential. *Obstet Gynecol* 1986; 68S: 90S-93S.
 19. Patsner B, Damien M. Umbilical metastases from stage IB cervical cancer after laparoscopy. A case report. *Fertil Steril* 1992; 58: 1248-9.
 20. Trimbos JB, Haville NF. The case against aspirating ovarian cyst. *Cancer* 1993; 72: 828-31.
 21. Gleeson NG, Nicsia SV, Mark JE, Hofman MS, Cavanagh D. Abdominal wall metastases from ovarian cancer after laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 522-3.
 22. Canis M, Mage G, Wattiez A et al. Tumor implantation after laparoscopy. In Hunt RB Editor. Proceedings of the twentieth annual meeting of the American Association of Gynecologic Laparoscopist, Las Vegas, Nevada, November 13-17 1991. Las Vegas : The association 1993: 41-5.
 23. Shepherd JH, Carter PG. Wound recurrence by implantation of a borderline ovarian tumor following laparoscopic removal. *Br J Obstet Gynecol* 1994; 101: 265-6.
 24. Childers JM, Aqua KA, Surwit EA, Halum AV, Hatch KD. Abdominal-wall tumor implantation after laparoscopy for malignant conditions. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 765-9.
 25. Wexner SD, Cohen SM. Port site metastases after laparoscopic colorectal surgery for cure of malignancy. *Br J Surg* 1995; 82: 295-8.
 26. Nduka CC, Monson JRT, Menzies-Gow N, Darzi A. Abdominal wall metastases following laparoscopy. *Br J Surg* 1994; 81: 648-52.
 27. Leroy J, Champault G, Risk N, Boutelier P. Metastatic recurrence at the cannula site: Should digestive carcinomas still be managed by laparoscopy. *Br J Surg* 1994; 81 (Suppl) 31 (Abstract)
 28. Wang PH, Yen MS, Yuan CC et al. Port site metastasis after laparoscopic assisted vaginal hysterectomy for endometrial cancer: possible mechanisms and prevention. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 151-5.
 29. Kruitwagen RFP, Swinkels BM, Keyser KGG, Doesburg WH, Schijf CHPTH. Incidence and effect on survival of abdominal wall metastases at trocar or punc-

ture sites following laparoscopy or paracentesis in women with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1996; 60: 233-7.

30. Lane G, Pfau SC. Ovarian cancer presenting in a laparoscopy scar and metastatic to the spleen. *Br J Obstet Gynecol* 1996; 103: 386-7.

31. Clinical outcomes of surgical therapy (COST) study group. Early results of laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: S53-S58.

32. Vukasin P, Ortega AE, Greene FL et al. Wound recurrence following laparoscopic colon cancer resection. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: S20-S23.

33. Franklin ME, Rosenthal D, Abrego-Medina D, Dorman JP, Glass JL, Norem R, Diaz A. Prospective comparison of open vs. laparoscopic colon surgery for carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: S35-S46.

34. Kadar N. Port site recurrences following laparoscopic operations for gynaecological malignancies. *Br J Obstet Gynecol* 1997; 104: 1308-13.

35. Wendel Naumann R, Spencer S. An umbilical metastasis after laparoscopy for squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 507-9.

36. Downey RJ, McCormack P, LoCicero J III, The video-assisted thoracic surgery study group. Dissemination of malignant tumors after video assisted thoracic surgery: a report of 21 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 954-60.

37. Von Mikulicz J Small contribution to the surgery of the intestinal tract. *Boston Med Surg J*. 1903; 148: 608-11.

38. Sistrunk WE. The Mikulicz operation for resection of the colon. Its advantages and dangers. *Ann Surg* 1928; 88: 597-606.

39. Swartjes JM, de Blok S, Blauwgeers JLG. Abdominal wall metastases after surgical resection of an immature teratoma of the ovary. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 74: 41-3.

40. Wang PH, Yuan CC, Chao KC, Yen MS, Ng HT, Chao HT. Squamous cell carcinoma of the cervix after laparoscopic surgery. A case report. *J Reprod Med* 1997; 42: 801-4.

41. Canis M, Pouly JL, Wattiez A, Mage G, Manhes H, Bruhat MA. Laparoscopic

management of adnexal masses suspicious at ultrasound. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 679-83.

42. Cohn DE, Tamimi HK, Goff BA. Intraperitoneal spread of cervical cancer after laparoscopic lymphadenectomy. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 864.

43. Canis M, Mage G, Wattiez A, Pouly JL, Glowaczover E, Raiga J, Bruhat MA. The role of laparoscopic surgery in gynecologic oncology. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 1994; 6: 210-4.

44. Childers J, Nasser A. Minimal access surgery in gynecologic cancer: we can but should we? *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 1995; 7: 57-62.

45. Young RC, Decker DG, Wharton JT, Piver MS, Sindelar WF, Edwards BK, Smith JP. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *JAMA* 1983; 250: 3072-6.

46. Soper JT, Johnson P, Johnson V, Berchuk A, Clarke-Pearson DL. Comprehensive restaging laparotomy in women with apparent early ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 949-53.

47. Stier EA, Barakat RB, Curtin JP, Brown CL, Jones WB, Hoskins WJ. Laparotomy to complete staging of presumed early ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 737-40.

48. Helawa ME, Krepart GV, Lotocki R. Staging laparotomy in early epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 282-6

49. Canis M, Mage G, Pouly JL, Wattiez A, Manhes H, Bruhat MA. Laparoscopic diagnosis of adnexal cystic masses: a 12 year experience with long term follow up. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 707-12.

50. McGowan L, Leshner LP, Norris HJ, Barnett M. Mistaging of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 568-72

51. Berek JS. Ovarian cancer spread: is laparoscopy to blame? *Lancet* 1995; 346: 200.

52. Glowaczover Traitement radiochirurgical des cancers du col utérin stade Ib-II. Facteurs pronostic et morbidité à propos de 139 cas. Thèse Médecine Clermont Ferrand. 1992

53. Fisher B, Fisher ER, Feduska N. Trauma and the localization of tumor cells. *Cancer* 1967; 20: 23-30.

54. Weese JL, Ottery FD, Emoto SE. Do

- operations facilitate tumor growth? an experimental model in rats. *Surgery* 1986; 100: 273-7.
55. Eggermont AMM, Steller EP, Sugarbaker PH. Laparotomy enhances intraperitoneal tumor growth and abrogates the antitumor effect of interleukine-2 and lymphokine-activated killer cells. *Surgery* 1987; 102: 71-8.
56. Murthy S, Goldschmidt RA, Rao LN, Ammirati M, Buchmann T, Scanlon EF. The influence of surgical trauma on experimental metastasis. *Cancer* 1989; 64: 2035-44.
57. Baker DG, Masterson TM, Pace R, Constable WC, Wanebo H. The influence of the surgical wound on local tumor recurrence. *Surgery* 1989; 106: 525-32.
58. Elias D. Répercussions de l'acte chirurgical sur la croissance des tumeurs. *Ann Chir* 1990; 9: 699-704.
59. Jacquet P, Elias D, Sugarbaker PH. Tumor implantation in gastrointestinal wound sites. *J Chir* 1996; 133: 175-82.
60. Jones DB, Guo LW, Reinhard MK, Soper NJ, Philpott GW, Connett J, Fleshman JW. Impact of pneumoperitoneum on trocar site implantation of colon cancer in hamster model. 1995; 38: 1182-8.
61. Zoetmuller FAN. Cancer cell seeding during Abdominal surgery: Experimental studies. In *Peritoneal carcinosis: principles of management* Ph Sugarbaker Ed 1996 Kluwer Academic Publishers, Boston 1996. p155-161.
62. Gunji Y, Gorelik E. Role of fibrin coagulation in protection of murine tumor cells from the destruction by cytotoxic cells. *Cancer Res* 1988; 48: 5216-21.
63. Leather AJM, Kocjan G, Savage F, Hu W, Yiu CY, Boulos PB, Northover MA, Phillips RKS. Detection of free malignant cells in the peritoneal cavity before and after resection of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 814-9.
64. Hansen E, Wolff N, Knuechel R, Ruschoff J, Hofstaedter F. Tumor cells in blood shed from the surgical field. *Arch Surg* 1995; 130: 387-93.
65. Wong LS, Morris AG, Fraser IA. The exfoliation of free malignant cells in the peritoneal cavity during resection of colon cancer. *Surgical Oncol* 1996; 5: 115-121.
66. Hughes ESR, McDermott FT, Polglase AL, Johnson WR. Tumor recurrence in the abdominal wall scar tissue after large-bowel cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 1983; 26: 571-2.
67. Reilly WT, Nelson H, Schroeder G, Wieand HS, Bolton J, O'Connell MJ. Wound recurrence following conventional treatment of colorectal cancer: a rare but perhaps underestimated problem. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 200-7.
68. Allardyce R, Morreau P, Bagshaw P. Tumor cell distribution following laparoscopic colectomy in a porcine model. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: S47-S52.
69. Hewett PJ, Thomas WM, King G, Eaton M. Intraperitoneal cell movement during abdominal carbon dioxide insufflation and laparoscopy. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: S62-S66.
70. Reymond MA, Wittekind Ch, Jung A, Hohenberger W, Kirchner Th, Köckerling F. The incidence of port site metastases might be reduced. *Surg Endosc* 1997; 11: 902-6.
71. Whelan RL, Sellers GJ, Allendorf JD, Laird D, Bessler MD, Nowygrod R, Treat MR. Trocar site recurrence is unlikely to result from aerosolization of tumor cells. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: S7-S13.
72. Whalen GF, Ingber DE. Inhibition of tumor-cell attachment to extracellular matrix as a method for preventing tumor recurrence in a surgical wound. *Ann Surg* 1989; 210: 758-64.
73. Turnbull RB Jr, Kyle K, Watson FR, Spratt J. Cancer of the colon: the influence of the no-touch isolation technic on survival rates. *Ann Surg* 1967; 166: 420-7.
74. Kohler L, Eypasch E, Paul A, Troidl H. Myths in the management of colorectal malignancy. *Br J Surg* 1997; 84: 248-51.
75. Querleu D, Leblanc E, Castelain B. Laparoscopic lymphadenectomy in the staging of early carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 579-81.
76. Pomel C, Canis M, Mage G, Dauplat J, Le Bouedec G, Raiga J, Pouly JL, Wattiez A, Bruhat MA. Hystérectomie élargie par laparoscopie pour cancer du col utérin: technique, indications et résultats, à propos d'une série de 41 cas. *Ann Chirurgie* 1997.

77. Childers JM, Nasser A, Surwit EA. Laparoscopic management of suspicious adnexal masses. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1451-9.
78. Mathew G, Watson DI, Rofe AM, Baigrie CF, Ellis T, Jamieson GG. Wound metastases following laparoscopic and open surgery for abdominal cancer in a rat model. *Br J Surg* 1996; 83: 1087-90.
79. Canis M, Botchorishvili R, Wattiez A, Mage G, Pouly JL, Bruhat MA. Tumor growth and dissemination after laparotomy and CO₂ pneumoperitoneum : a rat ovarian cancer model. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 104-108.
80. Bouvy ND, Marquet RL, Jeekel H, Bonjer J. Impact of gas (less) laparoscopy and laparotomy on peritoneal tumor growth and abdominal wall metastases. *Ann Surg* 1996; 224: 694-701.
81. Jacobi CA, Ordermann J, Böhm B, Zieren HU, Liebenthal C, Volk HD, Müller JM. The influence of laparotomy and laparoscopy on tumor growth in a rat model. *Surg Endosc* 1997; 11: 618-21.
82. Hubens G, Pauwels M, Hubens A, Vermeulen P, Van Marck E, Eyskens E. The influence of a pneumoperitoneum on peritoneal implantation of free intraperitoneal colon cancer cells. *Surg Endosc* 1996; 10: 809-812.
83. Wu JS, Brasfield EB, Guo LW, Ruiz M, Connett JM, Philpott GW, Jones DB, Fleshman JW. *Surgery* 1997; 122: 1-7.
84. Watson DI, Mathew G, Ellis T, Baigrie CF, Rofe AM, Jamieson GG. Gasless laparoscopy may reduce the risk of port-site metastases following laparoscopic tumor surgery. *Arch Surg* 1997; 132: 166-8.
85. Allendorf JDF, Bessler M, Kayton ML, Oesterling SD, Treat MR, Nowygrod R, Whelan L. Increased tumor establishment and growth after laparotomy vs laparoscopy in a murine model. *Arch Surg* 1995; 130: 649-53.
86. Bouvy ND, Marquet RL, Jeekel J, Bonjer HJ. Laparoscopic surgery is associated with less tumor growth stimulation than conventional surgery: an experimental study. *Br J Surg* 1997; 84: 358-61.
87. Volz J, Köster S, Schaeff B. Laparoscopic management of gynaecological malignancies, time to hesitate. *Gynaecological Endoscopy*. 1997; 6: 145-6.
88. Mathew G, Watson DI, Rofe AM, Ellis T, Jamieson GG. Adverse impact of pneumoperitoneum on intraperitoneal implantation and growth of tumor cell suspension in an experimental model. *Aust NZ J Surg* 1997; 67: 289-92.
89. Mathew G, Watson DI, Ellis T, De Young N, Rofe AM, Jamieson GG. The effect of laparoscopy on the movement of tumor cells and metastasis to surgical wounds. *Surg Endosc* 1997; 11: 1163-66.
90. Chen WS, Lin WC, Kou YR, Kuo HS, Hsu H, Yang WK. Possible effect of pneumoperitoneum on the spreading of colon cancer tumor cells. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 791-7.
91. Jacobi CA, Sabat R, Bohm B, Zieren HU, Volk HD, Muller JM. Pneumoperitoneum with carbon dioxide stimulates growth of malignant colonic cells. *Surgery* 1997; 121: 72-8.
92. Kotzampassi K, Kapinidis N, Kazamias P, Eleftheriadis E. Hemodynamic events in the peritoneal environment during pneumoperitoneum in dogs. *Surg Endosc* 1993; 7: 494-9.
93. Eleftheriadis E, Kotzampassi K, Papanotas K, Heliadis N, Sarris K. Gut ischemia, oxidative stress and bacterial transplantation in elevated abdominal pressure in rats. *World J Surg* 1996; 20: 11-6.
94. Mikami O, Fujise K, Matsumoto S, Shingu K, Ashida M, Matsuda T. High intra-abdominal pressure increases plasma catecholamine concentrations during pneumoperitoneum for laparoscopic procedures. *Arch Surg* 1998; 133: 39-43.
95. Dalton M, Hildreth J, Matsuoka T, Berguer R. Determination of cardiorespiratory function and the optimum anesthetic regimen during laparoscopic surgery in a rat model. *Surg Endosc* 1996; 10: 297-300.
96. Berguer R, Cornelius T, Dalton M. The optimum pneumoperitoneum pressure for laparoscopic surgery in the rat model. *Surg Endosc* 1997; 11: 915-918.
97. D'Ercole C, Cravello L, Guyon F, De Montgolfier R, Boubli L, Blanc B. Gasless laparoscopic gynecologic surgery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 66: 137-9.
98. Sahakian V, Rogers RG, Halme J,

- Hulka J. Effects of carbon dioxide-saturated normal saline and Ringer's lactate on post-surgical adhesion formation in the rabbit. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 851-3.
99. Jurghans T, Bolm B, Grundel K, Schwenk W. Effects of pneumoperitoneum with carbon dioxide, argon, or helium on hemodynamic and respiratory function. *Arch Surg* 1997; 132: 272-8.
100. Beebe DS, Swica H, Carlson N, Palahniuk RJ, Goodale RL. High levels of carbon monoxide are produced by electrocautery of tissue during laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 1993; 77: 338-41.
101. Ott D. Smoke production and smoke reduction in endoscopic surgery: preliminary report. *Endosc Surg Allied technol* 1993; 1: 230-2.
102. Nezhat C, Seidman DS, Vreman HJ, Stevenson DK, Nezhat F, Nezhat C. The risk of carbon monoxide poisoning after prolonged laparoscopic surgery. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 771-4.
103. Wu JS, Luttmann DR, Meininger TA, Soper NJ. Production and systemic absorption of toxic byproducts of tissue combustion during laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 1997; 11: 1075-79.
104. Jacobi CA, Ordermann J, Bohm B, Zieren HU, Sabat R, Muller J. Inhibition of peritoneal tumor cell growth and implantation in laparoscopic surgery in a rat model. *Am J Surg* 1997; 174: 359-63.
105. Demetrick JS, Liggins RT, Machan L, Davis NL, Burt HM, Hunter WL. The development of a novel intraperitoneal tumor seeding prophylactic. *Am J Surg* 1997; 173: 403-6.
106. Stuntz M, Wilmoth G, Ong J, Stabile B, Stamos M. Use of intraperitoneal 5 fluorouracil and chlorhexidine for prevention of recurrence of perforated colorectal carcinoma in a rat model. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 1085-88.
107. Volz J, Paolucci V, Schaeff B, Koster S. Laparoscopic surgery: the effects of insufflation gas on tumor-induced lethality in nude mice. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 793-5.
108. Danesi R, Agen C, Benelli U, Di Paolo A, Nardini D, Bocci G, Basolo F, Campagni A, Del Tacca M. Inhibition of experimental angiogenesis by the somatostatin analogues octreotide acetate (SMS 201-995). *Clinical Cancer Research* 1997; 3: 265-72.
109. See W. Plasminogen activators: regulators of tumor cell adherence to sites of lower urinary tract surgical trauma. *Journal of Urology* 1993; 150: 1024-9.
110. Goldstein DS, Lu ML, Hattori T, Ratliff TL, Loughlin KR, Kavoussi LR. Inhibition of peritoneal tumor-cell implantation: model for laparoscopic cancer surgery. *J Endourol* 1993; 7: 237-41.
111. DiSaia PJ, Creasman WT. *Clinical gynecologic oncology*. 4th ed. St Louis: Mosby Year Book, 1993.
112. Morris PC, Scholten V. Osmolytic lysis of tumor spill in ovarian cancer: a murine model. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1489-92.
113. Salzberg Moore S, Green CR, Wang FL, Pandit SK, Hurd WW. The role of irrigation in the development of hypothermia during laparoscopic surgery. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 598-602.
114. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R, for the study of wound infection and temperature group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1209-15.