

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 n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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 au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.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/juridique/droit-auteur>
<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ SCIENTIFIQUE ET MÉDICALE
DE GRENOBLE
MÉDECINE & PHARMACIE

DOMAINE DE LA MERCI
LA TRONCHE

ANNÉE 1977

N° D'ORDRE : 176

ESSAI DE CODIFICATION
D'UNE THÉRAPEUTIQUE MULTIDISCIPLINAIRE
DES CARCINOMES
DU REVÊTEMENT OVARIEN

THÈSE

présentée

à l'Université Scientifique et Médicale de GRENOBLE
pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT

par

Monsieur Jacques CHABAL
[Données à caractère personnel]



Soutenue publiquement le 18 Novembre 1977
devant la commission d'Examen

MM. les Professeurs Y. BOUCHET
C. VROUSOS
R. SCHAEERER
M. le Docteur R. PAYAN

Président

UNIVERSITÉ SCIENTIFIQUE ET MÉDICALE
DE GRENOBLE
MÉDECINE & PHARMACIE

DOMAINE DE LA MERCI
LA TRONCHE

ANNÉE 1977

N° D'ORDRE :

ESSAI DE CODIFICATION
D'UNE THÉRAPEUTIQUE MULTIDISCIPLINAIRE
DES CARCINOMES
DU REVÊTEMENT OVARIEN

THÈSE

présentée

à l'Université Scientifique et Médicale de GRENOBLE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

par



Monsieur Jacques CHABAL

[Données à caractère personnel]

Soutenue publiquement le 18 Novembre 1977
devant la commission d'Examen

MM. les Professeurs Y. BOUCHET
C. VROUSOS
R. SCHAEERER
M. le Docteur R. PAYAN

Président

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PÈRES

A MES GRANDS-MÈRES

A MES PARENTS

qu'ils trouvent dans cette dernière épreuve
de mes études médicales le couronnement
de leurs espoirs et l'hommage d'un fils à ses parents.

A MA FEMME

compagne de tous les instants
que je chéris tendrement.

A MA FILLE

MARIE

A MA SŒUR

A MES BEAUX-FRÈRES

A MES BEAUX-PARENTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur Y. BOUCHET
Professeur d'Anatomie
Chirurgien des Hôpitaux

Vous nous avez fait l'honneur de nous accueillir dans votre service et d'accepter la présidence de notre Thèse.

Veuillez trouver ici l'expression de nos remerciements et la marque de notre respect le plus profond.

A NOTRE JURY DE THÈSE

Monsieur le Professeur Agrégé C. VROUSOS
Maître de Conférences Agrégé en Radiothérapie

Nous avons eu la chance de bénéficier de votre enseignement.

Vous avez bien voulu vous intéresser à notre travail et être notre juge.

Veillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

Monsieur le Professeur Agrégé R. SCHAEERER
Maître de Conférences Agrégé en Cancérologie

Pour la bienveillance de l'accueil que vous nous avez toujours réservé, pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre thèse.

Veuillez trouver ici l'expression de nos remerciements et notre profond respect.

Monsieur le Docteur R. PAYAN
Assistant-Chef de Clinique à la Clinique Obstétricale

Nous vous remercions d'avoir bien voulu nous confier ce travail.

L'enseignement et la gentillesse que vous nous avez prodigués comptent beaucoup dans notre esprit.

Que cette thèse soit le reflet de notre très respectueuse reconnaissance et de notre profond attachement.

Nos plus vifs remerciements vont aussi
à

Monsieur le Docteur F. LAFFARGUE
Assistant-Chef de Clinique à la Clinique Obstétricale
Hôpital La Conception, Marseille
Service du Professeur H. SERMENT

Son aide et ses enseignements nous ont été précieux.

En témoignage de notre estime.

à

Monsieur le Docteur M. BOLLA
Assistant-Chef de Clinique en Radiothérapie

Nous tenons à vous remercier et à vous assurer de notre
profonde reconnaissance pour l'aide bienveillante que vous
nous avez accordée.

A Messieurs les Médecins de la localité du Cheylard.

A mes compagnons d'étude.

A tous ceux qui nous ont accordé leur soutien et leur sympathie
au cours de nos études.

PLAN DU CHAPÎTRE INTRODUCTION-ÉPIDÉMIOLOGIE

I - RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE :

- 1) Répartition géographique mondiale**
- 2) Répartition géographique régionale**

II - LE NIVEAU SOCIO-ÉCONOMIQUE, NUTRITIONNEL ET LE PROBLÈME RACIAL -

III - LE STATUT MARITAL ET LA PARITÉ -

IV - L'HISTOIRE MENSTRUELLE ET L'OVULATION -

V - L'ÂGE -

VI - L'HÉRÉDITÉ -

VII - L'IMMUNOLOGIE -

VIII - LE PROBLÈME VIRAL -

IX - LES RADIATIONS -

X - LA TOPOGRAPHIE -

INTRODUCTION - EPIDEMIOLOGIE

Aux U.S.A. et au Canada, le cancer de l'ovaire vient au cinquième rang pour la fréquence des cancers chez la femme, soit après celui du sein, du côlon, du col et du corps utérins, et au quatrième rang pour la mortalité, soit après le sein, le côlon et le poumon (18).

Quelques chiffres situeront mieux le problème (3) :

Aux U.S.A., en 1930, 4 femmes sur 100 000 mourraient de cette affection ; 6,9 en 1949 et 7,6 en 1969.

Cette progression est également retrouvée au Japon : 0,8 en 1950 et en 1965.

Ces chiffres montrent donc un accroissement continu de cette affection, dont on ne sait s'il est dû à une augmentation de l'incidence de la tumeur ou s'il est dû à une amélioration du diagnostic. Cependant, aucun résultat important n'a été atteint durant les 100 dernières années, ni dans le diagnostic précoce, ni dans les soins (GREENWALD, 1975)(2).

Par contre, depuis ces dernières années, avec l'éclaircissement apporté au niveau international par la Classification Anatomo-pathologique (de l'Organisation Mondiale de la Santé) et la Classification Chirurgicale (de la Fédération Internationale de Gynécologie et Obstétrique), encore imparfaites, mais reconnues par tous, un espoir est né par la tentative de rationalisation des études et traitements entrepris vis à vis des multiples tumeurs ovariennes.

Les progrès du pronostic, à n'en pas douter, devraient bientôt voir le jour.

I - REPARTITION GEOGRAPHIQUE -

1) Répartition géographique mondiale :

Les variations selon les pays sont assez marquées puisque, selon l'Union Internationale Contre le Cancer, la fréquence des cancers ovariens de 1950 à 1967 varie entre 0,91 et 11,05 pour 100 000 habitants.

On note par exemple (3) pour la Scandinavie et les pays du Nord de l'Europe, un pourcentage de décès de 15 pour 100 000, voisin de celui de la Grande-Bretagne, qui est d'environ 10 pour 100 000, taux relativement plus élevé qu'en France et qu'en Italie, et de beaucoup supérieur à celui du Japon par exemple : 2 pour 100 000, si on se fie aux statistiques. Entre les deux, se situe le Canada avec 6,5 à 7,5 pour 100 000.

Cependant, ce taux n'apparaît pas strictement lié au facteur racial, preuve en est son augmentation chez les Japonaises émigrées aux U.S.A. (WEST (22)). On peut par contre se demander si cette augmentation de décès par cancer de l'ovaire n'est pas retrouvée dans les pays à haut niveau médical, et ayant donc une possibilité de meilleur diagnostic de ces tumeurs, comme le prouveraient les faibles taux du Chili, de Singapour et de Porto Rico.

2) Répartition géographique régionale :

L'étude réalisée au Québec de 1962 à 1972 par P.E. RAYMOND et J.L. BONENFANT (18), selon l'environnement urbain et rural, montre que près de 70 % de tumeurs de l'ovaire ont été découvertes chez les femmes habitant les régions urbaines. Là aussi, on peut se demander si la concentration médicale ne joue pas.

II- LE NIVEAU SOCIO-ECONOMIQUE, NUTRITIONNEL, RACIAL -

Comme l'avaient déjà montré GRAHAM et WEST (22), il y a une dizaine d'années, il semble que le cancer de l'ovaire soit plus fréquent dans les classes sociales élevées.

Les études faites dans des pays comme le Chili, Singapour, le Japon, Johannesburg, Porto Rico, où le pourcentage de mort par cancer de l'ovaire semble plus bas par rapport à celui des pays de l'Ouest, semblent suggérer un rapport possible avec les facteurs nutritionnels (2).

Aux U.S.A. toujours, le critère racial semble cependant jouer un rôle puisque la fréquence est plus importante chez les femmes blanches que chez les femmes non blanches (2). Il en est de même d'ailleurs pour les minorités ethniques comme les femmes juives par exemple, chez qui on note une fréquence plus basse.

Mais aucune explication précise n'est fournie.

III - STATUT MARITAL - PARITE -

Tous les auteurs semblent d'accord pour constater que les cancers de l'ovaire sont plus élevés chez les **femmes célibataires**, et certains pensent qu'il en est de même chez les femmes divorcées et séparées (GREENWALD (2)).

Pour les célibataires, les statistiques le confirment : le taux de cancers de l'ovaire chez elles oscille entre 11 et 20 % alors qu'il n'y a que 7 à 8 % de célibataires.

Des taux comparables sont fournis par HAZRA (Grande-Bretagne) (13) et RAYMOND et BONENFANT : 20,5 chez les femmes non mariées pour le premier et 28 % pour les seconds.

Pour conclure, notons enfin que certains auteurs comme FATHALLA (11), **pensent qu'il existe une corrélation entre le cancer de l'ovaire et le premier rapport sexuel**, lorsque celui-ci intervient après 20 ans.

La Parité semble également jouer un rôle ; WEST (22) le notait déjà en 1966, et LANSAC en 1971 le confirme dans sa Thèse : 21 % de cancers ovariens chez les femmes n'ayant pas eu de grossesse (et également par ROBERT avec un pourcentage de 40 %).

HAZRA rapporte, après une revue de la littérature (RUSTUM, BUKA, GARDINER, LYNCH) un taux de nullipare variant de 17 à 42 %.

Ces pourcentage tranchent avec ceux des grandes multipares : 5,5 % pour LANSAC et 2,4 % pour BONNENFANT.

IV - HISTOIRE MENSTRUELLE - OVULATION -

Trois auteurs se sont particulièrement penchés sur le problème de l'histoire menstruelle chez les femmes porteuses de cancers ovariens, il s'agit de :

- WEST (22), dès 1966, dans son étude rapporte que 52 % des porteuses de néoplasmes ovariens avaient des **dysménorrhées**, alors que la série de contrôle n'en regroupait que 35 %. Il écrit de plus que le **flux menstruel** serait plus abondant chez ces mêmes femmes. Enfin, l'**âge de la ménopause naturelle** serait plus précoce (ce qui témoignerait d'une réduction précoce du taux des œstrogènes).

- HAZRA (13) note que la majorité des femmes porteuses de néoplasmes ont eu **leurs premières règles** entre 13 et 15 ans, mais ne note pas d'irrégularité menstruelle, ni de dysménorrhées.

- GREENWALD écrit qu'il existe des aberrations menstruelles relativement courantes : dans 30 % à 40 % des cas.

ALLAN et HERTIG (10) notent la fréquence de la **stérilité** des femmes porteuses d'un cancer de l'ovaire : 31 % des cas. FATHALLA (11) écrit que la basse fréquence des cancers ovariens avant la puberté et chez les patientes porteuses de dysgénèse gonadique, la haute fréquence associée à la stérilité, la basse parité et le célibat montrent que **l'ovulation est un stimulus oncogénique**.

L'ovulation, avec ses disloquations répétées et ses irritations de l'épithélium, accroîtrait-elle la propriété de l'épithélium à sa **transformation maligne** ? Pour répondre à cette question, il faut savoir que des études faites chez des animaux ont montré que chez ceux à ovulation moins nombreuse, la fréquence des cancers ovariens est plus faible que chez ceux qui pondent par exemple un œuf par jour.

GREENWALD (2) apporte une notion nouvelle : celle « d'irritation endogène » :

L'irritation oncogénique serait peut-être due aux sécrétions endométriales ou tubaires et au fluide menstruel. Chez la femme, la position verticale favoriserait le drainage et l'accumulation des liquides intrapéritonéaux, qu'elle qu'en soit la source, vers le pelvis. Si ces liquides contiennent des « oncogènes » chimiques ou viraux, on comprend mieux que les ovaires, qui baignent dans ces liquides puissent se canceriser plus facilement.

Ceci semble prouvé par la relative fréquence des tumeurs ovariennes chez les bipèdes (homme, primate...), et leur rareté chez les quadrupèdes (chienne, jument...). Cette notion serait également en faveur de la bilatéralité des néoplasmes.

Enfin, continue GREENWALD, il semble qu'il y ait corrélation entre les cancers ovariens et les fréquentes affections malignes du corps utérin : ce qui implique une notion de «**champ carcinogène**» : l'épithélium müllérien serait prédisposé intrinsèquement aux transformations malignes, à moins que ce ne soit parce qu'il baigne constamment dans un liquide oncogénique.

V - L'ÂGE -

Quelques chiffres mettront en évidence son rôle :

- Pour LANSAC (3), 50 % des tumeurs se voient entre 45 et 65 ans.
- Pour RAYMOND et BONENFANT, 27 % entre 50 et 60 ans (plus de 80 % après 30 ans).
- Pour ROBERT et coll., 45 % de 40 à 65 ans ; 35 % après 65 ans.
- Pour WOLFF et coll., la majorité des cas se situe entre 40 et 70 ans, avec un pic net entre 50 et 60 ans ; ils retiennent l'âge comme seul facteur étiologique.
- Pour HAZRA, la sixième décade est la plus fournie.

Ces résultats montrent, on le voit, que la cinquième et la sixième décade sont les plus fournies.

Il est intéressant de noter ici la relation entre âge et pronostic :

- Pour WEST, le pourcentage de mortalité augmente rapidement à partir de 40 ans jusqu'à 70 ans, et diminue après.
- Pour LANSAC, le taux de survie à 5 ans est de 33 % à 20 ans ; entre 40 et 50 ans, il est de 13 % ; entre 50 et 60 ans, de 16 % ; de 60 à 69 ans, de 18 %.

Passés 40 ans, tous les auteurs sont d'accord pour constater que le pronostic semble plus mauvais.

VI - L'HÉRÉDITÉ -

Plusieurs auteurs, notamment OSBORNE, DEGEORGE (1969) et GREENWALD (1975) rapportent la fréquence particulière des tumeurs de l'ovaire chez les femmes du **Groupe sanguin A**, et la relative rareté chez les femmes du **Groupe O**. Les premiers pensent que les cancers ovariens des femmes du Groupe A sont de type glandulaire, ils contiennent un épithélium atypique ; les tumeurs non associées au Groupe A sont plus souvent solides que kystiques.

Plusieurs études récentes (BONENFANT, GREENWALD) montrent l'existence possible de **facteurs génétiques** dans les néoplasmes ovariens humains. Les patientes qui ont eu d'autres néoplasmes primitifs (en particulier le sein) ont un pourcentage plus élevé de cancers de l'ovaire ; RAYMOND et BONENFANT ont noté qu'un second cancer a précédé ou suivi la tumeur ovarienne maligne chez 105 patientes, soit 5 % ; le cancer du côlon, du sein et de l'endomètre constituant les seconds cancers les plus fréquents. Tout ceci représente peut-être une prédisposition congénitale au développement des tumeurs, ou peut-être une insuffisance immunologique, ou un même terrain hormonal ou plutôt une même réceptivité hormonale de ces tumeurs.

Dans le même ordre d'idée, GREENWALD rapporte plusieurs familles chez lesquelles il y a une forte propension au développement de tumeurs ovariennes mésothéliales. Le même auteur écrit que pour d'autres familles, plusieurs membres ont eu, soit un cancer du sein, soit un cancer de l'ovaire.

VII - IMMUNOLOGIE -

En pathologie, un certain nombre de faits peuvent être rattachés à la relation hôte-tumeur. De nombreux aspects immunologiques des tumeurs de l'ovaire ont été décrits :

- les **anémies hémolytiques** chez des patientes avec un kyste ou un tératome de l'ovaire ; avec présence d'auto-anticorps mis en évidence par le test de COOMBS.
- DALES (1965) : **purpura** chez une femme porteuse d'un cystadénome mucineux.
- WEST (1966) pense que l'existence des **oreillons** dans les antécédents fait décroître la possibilité de tumeur de l'ovaire à l'âge adulte.
- DAVIDSON (1967) montre que la production de **BGS** est diminuée dans le cas de cancer de l'ovaire. Par contre, il trouve une grande quantité de ces substances dans les cystadénocarcinomes pseudo-mucineux, quantité qui serait proportionnelle au degré de différenciation des cellules épithéliales. Il en serait de même pour les cystadénocarcinomes séreux.

- GUERIN et CABANNE, dans le Symposium sur les Tumeurs de l'Ovaire en Mai 1975 (27^e assises françaises de gynécologie) concluent :

- . que le **taux de lymphocytes** est diminué de façon significative,
- . que le pourcentage de **transformation lymphocytaire** en présence de la **phyto-hémagglutinine** subit aussi une diminution significative,
- . qu'il existe une élévation du taux des **IgM**,
- . que l'exploration de l'**immunité cellulaire** par le DNFB (Dinitrofluorobenzène) ou par des extraits de tumeurs fait apparaître une relation très significative entre la qualité des défenses immunitaires et l'évolution de la maladie.

Il existe donc bien des **perturbations immunitaires**, cellulaires et humorales, mais elles ne permettent pas de conclure et incitent à poursuivre les explorations.

Nous empruntons encore ces quelques lignes à GUERIN et CABANNE, toujours à propos de l'immunité : « les cellules tumorales ovariennes peuvent posséder des caractères antigéniques propres différents de ceux des cellules normales que l'organisme est susceptible de reconnaître, et contre lesquels il est capable de diriger des réactions immunologiques. »

L'expérience a montré également la **présence d'anticorps cytotoxiques** (HALBRECHT et coll., ORDER et coll. 1971, DI SAIA et coll. 1973, BHATTACHARYA et BARLOW 1973).

En conclusion, l'intervention de réactions immunitaires spécifiques et non spécifiques apparaît probable, les perspectives qui s'ouvrent apparaissent séduisantes, mais notre ignorance repousse à un avenir éloigné l'application de nos connaissances actuelles, cependant, dès maintenant, l'intérêt des tests immunitaires et de la **recherche de l'antigène carcino-embryonnaire** et de l'**alpha-fœto-protéine** ne fait plus aucun doute (nous renvoyons le lecteur au chapitre « Diagnostic immunologique »).

Notions d'immuno-déficience (d'après GREENWALD) :

Trois aspects de cette immuno-déficience montrent à l'évidence la relation néoplasme ovarien et déficit immunologique :

- l'incidence des maladies malignes est 10 000 fois plus grande chez les patientes avec certains états pathologiques comme la gamma-globulinémie infantile (type BRUTON), la gamma-globulinémie lymphopénique de type suisse, le syndrome de WISKOTT-ALDRICH, plus tard, l'hypogamma-globulinémie ou les dysglobulinémies et enfin le syndrome « ataxiatélangectasia ».

- le nombre de cancers ovariens est nettement augmenté dans les populations féminines ayant subi un traitement immuno-suppresseur (exemple : après transplantation) ou après chimiothérapie pour d'autres tumeurs,

- enfin, les femmes, 5 ans au plus après leurs dernières règles montrent une plus haute fréquence de tumeur ovarienne. Ceci pouvant être mis en relation avec un déficit immunologique vraisemblablement associé au processus de vieillissement.

VIII - PROBLÈME VIRAL -

La contribution possible d'un carcinogène viral doit être considérée (GREENWALD) (2) ; en effet, les substances qui entrent dans le vagin gagnent rapidement le mésothélium ovarien, de nombreuses expériences l'ont prouvé. L'importance de cette route, et donc cette exposition pour les facteurs oncogènes exogènes semble être confirmée par la basse fréquence (relative) des mésothéliums intra-péritonéaux chez le mâle et par le faible pourcentage des cancers ovariens chez les femmes qui ont eu une occlusion tubaire congénitale ou acquise, comme le note PARMLEYTH et coll. (16).

IX - LES RADIATIONS -

L'association néoplasmes ovariens et exposition aux rayons X et gamma en radiothérapie pelvienne est un sujet controversé ; cependant, les sarcomes, après irradiation de la ceinture pelvienne et les adénocarcinomes et les sarcomes du corps utérin ont été rapportés. LANSAC montre également cette possibilité puisqu'il rencontre deux cancers ovariens après irradiation pelvienne. L'incidence des cancers ovariens ne semble pas cependant augmenter avec l'exposition (GREENWALD).

X - TOPOGRAPHIE -

Les chiffres des auteurs qui suivent sont éclatants à propos de la bilatéralité des lésions :

- . MILLER : **50,5 %**
- . HEIMANN : **22 %**
- . KERMAUNNER : **36 %**
- . FRANKL : **37 %**
- . PUROLO : **54 %**
- . ROBERT : **61 %**

PLAN DU CHAPÎTRE CLASSIFICATIONS

I - CLASSIFICATION ANATOMO-PATHOLOGIQUE DES TUMEURS DE L'OVAIRE - (Classification instituée par l'Organisation Mondiale de la Santé)

. **Tableau de cette classification**

. **Les Tumeurs du Revêtement Ovarien**

. **Conclusion :**

1) **la fréquence des tumeurs malignes du revêtement ovarien**

2) **Histologie et Pronostic**

II - LA CLASSIFICATION DE LA F.I.G.O. -

. **Tableau de cette classification**

. **Conclusion :**

a) **Distribution par Stade**

b) **Taux de survie en fonction du Stade**

CLASSIFICATIONS

Dans ce chapitre, nous proposons au lecteur les deux classifications actuellement les plus utilisées en matière de tumeur de l'ovaire :

- La classification anatomo-pathologique (Organisation Mondiale de la Santé)
- La classification de la Fédération Internationale de Gynécologie et Obstétrique (F.I.G.O.).

I - LA CLASSIFICATION ANATOMO-PATHOLOGIQUE DES TUMEURS DE L'OVAIRE -

Elle a été instituée par l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.) en 1973. Nous reprendrons ici l'opinion du Professeur CABBANNE à son sujet :

« La classification de l'O.M.S. n'est pas parfaite à coup sûr. Ses auteurs ne le prétendent pas. Cependant, malgré ses obscurités, ses parties discutables et ses divergences avec nos idées, elle nous paraît devoir être adoptée car elle constitue dès maintenant un lien précieux pour un accord international devenu indispensable.

Nous conseillons d'en utiliser les termes, quitte à les faire suivre du nom traditionnel mis entre parenthèses, pour se faire comprendre de ceux qui ne la pratiquent pas encore. ».

Ci-après, le Tableau détaillée de cette classification :

I-TUMEURS EPITHÉLIALES COMMUNES-

- A- Tumeurs séreuses -
 - 1) A la limite de la malignité
(carcinome de faible potentiel de malignité)
 - a) cystadénome et cystadénome papillaire
 - b) papillome de surface
 - c) adénofibrome et cystadénofibrome
 - 2) Malignes
 - a) adénocarcinome, adénocarcinome papillaire et cystadénome papillaire
 - b) carcinome papillaire de surface
 - c) adénofibrome et cystadénofibrome malins
- B- Tumeurs mucineuses -
 - 1) A la limite de la malignité
 - a) cystadénome
 - b) adénofibrome et cystadénofibrome
 - 2) Malignes
 - a) adénocarcinome et cystadénocarcinome
 - b) adénofibrome et cystadénofibrome malins
- C- Tumeurs endométrioïdes -
 - 1) A la limite de la malignité
 - a) adénomes et cystadénomes
 - b) adénofibrome et cystadénofibrome
 - 2) Malignes
 - a) carcinome :
 - . adénocarcinome
 - . adénoacanthome
 - . adénofibrome et cystadénofibromes malins
 - b) sarcomes endométrioïdes du type stromal
 - c) tumeurs mixtes mésodermiques (müllériennes) homologues et hétérologues
- D- Tumeurs à cellules claires (mésonephroïdes) -
 - 1) A la limite de la malignité
 - 2) Malignes : carcinome et adénocarcinome
- E- Tumeurs de Brenner (malignes)
- F- Tumeurs épithéliales mixtes -
- G- Carcinomes indifférenciés
- H- Tumeurs épithéliales non classées -

II- TUMEURS DU MESENCHYME DES « CORDONS SEXUELS » -

A- Tumeurs à cellules de la granulosa et stromales -

- 1) Tumeurs à cellules de la granulosa
- 2) Tumeurs du groupe fibrothécail
 - a) thécome
 - b) fibrome
 - c) non classées

B- Androblastomes : tumeurs à cellules de Sertoli et Leydig

- 1) Tumeurs bien différenciées
 - a) androblastome tubulaire ; tumeur à cellules de Sertoli (adénome tubulé de Pick)
 - b) androblastome tubulaire, à cellules lipidiques ; tumeur à cellules de Sertoli lipidiques (folliculome lipidique de Lécène)
 - c) tumeur à cellules de Sertoli et Leydig
 - d) tumeur à cellules de Leydig ; tumeur à cellules du hile
- 2) A différenciation intermédiaire
- 3) Peu différenciées (sarcomatoïdes)
- 4) Avec éléments hétérologues

C- Gynandroblastome -

D- Non classées

III- TUMEURS A CELLULES LIPIDIQUES (LIPOÏDIQUES) -

IV- TUMEURS A CELLULES GERMINALES -

- A- Dysgerminomes -
- B- Tumeur du sinus endodermique -
- C- Carcinome embryonnaire -
- D- Polyembryome -
- E- Tératomes -
- F- Chorio-carcinomes -

V- GONADOBLASTOME -

- A- Pur -
- B- Associé avec un dysgerminome ou d'autres formes de tumeur des cellules germinales -

VI- TUMEURS DES TISSUS MOUS NON SPÉCIFIQUES -

VII- TUMEURS NON CLASSÉES -

VIII- TUMEURS SECONDAIRES (MÉTASTATIQUES) -

En résumé, il n'existe pas un cancer de l'ovaire, mais des cancers de l'ovaire, chaque forme histologique ayant son évolution propre ».

Notre étude est essentiellement axée sur les **TUMEURS DE REVÊTEMENT** ou **TUMEURS ÉPITHÉLIALES COMMUNES** (correspondant à la partie encadrée du Tableau ci-dessus).

Cette catégorie, de beaucoup la plus importante, comprend plus de la moitié de toutes les tumeurs de l'ovaire : 64 % pour CABANNE étudiant 2583 tumeurs ovariennes, et 86 % pour RUTLEDGE étudiant 915 cas de tumeurs ovariennes.

Les problèmes de diagnostic et de traitement qu'elles soulèvent sont quotidiens.

Le fil directeur de la classification est l'aspect même et le comportement de l'épithélium tumoral, quelle que soit par ailleurs l'architecture, kystique, solide, lisse ou papillaire du néoplasme. C'est ainsi que l'on distingue les tumeurs Séreuses, Mucineuses, Endométrioïdes, Mésonéphroïdes ou à cellules claires, Mixtes épithéliales et Indifférenciées. Et, pour chacune d'elles, ou à peu près, on ajoute suivant les cas les préfixes et les suffixes traditionnels : adénofibrome, adénocarcinome, pour les Tumeurs Solides, cystadénofibrome, cystadénocarcinome, pour les Tumeurs Kystiques ; le qualificatif de Papillaire étant mis « in fine », autant que de besoin (CABANNE).



	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Cystadénocarcinome séreux :	442	48	-	27	48	40	533	39,2	144	55	156	49	357	36,1	67	43	103	50
Cystadénocarcinome Mucineux :	80	8,7	-	14	13	(10)	137	10	22	8	17	5	203	20,5	7	(4,4)	26	12
Adénocarcinome endométriöide :	268	29,3	-	18	20	(16)	288	21	53	21	86	27	212	21,5	24	15,2	42	20
Carcinome indifférencié :	-	-	-	15	8	6,2	57	4,2	17	(6)	13	4	155	15,7	21	13,4	-	-
TOTAL de la série des T. Malignes de l'Ovaire	915	-	100	-	-	-	1361	-	262	-	-	-	990	-	156	-	-	-
AUTEURS	BURNS Rutledge		CARTER		LONG		Kottmeier		PARKER		HAZRA		AURE		C.L.B.		ROBERT et coll.	
Années	1966		1964		1964		1968		1970		1970		1971		1971		1973	

Tableau Fréquence des Tumeurs malignes du Revêtement Ovarien

Conclusion ;

1) La fréquence des tumeurs malignes du revêtement ovarien :

On peut retenir les pourcentages suivants d'après le calcul réalisé à partir du Tableau (ci-contre)

- Cystadénocarcinome séreux : **42,2 %**
- Cystadénocarcinome mucineux : **10,9 %**
- Adénocarcinome endométrioïde : **20,2 %** (ce pourcentage est très aléatoire car les critères retenus par les auteurs anatomo-pathologistes pour parler de cancer endométrioïde sont variables...).
- Carcinome indifférencié : **10 %**.

2) Histologie et Pronostic :

Le Tableau que nous avons complété à partir des données de LANSAC, permet de penser qu'il existe dans les tumeurs sûrement malignes, une gradation pronostique :

Les carcinomes indifférenciés sont les plus évolutifs, les cystadénocarcinomes séreux viennent ensuite. Les carcinomes endométrioïdes sont de meilleur pronostic. Les cystadénocarcinomes muqueux sont les moins évolutifs.

Cystadénocarcinomes Séreux	32	37	15	13	32	36	29
Cystadénocarcinomes Mucineux	45	46	50	2/7	45	46	47
Adénocarcinomes Endométrioïdes	70	15	55	13	47	62	12,4
Carcinomes Indifférenciés	25		-	4			
	LONG 1964	MAUS 1968	Kottmeier 1968	DARGENT 1970	ROBERT 1973	KENT et MAC KAY	Rutledge 1966

Tableau : Taux de Survie à 5 ans en fonction de l'Histologie

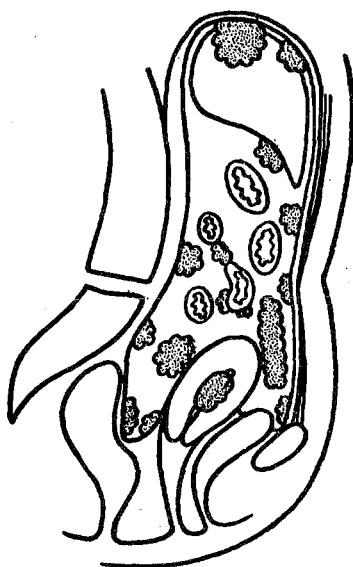
Il ne faudrait pas déduire de ce bref exposé que tout est rigoureux en ce qui concerne l'histologie. En effet, la frontière n'est pas nette entre toutes les tumeurs bénignes et malignes. Une tumeur bénigne histologiquement peut se révéler maligne lors de son évolution ; une tumeur maligne histologiquement peut ne plus faire parler d'elle après son exérèse. Un aspect histologique bénin peut coexister avec des structures franchement malignes ou intermédiaires, ce qui impose l'examen de la pièce toute entière.



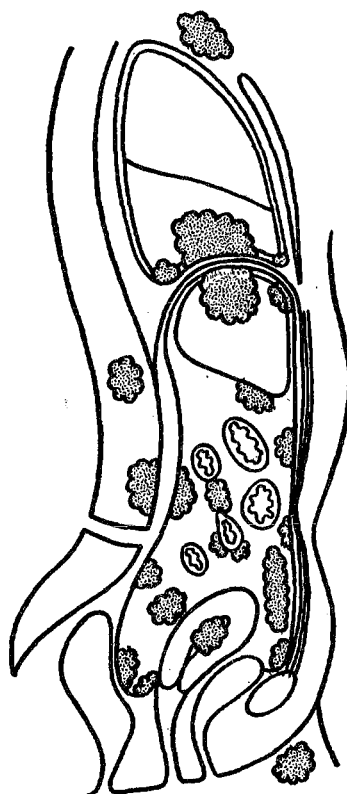
Stade I: Tumeur strictement limitée à l'ovaire (Ia) ou aux ovaires (Ib).



Stade II: Tumeur étendue à l'utérus et aux trompes (IIa) et aux autres structures pelviennes (IIb).



Stade III: Tumeur étendue à la cavité abdominale.



Stade IV: Tumeur étendue au-delà de la cavité abdominale.

II - LA CLASSIFICATION DE LA F.I.G.O. -

Elle repose sur des critères purement anatomiques. Bien que la classification soit en théorie basée uniquement sur les données de l'exploration clinique pré- et per-opératoire, on remarque que l'examen cytologique du liquide péritonéal intervient dans la définition des sous-groupes du Stade I.

Classification F.I.G.O. pour Tumeur Primitive de l'Ovaire (utilisée à partir de 1/71)

STADE I : Tumeur limitée aux ovaires

- I A :** Tumeur limitée à 1 ovaire ; sans ascite
 - (1) Capsule intacte ou pas de tumeur à la surface
 - (2) Capsule rompue ou tumeur à la surface
- I B :** Tumeur limitée aux 2 ovaires ; sans ascite
 - (1) Capsule intacte ou pas de tumeur à la surface
 - (2) Capsule rompue ou tumeur à la surface
- I C :** Tumeur limitée à 1 ou 2 ovaires ; avec ascite et cytologie positive
 - (1) Capsule intacte ou pas de tumeur à la surface
 - (2) Capsule rompue ou tumeur à la surface

STADE II : Tumeur uni- ou bilatérale ; avec extension pelvienne

- II A :** Extension et/ou métastase à l'Utérus, et/ou aux trompes, et/ou à l'autre ovaire
- II B :** Extension aux autres structures pelviennes

STADE III : Tumeur uni- ou bilatérale avec métastases intra-péritonéales abdominales

STADE IV : Tumeur uni- ou bilatérale avec métastases extra-péritonéales

La classification de la F.I.G.O. excellente sous la plupart de ses aspects, est actuellement reconnue par la quasi totalité des praticiens.

Cependant, sur le plan théorique, elle paraît assez critiquable. Elle suppose en effet implicitement (D. DARGENT) que l'extension anatomique du processus tumoral est un phénomène continu. Cette pétition de principe qui peut, grosso modo, se défendre pour d'autres localisations, reconnaît en matière de tumeur de l'ovaire trop d'exceptions pour ne pas être condamnée. On peut d'ailleurs lui reprocher de ne pas établir de différence entre les trois grands modes d'extension qui sont la propagation directe de la lésion primitive, la diffusion par voie lymphatique, et la déportation à distance par migration intra-péritonéale ou dissémination hématogène.

Stade I					53 %	63 %	56,5 %		72,9 %
Ia	45 %	62,5 %	75 %	65,6 %			61,9 %	42 %	82,9 %
Ib	58 %	27 %	69 %	36,4 %			44,4 %	1/4	50 %
Ic				50 %		40 %	25 %	0/3	50 %
Stade II	22 %	12 %	30 %		59 %		28 %		45,9 %
IIa				61,8 %		50 %	41,8 %	3/3	62,5 %
IIb				39,2 %		8 %	20,5 %	17 %	33,3 %
Stade III	5 %	1,7 %	12 %	3,6 %	40 %	30 %	17,7 %	7 %	15,3 %
Stade IV				0/44	5 %	5 %	0	4/15	
Nombre total de cas	200	143	238	365	291	990	316	349	209
AUTEURS	MUNNEL	MUNNEL	MUNNEL	Kottmeier	KENT	AURE	HAZRA	C.L.B.	ROBERT
Années	1947	1957	1968	1968	1960	1971	1970	1971	1973

Tableau : Taux de Survie en Fonction du Stade

Conclusion :

a) Distribution par Stade :

(D'après une étude regroupant 3718 cas selon Tableau

- Stade I : **28,9 %** (Ia : 21,6 % - Ib : 5,1 % - Ic : 3,3 %)
- Stade II : **24 %** (IIa : 6,5 % - IIb : 21,5 %).
- Stade III : **29,6 %**
- Stade IV : **13,5 %**.

Stade I	19,5	42	27	24	19,4	43,3	23	33
Ia	13	33	18		14,5	29,7	21	22
Ib	4,4	9	3		3,4	8,2	1,1	7
Ic	2,1		6		1,5	5,5	0,8	4
Stade II	11,6	12	48	14	42	23,8	19	22
IIa	2,7		6		15	5,5	0,8	9
IIb	8,9		42		27	18,3	-	13
Stade III	42,1	46	38	13,4	22	22,8	32	21
Stade IV	8,8		0	47,8	1,5	10,1	4,3	22
	BURNS	MUNNEL	Kottmeier	Constable	HAZRA	AURE	C.A.C. Lyon	ROBERT
	1966	1968	1968	1969	1970	1971	1971	1973
Nombre de Cas	915	235	574	134	316	990	349	205

Tableau : Distribution par Stade (%)

La différence de pourcentage entre les Stades I et II et leur décomposition en sous-groupes s'explique par le fait que certains auteurs n'ont fourni que des statistiques générales.

Les formes strictement localisées à l'appareil génital totalisent 35 % des cas, les formes étendues 65 %.

b) Taux de survie en fonction du Stade :

L'étude du Tableau correspondant nous fournit les réponses suivantes (ci-contre) :

Taux de survie à 5 ans :

- pour les Stades I : **61 %**
- pour les Stades II : **32,8 %**
- pour le Stade III : **14,7 %**
- pour le Stade IV : **7 %**

En ce qui concerne le Stade Ic, la moyenne des statistiques du Tableau fournit un taux de survie à 5 ans de **33 %**. On peut donc dire que la valeur péjorative de l'ascite néoplasique n'est pas excessive, mais elle ramène le pronostic du Stade I au Stade II, et plus particulièrement au stade IIb, **ce qui montre bien la diffusion de l'affection** (Stade IIa : 63,2 % de survie à 5 ans et IIb : 24 %).

c) Si nous comparons le taux de survie à 5 ans des formes strictement localisées à l'appareil génital (I, IIa), et celui des formes plus étendues (IIb, III et IV), on constate que pour les premières, on obtient un taux de survie de **51,9 %** qui chute pour les secondes à **15,4 %**.

Le pronostic toujours effroyable des tumeurs de l'ovaire s'explique en partie par ces deux chiffres :

- Formes localisées à l'appareil génital :
 - . 35 % de diagnostic
 - . 51,9 % de survie à 5 ans
- Formes plus diffuses :
 - . 65 % de diagnostic
 - . 15,4 % de survie à 5 ans.

CLINIQUE

CLINIQUE

Rappelons simplement en ce qui concerne l'âge, que la **cinquième** et la **sixième** décades sont les plus pourvues en cancer de l'ovaire.

Il apparaît que dans **90 % des cas**, les patientes ne présentaient aucun antécédent, ce que confirment la majorité des auteurs (se reporter au Tableau ci-dessous :

	Nombre	%
Sans antécédent	312	90
Antécédents digestifs	9	2,5
Antécédents endocriniens	4	1,1
Ovariectomie unilatérale	5	1,3
Hystérectomie avec conservation	3	0,8
Castration radiothérapique	1	0,2
Intervention pour Fibrome (dont 1 irradiation)	7	2
Autres Tumeurs	3	0,8
Divers	5	1,3
TOTAL	349	100

Antécédents Généraux (selon LANSAC)

Pour les antécédents obstétricaux, nous ne ferons là aussi que rappeler le paragraphe correspondant de l'INTRODUCTION ; les **nullipares semblent plus fréquemment atteintes : 20 à 40 %**. Se reporter au Tableau ci-dessous :

	Nombre	%
Pas de Grossesse	80	21
1 à 4 Grossesses	148	38,5
Supérieur à 5 Grossesses	22	5,5
Avortements	36	9,5
Non précisé	99	26

Antécédents Obstétricaux (selon LANSAC)

Mais, nous voudrions faire ressortir de ce rappel clinique, deux notions qui nous paraissent très importantes :

- la première, c'est qu'il existe un certain nombre de caractères cliniques communs aux tumeurs de l'ovaire **qui doivent particulièrement éveiller l'attention** et conduire à un diagnostic plus précoce ;
- La deuxième est une notion de DÉPISTAGE DIRIGÉ.

			GELLE 1963 Lille 336 cas		LANSAC 1971 C.L.B. 349 cas		WOLFF 1972 I.G.R. 171 cas		ROBERT 1973 La Salpêtrière 205 cas	
	Nb total	%	Nb	%	Nb	%	Nb	%	Nb	%
Augmentation du volume abdominal	1066	38,9	110	33	122	28,5	34	19,3	86	41,9
Douleurs abdominales	890	36,2	118	35	98	22,5			51 pesanteur56	24,8 27,3
Troubles des règles	1066	21,8	78	24	68	15	25	14,2	61	29,8
Ascite	861	22,6	97	30	55	12,5	45	25,5		
Métastases(*)	890	7	33	10	19	4,5			11	5,36
Troubles digestifs	890	14,9	31	9	28	6,5			41	20
Troubles urinaires			16	5	17	4				
Altération E.G.	554	8,8			12	2,8			37	18
Syndrome abdominal aigu					9	2				
Grossesse					7	1,5				
Syndromes endocriniens					1	0,2				
Stérilité									4	1,95
Aménorrhée							4	2,3		

Les signes d'appel

I - SYMPTOMATOLOGIE TUMORALE -

Cette étude a été faite en réunissant les travaux de GELLE (1963, LILLE), LANSAC (1971, Centre Léon Bérard, LYON), WOLFF (1972, Institut Gustave Roussy) et ROBERT (1973, La Salpêtrière), **soit, au total : 1066 cas** (Voir Tableau ci-contre)

Essayons en quelques lignes d'analyser ces résultats.

Les symptômes ne sont pas patho-gnomoniques et traduisent souvent une évolution déjà importante. Pourtant, on peut les regrouper en 3 catégories :

- fréquents : relevés chez 22 à 40 % des patientes :
 - . augmentation du volume abdominal
 - . douleurs abdominales
 - . troubles des règles
 - . ascites
- peu fréquents : notés chez 7 à 15 % des patientes :
 - . métastases
 - . troubles digestifs
 - . troubles urinaires
 - . altération état général
- exceptionnels :
 - . grossesse
 - . syndromes endocriniens
 - . stérilité
 - . aménorrhée
 - . thromboses veineuses ilio-fémorales

Il semble donc, que devant les symptômes «**fréquents**» et surtout leur association, **tout médecin doit être alerté** dès la première consultation, car les autres signes d'appel sont trop trompeurs ou trop exceptionnels et orientent ailleurs l'attention.

Quelles que soient les études, **les métastases** sont toujours très peu fréquentes (voir Tableau ci-après). Leur petit nombre s'explique sans doute par le pronostic redoutable de ces tumeurs qui ne leur laisse pas le temps d'apparaître. GELLE (1963) : 10 % ; ROBERT (1973) : 5,3 % ; RUTLEDGE (1976) : 21,9 %. Dans ces trois études, les **métastases ganglionnaires** cliniquement palpables sont les plus nombreuses (respectivement : 4 %, 2 %, 11,6 %), viennent ensuite les localisations pleuro-pulmonaires, osseuses, puis utérines et enfin cutanées.

RUTLEDGE note pour les métastases ganglionnaires les localisations suivantes :

- . **Inguinéales gauches** : 5,9 %, trois fois plus nombreuses qu'à droite (2,1 %) ;
- . **Sus-claviculaires gauches** : 3,8 % contre 0,9 % pour les sus-claviculaires droites.

	GELLE 1963		ROBERT 1973		RUTLEDGE 1976		
	35/336	10 %	11/205	5,36 %	201/915	21,9 %	
Ganglionnaires	16	4 %	4	2 %	106	11,6 %	8,6 %
Pleuro-pulmonaires	1	0,3 %	6	3 %	69	7,5 %	5,2 %
Osseuses	1	0,3 %	0		22	2,4 %	0,16 %
Utérines	16	4 %	0				0,10 %
Cutanées	1	0,3 %	1	0,4 %	4	0,4 %	0,04 %

Les Métastases

II - CLINIQUE DE DÉPISTAGE -

La chance de découvrir une tumeur maligne de l'ovaire facilement palpable au cours d'un examen de routine est faible (1/10 000 examens pour BARBIER).

GREENWALD écrit qu'environ 30 % des patientes sont asymptomatiques au moment du diagnostic. Le premier signe pour cet auteur étant la palpation par le clinicien d'une masse pelvienne ou abdomino-pelvienne lors d'un examen de routine.

Il faut donc être très vigilants, et c'est dans ce but que nous énonçons avec GREENWALD, ces conseils de prudence :

- toute masse kystique ou solide chez une femme ménopausée ou en période pré-pubertaire ou sous contraceptif oral, doit être considérée comme néoplasique jusqu'à preuve du contraire, car dans ces circonstances, les kystes fonctionnels ne se rencontrent théoriquement pas :

- chez une patiente ménopausée, un ovaire de taille normale doit conduire aux investigations
- tout « relief ovarien » perçue en post-ménopause doit conduire aux examens
- les limites supérieures normales d'un ovaire de femme en période d'activité génitale sont de 4cm × 3cm × 2cm. Tout ovaire de 5cm ou plus doit être considéré comme pathologique (voir schéma)
- les masses ovariennes de 10cm et plus, les lésions kystiques bilatérales doivent être explorées immédiatement

- une masse ovarienne unilatérale de 5 à 10cm de diamètre doit être suivie pendant 1 mois ; un nouvel examen sera pratiqué après les règles. Si la masse augmente, l'exploration sera immédiate ; si elle diminue, les examens seront pratiqués à intervalles réguliers jusqu'à récupération d'une taille normale. Si la taille reste inchangée, il faut pratiquer un nouvel examen 1 mois plus tard ; si la masse est stable à 2 mois on explorera.

- et on ajoutera, selon les conseil de SERMENT et LAFFARGUE, que toute femme après 40 ans, difficile à examiner, présentant une symptomatologie pelvienne non étiquetée (douleurs, métrorragies...), doit être suspecte à priori. Il faut recourir à **un examen sous anesthésie générale de courte durée qui améliore grandement le rendement** de l'examen gynécologique. Pendant ce temps, on réalisera dans tous les cas une ponction du Douglas, et en cas de gros ovaire perçu, on aura recours à la **coelioscopie**.

Normal Ovary

Premenopausal

3,5 × 2 × 1,5cm



Early Menopause

(1-2 years)

2 × 1,5 × 0,5cm



Late Menopause

(2-5 years)

1,5 × 2 × 0,5cm



Taille des Ovaire

(D'après BARBER H.R.K., et E.A. GRABER (27))

PLAN DU CHAPÎTRE
LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

I - LES EXAMENS RADIOLOGIQUES -

- 1) Dans un but diagnostique
 - a) Abdomen sans préparation
 - b) L'hystéro-salpingographie
 - c) La pelvigraphie gazeuse
 - d) Le transit gastro-duodéal
- 2) Dans un but d'extension
 - a) Le lavement baryté
 - b) L'Urographie Intra-Veineuse
- 3) La recherche des métastases
 - a) Le bilan pulmonaire
 - b) le bilan osseux

II - ENDOSCOPIES -
(Rectosigmoïdoscopie et Cystoscopie)

III - LYMPHOGRAPHIE -

- 1) Interprétation
- 2) Les faux négatifs
- 3) Les résultats
 - a) en fonction du Stade
 - b) en fonction de la Localisation Anatomique
 - c) en fonction des Types Histologiques

IV - L'ECHOGRAPHIE -

V - LA CYTOLOGIE -

- 1) Frottis cervicaux
- 2) Cytologie péritonéale

VI - LA COELIOSCOPIE -

- 1) Méthode de Dépistage
- 2) Méthode de Diagnostic
- 3) Méthode de Contrôle Thérapeutique

VII - L'IMMUNOLOGIE -

LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Quelle place leur reste-t-il puisque toutes les tumeurs de l'ovaire constatées doivent être opérées ?

Ils seront faits ici dans un but diagnostique pour confirmer la nature ovarienne de la masse pelvienne ou pour confirmer sa nature néoplasique. Dans un but de bilan d'extension, avant la laparotomie exploratrice. Enfin, pour certains d'entre eux (immunologie...), à titre de recherche, en sachant cependant, comme nous le verrons, qu'ils peuvent apporter quelques données pratiques.

I - EXAMENS RADIOLOGIQUES -

1) Dans un but diagnostique :

a) Abdomen sans préparation :

Il fait bien entendu partie de tout bilan systématique. Mais dans le cas des tumeurs malignes de l'ovaire, il apporte peu de renseignements.

b) L'hystéro-salpingographie :

Examen de routine pour les uns, il apporte des renseignements limités pour les cancers de l'ovaire pour les autres. Le danger de l'infection génitale est bien sûr toujours présent.

Néanmoins, elle est utile, notamment en cas de métrorragie : l'association tumeur de l'ovaire-cancer de l'endomètre surviendrait selon les auteurs dans 10 à 15 % des cas.

c) La pelvigraphie gazeuse :

Elle est pour l'Ecole Lilloise un complément d'information très précieux sinon indispensable. Elle s'associe le plus souvent à l'hystéro-salpingographie.

C'est la création d'un pneumo-péritoine (CO₂) de 500 cc à 1 litre. Les contours des organes pelviens sont ainsi dessinés et l'on peut apprécier la taille de la tumeur, celle de l'utérus, l'élargissement des paramètres, la présence de métastases pariétales ou épiploïques, d'infiltration néoplasiques des paramètres ou des parois pelviennes dont les contours deviennent rigides, rectilignes..., des rapports d'intrication suspecte avec le recto-sigmoïde.

Mais les images (selon les auteurs eux-mêmes), sont d'interprétation délicate, notamment en cas d'adhérence. Ses contre-indications sont : la vieille femme, les obèses et les insuffisances cardio-respiratoires, ce qui la fait rejeter par de nombreuses écoles (H. SERMENT et coll.) (7).

d) Transit gastro-duodénal :

LAFFARGUE (7) écrit que dans le cas où le diagnostic hésite entre ascite et kyste géant de l'ovaire, il pratique 3 ou 4 radiologies barytées de l'estomac en position debout. La grande courbure moulant le pôle supérieur du kyste est refoulé vers le haut, au contraire, s'il s'agit d'une ascite, l'estomac souvent atone pend comme une chaussette (signe de MOIROUD).

Nous ajoutons que dans le cas de découverte d'un cancer gastrique, l'étiologie du cancer de l'ovaire est trouvée : c'est la Tumeur de KRUKENBERG.

2) Dans un but de bilan d'extension :

a) Le lavement baryté :

Lui aussi très important, et tous les artifices techniques doivent être employés (53) : le remplissage de tout le cadre colique et de la dernière anse grêle, cliché après évacuation et après insufflation.

Il montre souvent des images de compression extrinsèques, de déroulement du sigmoïde, un aspect rectiligne de certains segments. Les images d'envahissement de la muqueuse sont beaucoup plus rares (7).

On note également parfois le retentissement sur le rectum, le bas-fond vésical cœcal, le transverse ou même le côlon gauche par des métastases péritonéales ou épiploïques.

b) L'Urographie Intra-Veineuse :

De l'avis de tous les auteurs, elle est indispensable, notamment si la tumeur atteint un volume important lorsqu'elle est incluse dans un ligament large où qu'elle paraît fixée à la paroi pelvienne.

Il est important en effet pour le chirurgien (53) de connaître la position normale ou non, le refoulement voire la compression ou même la sténose des uretères (de connaître l'existence d'un uretère double pour ne pas le léser par mégarde...), d'apprécier le retentissement rénal (dilatation piélocalicielle) ou même une mutité rénale.

Une dilatation urétérale (7), un rein muet sont en faveur d'un processus malin et laissent prévoir une chirurgie difficile et incomplète. De même (53), on peut évaluer le retentissement vésical : simple compression ou probabilité d'envahissement de la paroi.

Enfin, comme le souligne LAFFARGUE (7), l'Urographie Intra-Veineuse peut permettre de corriger le diagnostic en dépistant un rein pelvien.

	stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
PARKER 1974 69 femmes	22 %	7 %	41 %	60 %
BAGSHAW 1975 83 femmes	25 %	20 %	40 %	50 %
DE PALO 1977 226 femmes	9 %	0/3	26 %	66 %

En Fonction du Stade

3) La recherche de métastases :

a) Le bilan pulmonaire :

Il est bien entendu systématique. Les métastases parenchymateuses sont exceptionnelles d'emblée, par contre, l'épanchement pleural n'est pas rare (53) : et on sait qu'il n'est pas une contre-indication à la chirurgie.

b) Le bilan osseux :

Il ne doit être entrepris que lors de l'existence d'une douleur élective qui fait craindre une métastase en un point précis, ou après scintigraphie osseuse positive.

II - ENDOSCOPIES -

Il s'agit de la recto-sigmoïdoscopie et de la cystoscopie. Elles sont bien entendu demandées en fonction de la clinique et des autres examens complémentaires dans le cadre d'un bilan d'extension.

III - LYMPHOGRAPHIE -

Déjà PICARD et coll. (50) en 1964 notaient l'intérêt de la lymphographie dans les cancers de l'ovaire, mais regrettaient qu'un travail d'ensemble tant diagnostique qu'anatomo-pathologique et thérapeutique ne soit mis en place.

Il semble qu'à l'heure actuelle quelques écoles s'adonnent à ce sujet, notamment SERMENT et coll. (7), les radiothérapeutes et BAGSHAW en particulier (40).

Tous ces travaux insistent sur le mode d'extension du cancer de l'ovaire par **voie lymphatique rétro-péritonéale**. En effet, la lymphographie pédiéeuse peut révéler des métastases ganglionnaires méconnues et ainsi corriger le stade de la maladie et modifier son traitement.

Anatomiquement, le drainage lymphatique principal accompagne les voies des vaisseaux sanguins ovariens jusqu'au pôle inférieur du rein. A ce niveau, les lymphatiques s'orientent vers la ligne médiane pour aboutir dans les ganglions para-aortiques, inter-aortico-caves et para-caves. Certains vaisseaux lymphatiques se dirigent en bas, vers les ganglions iliaques homo-latéraux. Les lymphatiques accessoires se drainent au travers du ligament large dans les ganglions iliaques externes. Dans les stades avancés, l'envahissement des viscères et du péritoine pelvien permet l'atteinte directe des ganglions iliaques externes et iliaques primitifs.

1) Interprétation :

Comme le préconise BAGSHAW (40), la lecture des lymphographies doit se faire sur des **caractères stricts** afin d'affirmer le diagnostic de métastase :

Les ganglions volumineux ou granuleux sont considérés comme hyperplasiques. Le signe le plus net de métastase est l'amputation des vaisseaux lymphatiques au voisinage des ganglions normaux ou à peine volumineux. En l'absence d'opacification de ganglions totalement occupés par une tumeur, les signes d'obstruction lymphatique sont plus nets avec circulation collatérale.

2) Les faux négatifs :

BAGSHAW (1975) dans son étude, note un taux de **faux négatifs** relativement élevé de **22 à 23 %**, étude qu'il a faite à propos des lymphographies des cancers de la prostate et du col en utilisant les mêmes critères et avec confirmation histologique.

DE PALO (1977) note, lui, 17 % de faux négatifs (7 sur 42, dont 5 présentaient des embolies néoplasiques au niveau du sinus marginal).

3) Les Résultats :

a) En Fonction du Stade : (voir Tableau ci-contre)

Sa conclusion ne fait aucun doute ; l'atteinte des ganglions lymphatiques est d'autant plus nombreuse que le stade est plus élevé.

Dans son étude, PARKER (49) note que les 3/4 des ganglions para-aortiques sont atteints.

BAGSHAW (40) étudie les ganglions rétro-péritonéaux.

DE PALO (39) note en plus que le taux de métastases est de 54 % (44 sur 82) dans les cas de récurrences.

BAGSHAW écrit qu'il semble raisonnable, étant donné le taux de faux négatifs précédemment cité, que les résultats du tableau soient vraisemblablement en-dessous du taux véritable.

b) En Fonction de la Localisation Anatomique : (voir Tableaux ci-dessous)

Ce qui surprend ici est bien entendu le nombre total de ganglions para-aortiques atteints.

Cela ne semble pourtant pas assombrir considérablement le pronostic, si l'on en croit BAGSHAW qui, étudiant le pronostic de deux populations, la première au Stades Ib et II classée Stade III à cause de la lymphographie positive des ganglions para-aortiques, la deuxième classée Stade III pour d'autres sites extra-pelviens, le pronostic est en faveur de la première. Mais ces Stades III ont également certainement un grand nombre de ganglions envahis en plus de leur dissémination péritonéale.

C'est devant le nombre important de ganglions para-aortiques atteints à tous les stades (25 % au Stade I) que l'équipe du Pr BAGSHAW pense que la radiothérapie devrait être utilisée systématiquement dans ces zones et éradiquerait ainsi une affection microscopique. Elle pense que ceci améliorerait le pronostic des tumeurs de l'ovaire radiothérapées. Il faut cependant remarquer que les récurrences de ces tumeurs ovariennes sont le plus souvent loco-régionales. Les malades sont emportées par les récurrences locales plus que générales ou ganglionnaires.

En fonction de la localisation anatomique	Nbre de femmes	Nbre Lymphographies positives %	gg. pelviens	gg. para-aortiques	les deux
FUCHS 1969	39	19 48%	4 21%	10 53%	5 26%
DOUGLAS 1971	50	10 20%	3 30%	2 20%	5 50%
PARKER 1974	69	17 25%	5 29%	4 24%	8 47%
DE PALO 1977	226	76 34%	29 38%	13 7%	34 45%

c) En Fonction des Types Histologiques : (voir Tableau ci-dessous)

Nous citerons les mots même de DE PALO (39) :

« Le taux le plus élevé de métastases ganglionnaires appartient aux cancers indifférenciés et séreux. Ces constatations sont en accord avec les données de la littérature relatives à l'agressivité et au mauvais pronostic de ces types de tumeurs. » (Voir le Chapitre « Classification anatomo-pathologique »).

En Fonction du Type Histologique (Selon DE PALO 1977)	CYSTADÉNOCARCINOMES SÉREUX	35/91	38 %
	CYSTADÉNOCARCINOMES MUCINEUX	5/32	16 %
	ADÉNOCARCINOMES ENDOMÉTRIOÏDES	15/49	31 %
	CARCINOMES INDIFFÉRENCIÉS	13/24	54 %
	CARCINOMES INDÉTERMINÉS	4/13	31 %
Conclusion :			

Devant les résultats somme toute assez modestes apportés par la lymphographie, et compte tenu, d'une part, que le bilan systématique chez ces femmes est lourd, et d'autre part, que le problème des ganglions suspects est majeur quant à la conduite à tenir, nous ne pensons pas qu'il faille inscrire la lymphographie dans le bilan d'entrée.

Elle pourrait, comme le préconisent SERMENT et coll. (7), être pratiquée au sixième mois de la chimiothérapie ou avant le « second-look ».

IV - L'ECHOGRAPHIE -

Vus son innocuité et son emploi dans les centres bien équipés, elle est très séduisante.

Nous laissons le soin à KRATOCHWIL (46) de définir ses limites :

« Par ce moyen, il a été possible de différencier des tumeurs kystiques et solides, de diagnostiquer des ascites et des métastases hépatiques. Un diagnostic sans équivoque de malignité n'est à ce jour pas possible ».

Ce que conclut également DELECOUR (37) aux Journées Lyonnaises de Gynécologie-Obstétrique (Septembre 1976) :

« En fait, l'exploration écho-tomographique est proche de l'examen clinique. La nature même de l'exploration par une sonde apparaît comme le prolongement de la palpation apportant des renseignements plus précis, mais de même nature ».

Sa meilleure indication selon SERMENT et LAFFARGUE (7) semble être l'association Tumeur de l'Ovaire et Grossesse. Lorsque la grossesse est avancée, l'examen clinique est difficile, la cœlioscopie impossible, l'échographie rend alors de réels services.

On peut également l'utiliser dans les stades avancés, car elle permet de mesurer la tumeur et donc, de suivre son évolution sous traitement (chimiothérapeutique et/ou radiothérapeutique).

V - CYTOLOGIE -

1) Frottis cervicaux :

Ils ne sont plus utilisés comme méthode de prospection car ils ne sont en fait le plus souvent positifs que lorsqu'est associé un cancer de l'endomètre, une métastase du col ou du vagin.

2) Cytologie péritonéale :

Pour ses promoteurs (GRAHAM) (42 et 43), cette investigation devait répondre à deux questions :

- la première, les cellules cancéreuses desquament-elles à partir des tumeurs de l'Ovaire ?

. GRAHAM en 1964 (42) montre que l'examen du liquide d'ascite des patientes avec cancer de l'ovaire révèle 92 % de cytologie positive (77 cas sur 84) ;

. le même auteur en 1968 (43) donne les résultats suivants : 90 % de positifs, 4 % de faux négatifs et 2 % de faux positifs.

. CREASMAN et RUTLEDGE en 1971 étudient le liquide péritonéal au cours des laparotomies. Ils trouvent un pourcentage de positifs de 53,5 % (ils pensent d'ailleurs que les patientes qui ont un liquide péritonéal normal ont un pronostic discrètement meilleur). (33)

La réponse à cette première question ne fait donc aucun doute.

- la deuxième, cette desquamation se voit-elle lors des tumeurs précoces ?

Cela permettrait d'envisager un diagnostic de dépistage précoce par la ponction du cul-de-sac de Douglas.

Il semble difficile de pouvoir répondre étant données les courtes séries publiées.

- A la suite de ceci, une autre question doit venir à l'esprit : la méthode est-elle aussi satisfaisante lorsqu'on recueille peu de liquide ?

. GRAHAM : ponctionne le Douglas au cours de 73 tumeurs de l'ovaire cliniquement palpables et apporte les résultats suivants : 81 % positifs, 11 % négatifs, 8 % douteux..

. JAMAIN (44 et 45) : étudie aussi la ponction du Douglas lorsqu'il existe des symptômes faisant craindre une tumeur de l'ovaire. Il obtient 6 frottis positifs sur 41 patientes examinées. La vérification opératoire est faite dans les 6 cas et montre 4 cancers primitifs, 2 secondaires. Malheureusement, toutes les vérifications opératoires n'ont pu être faites (29 sur 32).

- A un degré de plus, **cette technique est-elle un moyen fiable comme un examen de routine ?**

Nous reprenons le Tableau de LANSAC compilant 7 études de 1964 à 1974. (Voir Tableau ci-dessous)

Les résultats sont variables selon les publications. Le taux d'échecs varie de 1 à 32 % et la fréquence des frottis suspects ou positifs de 0 à 2 %.

En résumé, on peut dire que l'ensemble des auteurs est d'accord pour rejeter la culdocentèse en tant qu'examen de routine, ceci à cause du caractère parfois douloureux de la ponction, mais surtout à cause des possibilités de faux positifs et de faux négatifs, de ponction blanche, et de sa faible rentabilité vue la rareté des tumeurs malignes de l'ovaire.

Par contre, la ponction du Douglas est souhaitable en 3 circonstances :

- chez toutes les femmes après 40 ans subissant une anesthésie générale pour quelque raison que ce soit (curetage...) (LAFFARGUE, LANSAC, JAMAIN).
- pour DARGENT (36), JAMAIN (45) et DE PALO (39), elle a un intérêt pour la surveillance post-thérapeutique ;
- enfin, elle est souhaitable au cours de toute coelioscopie ou laparotomie (LAFFARGUE, DE PALO).

	Nbre de cas	Ponction Blanche	Frottis positifs ou suspects
KEETEL 1968	247		3
GRAHAM 1964	576	13 %	8
GRILLO 1966	200	1 %	2
Mac GOWANN	1123	2,1 %	0
GRAHAM 1970	1141	10 %	24
MINTZ 1970	296	7 %	1
LECART 1970	176	32 %	4
JAMAIN 1974	46	10 %	0

Résultats du Dépistage par Culdocentèse
(Selon Thèse de LANSAC)

Remarque : En terminant ce chapitre, on ne peut passer sous silence l'article de Mac GOWAN (47) en 1973 dans lequel il étudie la possibilité de mettre au point un diagnostic biochimique en étudiant les constantes chimiques du liquide péritonéal par culdocentèse. Son étude est faite chez 3 groupes de femmes : normales, avec tumeur bénigne de l'ovaire, avec tumeur maligne de l'ovaire. (Voir Tableau ci-dessous)

Quelques résultats sont manifestement troublants (Lactate Déshydrogénase chez les femmes avec cancer de l'ovaire 5 fois supérieure aux tumeurs bénignes ; Transaminase 4 fois supérieure ; Bilirubine totale 3 fois supérieure ; Urée 3 fois supérieure, etc...). Il semble que l'on puisse prospecter de ce côté-là.

Mac GOWAN conclut que ces résultats suggèrent que les constantes du liquide péritonéal permettent de différencier les tumeurs bénignes et malignes et de diagnostiquer plus précocement les malignes ou les récidives.

	Groupe de Contrôle	Tumeur bénigne de l'ovaire	Cancer ovarien
Nbre de cas	10	10	23
Calcium	-	7,0 +/- 0,5	8,2 +/- 0,2
Phosphore	-	2,2 +/- 0,7	3,8 +/- 0,2
Glucose	78,6 +/- 11,0	87,6 +/- 27,0	82,7 +/- 9,5
Urée	-	10,9 +/- 1,4	18,3 +/- 1,5
Acide Urique	-	3,8 +/- 0,6	5,3 +/- 0,3
Cholestérol	66,5 +/- 12,8	64,0 +/- 22,5	158,4 +/- 9,3
Protéine totale (Gm %)	4,2 +/- 0,4	3,2 +/- 0,2	5,2 +/- 0,1
Albumine (Gm %)	-	2,2 +/- 0,7	2,9 +/- 0,1
Bilirubine totale (mg %)	-	0,3 +/- 0,1	1,0 +/- 0,3
Phosphatases alcalines (mU/ml)	57,0 +/- 19,5	69,0 +/- 51,9	63,8 +/- 13,6
Lactate Déshydrogénase (mU/ml)	-	128,0 +/- 42,3	630,7 +/- 145,0
Transaminase (SGOT) (mU/ml)	-	12,9 +/- 4,8	46,4 +/- 8,3
PH	-	7,81 +/- 0,0	7,43 +/- 0,0

**Constantes biochimiques du liquide péritonéal
pour un groupe de femmes normales, un groupe de femmes avec tumeur bénigne de l'ovaire
et de femmes avec un cancer de l'ovaire
(D'après MacGOWANN (47))**

VI - LA COELIOSCOPIE -

La coelioscopie représente une des **acquisitions fondamentales de la technique en gynécologie**. Elle peut présenter de multiples intérêts dans le diagnostic, le dépistage, le bilan pré-opératoire, et la surveillance post-thérapeutique. Cependant, sa fiabilité dans ces diverses rubriques diffère suivant les auteurs. En particulier dans le cas des tumeurs malignes de l'ovaire. Ainsi, RUTLEDGE et GREENWALD l'ont abandonnée, par contre, DE PALO (39) en est un farouche défenseur.

Ses indications doivent être « sérieusement » pesées.

Il ne faut pas en effet sous-estimer les complications de cet acte. La coelioscopie est un geste parfois mortel, ainsi qu'en témoignent les chiffres rapportés par BENBASSA (48) :

- dans une série américaine : 3 morts pour 10 000 (31 161 observations) ;
- selon l'enquête de COGNAT (35) : 1 morte pour 10 000 (48 049 observations) ;
- selon FRANGENHEIM (Congrès de Moscou 1973) : 1 pour 1 000.
- Selon DARGENT (1973) : 4 pour 3 500.

La mort à la suite d'une coelioscopie est donc loin d'être un accident exceptionnel.

Nous ne détaillerons pas les complications au cours d'une coelioscopie, celles-ci étant extrêmement bien décrites par BENBASSA et coll. (48), et lors de la Table Ronde sur le Risque en Coelioscopie Gynécologique, dont nous reprendrons ici la conclusion :

« S'il est certain qu'il y a des risques pour la coelioscopie presque tous évitables par une technique impeccable, il y a surtout des coelioscopistes dangereux ; il y a aussi trop de coelioscopies insuffisantes sur le plan de l'exploitation. Enfin, il y a beaucoup, et de plus en plus d'indications abusives qu'il faudrait filtrer. En tout état de cause, compte tenu encore de ses limites à connaître et à respecter, la coelioscopie est un examen dont le gynécologue contemporain ne peut plus se passer et qui a sa place de choix dans le contexte des autres investigations gynécologiques ».

L'étude de H. FRANGENHEIM et H. STOCKAMME rapportée par CHARTIER et SERMENT fournit un argument de poids en sa faveur : sur 218 tumeurs pelviennes constatées en période post-ménopausique, ils trouvent 79 tumeurs ovariennes dont 19 carcinomes ovariens. Ce chiffre parle de lui-même (68 tumeurs utérines, 19 masses adhérencielles, 14 lésions digestives, 9 métastases pelviennes, 29 lésions diverses non précisées).

Mais, dans 19,7 % des cas, le diagnostic du carcinome était macroscopiquement évident, et chez 10 autres malades, le carcinome était suspecté. Le diagnostic fut étayé par cyto-ponction à l'aiguille ou par biopsie.

Cette dernière remarque nous permet de constater que la coelioscopie seule est souvent insuffisante pour étiqueter la nature de la tumeur qu'elle visualise.

Les chiffres de SEMM (rapportés par SERMENT et coll.) sont évocateurs : **40 % de faux négatifs**, confirmés par laparotomie.

Pour parfaire le diagnostic, certains auteurs proposent deux temps complémentaires au cours de la coelioscopie :

- la ponction per-coelioscopique ;
- la biopsie ovarienne.

a) la ponction :

Nous ne nous étendrons pas, car l'unanimité est loin d'être faite quant à sa fiabilité, et surtout à son innocuité dans le cas des cancers de l'ovaire. Et nous concluons que celle-ci ne doit être qu'exceptionnelle.

b) la biopsie :

Les auteurs sont unanimes à ce sujet. Pour une tumeur d'allure massive, elle peut être dangereuse (dissémination, hémorragie). Elle est souvent un reflet insuffisant de la structure anatomo-pathologique de la tumeur. Nous reprendrons la conclusion de SERMENT et coll. à son sujet : « Elle n'a aucune raison d'être car il ne viendrait à l'esprit de personne de laisser en place une tumeur d'aspect massif, même si l'anatomo-pathologiste répond bénin. La dégénérescence est toujours possible ainsi que les erreurs anatomo-pathologiques ».

Enfin, pour SERMENT et coll. (52) et BENBASSA et coll. (48), elle est inutile et même dangereuse lorsque le volume de la masse est égal à une grossesse de 3 mois qui, de toute façon, quelle que soit sa cause, mérite une exploration et une sanction chirurgicale.

L'utilisation de la coelioscopie peut s'envisager dans 3 directions :

- moyen de dépistage ;
- moyen de diagnostic ;
- moyen de surveillance.

1) Méthode de Dépistage :

A l'heure actuelle, ce dépistage coelioscopique ne semble pouvoir se pratiquer que dans deux sens :

a) selon SERMENT et coll. (52), il semble que les micro-lésions ovariennes ne peuvent être découvertes que si l'on tient compte des signes mineurs (douleurs vagues, ballonnements, asthénie, amaigrissement rapide, métrorragies et période per- et pré-ménopausique), mais qui passent, il faut bien le dire le plus souvent inaperçus, ce qui rend ce dépistage coelioscopique très aléatoire.

b) selon CHARTIER (34), il est difficile de choisir un groupe à haut risque, le seul élément qui puisse orienter vers un **diagnostic précoce est la notion d'âge**. En effet, 80 % des cancers surviennent chez les femmes après 40 ans, et 60 à 65 % après la ménopause.

Il propose donc d'inclure dans ce groupe :

- . après 40 ans : toute anomalie gynécologique inexpliquée ;
- . après la ménopause : tout trouble gynécologique sans étiologie évidente ou tout examen gynécologique anormal.

Cependant, comme l'a écrit l'auteur lui-même, ce moyen de dépistage manque de finesse (car le dépistage ne se fait que s'il existe des signes visibles antérieurs) et manque de spécificité (risque d'erreurs en plus ou en moins).

2) Méthode de Diagnostic :

Son intérêt devient évident lorsque le diagnostic hésite sur la nature ovarienne d'une tumeur pelvienne de volume modéré ou, chaque fois que l'indication chirurgicale paraît discutable, notamment en ce qui concerne les tumeurs malignes de l'ovaire quand il n'y a pas encore de signe clinique important.

Elle permet en effet l'exploration du pelvis, du grand épiploon, du péritoine et **des coupoles diaphragmatiques**.

Intérêt de la coelioscopie :

- Elle permet d'éliminer des lésions non ovariennes :
 - . certaines masses pelviennes non génitales ;
 - . des masses génitales comme l'hydro-salpinx, un pseudo-kyste, un fibrome...
- Elle permet d'éliminer des lésions ovariennes non tumorales : kystes endométrioïdes, kystes fonctionnels...
- Elle permet de confirmer la tumeur ovarienne et permet aussi un essai de diagnostic étiologique. Exemple selon SERMENT et coll. :
 - . cystadénocarcinomes : masses lourdes apparaissant kystiques, avec de nombreuses taches donnant l'impression d'un épaississement. Elles correspondent aux végétations intra-kystiques.
 - . quant aux tumeurs de l'ovaire (fibromes, séminomes, épithéliomas massifs, tumeurs de Krukenberg), les nuances qu'elles peuvent présenter les unes par rapport aux autres sont peu importantes et inconstantes, et ne méritent pas qu'on s'y arrête. Elles inquiètent toujours suffisamment pour imposer une laparotomie.
 - . les tumeurs végétantes : l'épithélium végétant de l'ovaire se présente comme une masse bosselée, parsemée d'éléments papillaires blancs, d'aspect friable, débordant souvent sur l'aire de l'ovaire, pouvant parfois donner l'image classique du « choux-fleur ».
- Selon DE PALO (39), elle permet de mieux vérifier l'étage supérieur de l'abdomen et notamment les « micro » métastases diaphragmatiques qu'une laparotomie médiane sous-ombilicale. Elle est donc intéressante dans les cas peu avancés localisés cliniquement au Petit Bassin.

Il forge sa conviction sur les travaux de l'Institut National du Cancer de BETHESDA : une laparoscopie effectuée chez 49 malades quatre semaines après une laparotomie ; 9 patientes sur 16 (soit 56 %) classées aux Stades I et II lors de la laparotomie présentaient des métastases diaphragmatiques lors de la laparoscopie.

De la même façon, BAGLEY (32) et ROSENHOFF (51) ont cherché des métastases à la face inférieure du diaphragme par laparoscopie 6 semaines après laparotomie ; 4 patientes sur 7 aux Stades I et II avaient des métastases diaphragmatiques, soit 57 %. Au Stade III, le pourcentage s'élève à 70 %.

Les chiffres de DE PALO (sur 107 cas) confirment la présence de métastases diaphragmatiques, mais de façon moins fréquente que les statistiques rapportées ci-dessus :

- chez 5 femmes classées cliniquement Ib ; après laparoscopie, il obtient : 2 Stades Ic, 1 Stade IIb, 2 Stades III.

- 4 femmes sur 13, au Stades I et II passent au Stade III pour métastase diaphragmatique isolée ou associée à des métastases de la capsule hépatique.

- 1 patiente sur 4 au Stade III passe au Stade IV en raison de métastases hépatiques.

Nous voyons donc qu'un nombre important d'auteurs sont favorables à cette coelioscopie, lorsqu'il s'agit de vérifier les faces inférieures du diaphragme (il faut y ajouter BAGSHAW, le Protocole de l'E.O.R.T.C.), uniquement aux Stades I et II. Il est évident qu'un meilleur classement de la tumeur de l'ovaire lors du premier diagnostic devrait améliorer le pronostic. Il ne faut cependant pas oublier que ce geste n'est pas anodin et que le bilan des patientes est important. On pourrait l'envisager éventuellement dans ces cas, juste avant la laparotomie, au cours de la même anesthésie.

Une attitude intermédiaire est énoncée par DARGENT (26) : « Quant à ceux qui opèrent systématiquement (dont nous sommes) et d'emblée toute tumeur de l'ovaire, on peut leur conseiller de profiter du pneumo-péritoine post-opératoire pour essayer d'analyser radiologiquement la face inférieure du diaphragme et de ne pas hésiter à faire un **second-look coelioscopique** dans le cas de doute, et spécialement quand le liquide péritonéal contient des cellules cancéreuses.

3) Méthode de Contrôle post-thérapeutique :

A ce niveau, les avis divergent également :

- GREENWALD (1975), RUTLEDGE (1976), SERMENT et coll. (1977) ont, semble-t-il définitivement abandonné la laparoscopie au profit de la laparotomie (« second-look » programmé périodiquement et différemment selon l'évolution des tumeurs : voir § « second-look » au chapitre CHIMIOThÉRAPIE).

- pour CHARTIER, les indications sont les suivantes : surveillance dans le cas d'un traitement conservateur, surveillance après résection totale, après réponse favorable à la chimiothérapie dans les stades très avancés pour juger du moment favorable à une éventuelle ré-intervention.

Après radiothérapie, CHARTIER rapporte les propos de WOLFF qui rejette cette procédure, car les ennuis, dit-il, sont trop importants, ou bien on n'aboutit à aucun résultat.

VII - L'IMMUNOLOGIE -

Malgré de nombreuses recherches accumulées depuis près de 20 ans sur la maladie cancéreuse et le rôle capital que joue la réponse immunitaire dans son évolution, **nos connaissances biocliniques actuelles sur l'immunologie des cancers restent encore très fragmentaires**. Il ne nous semble pas être de notre propos de faire état de la somme des connaissances actuelles. Nous nous bornerons donc à relater les grandes notions.

La première : C'est la mise en évidence de l'**existence de perturbations immunitaires (cellulaires et humorales)**. Les idées que nous allons développer sont tirées des travaux de WOLFF et coll. (200 et 201) en 1973 et 1975, de NALICK et coll. (196) en 1974, et MARZIALE et coll. en 1974 :

- **le taux des lymphocytes est diminué** de façon significative chez les porteuses d'un cancer de l'ovaire évolutif et chez les patientes ayant été traitées pour une tumeur maligne de l'ovaire. **Le test de transformation lymphoblastique (TTL)** est lui aussi pour les deux catégories de patientes diminué significativement.

- il existe une **élévation du taux des IgM**, mais aucune variation du taux des autres immunoglobulines.

- l'ensemble des modifications est en étroite corrélation avec le taux de survie.

- l'exploration de l'immunité à médiation cellulaire par le Dinitro-fluoro-benzène (DNFB), ou par les extraits de tumeurs fait apparaître **une relation très significative entre la qualité des défenses immunitaires et l'évolution de la maladie**.

L'intervention des réactions immunitaires non spécifiques et spécifiques apparaît donc comme réelle bien que leur signification reste encore mystérieuse. Lorsqu'on en saura un peu plus, les réponses immunitaires pourront être d'une grande valeur diagnostique, thérapeutique et pronostique, selon DI SAIA (190, 191, 192), GREENWALD (2), GUERIN et CABANNE (193).

Pour l'heure, la plupart des auteurs américains et le Groupe Ovaire (JAMAIN) (195) recommandent les examens suivants en pré-opératoire afin de tester l'immunité de l'hôte et de connaître ainsi ses pouvoirs de défense immunitaire :

- tests in vivo explorant l'immunité retardée :

- . IDR à la tuberculine (10 u)
- . BCG test
- . Dinitrochlorobenzène test

- tests in vitro :

- . immuno-électrophorèse et dosage des immuno-globulines
- . test de transformation lymphoblastique à la phytohématagglutinine (PHA), qui corrobore bien le Dinitrochlorobenzène test.

Les auteurs sont unanimes quant aux conclusions de ces tests :

- leur **négativité** est en général de mauvais pronostic car elle démontre un effondrement des pouvoirs de défense de l'individu.
- le **pronostic semble amélioré** lorsque ces tests redeviennent positifs après traitement (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, immunothérapie).
- lorsque ces tests sont bons, les survies surprennent parfois.

La deuxième notion : C'est la recherche de l'**alpha-fœtoprotéine**, antigène qui est retrouvé dans un nombre élevé de tumeurs malignes de l'ovaire (travaux de MANAS, 1969 et 1971 et de MASSEYEFF, 1972). Il faut pourtant souligner que cette présence varie en fonction de l'âge des malades, l'antigène est plus souvent retrouvé chez l'enfant que chez l'adulte (GUERIN et CABANNE) (193).

D'autre part, la plupart des auteurs semble d'accord pour noter qu'il n'est pas présent dans toutes les tumeurs de l'ovaire, mais principalement, chez les patientes présentant un **carcinome de type embryonnaire**.

De toute façon, tous les travaux mettent l'accent sur sa **signification pronostique** : il disparaît après exérèse complète de la tumeur et réapparaît en cas de récurrence ou de diffusion métastatique (MANAS) et (WILKINSON et coll.) (199).

La troisième notion : Les progrès des méthodes de détection sérique, plus sensibles, comme la radio-immunodiffusion et le dosage radio-immunologique ont permis de noter que l'**antigène carcino-embryonnaire** n'était pas patho-gnomonique des cancers glandulaires digestifs, mais qu'il se trouvait dans diverses affections malignes, comme le cancer du col, et en particulier dans les cancers ovariens. Selon les auteurs suivants : DI SAIA (190, 191, 192, 196), MARTIN et coll. (1972), HANSEN et coll. (1974), COSTANZA (1974), KHOO et coll. (1974), SAMANN (198).

La conclusion de tous ces travaux est très intéressante :

- l'antigène carcino-embryonnaire est mis en évidence dans **50 à 55 % des cas de cancers gynécologiques**, qu'il s'agisse de localisation utérine ou ovarienne.
- sa présence traduit toujours la **présence d'une tumeur évolutive**, les valeurs les plus élevées s'observant généralement dans les formes disséminées.
- il **disparaît après traitement chirurgical**, c'est donc une preuve d'efficacité thérapeutique.
- sa **réapparition** doit faire suspecter une **récurrence** ou le développement de métastase.

Il faut cependant noter la conclusion de SAMANN et RUTLEDGE (198) qui étudient chez 65 patientes conjointement, les HPL, les bêta-HCG, et l'antigène carcino-embryonnaire : les données de ces mesures suggèrent qu'elles n'ont pas de valeur dans l'estimation du statut clinique des patientes, ni pour juger de l'efficacité du traitement.

Cependant, dans leur étude, ils montrent que dans 55 % des cas, un ou plusieurs des facteurs voient leur valeur réduite après thérapeutique.

Nous pouvons dire en conclusion que la recherche de l'antigène carcino-embryonnaire en pathologie ovarienne est d'un grand intérêt.

La quatrième notion est toute récente. Elle est due à BURTON (1976) (189). Dans ses derniers travaux, à la recherche d'un **antigène spécifique aux tumeurs de l'ovaire**, il découvre un antigène thermostable (à 100°) qui présente les caractères suivants :

- il est présent dans 70 % des cancers de l'ovaire (0 % dans l'ovaire normal).
- il correspondrait à une **protéine globulaire** de poids moléculaire située aux environs de 27 à 36 000.
- à l'immunoélectrophorèse, sa mobilité se situe dans les **bêta-globulines**.
- il diffère dans sa spécificité et sa taille moléculaire d'avec les autres antigènes connus associés au cancer de l'ovaire.

Ces explorations immunologiques n'en sont bien entendu qu'à leurs débuts, posent plus de questions qu'elles n'apportent de réponses, mais elles ouvrent des **perspectives séduisantes** dans le domaine du diagnostic et de la thérapeutique.

PLAN DU CHAPITRE CHIRURGIE

I - LA LAPAROTOMIE EXPLORATRICE INITIALE -

- 1) Choix d'une voie d'abord appropriée**
- 2) Exploration abdomino-pelvienne :**
 - a) Dès l'ouverture du péritoine**
 - b) Bilan d'ensemble de l'excavation pelvienne**
 - c) Exploration abdominale haute**
 - d) Exploration pelvienne complémentaire**
 - e) Prélèvement des adénopathies**

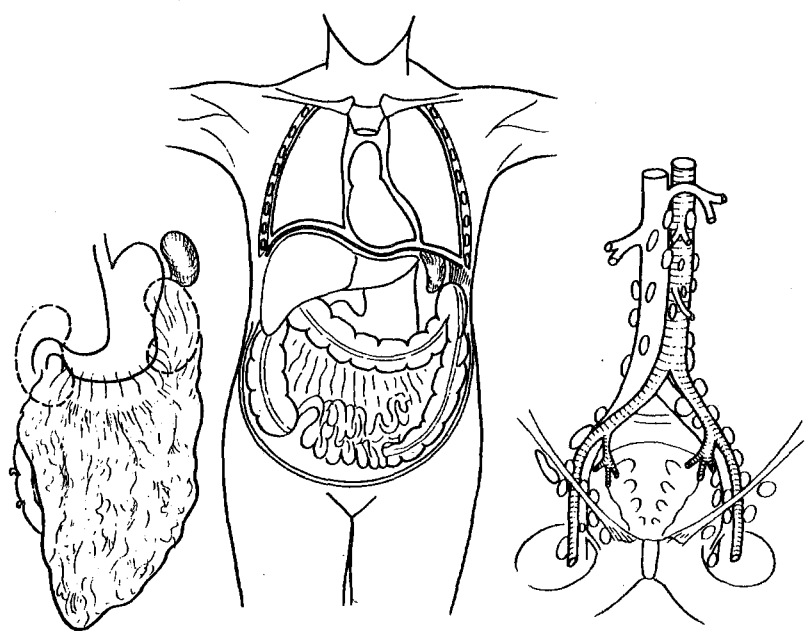
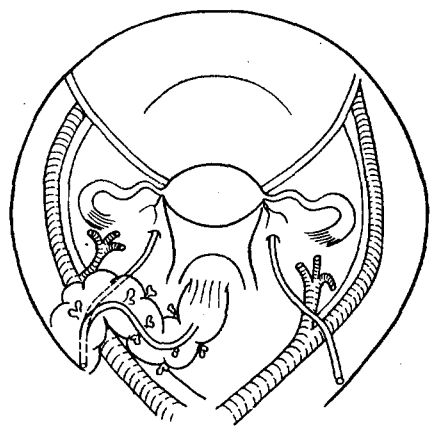
II - LA CHIRURGIE -

- 1) L'intervention type dans les lésions extirpables :**
 - a) L'Ovariectomie bilatérale**
 - b) L'Ovariectomie bilatérale est-elle suffisante ?**
 - c) L'Hystérectomie totale ou sub-totale**
- 2) Les gestes associés possibles**
 - a) L'Omentectomie**
 - b) Les exérèses viscérales partielles**
- 3) Les exérèses élargies dans les stades avancés :**
 - a) La Biopsie seule**
 - b) L'exérèse la plus élargie possible**
 - c) Les solutions techniques proposées :**
 - exérèse des tumeurs du Douglas**
 - résections coliques**
 - résections du grêle**
 - pelvectomies**
- 4) L'ovariectomie unilatérale chez la femme jeune**
- 5) Les interventions itératives pour récides**

CONCLUSION : «LES INDICATIONS DU TRAITEMENT CHIRURGICAL»

Ovaire G

Ovaire D



CHIRURGIE

Avant de parler des types d'intervention à réaliser, il faut insister sur la place fondamentale de la **laparotomie exploratrice initiale**.

Ne serait-elle qu'exploratrice, la laparotomie a, sauf de très rares indications liées à l'état général de la malade, une indication formelle, **c'est l'acte majeur (LANSAC)** :

- elle permet la « stadification »
- elle permet seule la biopsie et un diagnostic histologique précis.

Ceci est primordial.

Pour certains auteurs (WHARTON, VERHAEGHE...), l'absence d'un compte-rendu opératoire, d'un inventaire suffisamment précis et suffisamment crédible doit conduire à la réintervention.

I - LA LAPAROTOMIE EXPLORATRICE INITIALE -

1. Choix d'une voie d'abord appropriée

Les quelques notions qui suivent sont inspirées des publications de WHARTON (75), SCALI (73), POUILHES (72), FERRY et SOLENTE (59).

La voie médiane sous-ombilicale sera la voie d'élection chaque fois que le diagnostic de carcinome ovarien est établi ou soupçonné. Elle permet une exposition complète de l'excavation pelvienne et elle laisse généralement la possibilité d'une exploration manuelle très large de tout l'abdomen.

Plusieurs possibilités peuvent être envisagées si une exploration directe de l'étage supérieur de l'abdomen s'avère nécessaire: on peut s'agrandir vers le haut (prélèvement épiploïque, mésentérique, biopsie d'une adénopathie le long de gros vaisseaux...) ; on peut effectuer une incision franchement sus ombilicale en laissant un pont patétal au niveau de la région ombilicale (ceci constituant une assurance importante à l'égard des complications mécaniques de la paroi : SCALI).

2. Exploration abdomino-pelvienne :

Nous envisagerons essentiellement le cas des Stades I et II.

L'exploration abdomino-pelvienne doit être entreprise selon un plan bien coordonné car **l'inventaire doit être complet**. Le compte-rendu doit noter les lésions, en préciser le volume, en fixer le siège ; il doit signaler les prélèvements effectués...

Dans ce sens, deux méthodes peuvent être utilisées :

- celle de SCALI qui utilise un schéma à la suite du compte-rendu opératoire (Voir Figure ci-contre).

- une liste d'inventaire est un bon moyen de ne rien omettre (POUILHES et coll.) (Voir Figure). Sa reproduction fixera notre attitude. Dans la mesure où une deuxième laparotomie sera un jour utile, elle permettra une comparaison plus rigoureuse.

Nous laisserons la possibilité de choix au lecteur entre le schéma ou la liste, selon ses préférences, encore que les deux soient complémentaires.

Par contre, quel que soit le plan d'exploration abdomino-pelvien choisi, tous les éléments (notés sur la liste ou le schéma) devront être inventoriés et ceci d'autant plus méticuleusement que la diffusion tumorale apparaîtra, au premier abord, plus limitée.

Laparotomie exploratrice							
Nom :	Prénom :						
N° Obser.	Date :	oui	Non	Siège et caractère	Dimensions	Cytologie (C) ou Biopsie (B) n° Flacon	Clipping
Opérateur							
Paroi	{ Tumeurs						
	{ Végétations péritonéales						
Cavité péritonéale	{ Ascite						
	{ Nodules						
Pelvis	{ ovaire D. { Tumeur						
	{ Végétations exokystiques						
	{ Adhérences						
	{ ovaire G. { Tumeur						
	{ Végétations exokystiques						
	{ Adhérences						
	{ utérus { Péritoine utérin						
	{ Lésions associées						
	{ Sigmoides						
	{ Vessie et péritoine vésical						
	{ Douglas						
Tube digestif	{ Estomac						
	{ Grêle						
	{ Mésentère						
	{ Côlon						
	{ Grand épiploon						
	{ Foie						
Adénopathies							
Ouverture de la pièce :	Solide						
	Liquide						
	Homogène ou non						
Structure :	Uniloculaire ou Multiloculaire						
	Végétations Intra-kystiques						

L'exploration proprement dite :

a) **Dès l'ouverture du péritoine**, l'ascite sera recueillie et envoyée au cytologiste. Son abondance, selon la majorité des auteurs, ne préjuge en rien du stade évolutif. Par contre, son caractère hémorragique est très évocateur de néoplasie. Si le liquide intra-péritonéal est très peu abondant ou fait défaut, un lavage du péritoine (200cc de sérum physiologique) pourrait lui être associé ou substitué.

b) Bilan d'ensemble de l'excavation pelvienne ;

- examen des ovaires et de l'appareil génital,
- évaluation des possibilités d'exérèse.

c) Exploration abdominale haute :

- recherche et repérage des **greffes péritonéales** (péritoine viscéral et pariétal). Rappelons que la région ombilicale est un siège privilégié de métastases.

- le **grand épiploon** (site privilégié de métastases carcinomateuses).

- exploration du tube digestif ;

. le grêle, le mésentère, le mésocôlon..., seront soigneusement palpés.

. les deux lobes du foie, la capsule de Glisson. L'existence de formation enchâssée dans le parenchyme doit faire craindre l'éventualité d'un carcinome digestif, avec métastase ovarienne, et par conséquent, doit inciter le chirurgien à en rechercher la localisation primitive.

- les coupes diaphragmatiques, la région splénique, seront bien entendu également explorées.

- l'exploration supra-pelvienne doit être systématique : à la recherche d'altération des chaînes lombo-aortiques, voies de drainage de l'ovaire (voir § « Lymphographie »). Il s'agit évidemment d'une investigation assez grossière, incapable de dépister toutes les atteintes lymphatiques, mais l'expérience prouve que des ganglions tumoraux, même de petit volume, sont décelables.

L'exérèse biopsie de l'adénopathie est chaque fois que possible souhaitable, ou à défaut, un repérage à l'aide d'une couronne de Clips, utile pour le radiothérapeute.

Il convient également de contrôler d'autres zones : les régions cœliaques et sous-diaphragmatiques, les chaînes mésentériques et les territoires des deux courbures gastriques.

d) Exploration pelvienne complémentaire :

Ce temps vient après l'exploration abdominale totale, car l'exérèse chirurgicale suivra immédiatement.

C'est un examen approfondi de l'appareil génital et des organes voisins.

On notera avec soin l'aspect des ovaires, des tumeurs ovariennes, les zones d'adhérence ou d'infiltrations, les structures voisines intéressées : utérus, ligament large, rectum, sigmoïde et son méso, parois pelviennes, le trajet des vaisseaux et celui des uretères, les greffes péritonéales.

C'est en l'absence de toute diffusion métastatique apparente en dehors de l'appareil génital qu'il faudra s'astreindre à rechercher la moindre anomalie tant soit peu suspecte pour en effectuer un prélèvement biopsique. La définition de l'extension néoplasique sera ainsi cernée avec le maximum de rigueur.

Le cul-de-sac de Douglas devra faire l'objet d'une attention toute particulière, voire d'une biopsie de principe. Les chaînes lymphatiques pelviennes seront explorées.

Le temps d'exploration chirurgicale devra, par la suite, se poursuivre au cours des dissections opératoires auxquelles il devra s'intégrer.

e) Prélèvement des adénopathies :

Nous nous rangeons à l'avis de l'E.O.R.T.C. :

- Stades Ia2, Ib, IIa :

. biopsie limitée des surfaces péri-aortiques droite et gauche dans la région L2 (jonction des artères rénales avec l'aorte et des veines rénales avec la veine cave inférieure).

. biopsie des régions iliaques externes.

- Stade IIb : biopsie des surfaces péri-aortiques droite et gauche seulement.

- Stade III : pas de biopsie.

Remarque :

Toute rupture de la paroi de la capsule sera bien évidemment notée, l'essaimage est en effet toujours redouté (DI SAIA évalue le pourcentage de rupture per-opératoire de 11 à 13 %).

II - LA CHIRURGIE -

Elle est la clef de voûte de la conduite à tenir devant un carcinome ovarien, car le choix et l'efficacité de toutes les autres techniques venant à sa suite dépendent d'elle.

Elle doit être radicale, aussi large que possible, tout en restant raisonnable.

1) L'intervention type dans les lésions extirpables :

a) Nous ne nous étendons pas sur le problème de l'ovariectomie bilatérale puisque l'unanimité est faite sur ce sujet. La tendance à la bilatéralité des lésions et la possibilité d'apparition de métastases qui varient dans l'ovaire d'apparence normale de 12 % (MUNNEL 1968) à 43 % (BUKA, MacFARLANE 1964), contre-indiquent la préservation d'un ovaire.

b) L'ovariectomie bilatérale est-elle suffisante ?

Laisser un utérus sans ovaire paraît illogique car, dans 12 % (GELLE) ou 13,7 % (KOTTMEIER, 1968) (19), il existe une extension à l'utérus, en particulier dans les cancers endométrioïdes (61 cas sur 71 d'après KOTTMEIER 1968).

Cependant, pendant longtemps, certains auteurs (ROBERT, KOTTMEIER, MAYER, HEIMANN, HEINRICH...) préconisaient le maintien de l'utérus, pour secondairement faire un packing intra-utérin qui permettait de traiter les éventuelles atteintes utérines, les métastases, par une radiothérapie intra-cavitaire. La survie, selon KOTTMEIER était dans ce cas-là la même que l'utérus soit envahi ou non.

Mais cette technique n'est plus guère employée, et la majorité des auteurs (ROBERT notamment) se retrouvent d'accord pour l'hystérectomie. RUTLEDGE (6) précise sa pensée ; « Il n'y a pas de raison de préserver l'utérus comme récepteur de radium, cette radiothérapie intra-cavitaire ayant été remplacée par la radiothérapie. ».

c) Hystérectomie totale ou sub-totale :

Nous citerons les arguments de l'équipe du Professeur SERMENT : « L'hystérectomie totale est l'intervention de base (d'accord en cela avec les auteurs américains : GREENWALD, RUTLEDGE...), qui, lorsqu'elle est possible doit toujours être pratiquée, bien qu'elle soit préjudiciable chez la femme jeune. En matière de tumeur de l'ovaire, elle est préférable à l'hystérectomie sub-totale (MUNNEL). Cette dernière intervention a pour nous comme seule indication l'impossibilité technique d'enlever le col. D'autres auteurs (POUILHES et coll.), l'école Lyonnaise également, préconisent une hystérectomie sub-totale en cas d'ascite afin d'éviter les fistules et les infections péritonéales ascendantes. Nous pensons, avec ROBERT, que ceci est peu probable si on ne draine pas. ».

2) Les gestes associés possibles :

a) L'omentectomie :

Parmi les auteurs, il existe actuellement encore deux écoles :

- soit l'omentectomie de nécessité, lorsque le grand épiploon apparaît envahi ;
- soit l'omentectomie de principe.

- **L'omentectomie de nécessité** : BRUNSWIG et CLARK (1968) (8), CARTER (1964), LONG (1963), MUNNEL (68), WHARTON (74 et 75), pensent qu'aux Stades I et II, elle est inutile et n'améliorera pas le pronostic. WHARTON précise sa pensée : « Même si l'excision de la partie accessible de l'épiploon est simple, le bénéfice d'une omentectomie partielle dans le but de réduire les récidives est également douteux. Puisque l'omentectomie est une procédure difficile et potentiellement hasardeuse, nous la recommandons seulement lorsque l'épiploon est atteint d'un cancer », ou encore, comme le pensent SCALI et coll., lorsqu'il existe une adhérence à la tumeur.

On lui reproche également de favoriser les occlusions post-opératoires. Pour DARGENT et coll., le grand épiploon est une réserve de tissu lymphoïde jouant un rôle non négligeable dans les défenses immunitaires, les notions immunologiques actuelles vont à l'encontre de l'omentectomie systématique.

- **L'omentectomie de principe** : Les auteurs tels que KOTTMEIER (1968), PARKER (1970), se sont prononcés en sa faveur. L'étude de PARKER (71) est significative : le taux de survie à 5 ans est de 82 % dans le cas de l'omentectomie alors qu'il n'est que de 45 % sans omentectomie (ces chiffres paraissent optimistes).

SERMENT et coll. apportent un argument majeur : « L'analyse histologique de l'épiploon peut révéler contre toute attente la présence de cellules néoplasiques. Une tumeur que l'on classait au Stade I passe au Stade III, et la thérapeutique s'en trouve modifiée. ».

Nous retrouvons le même raisonnement chez GREENWALD qui pense de plus que trois autres facteurs doivent être considérés :

• l'épiploon et la capsule de Glisson sont deux sources importantes de liquide péritonéal. Il semble, d'après son étude, que l'on rencontre moins d'ascites secondaires ou rebelles si l'on pratique une omentectomie totale.

• le développement important de dépôts métastatiques à l'intérieur de l'épiploon peut peser dans les affections avancées de 10 à 20 livres, créant ainsi une sensation de lourdeur souvent douloureuse. L'omentectomie lors de la première intervention prévient cette séquelle indésirable.

• L'introduction d'une aiguille dans la cavité péritonéale, en vue d'une paracentèse diagnostique ou thérapeutique ou pour l'introduction d'agents chimiothérapiques ou radiothérapiques peut s'avérer alors dangereuse ou impossible. Car l'on sait maintenant que la lésion d'un vaisseau de l'épiploon peut entraîner un écoulement intra-péritonéal massif par l'impossibilité de ce vaisseau de se rétracter à l'intérieur d'une tumeur.

L'exposé de GREENWALD se poursuit dans deux autres directions : l'entérite post-radiothérapique pourrait être moins fréquente et moins grave chez les femmes ayant subi une omentectomie. Enfin, il ne relève pas d'augmentation de la fréquence des occlusions.

Le protocole de l'E.O.R.T.C. conseille l'omentectomie de principe.

b) Les exérèses viscérales partielles :

Sur ce point précis, les avis divergent, et nous ne citerons que SERMENT et coll. ainsi que RUTLEDGE qui, à notre avis posent les limites précises de ces interventions.

Elles peuvent être réalisées à la demande pour que l'hystérectomie soit possible, et l'exérèse chirurgicale complète, et donc, si l'ablation du site métaplasique nettoie l'abdomen de tout cancer.

Il peut s'agir de l'ablation d'une anse grêle, d'un segment colique, du dôme vésical.

Ces gestes complémentaires ne doivent être effectués que s'ils sont aisés, car ils n'améliorent pas franchement le pronostic.

Pour ROBERT et coll., l'atteinte colique contre-indique l'acte chirurgical. Il en est de même pour POUILHES lorsqu'il y a atteinte urétérale.

Remarques : nous plaçons dans ce chapitre une remarque que fait TOBIAS (8) dans son exposé : « Bien que le foie soit volontiers mobilisé lors d'une incision dans le haut abdomen, l'excision des implants tumoraux hépatiques ou des surfaces diaphragmatiques n'a pas été décrite ».

3) Les exérèses élargies dans les stades avancés :

Déjà LANSAC notait en 1971 que, dans les formes avancées, c'est-à-dire à partir du Stade IIb, deux tendances s'affrontaient. A l'heure actuelle, les arguments de chacun se sont étoffés, mais il n'y a pas eu d'acquisitions précises nouvelles sur ce point :

- ceux pour qui la biopsie seule suffit, et qui laissent le soin à la chimiothérapie ou à la radiothérapie de nettoyer le terrain, quitte à y revenir ensuite ;

- ceux qui pensent que l'exérèse doit être aussi complète que possible si on veut que la radiothérapie et/ou la chimiothérapie soient efficaces.

a) La biopsie seule :

Les auteurs VAETH (1969), BUKA (1964), CARTER, RUTLEDGE et SMITH rapportés par LANSAC, sont partisans, aux Stades avancés III et IV, de faire une simple biopsie. PARKER (1970) écrit que l'élargissement de l'intervention n'est pas meilleur que la biopsie, le taux de survie à 2 ans étant de 25 % dans les deux cas.

SERMENT est plus catégorique ; il pense que les ablations tumorales laborieuses passant le plus souvent en tissu néoplasique favorisent les embolies néoplasiques, et font courir des risques viscéraux ou hémorragiques mettant en jeu le pronostic vital immédiat.

Tous ces auteurs conseillent donc, lorsqu'on découvre des lésions étendues, une biopsie simple. Le résultat histologique guide le traitement, une nouvelle intervention est parfois possible après chimiothérapie.

b) L'exérèse la plus complète possible :

Cependant, comme l'écrit TOBIAS, depuis plus de 30 ans, une prépondérance d'opinion experte est favorable à la réduction de la plus grande masse tumorale possible quand une affection disséminée est rencontrée au moment de la première intervention.

Toutefois, poursuit-il, il ne semble pas qu'il y ait amélioration du pronostic, sauf lorsque la tumeur est extirpée entièrement ou quasi-entièrement (PARKER 1970, AURE 1968, KOTTMEIER 1968, LONG 1967, GRIFFITHS 1975).

MUNNEL (1968) rapporte un taux de survie à 5 ans de 28 % pour 36 femmes au Stade III pour lesquelles il a entrepris un acte chirurgical maximal, et 9 % pour 37 patientes qui ont subi une résection partielle, enfin 3 % à 5 ans pour 34 femmes qui n'avaient eu que des biopsies.

POMERANCE (1966) constate les mêmes faits : 41 % de survie à 5 ans lors d'une chirurgie complète, 20 % lors d'une chirurgie incomplète, et 6 % en cas de simple biopsie.

DARGENT et LANSAC (1973) : « Pour les formes très évoluées, il faut, malgré les risques qu'elle comporte, faire une chirurgie de réduction volumétrique pour les Stades III et IV. Le pourcentage de rémission passant de 15,5 % à 4,9 % selon que la malade a subi une exérèse « quand même » ou une simple laparotomie ».

POUILHES et coll. se rangent à ce dernier avis : « Mieux vaut de petites manifestations tumorales ou multiples qu'une grosse lésion unique laissée en place ».

Le protocole de l'E.O.R.T.C. préconise l'ablation d'autant de tumeur qu'il est possible dans les cas avancés non réséquables.

GREENWALD pense que l'objectif de la chirurgie est de réduire le volume de la tumeur. Si cela est possible, la chirurgie, selon cet auteur, devrait comprendre systématiquement :

- . hystérectomie totale + salpingo-ovariectomie bilatérale + omentectomie,
- . ablation d'un morceau de tumeur aussi gros que possible sans que cela compromette la fonction des organes vitaux enlevés
- . résection limitée à l'intestin de façon à circonscrire complètement les masses tumorales chez les patientes ayant des chances raisonnables de longévité.

GRIFFITHS écrit que l'opération en elle-même ne contribue peut-être pas à une amélioration de la survie, à moins de réduire la plus grande masse de tumeur résiduelle, vraisemblablement au-dessous d'une limite supérieure de 1,6 cm de diamètre.

c) Les solutions techniques proposées :

- L'exérèse des tumeurs du Douglas est préconisée par DELLEPIANE (1969) (57).

Une tumeur qui est seulement adhérente à la face postérieure du ligament large ou de l'utérus peut être enlevée sans traumatisme important par cette technique dont nous rappellerons brièvement les différents temps

- . incision du péritoine vésico-utérin
- . refoulement de la vessie
- . désinsertion des ligaments ronds à l'origine de l'orifice inguinal
- . section des ligaments utéro-vésicaux et dégagement de la face antérieure du vagin
- . incision de la face antérieure du vagin
- . quand l'incision du vagin est complète, section des ligaments cardinaux
- . les ligaments utéro-sacrés sont tendus en tirant sur le col, puis liés et sectionnés
- . extériorisation de la masse
- . ligature dernière des ligaments lombo-ovariens
- . péritonisation.

Lorsque la tumeur adhère en arrière, au Douglas et au rectum, on peut proposer la technique de HUDSON (61 et 62), qui utilise un artifice séduisant. Le Douglas étant fixé bas par la tumeur qui l'occupe est rendu de ce fait inaccessible. La mobilisation première du recto-sigmoïde comme dans la chirurgie du rectum permet de disséquer le péritoine de façon à passer sous le Douglas, ensuite de mobiliser la tumeur, et d'en pratiquer ainsi l'exérèse.

- Les résections coliques :

BRUNSWIG (55) n'hésite pas à faire une colectomie lorsque c'est nécessaire, mais les séries publiées sont trop courtes pour tirer une conclusion valable.

- Les résections du grêle :

Elles ont mauvaise réputation, et toujours de l'avis de BRUNSWIG, il faut leur préférer des dérivations internes.

- Les pelvectomies :

Ces interventions largement mutilantes constituent le degré ultime de l'acte chirurgical. **POUILHES** rapporte que HUGH, BARBER, BRUNSWIG et LANSAC déclarent que de telles interventions ne donnent aucun espoir dans les cas où la chirurgie d'exérèse habituelle ne peut être effectuée, et des résultats peu favorables sur des récurrences limitées au petit bassin. **POUILHES** pense que si une exérèse aussi mutilante ne peut être envisagée s'il existe une généralisation péritonéale ou une atteinte hépatique, on peut se poser le problème devant des récurrences locales de tumeurs peu évolutives. En particulier, l'indication peut se poser devant des formes douloureuses chez des malades jugées capables de supporter psychologiquement une telle infirmité (une femme de 38 ans opérée il y a 13 ans, ayant subi une pelvectomie il y a 22 mois vit confortablement, sans souffrance).

Notre conclusion rejoint l'Ecole Lyonnaise (DARGENT, LANSAC, 1973) : **La chirurgie de réduction volumétrique est hautement souhaitable.** Il faut toujours la pratiquer, mais toujours de la façon la mieux réglée possible. Il ne faut pas hésiter à la refaire en cas d'évolution secondaire. Cet « acharnement thérapeutique » dont les heureux succès occasionnels sont depuis longtemps connus, trouve dans les conceptions modernes une nouvelle justification.

En fait, le problème essentiel est de savoir quelle technique thérapeutique est capable de réduire le maximum de masse tumorale avec le minimum de dommages pour la malade. Il nous semble que c'est actuellement une chirurgie bien adaptée.

4) L'ovariectomie unilatérale chez la femme jeune (ou la chirurgie conservatrice au Stade Ia) :

L'annexectomie unilatérale est théoriquement rejetée, mais, paradoxalement, on lui reconnaît de beaux succès, toujours au Stade Ia, la capsule étant intacte, la malignité histologique faible.

Le problème est donc de bien poser les indications de cette chirurgie conservatrice.

MUNNEL (1969) (69), sur une série de 190 patientes au Stade Ia, donne 79 % de survie à 5 ans pour des traitements non conservateurs, et 74 % en cas de traitement conservateur. Il tient compte du type histologique et le résultat est meilleur pour les cystadénomes muqueux.

DARGENT et LANSAC montrent que les taux à 3, 5 et 10 ans sont respectivement de 60,2 %, 46 % ET 37 % après opération conservatrice contre 47 %, 38 % et 29,5 % après l'opération mutilante.

Les auteurs suivants, DARGENT, GREENWALD, WHARTON, KOTTMEIER, sont d'accord pour retenir les critères suivants :

- intégrité de l'ovaire contro-latérale et de l'appareil müllérien,
- cystadénocarcinome mucoïde ou séreux de grade I,
- attitude raisonnable chez une jeune femme de basse parité désirant une maternité future en l'absence de lésion associée.

GREENWALD s'en tient au même raisonnement, mais il attend le résultat de l'extemporanée avant de prendre une décision ; il fait une résection bivalve ou en coin de l'ovaire opposé et pratique un lavage péritonéal. Dans un deuxième temps, si l'évaluation histologique au cours d'intervention n'est pas satisfaisante, les sections sont réexaminées. Dans le cas d'une réponse histologique peu favorable, il préconise une nouvelle cure chirurgicale dans la semaine même qui suit la première exploration.

Par contre, selon POUILHES, DI SAIA, TOWNSEND et MORROW rejettent la chirurgie conservatrice pour les kystes séreux, ils demandent dans tous les cas une cytologie péritonéale négative après lavage. Ils exposent enfin à la malade la nécessité d'une réintervention pour l'exérèse de l'ovaire restant lorsque le désir de fécondité aura été exaucé.

La majorité des auteurs, en cas de rupture de la capsule (accidentellement ou d'elle-même), semblent d'accord pour préconiser une chirurgie définitive associée à un traitement complémentaire (radiothérapie...).

5) Les interventions itératives pour récidives :

Lors de l'apparition de récidives, la chirurgie garde encore de nombreuses indications.

Ces interventions sont le plus souvent de réduction tumorale. Elles permettent une meilleure action secondaire de la radiothérapie et de la chimiothérapie.

Il s'agit là d'une chirurgie qui dépend du chirurgien et du cas particulier de la malade.

SECOND-LOOK :

Nous renvoyons le lecteur au Chapitre « CHIMIOTHÉRAPIE ».

CONCLUSION :
«INDICATIONS DU TRAITEMENT CHIRURGICAL».

Stade Ia :

« Ovariectomie unilatérale » SI :

- . il s'agit d'un cystadénocarcinome mucineux ou de bas grade
- . chez une femme jeune.

Conditions : SURVEILLANCE + + + + .

Stade Ib à IIa :

Hystérectomie totale
Annexectomie bilatérale
Omentectomie

Stade IIb à IV :

« Chirurgie la plus complète possible »

Hystérectomie totale
Annexectomie bilatérale
Omentectomie

Ablation du Douglas

Eventuellement :

- . Dôme vésical
- . Résection associée.

PLAN DU CHAPÎTRE - RADIOTHERAPIE

I - PRINCIPES DE LA RADIOTHERAPIE -

II - MODALITES THERAPEUTIQUES -

1) Irradiation externe :

- a) Appareillage
- b) Volume-cible
- c) Les techniques
- d) Limites de ces méthodes d'irradiation transcutanée
- e) Complications
- Conclusion

2) Les Radioisotopes

- a) Les Produits
- b) Les techniques d'injection
- c) Les complications
- d) Résultats et commentaires
- Conclusion

3) La Curiethérapie utéro-vaginale

III - PLACE DE LA RADIOTHERAPIE -

1) La Radiothérapie pré-opératoire

2) La Radiothérapie post-opératoire :

- a) Stade I
- b) Stade II
- c) Stade III

IV - CONCLUSION -

RADIOTHÉRAPIE

I - PRINCIPES DE LA RADIOTHERAPIE -

La radiothérapie doit répondre à 2 exigences.

○ L'IRRADIATION MAXIMALE de la tumeur

Elle se conçoit surtout en **post-opératoire**, après connaissance exacte du volume tumoral et de son extension abdominale éventuelle, à **des doses tumoricides**, pour stériliser les agrégats infra-cliniques post-chirurgicaux ou les reliquats macroscopiques (inférieurs ou égaux à 2 cm), comme l'ont précisé DELCLOS et FLETCHER à Houston.

L'irradiation des agrégats infra-cliniques de l'ordre de 1 mm³ (10⁶ cellules) les stérilise dans 90- % des cas au moins pour des doses de l'ordre de 4000 rads en 4 semaines (COHEN-50). Un **volume résiduel de 2 cm** représente le volume maximum qui puisse être confié à l'irradiation, au + delà, la dose à délivrer serait incompatible avec le volume à irradier, d'autant que la tumeur devient moins vascularisée en son centre, ce qui a pour corrélaire l'augmentation du pourcentage des cellules anoxiques et de la radio-résistance.

Le cancer de l'ovaire est une **affection abdominale**, ce qui justifie le plus souvent l'irradiation de la cavité abdominale, au minimum, et dans des cas bien précis, elle se limitera à un volume pelvien. Une protection des organes nobles est donc nécessaire, car il n'est pas possible de leur administrer plus que leur dose de tolérance qui est de 2500 rads pour le foie et de 2000 pour les reins. La tolérance de l'intestin grêle n'est pas problématique pour une dose de 4000 rads en 4 semaines.

○ LE FRACTIONNEMENT DE LA DOSE

La dose à délivrer doit être fractionnée et étalée, ce qui diminue l'effet à partir du phénomène de restauration. Habituellement, la restauration tumorale est plus lente que celle des tissus sains (peau, intestin...), ce qui permet aux populations de cellules saines de revenir à la normale entre chaque séance alors que la population de cellules tumorales décroît. **L'étalement doit donc nécessairement être limité.** L'idéal serait d'adapter le rythme de l'irradiation à la durée du cycle cellulaire...

Quant à la radiosensibilité, si elle est indéniable pour les dysgerminomes, elle n'est pas bien établie pour les autres variétés anatomo-pathologiques (85).

Dans la pratique, tout protocole radiothérapeutique doit obligatoirement se baser sur :

- le diagnostic histo-pathologique
- le stade F.I.G.O.
- le volume de la maladie résiduelle et son siège
- la notion de rupture de la capsule tumorale ou de contingent exophytique de cette dernière
- le statut des aires ganglionnaires donné par la lymphographie ou mieux, par une adénectomie

sélective

- la présence d'ascite
- l'âge de la patiente, son état général et hématologique.

Le tableau suivant résume les **critères de choix** des patientes traitées à l'Hôpital Anderson (Houston) pour une **efficacité maximale** (75) :

1. Masses tumorales **résiduelles** de 2 cm ou moins ;
2. Pas d'ascite reconnaissable cliniquement ;
3. Pas de dépôts métastatiques sur le péritoine hépatique ou rénal ;
4. pas d'irritation abdominale antérieure ;
5. Pas de métastase à distance.

II - MODALITES THERAPEUTIQUES -

A l'heure actuelle, l'irradiation externe a supplanté toutes les autres techniques, qu'il s'agisse de la curiethérapie utéro-vaginale (qui n'avait qu'un rôle de complément) ou des techniques radio-isotopiques qui ont perdu droit de cité depuis l'avènement de la chimiothérapie.

1) L'irradiation externe :

L'utilisation de l'irradiation externe dans le traitement des cancers ovariens est née en 1912 avec EYMER. Mais elle ne s'est imposée qu'avec l'apparition des rayonnements de haute énergie.

Les résultats incontestables obtenus dans les Stades II et III de l'affection, ainsi qu'une meilleure maîtrise des techniques ont incité les radiothérapeutes à utiliser l'irradiation au maximum de ses possibilités dans l'espoir d'améliorer les résultats.

a) Appareillage :

Il s'agit exclusivement des mégavoltages représentés par le rayonnement gamma du télé-cobalt 60 (1,25 Mev), les photons des petits accélérateurs linéaires (linac) de 4 à 6 Mev, la photon-thérapie de 25 Mev de l'accélérateur linéaire. L'irradiation conventionnelle au 200 Kv n'est plus utilisée compte tenu de son rendement en profondeur moindre, du maximum de dose à la peau (dose à l'équilibre électronique). Leur choix sera fonction de la technique choisie.

b) Le volume cible :

Il est déterminé selon le Stade et les données d'intervention chirurgicale. Il peut être :

- **pelvien**, s'étendant du milieu de la symphyse pelvienne au bord supérieur de L5 ; il dépasse latéralement de 1 cm les lignes inominées pour bien inclure les chaînes lymphatiques iliaques. Les dimensions maxima des champs antérieur et postérieur seront de 14 à 16 cm de hauteur et de 16 cm de longueur.

- **pelvien et lombo-aortique** : le champ précédent s'agrandit en hauteur pour inclure les chaînes lombo-aortiques jusqu'en D12. Pour BAGSHAW (40), ce champ s'étend à la hauteur des dernières dorsales jusqu'au milieu des 2 coupoles diaphragmatiques.

- **Cavité abdominale** : Elle sera incluse dans un champ du sommet des 2 coupoles diaphragmatiques au milieu de la symphyse pubienne.

c) Les techniques :

- L'irradiation de la cavité pelvienne :

Que cette irradiation soit de nécessité ou de sécurité, l'espace occupé par la tumeur et ses éventuelles extensions locales doit toujours être traité. Ce volume doit comprendre en particulier le cul-de-sac de Douglas et le dôme ou la cicatrice vaginale avec une marge suffisante.

Cette irradiation peut être assurée aussi bien par le télé-cobalt que par les autres mégavoltages. Le volume-cible est couvert par un champ antéro-postérieur (patient en décubitus dorsal), et postéro-antérieur (patient en pro-cubitus), qui seront traités à chaque séance. Cette modalité s'adresse surtout au stade précoce (Ia, Ib, IIa). La dose totale varie pour tous les auteurs (72), (92), (89), (73), (6), (2) entre 4500 et 5500 rads, calculés à mi-diamètre de référence, à raison de 850 à 1000 rads par semaine en 5 fractions. A partir de 5000 rads, il est préférable d'utiliser d'emblée 4 portes d'entrée (DELCLOS) (88), en ajoutant 2 champs latéraux. Pour le télé-cobalt ceci est impératif dès 4000 rads quand le diamètre pelvien est supérieur à 20 cm. Cette technique est aussi sollicitée après irradiation de la cavité abdominale. Il est enfin important de souligner qu'il ne faut jamais mélanger radio-isotopes et irradiation pelvienne car le risque de complications intestinales majeures est très important (GREENWALD) (2).

- L'irradiation du pelvis et des chaînes lombo-aortiques :

Pour l'ensemble des auteurs, elle ne se conçoit que pour les séminomes. Pourtant, BAGSHAW et FUKS (40) la préconisent systématiquement à titre prophylactique ; ils insistent de surcroît sur la nécessité d'inclure dans ce volume la moitié interne des 2 coupoles diaphragmatiques. Ce qui permet de contrôler l'extension médiastino-diaphragmatique de l'affection par le biais du drainage lymphatique de la cavité péritonéale. Mais le risque est que cette irradiation apporte des doses létales à une partie importante du parenchyme hépatique. Il semble, selon eux, qu'elle puisse éliminer des implants microscopiques de ces régions et accroître ainsi les chances de survie.

- L'irradiation totale de l'abdomen :

Par leur mode d'extensio n particulier vers la cavité péritonéale, le traitement radiothérapique de ces tumeurs de l'ovaire demande une irradiation de cette qualité dans sa totalité (multiples greffes à la surface de toutes les séreuses). Mais cette irradiation pose de nombreux problèmes par le risque qu'elle fait courir à certains organes « nobles » très sensibles aux radiations comme le foie et le rein.

Technique par champs fixes (2 faisceaux antérieur et postérieur).

On utilise ici deux champs parallèles du diaphragma au cul-de-sac de Douglas, couvrant ainsi l'ensemble du volume abdominal. La dose administrée se situe le plus souvent aux environs de 3000 rads en 4 à 5 semaines, à raison de 150 rads par séance, calculés à mi-diamètre de référence. Certains

auteurs utilisent un étalement plus long de 6 semaines (DELCLOS), ce qui peut diminuer l'effet radiobiologique. Car, en effet, par cette technique, les réactions locales et régionales sont très sévères et peuvent entraîner l'arrêt du traitement. Elle impose une protection partielle du foie et des reins : ces derniers seront protégés par deux HVL au niveau du champ postérieur pendant toute la durée du traitement. Le foie sera protégé par un HVL au niveau du champ antérieur et du champ postérieur.

Technique du Mouving-Strip Field :

C'est la méthode de choix. (RUTLEDGE et coll., GREENWALD, TOBIAS (8)).

Mise au point et décrite par DELCLOS (88) dans le but d'augmenter le rapport dose/temps, elle consiste à délimiter la totalité du volume à irradier (du plancher pelvien jusqu'au diaphragme), en bandelettes contiguës de 2,5cm chacune.

Le traitement **commence au niveau du pelvis** : une première bande est irradiée les deux premiers jours (devant et derrière), puis le champ est élargi d'une bande tous les 2 jours jusqu'à l'obtention d'un segment de 4 bandes, soit 10cm. Ce segment est alors déplacé d'une bande tous les 2 jours jusqu'à la dernière bande.

Chaque bande est irradiée 8 fois par le faisceau principal et 4 fois par la pénombre. La dose distribuée y est de 2600 à 2800 rads, en 12 fractions calculées à mi-diamètre. La durée totale du traitement est donc de 30 à 40 jours.

La protection hépatique est d'1 HVL au niveau des bandes antérieures et postérieures ; elle commence 2 « strips » au-dessous du bord supérieur du champ, couvre la hauteur de 3 « strips », et sa limite interne est à 4cm de la ligne médiane. La protection rénale est identique par rapport au champ fixe : 2 HVL au niveau du champ postérieur.

Il est préférable pour cette technique, de faire appel au **télé-cobalt-60**, car les caractéristiques du rayonnement, et en particulier de la pénombre, permettent d'obtenir une irradiation homogène (ce qui n'est pas le cas des accélérateurs linéaires dont la pénombre est réduite).

L'effet biologique est supérieur à la technique par champ fixe (DELCLOS, 1968), et serait équivalent à 4000 rads en 4 semaines (FAZEKAS, 1974) (91).

Entre les 2 grandes méthodes, moving-strip technique et champs parallèles, le rapport dose/temps semble favorable à la première (RUTLEDGE et coll. RAGOT).

Selon les propos de RUTLEDGE, dont le moving-strip field a la préférence, cette technique est supérieure pour deux raisons : **la distribution de l'irradiation est beaucoup plus uniforme et le traitement est mieux toléré**. Il y a donc moins d'interruption.

Mais elle nécessite un centrage, une dosimétrie, une installation, une surveillance clinique exercée de façon très rigoureuse.

d) Limites de ces méthodes d'irradiation transcutanée :

Elles sont au nombre de deux :

- la première est la tolérance du traitement. La moving-strip technique étant en cela préférable. Mais, quelle que soit la technique utilisée, une surveillance régulière doit s'instaurer sur le poids, l'hémogramme (2 fois par semaines). Au plan local, la séméiologie digestive s'amende en général sous traitement symptomatique et régime sans résidu.

- La deuxième, inhérente à toutes ces méthodes, c'est que la protection nécessaire des organes nobles (foie et reins) rend **impossible l'irradiation totale** de l'abdomen avec des doses suffisantes pour détruire entièrement le carcinome épithélial, et peut, de plus, servir de refuge aux cellules néoplasiques dans cette région (sanctuaire possible pour les cellules néoplasiques d'après WHARTON).

e) Les complications :

Ce sont celles habituellement constatées lorsqu'on irradie de grands volumes abdomino-pelviens.

- Les complications immédiates, en cours de traitement.

La majorité des réactions indésirables observées relèvent de deux origines principales, le tractus digestif et urinaire, et le système hématopoïétique.

- le tractus digestif** (RAVENTOS (112), RUGLEDGE, RAGOT) : la diarrhée est le symptôme le plus fréquent, les nausées avec ou sans vomissements apparaissent quand la partie supérieure de l'abdomen est irradiée. La plupart du temps, un traitement symptomatique suffit à remédier à ces incidents. Rarement, le traitement doit être interrompu momentanément. Dans le cas de l'anorexie secondaire, la perte de poids ne dépasse jamais 10 %

- appareil urinaire** : il s'agit parfois d'une cystite réactionnelle vite jugulée par la médication symptomatique.

- fonction hématologique** : cette fonction doit être surveillée régulièrement, car elle guide la conduite du traitement. Au cours des deux premières semaines de celui-ci, les lymphocytes et les plaquettes chutent à 60 % de leur valeur initiale, puis se maintiennent à un taux stationnaire, pour revenir à la normale à distance du traitement. L'importance du volume de moelle osseuse irradiée explique l'immuno-dépression à la fois cellulaire et humorale que l'on observe parfois, et qui finit par se corriger à distance de l'irradiation.

- **Les complications à long terme :**

Elles sont rares. Ce sont l'hépatite, la néphrite post-radique, qui ne doivent pas se voir compte tenu de la protection préalable.

Selon RAGOT, l'entérite chronique post-radique est le lot de ces patientes, et dans 10 % des cas environ, elles présentent des complications sévères (sténoses, hémorragies), alors que pour HANKS et BAGSHAW (95), le pourcentage tombe à 2 %. Ces derniers, sur 103 cas, observent 6 % d'intervention pour lésion intestinale (dont 2 décès), 1 % d'hémorragie, 7 % d'hépatite (dont 1 décès).

POUILHES (72) chiffre le total de ces complications à 15 % environ.

En fait, il s'agit le plus souvent de réactions d'intolérance digestive qui émaillent la surveillance du traitement de l'irradiation totale de l'abdomen, d'autant plus que la patiente est âgée, qu'il existe des antécédents digestifs et chirurgicaux ; pour certains, l'omentectomie prive le tractus digestif d'une certaine protection.

Conclusion :

L'efficacité de la radiothérapie dans le traitement des cancers de l'ovaire, semble être, à l'heure actuelle, généralement admise par tous, et elle doit intervenir en post-opératoire pour stériliser les agrégats infra-clinique, ou une maladie résiduelle de volume inférieur à 2cm.

Les doses préconisées sont essentiellement **fonction de la tolérance des tissus sains** compris dans le volume irradié. Malgré les techniques sans cesse perfectionnées, **il semble douteux** que l'on puisse parvenir aisément à de meilleurs résultats du fait des nombreuses limites inhérentes à la radiothérapie.

Tous les auteurs actuels (DELCLOS (88, 89, 90), RUTLEDGE (6), RAGOT (111)...) donnent comme limite aux espérances curatives une **dimension maximale de 2cm** des masses tumorales résiduelles.

L'accord est fait sur les volumes à irradier : pour la majorité des cas, il s'agit **de l'abdomen, le pelvis faisant l'objet d'un sur-dosage**.

Enfin, la meilleure technique actuelle est le **moving-strip field par le télé-cobalt-60**.

2) Les Radioisotopes :

Dès 1945, MÜLLER (Zürich) utilisait les radioisotopes dans le traitement des cancers ovariens en les injectant dans la cavité péritonéale.

Cette technique vise à détruire les agrégats infra-cliniques ou à assécher l'ascite par l'injection dans la cavité péritonéale d'un colloïde radioactif, l'or 198 (Au 198) ou le Phosphore 32 (P 32).

a) Les produits :

a) Les Produits :

Or 198

- . émission : $\beta = 90\%$; $\gamma = 10\%$.
- . demie-vie : 2,7 jours.
- . zone d'efficacité : 2 mm.
- . dose : 75-150 mCi.
- . observations :
Se fixe à la surface des séreuses + captation par les macrophages péritonéaux.

P 32 :

- . émission : β pur.
- . demie-vie : 14,2 jours.
- . zone d'efficacité : 4 mm.
- . dose : 10 à 20 mCi.
- . observations :
Inconvénient majeur : impossible d'obtenir un contrôle scintigraphique après injection.

	Nbre de cas	% à 5 ans
HEBDERSON	102	34,2
KENT, Mac KAY	86	48,8
KEETEL et coll.	74	48,7
MUNNEL	67	56,7
HILARIS, CLARK	31	64,0
AURE, KOLSTADT	stades I	65,0
DECKER	Stades I + rupture per-opératoire	43,0

Chirurgie Seule

	Nbre de cas	% à 5 ans
HOLBROOK	33	73
KEETEL et coll.	53	83
MULLER	52	83,7
MOORE, LANGLEY	24	75
HILARIS, CLARK	26	94
AURE, KOLSTADT	Stades I	84
DECKER	Stades I + rupture per-opératoire	80

Chirurgie × AU 198

b) Les Techniques d'injection :

Les modalités varient selon les auteurs depuis la mise en place per-opératoire d'un cathéter ou sa pose dans un deuxième temps jusqu'à 10 jours après l'intervention. Les montages sont eux aussi très différents (montage en Y...). En principe, les radioisotopes sont dilués dans 150 à 200 ml de sérum.

c) Les Complications :

Pour RAGOT (111), il s'agit essentiellement de réactions immédiates (20 à 30 %), à type de nausées et fébricules, et secondaires : anémies, leucopénies.

Ces complications sont toujours transitoires. Parfois, selon le même auteur, des complications plus importantes surviendraient jusqu'à 10 ans après le traitement (occlusions, fistules). Enfin, lors des interventions chirurgicales pratiquées secondairement chez ces malades traitées par Or radioactif, on a pu constater la fibrose des mésos, une certaine fragilité de la paroi intestinale, et des difficultés dans la prise des sutures. Reste à savoir cependant, s'il n'y avait pas pré-existence d'une pathologie intestinale chronique sous-jacente (diverticulose, colite...), complications qui font rejeter la technique pour ceux qui utilisent un « second-look ».

Certains auteurs pratiquant ce traitement en sont très satisfaits :

- . MOORE et LANGLEY (105) : 0 complications sur 74 cas ;
- . DECKER (87) : 3 complications sur 42 cas traités ;
- . RAGOT (111) : tolérance remarquable chez 20 femmes traitées.

La fréquence augmente nettement quand il y a association de cette technique avec une radiothérapie externe (GREENWALD (2), RUTLEDGE (6)). Certains auteurs l'ont chiffrée de 7 à 10 % (VILLASANTA) (115), (DEKER) (87).

d) Résultats et commentaires :

MOORE (105), MULLER (106), RUBIN (113), VILLASANTA (115), montrent que l'effet palliatif de cette technique sur des ascites néoplasiques se situe aux environs de 50 % de réponse positive.

Pour leur part, KEETEL (99) et DARGENT (86), pensent que l'utilisation d'un agent alkylant a un effet palliatif plus important et que les inconvénients sont moindres.

Par contre, en ce qui concerne le pouvoir curatif, les avis divergent quant au traitement des tumeurs apparemment limitées aux ovaires : **absence de pouvoir** pour ANDREWS (77), KOTTMEIER (102), VILLASANTA ; **pas de survie prolongée** pour DEKER, sauf s'il y a rupture de la capsule (80 % de survie à 5 ans avec l'or radioactif contre 43 % sans thérapeutique complémentaire).

En ce qui concerne les auteurs des Tableaux ci-contre, leurs résultats sont très satisfaisants.

Conclusion :

Ce type de rayonnement est peu pénétrant ; il n'est actif que sur les lésions inférieures à 2 mm. Il nécessite une cavité péritonéale libre, car l'accumulation de produits radioactifs est à l'origine des complications.

Son indication semble se limiter à l'assèchement de l'ascite pour certains, ou comme thérapeutique dans les Stades I, avec amélioration du pronostic à 5 ans (BARBER et coll.) (79). Pour CLARK et HILARIS (83), l'indication dans les Stades Ia est intéressante (88,5 % de survie à 5 ans avec chirurgie + Phosphore 32, contre 52 % à la chirurgie seule, et 55,2 % à la chirurgie + radiothérapie).

En raison de son maniement difficile, son emploi doit être réalisé dans un centre bien équipé, selon une technique rigoureuse.

En fait, c'est la chimiothérapie qui a diminué le nombre de ses indications.

3) La Curiethérapie utéro-vaginale :

Technique prônée par KOTTMEIER pour permettre un complément pelvien après la séquence d'irradiation externe.

L'utérus doit être laissé en place à cette intention au cours de l'acte chirurgical. Les sources utilisées sont, soit le Radium 226, soit le Césium 137. Elles sont logées dans la sonde utérine, leur nombre est fonction de la longueur de l'utérus, et introduites également dans les colpostats vaginaux. Pour une implantation de 96 heures, la dose pelvienne administrée est de l'ordre de 3000 rads (PAPILLON) (107), dont 2000 rads environ au niveau des chaînes iliaques. Le rapport dose/temps très favorable était un argument en faveur de l'efficacité de la technique, mais elle est actuellement périmée compte tenu du caractère impératif de l'exérèse chirurgicale, de l'homogénéité de l'irradiation transcutanée, du risque de complication digestive.

AUTEURS	CHIRURGIE SEULE			CHIRURGIE + RADIOTHÉRAPIE EXTERNE		
	STADE I	STADE II	STADE III	STADE I	STADE II	STADE III
AURE 1971	-	-	-	59 %	26 %	9 %
BARR 1970	72 %	33 %	9 %	65 %	47 %	17 %
CLARK 1973	60 %	17 %	2 %	53 %	31 %	6 %
DALLEY 1969	55 %	0	0	40 %	13 %	5 %
DELCLOS 1973	-	-	-	67 %	28 %	14 %
KENT 1960	56 %	28 %	11 %	68 %	53 %	11 %
KOTTMEIER 1970	-	-	-	45 %	24 %	5 %
MUNNEL 1968	78 %	0	1 %	62 %	31 %	15 %
ROSS 1966	81 %	11 %	7 %	56 %	22 %	0
RUBIN 1962	88 %	-	3 %	80 %	69 %	15 %
VAN ORDER 1966	61 %	25 %	-	82 %	36 %	-
MOYENNE	68,8 %	16,2 %	5,7 %	61,5 %	34,5 %	9,7 %

III - PLACE DE LA RADIOTHERAPIE -

Comme nous l'avons déjà vu, l'histoire naturelle de la maladie et la nécessité d'un compromis entre la dose tumoricide et la dose possible, compte tenu de l'important volume à irradier, destinent l'irradiation à un rôle post-opératoire. Un travail exhaustif de PEREZ et BRADFIELD (1972) (109) colligeant 50 travaux consacrés à la radiothérapie des cancers de l'ovaire entre 1945 et 1970 en témoigne :

- dans 92 % des cas, l'irradiation était post-opératoire,
- dans 8 % seulement, elle fut pré-opératoire.

1) La Radiothérapie pré-opératoire :

Les séries rapportées en sa faveur sont assez courtes, nous les empruntons à LANSAC (3) :

- PARKS : 3 survies à long terme ;
- LONG : 8 survies de 8 ans ;
- LENTZ, VAETH : 9 bonnes réponses sur 30 cas ;
- DARGENT et coll. : 3 bons résultats sur 40.

Un certain nombre de ces cas considérés comme inopérables, ont pu l'être après administration d'une dose moyenne de 2000 à 3000 rads.

Cependant : cette méthode présente de nombreux inconvénients :

- elle nécessite une laparotomie ;
- si la masse est petite, elle peut être extirpée chirurgicalement ; si elle est grosse, l'état de la malade est souvent précaire, et la radiothérapie, comme la chirurgie, est dans ce cas difficile ;
- enfin, la chirurgie devient plus difficile, et même dangereuse : les tissus sont fragilisés, et l'exérèse est rendue problématique.

En Conclusion, cette méthode a perdu droit de cité depuis que la chimiothérapie permet de rendre opérable des cancers qui ne l'étaient pas initialement (SMITH, 1976) (114).

2) La Radiothérapie post-opératoire :

Elle se conçoit du Stade I au Stade III.

a) Stade I :

Le problème est de savoir s'il faut irradier les tumeurs du Stade I et s'il faut irradier le pelvis seul ou l'abdomen entier.

Le rôle et la place de la radiothérapie externe dans le traitement des Stades I ne sont pas encore établis avec certitude.

Les auteurs rapportés par LANSAC (BUKA et MacFARLANE, CARTIER, GRAY, MUNNEL), pensent que les résultats à 5 ans ne sont pas meilleurs après irradiation, RAGOT, colligeant les travaux de 11 auteurs (de 1960 à 1973), apporte les statistiques suivantes :

- . survie à 5 ans avec chirurgie seule : 68,8 % ;
- . survie à 5 ans avec chirurgie + radiothérapie : 61,5 %.

Il semble donc que la radiothérapie n'apporte rien, mais ces études rétrospectives ne sont pas « randomisées », et utilisent des techniques différentes.

Par contre, des auteurs comme DELCLOS et FLETCHER, HANKS et BAGSHAW (95), BURNS et coll. (81 et 82), PARKER (1970) (108), TIMM (1973), BARR (1970), GREENWALD (1975) (2), DARGENT et coll. (1973) (86), pensent que l'association chirurgie-radiothérapie améliore notablement le pronostic.

RUTLEDGE (1973) et (1976) (6) écrivant qu'il y a 25 % de récurrence avec la chirurgie seule au Stade I, pense que l'on ne peut raisonnablement pas laisser ces patientes sans irradiation complémentaire, et se prononce en faveur de la moving-strip technique associée à un sur-dosage pelvien.

- stade Ia :

Deux remarques doivent être faites pour le Stade Ia :

- . il ne faut pas que la thérapeutique complémentaire soit plus agressive que la maladie ;
- . le choix d'une thérapeutique complémentaire dépend essentiellement de l'âge (désir de maternité future...), il ne faut pas oublier que la cobaltothérapie entraîne une castration.

Nous citerons deux auteurs en faveur de la radiothérapie à ce stade :

- . DARGENT : Survie à 5 ans = 47,8 % pour l'association contre 37,8 % à la chirurgie seule,
- . PARKER : Survie à 5 ans = 66 % pour l'association contre 40 % à la chirurgie seule.

La plupart des auteurs conseillent un traitement complémentaire en cas de rupture per-opératoire ou lorsqu'il existe des végétations exokystiques.

Il semble logique, à ce stade, de ne pratiquer qu'une irradiation pelvienne.

- stade Ib :

En dehors de la restriction suggérée par l'âge, l'indication de l'irradiation est identique à celle du stade Ia.

	Nbre de Patientes		% de survie à 5 ans	
	Chirurgie seule	Chirurgie + Radiologie	Chirurgie seule	Chirurgie + Radiologie
ALLAN et HARTIG 1949	-	-	29	46
BARR et coll.	27	91	33	48
BUKA et FARLANE	16	6	52,2	48
BURNS et coll. 1966 (*)	-	142	-	43
CLARK, HILARIS	6	51	16,7	31,4
Centre Léon Bérard 1971	65	14	34	50
CLEMENT	-	-	16,6	25
GARDINER	-	-	17	50
DELCLOS, QUINLAN	-	18	-	72 (4 ans)
	-	6	-	69 (4 ans)
GARLAND	-	-	23	35
HANKS, BAGSHAW 1969 (*)	-	55	-	65
KENT, Mac KAY	32	36	28,2	52,8
LATOUR, DAVIS	13	16	23,1	25
LONG et coll.	4	12	55,0	63,0
MAUS et coll. 1967	33	28	66,7	60
MUNNEL 1968	16	61	0	40,0
RUBIN et coll.	-	13	-	69
VAN ORDER et coll.	8	22	25	36,4

(*) Stades Ib, Ic compris.

Radiothérapie complémentaire dans les Stades II
(Tableau réalisé d'après TOBIAS, LANSAC, RAGOT)

- stade Ic :

La présence de cellules malignes dans le liquide péritonéal impose un traitement complémentaire. Si la radiothérapie est choisie, il est évident qu'il ne peut s'agir que d'une irradiation abdominale avec sur-dosage pelvien.

b) Stade II :

En ce qui concerne les Stades II, le tableau ci-contre ne laisse aucun doute sur l'efficacité de la radiothérapie.

Si certains auteurs contestent son utilité dans les Stades IIa, il ne faut pas perdre de vue qu'une radiothérapie a d'autant plus de chances d'être efficace qu'elle s'adresse à des éléments tumoraux peu volumineux. Compte tenu du pronostic déjà sévère à ce stade de la maladie, on peut en attendre un effet bénéfique supérieur à ses éventuelles complications.

Pour ces Stades IIa, on peut proposer une irradiation pelvienne (comme pour le Stade Ib) (E.O.R.T.C.) ou une irradiation de la cavité abdominale (RAGOT) (111).

Par contre, pour le Stade IIb, l'extension tumorale aux autres structures pelviennes empêche le plus souvent une chirurgie complète, la notion importante de tumeur résiduelle inférieure à 2 cm entre déjà en jeu, et la radiothérapie ne sera utilisée que dans ce cas précis. La technique employée sera, si possible, une « moving-strip technique » avec sur-dosage au niveau du pelvis (RUTLEDGE). L'étude de DELCLOS et QUINLAN (89) est, dans ce cas, plus que démonstrative :

Dose	3000 rads abdomen seul	3000 rads pelvis seul	irradiation totale + pelvis
à 5 ans	3/7	2/5	9/11

c) Stade III :

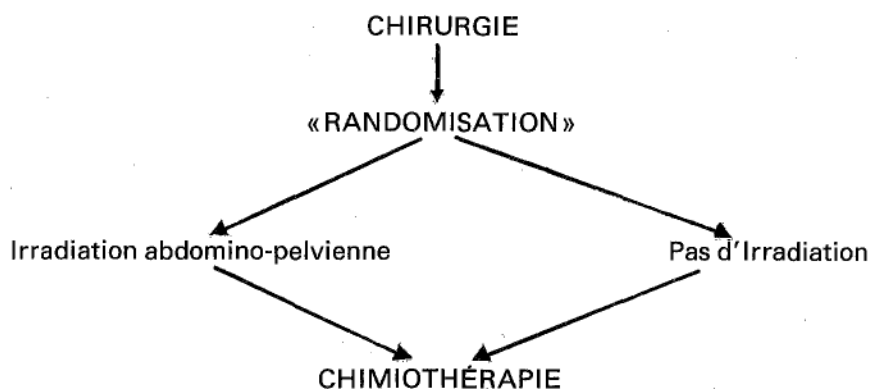
La chirurgie doit avoir pour but de réduire au maximum le volume tumoral, et la radiothérapie n'interviendra qu'en présence d'une maladie résiduelle de diamètre inférieur à 2 cm.

Il s'agira essentiellement de la technique du Moving-strip field.

IV - CONCLUSION -

A l'heure actuelle l'irradiation post-opératoire garde encore droit de cité. Le protocole que nous avons suivi jusqu'ici à Grenoble depuis 1972, reflète d'ailleurs ceux qui sont actuellement en vigueur dans la littérature.

Il s'agit toutefois d'une thérapeutique à visée loco-régionale uniquement, qui ne dispense pas d'une chimiothérapie. Il reste à savoir si les deux séquences doivent nécessairement se succéder ou si la chimiothérapie peut constituer le relai immédiat de la chirurgie. C'est le but du protocole en vigueur dans le Groupe chimiothérapique et radiothérapique de l'O.E.R.T.C. dans les Stades Ic, IIb et III avec maladie résiduelle inférieure à 2 cm :



(Melphalan pendant 12 mois)

PLAN DU CHAPÎTRE CHIMIOTHÉRAPIE

I - RAPPEL DES PRINCIPES DE LA CHIMIOTHÉRAPIE -

- 1) La tumeur
- 2) L'hôte
- 3) Les drogues
 - a) Classification
 - b) Quelques déductions pratiques
 - c) Les principales drogues utilisées en Gynécologie

II - LE CHOIX DES DROGUES -

- 1) La place de l'Histologie
 - 2) Le rôle de l'« Antimitogramme »
 - 3) Place de l'Association
- Conclusion

III - CRITÈRES D'APPRECIATION D'EFFICACITE -

IV - LES VOIES D'ADMINISTRATION -

V - QUAND COMMENCER LE TRAITEMENT -

VI - DUREE DU TRAITEMENT -

VI - DUREE DE LA REPONSE -

VIII - LA QUESTION DOSE-REPONSE -

IX - TOXICITE ET SURVEILLANCE -

- 1) Toxicité hématologique
 - 2) Atteintes Peau et Annexes
 - 3) Atteintes digestives
 - 4) Atteintes viscérales
 - 5) Atteintes neurologiques
 - 6) Atteintes génitales
- Les traitements associés

X - CONSIDERATIONS SUR LES RESULTATS DE LA CHIMIOTHÉRAPIE -

- 1) Avec les Agents Alkylants
 - 2) Avec les Agents Non Alkylants
 - a) L'HEXAMETHYLMELAMINE
 - b) L'ADRIAMYCINE
 - c) LE 5-FU
 - d) LE METHOTREXATE
 - e) LES VINCA ALCALOÏDES
 - f) LES NITROSOUREES
 - g) LE PLATINE
 - 3) En combinaison
- Conclusion

XI - LES INDICATIONS -

- PLACE DE LA CHIMIOTHERAPIE DANS LE PROTOCOLE THERAPEUTIQUE -

- 1) Indications pré-opératoires
- 2) Indications per-opératoires
- 3) Indications post-opératoires
 - a) Après chirurgie complète
 - b) Après chirurgie incomplète
 - c) Traitement des récives

Conclusion

XII - LAPAROTOMIE ABDOMINALE DE «SECOND-LOOK» -

- 1) Pourquoi une réexploration ?
- 2) Les indications du «Second-look»
- 3) Résultats et découvertes de la Laparotomie

Conclusion

XIII - AMELIORATION DE LA SURVIE EN CHIMIOTHERAPIE -

XIV - CONCLUSION -

XV - PROPOSITION DE PROTOCOLE CHIMIOTHERAPEUTIQUE -

CHIMIOThERAPIE

I - RAPPEL DES PRINCIPES DE LA CHIMIOThERAPIE -

Ce rappel nous paraît important car le mécanisme d'action des drogues, et par conséquent, leurs indications thérapeutiques, en seront d'autant plus clairs.

Ces notions sont très largement inspirées des travaux de MATHE et SCHWARZENBERG (149 et 150), qui, à la suite de SKIPPER, BRUCE et BERGSAGEL, ont montré l'importance de trois paramètres : la tumeur, l'hôte, la drogue.

1) La tumeur :

Les cellules d'une tumeur solide ne sont pas toutes identiques quand elles sont différenciées.

- Certaines d'entre elles ne se divisent pas, toutes les cellules ne sont pas en activité en même temps, elles peuvent rester au repos plus ou moins longtemps : c'est la Phase «GO» (phase pendant laquelle la cellule reste pratiquement à l'abri de toutes les agressions chimiques). Elles constituent peut-être un pool de réserve qui ne se multiplie que dans certaines conditions encore mal connues.

- D'autres, par contre, se multiplient continuellement, ce sont les cellules-souches cancéreuses.

- Ainsi, tout cycle cellulaire est constitué d'une série de phases pendant lesquelles l'action des drogues anti-mitotiques n'est pas la même.

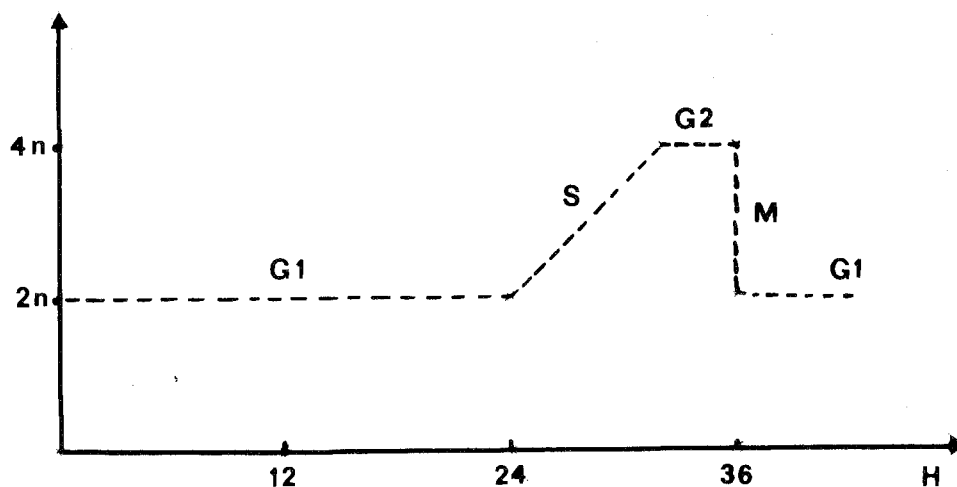
Le cycle cellulaire comprend 4 étapes, une cinquième phase se situant hors du cycle :

- . Phase G1 : phase de métabolisme actif sans synthèse d'ADN, elle suit la naissance de la cellule.

- . Phase S : synthèse et duplication de l'ADN du noyau ($2N = 4N$). A la fin de cette phase, le potentiel d'ADN ($\times 2$) est suffisant pour permettre la division cellulaire.

- . Phase G2 : dite de pré-mitose. Phase de latence (2 à 3 heures) qui précède la division.

- . Phase M : Mitose proprement dite, très brève qui donne naissance à deux cellules filles.

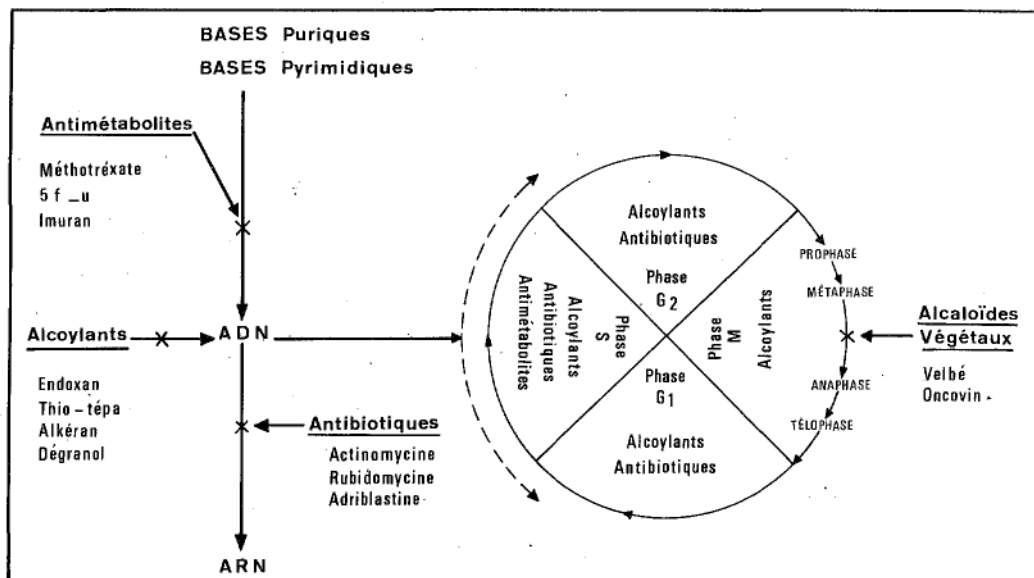


1e CYCLE CELLULAIRE

Les travaux récents insistent sur le fait qu'il faut considérer deux types de tumeurs selon leur temps de dédoublement :

- la tumeur à temps de doublement court (peu de cellules en «GO»), où presque toutes les cellules sont dans le cycle.

- la tumeur à temps de doublement long où le pourcentage de cellules en «GO» est plus élevé (mais moins cependant que celui du tissu normal).



Classification et mode d'action des antimitotiques.
(D'après SERMENT et coll. (7))

Rappel des rapports acide nucléique - cycle cellulaire :

Le destin de la cellule repose sur l'ADN et l'ARN puisque, dès sa naissance, la cellule reçoit son capital d'ADN qui contient toutes les informations nécessaires à sa vie et à sa reproduction.

L'ADN et l'ARN ont une structure analogue. Ils sont tous deux composés de nucléotides. L'ADN, est constitué de deux chaînes de nucléotides unies en une double hélice par des liaisons hydrogènes ; l'ARN est constitué d'une seule chaîne.

L'ADN sert de matrice à la synthèse de l'ARN lors de la synthèse des acides nucléiques, avec l'aide de l'ARN polymérase. L'ARN ainsi synthétisé est l'ARN messager. A leur tour, ces enzymes présideront au phénomène de la vie et de la reproduction cellulaire. Elles permettront notamment le doublement du capital en ADN nécessaire à la division cellulaire.

Remarquons encore que la synthèse des acides nucléiques requiert le concours d'une vitamine : l'acide folique ou acide ptéroyl-glutamique.

2) L'Hôte :

Selon une hypothèse assez généralement admise, l'hôte détruit spontanément un certain nombre de cellules cancéreuses circulantes. L'importance de ce phénomène est fonction de ses défenses immunitaires ; il faudra donc les stimuler ou tout du moins, éviter le plus possible que la chimiothérapie ne détruise les cellules immuno-compétentes (LANSAC).

3) Les Drogues :

Les origines de la chimiothérapie moderne remontent aux travaux de recherche médicale qui se sont développés au cours de la Seconde Guerre Mondiale. Les nombreux travaux expérimentaux qui ont suivi ont permis de préciser le mode d'action des produits sur la cellule, et leur point d'impact, relativement précisément en fonction de la cinétique cellulaire.

Le dilemme de la chimiothérapie est donc **de tuer les cellules tumorales tout en épargnant les cellules saines et notamment les cellules hématopoïétiques.**

Malheureusement, jusqu'à présent, on n'a pas trouvé de différence fondamentale entre le métabolisme des cellules saines et celui des cellules néoplasiques. Les drogues utilisées ne sont donc pas spécifiques et tuent tout aussi bien les cellules saines et les cellules cancéreuses, d'où les incidents et les difficultés d'utilisation de ces drogues. On doit noter cependant, que la majorité des cellules-souches hématopoïétiques n'est pas dans le cycle cellulaire, mais dans la phase « GO » ; or, ces cellules en phase « GO » ne se multiplient qu'au fur et à mesure que les cellules hématopoïétiques souches différenciées sont détruites ; elles ne deviennent vulnérables qu'à ce moment-là.

a) Classification :

Il est habituel de classer les drogues selon leur mode d'action (BENEJEAN) (119) et (JEANNE) (138) : Voir tableau ci-contre (A côté du nom de la spécialité, nous avons indiqué le nom de la dénomination internationale).

- Action sur le fuseau :

Ces drogues bloquent la division cellulaire au stade de la métaphase sans altérer la synthèse de l'ADN. Elles agissent essentiellement à la phase « M ». Leur action est immédiate mais brève, irréversible à dose faible.

Ce sont des alcaloïdes extraits de plantes :

COLCHICINE, VELBE (Vinblastine), ONCOVIN (Vincristine - VCR), VEHEM-SANDOZ (Téniposide - VM 26).

- Action sur l'ADN :

Remarquons tout de suite que la plupart des substances anti-mitotiques agissent sur l'ADN

. **les agents alkylants** : En solidarisant les chaînes d'ADN par la formation de ponts stables, ils empêchent leur séparation lors de nouvelles divisions cellulaires. Ils peuvent également agir au niveau des protéines.

.. Moutardes : CARYOLYSINE (Chlorométhine - HN2), DEGRANOL (Mannomustine MNM), CHLORAMINOPHENE (Chlorambucil - CAB), ENDOXAN (Cyclophosphamide - CPM), ALKERAN (Melfalan - MPH).

.. Ethylènes imines : HEXAMETHYLMELAMINE, THIOTEPA (TTP).

.. Liaison sélective : ACTINOMYCINE D.

. Dépolymérisation de l'ADN : AMETYCINE (Mitomycine D - MTC), extraite d'un micro-organisme : le Streptomyces Caespitosus.

- Action sur la synthèse des Acides Nucléiques :

Ces drogues agissent à la phase «S». Ce sont les «analogues» ou les «antagonistes», car leurs formules présentent une ressemblance étroite avec celles des métabolites, tout en différant suffisamment pour agir en tant qu'inhibiteurs compétitifs.

. les antagonistes de l'acide folique : METHOTREXATE (MTX) : empêche la transformation en acide folinique actif.

Les antagonistes des Pyrimidines : FLUORO-URACILE (5-FU), ARACYTINE (Cytarabine - CAR).

- Les autres inhibiteurs des Acides Nucléiques :

Les Nitrosourées : ils agiraient comme des alkylants : BELUSTINE (Lomustine - CCNU), METHYL-CCNU, BCNU.

- Les agents interférents avec la transcription :

. ACTINOMYCINE D : bloque la synthèse de l'ARN messager.

. ADRIABLASTINE (Doxorubicine ou Adriamycine - ADM) : bloque également la synthèse de l'ARN et inhibe la synthèse protéique.

Il est bien entendu que notre liste n'est pas exhaustive, étant donné le nombre croissant de produits utilisés à ce jour.

Les drogues lancées sur le marché le sont après avoir été testées et approuvées par la «FOOD AND DRUGS Administration» (CARTER) (128), pour les drogues qui viennent des U.S.A. Elles sont classées selon leur mécanisme d'action, mais elles ne parviennent pas au praticien en fonction de cette classification, mais en fonction de leur efficacité sur les tumeurs-tests (leucémie L1210, P288, tumeur de Lewis...) du petit animal, puis du gros animal et enfin humaines.

b) Quelques déductions pratiques :

- Vis-à-vis de la tumeur (LANSAC) :

La plupart des chimiothérapies, même très puissantes, ne détruisent jamais l'ensemble des cellules néoplasiques, mais seulement un pourcentage donné, identique pour une dose donnée, quel que soit le nombre des cellules présentes.

En effet, les antimitotiques détruisent les cellules tumorales selon une loi dite de cinétique de premier ordre.

Prenez un exemple (SALAT) : 1 gramme de tumeur comporte à peu près 1 milliard de cellules. Si nous prenons une tumeur ovarienne de 1 kilogramme, en admettant que plusieurs cures d'antimitotiques puissent détruire 99,99 % de cellules (avant l'apparition d'une chimio-résistance), il ne restera plus que 0,1 gramme de tumeur, soit 10 puissance 8 cellules. Ce petit reliquat tumoral est malheureusement beaucoup trop important pour être éradiqué par les défenses immunitaires spontanées ou renforcées par des stimulants d'immunité.

Par contre, si la chirurgie ne laisse qu'1 gramme de tumeur (10 puissance 9 cellules), après chimiothérapie efficace à 99,99 %, il ne restera plus que 10 puissance 5 cellules ; on se trouve alors dans la zone où les défenses immunitaires peuvent théoriquement détruire le petit nombre de cellules restantes.

Il semble ressortir une notion importante : la chimiothérapie ne peut se concevoir que comme un relai entre les thérapeutiques conventionnelles (la chirurgie réduisant brutalement un nombre très important de cellules). Il faut encore ajouter que la chimiothérapie doit respecter au maximum les moyens de défenses immunologiques de l'organisme, et, par ce problème de tolérance, voit donc son efficacité diminuée.

- Vis-à-vis des cellules normales :

Un problème essentiel est celui de la toxicité des antimitotiques vis-à-vis des cellules. Ce sont les cellules digestives et sanguines, qui ont un métabolisme très actif du fait de leur renouvellement permanent, qui sont les plus vulnérables à la plupart des antimitotiques. C'est essentiellement la chute du taux des cellules sanguines qui limite la possibilité de la chimiothérapie.

En effet, si la drogue respecte les cellules en «GO», la chimiothérapie ne détruit que les cellules hématopoïétiques qui sont dans un cycle, mais, lorsqu'une neutropénie apparaît, les cellules-souches hématologiques entrent dans le cycle pour rétablir la cytémie et deviennent alors sensibles à la drogue. On risque donc de détruire avec une chimiothérapie continue la plupart, voire toutes les cellules hématopoïétiques de réserve. Il semble donc logique d'administrer de fortes doses pendant un temps court afin de ne tuer que les cellules sanguines dans le cycle.

- **Vis-à-vis des possibilités immunitaires de l'hôte :**

La réponse immunitaire d'un organisme à des antigènes étrangers est un phénomène naturel qui dépend des lymphocytes monocytes et des immunoglobulines fabriquées par les plasmocytes. Toute diminution de cette réponse immunologique par les radiations ou les antimitotiques favorisera donc la carcinogénèse, d'autant plus que de nombreux travaux (voir Chapitre IMMUNOLOGIE) ont montré qu'il pouvait exister chez les cancéreux une déficience immunitaire. Elle se voit surtout dans les cancers « hématologiques », mais peut également se rencontrer dans les tumeurs solides, et notamment les cancers de l'ovaire. Le déficit porte essentiellement sur l'immunité tissulaire à médiation lymphocytaire et beaucoup plus rarement sur l'immunité humorale, voire sur l'association des deux.

La chimiothérapie doit donc tenir compte des possibilités immunitaires de l'hôte, pour ne pas les anéantir. Tous les auteurs (SALAT, RUTLEDGE...) constatent une fois encore l'avantage des chimiothérapies discontinues qui n'ont jamais diminué les réponses immunitaires.

c) Les principales drogues utilisées en Gynécologie :

- **ACTYNO MYCINE D (LYOVAC, COSMEGEN)**

. Caractéristique : c'est un antibiotique extrait de plantes. La voie d'administration est intra-veineuse stricte.

. Présentation : flacon de 0,5 mg

. Toxicité : médullaire + + , nausées + + + , alopécie + + +

. Posologie : 0,25 à 0,5 mg/m² par cure de 5 jours, séparées de 2 ou 3 semaines.

- **ADRI BLASTINE (Doxorubicine ou Adriamycine) :**

. Caractéristique : dans la tubulure d'une perfusion

. Présentation : flacon de 10 mg ou 50 mg

. Toxicité : leucopénie, nausées, alopécie, stomatites. Mais surtout toxicité cardiaque myocardique au-delà d'une dose totale supérieure à 550mg/m² (contre-indication en cas d'insuffisance cardiaque et de troubles du rythme).

. Posologie : 60 à 75 mg/m² en général par cycle toutes les 3 semaines. Son administration doit être interrompue lorsque la dose de 550 à 600 mg/m² est atteinte.

- **ALKERAN (Melphalan) :**

. Caractéristique : c'est une moutarde azotée

. Présentation : comprimés dosés à 2 mg

. Toxicité : aplasie médullaire globale. Nausées, vomissements, anorexie très discrets.

. Posologie : tous les auteurs sont unanimes à des variantes près pour une cure de 1 mg/kg répartie sur 4 ou 5 jours, soit 0,2 mg/kg/jour pendant 5 jours ou 0,25 mg/kg/jour pendant 4 jours. Ce qui donne, pour une patiente de 60 kg, 6 comprimés par jour pendant 5 jours ou 6 comprimés par jour pendant 4 jours. Il est exceptionnel qu'un cancer des ovaires sensible à cette posologie réponde à une posologie plus forte ; il n'y a donc aucun intérêt à augmenter les doses. Diminuer la posologie en cas d'insuffisance rénale.

- **AMETYCINE (Mitomycine C) :**

. Caractéristique : c'est un antibiotique utilisé en Intra-veineuse ou en perfusion

. Toxicité : température, amaigrissement, baisse de l'état général, leucotrombopénie

. Posologie : soit 10 à 20 mg une fois par semaine en cure variable (POMMATEAU) (158), soit 10 à 30 mg/m² et par cycle toutes les 4 semaines (VIDAL)

- **BELUSTINE (Lomustine - CCNU) :**

. Caractéristique : elle appartient à la famille des Nitrosourées

. Présentation : gélule dosée à 40 mg

. Toxicité : leucothrombopénie, nausées, vomissements et quelques rares stomatites et alopécies. La toxicité digestive est immédiate et dure 24 à 48 heures. La toxicité médullaire est retardée : entre la quatrième et la sixième semaine

. Posologie : 100 à 130 mg/m² toutes les 6 semaines

- **BLEOMYCINE :**

. Caractéristique : en I.V. ou en I.M.

. Présentation : flacon de 15 mg

. Toxicité : bonne tolérance hématologique. Hyperthermie, réactions cutanées ou muqueuses et surtout pulmonaires (fibrose) limitant la dose totale à 300 mg

. Posologie : 15 mg 2 à 3 fois par semaine

- **CHLORAMINOPHENE** (Chlorambucil) :

. Caractéristique : c'est un alkylant qui se donne per-os. Son action s'installe doucement, ce qui en fait une médication d'une relative sécurité. Il peut être utilisé pour des traitements d'entretien.

. Présentation : dragées à 2 mg

. Toxicité : faible (aplasie médullaire, leucothrombopénie)

. Posologie : les doses utilisées se situent le plus souvent aux alentours de 4 à 8 comprimés par jour. Il se donne en cures longues, à des posologies qui varient selon les auteurs de 0,1 à 0,3 mg/kg/jour pendant 20 à 28 jours. En moyenne, la posologie est de 4 à 6 comprimés par jour pendant 3 semaines à 1 mois. Un traitement d'entretien est possible en cure continue (2 à 3 comprimés/jour) ou discontinue (6 comprimés/jour pendant 10 jours/mois).

- **DEGRANOL** (Manomustine) :

. Caractéristique : c'est un alkylant utilisé en I.V., **intra-pleurale** ou **intra-péritonéale**

. Présentation : ampoule de 50 mg

. Toxicité : hématologique

. Posologie : en intra-péritonéale 50 à 100 mg pendant 15 jours, et après chaque évacuation de l'épanchement

- **ENDOXAN** (Cyclophosphamide) :

. Caractéristique : c'est un agent alkylant, très maniable. Nombreuses voies d'administration : per-os, I.M., ou I.V., mais inefficace en injection locale ; en effet, pour être actif, il doit être scindé par une phosphamidase qui n'est présente que dans le foie ou le sérum

. Présentation : dragées à 50 mg, flacon à 100 et 500 mg

. Toxicité : modérée et surtout maîtrisée par l'expérience :

.. nausées, vomissements, iléus paralytique...

.. retardée : alopecie (transitoire), la repousse s'effectuant après 2 à 3 mois, notons que dans ce cas précis, la Sécurité Sociale rembourse les perruques, neuropathies, cystites hémorragiques : dues à l'irritation de la vessie par des métabolites excrétés dans les urines (boissons + + +)

. Posologie : les doses utilisées sont très variables : 600 mg à 2 g par jour, toutes les une à trois semaines.

- **FLUORO-URACILE** (5-FU) :

. Caractéristique : c'est un anti-métabolite anti-pyrimidine. Il est catabolisé au niveau du foie : l'administration orale n'est pas indiquée car les métastases n'en recevraient pratiquement pas sous forme active, les métastases hépatiques reçoivent leur dose de l'artère hépatique et non des branches de la veine porte. L'administration se fait donc en I.V. ou en perfusion (recouverte de papier noir). La voie intra-cavitaire est également permise mais peu employée.

. Présentation : ampoules de 250 mg

. Toxicité : leucothrombopénie. Toxicité digestive : la sécheresse de la bouche précède de peu la stomatite et la diarrhée souvent cholériforme. Anorexies et nausées.

. Posologie : les protocoles varient, mais, en moyenne, les auteurs utilisent une dose de 500 à 600 mg/m² et par jour sans dépasser 1 gramme. Il faut insister sur le protocole d'ANSFIELD : 12 mg/kg et par jour pendant 5 jours, suivis d'une cure de 12 mg/kg un jour sur deux pendant 10 jours et enfin, 12 mg/kg/semaine. Tous les articles insistent sur la durée minimum de la perfusion : 5 à 6 heures pour la rendre moins toxique.

- **HEXAMETHYLMELANINE** :

. Caractéristique : c'est un produit d'utilisation récente. Son administration se fait par voie orale

. Toxicité : nausées, vomissements, neurotoxicité (syndrome parkinsonien)

. Posologie : en association (par exemple CMF-Hexa) : 100 mg/m² pendant 14 jours

- **METHOTREXATE** :

. Caractéristique : c'est un antimétabolite antifolique. S'utilise per-os, en I.M. ou en I.V.

. Présentation : comprimés de 2,5 mg et flacon de 5 ou 20 mg

. Toxicité : la stomatite et la diarrhée imposent l'arrêt temporaire de la médication car ils précèdent l'hémo-toxicité. La disponibilité de l'acide folinique, antidote du Méthotrexate permet l'utilisation de très fortes doses en perfusion d'une heure, par exemple de 75 mg/m² toutes les 8 heures pendant 2 jours avec neutralisation 6 à 8 heures après la dernière perfusion par l'acide folinique (LEDERVORIN, ampoule de 3 mg), en I.M., à la dose de 35 mg toutes les 6 heures pendant 4 jours. Ces fortes doses peuvent être utilisées en cas de tumeur d'évolution particulièrement rapide (SALAT)

LONGUEVILLE utilise le protocole suivant : 50 mg de méthotrexate suivis 6 heures plus tard de 18 mg de LEDERVORIN, 2 fois par semaine. Les posologies sont en fait très variables : de 0,5 à 250 mg/kg toutes les une à trois semaines. Son emploi nécessite une haute technicité et son intérêt est encore limité dans les cancers de l'ovaire.

- **cis-DIAMINE-DICHLOROPLATINUM :**

- . Caractéristique : c'est un produit lui aussi très nouveau
- . Toxicité : neuropathies périphériques, néphrotoxicité
- . Posologie : il est utilisé le plus souvent en association à la dose de 50 mg/m² en

I.V. lente

- **THIOTEPA :**

. Caractéristique : c'est un agent alkylant faiblement absorbé per-os, utilisé en I.V., I.M. ou intra-cavitaire

. Présentation : ampoules de 10 mg

. Toxicité : leucothrombopénie d'autant plus redoutable qu'elle n'apparaît que 5 à 30 jours après le début du traitement dans les cures discontinues, d'où la nécessité d'une conduite prudente au début du traitement. Nausées, vomissements.

. Posologie : 5 à 10 mg par injection tous les jours, ou sur un rythme discontinu (cure totale de 150 à 210 mg). En intra-séreuse, on utilise le plus souvent 50 mg par injection et par semaine.

- **VEHEM-SANDOZ (Téniposide) :**

. Caractéristique : le principe actif est un dérivé semi-synthétique de la phodophylloxine. Son utilisation se fait en perfusion I.V. dans 250 de glucosé ou salé isotonique.

. Présentation : ampoules de 5 ml contenant 50 mg de principe actif

. Toxicité : parfois choc, leucothrombopénie, nausées, alopecie peu fréquente.

. Posologie : en monothérapie, 30 mg/m²/jour pendant 5 jours ; en polychimiothérapie : 60 mg/m²/jour en injection unique ou deux jours de suite.

- **VELBE (Vinblastine) :**

. Caractéristique : c'est un poison du fuseau utilisé en I.V. stricte.

. Présentation : flacon de 10 mg

. Toxicité : leucopénie brutale, mais qui se répare rapidement. Des troubles neurologiques et un iléus paralytique peuvent parfois de voir.

. Posologie : la majorité des auteurs sont d'accord pour distribuer une dose de 6 mg/m² par jour, un jour sur 7.

II - CHOIX DES DROGUES -

- la place de l'Histologie
- le rôle de l'Antimitogramme
- la place des Associations

1) La place de l'Histologie :

D'après WILTSHAW (176) et WOLFF (124), le choix des drogues ne dépend pas de l'histologie, et la majorité des auteurs se rangent à cet avis.

Mais il faut préciser, comme le prétendent SMITH (170 et 171), RUTLDEGE (1976), LI et SHU (1970) (144), que les cancers épithéliaux de l'ovaire sont, pour les tumeurs solides, parmi ceux qui répondent le mieux à la chimiothérapie, et que les formes les plus différenciées sont les moins sensibles.

2) Le rôle de l'« Antimitogramme »:

Beaucoup d'auteurs en parlent (RIGGS) (1966), (LIMBURG) (1969), (ANDRYSEK-DVORAK) (1975). De nombreux travaux sont en cours, mais ceux-ci sont encore trop récents et les séries trop courtes pour conclure formellement. Ils n'en laissent pas moins espérer une chimiothérapie sélective, bien que l'efficacité in vitro ne signifie pas toujours l'efficacité in vivo.

3) Place de l'Association :

Pour tuer davantage de cellules néoplasiques, sans réduire le capital des cellules souches myéloïdes et de cellules immuno-compétentes, l'idée est venue de faire appel aux associations et aux successions de produits.

Le but de la polychimiothérapie, selon ALBERTO (116), est d'améliorer les résultats, d'une part quantitativement en réduisant la fraction de cas résistant au traitement, d'autre part qualitativement en cherchant, par potentialisation, à augmenter l'intensité de l'effet thérapeutique.

Cette polychimiothérapie anti-tumorale peut se concevoir de deux façons :

- amélioration du rendement thérapeutique par combinaison de 2 ou plusieurs drogues dont l'efficacité est prouvée pour l'indication envisagée ;
- recherche d'un effet thérapeutique pour les cancers réputés chimio-résistants par association de plusieurs drogues qui, appliquées seules, seraient inefficaces.

Il faut faire d'autres remarques : D'après LONGUEVILLE (146), l'association peut avoir un effet de sommation des actions anti-tumorales sans sommation de toxicité, puisque les effets secondaires ne sont pas nécessairement les mêmes pour des substances différentes. L'apparition de résistance pourrait être également retardée comme en chimiothérapie anti-tuberculeuse ! Mais peut-être se prive-t-on d'armes qui deviendront indispensables dans l'évolution de la tumeur lors de poussées évolutives ultérieures.

Le problème n'est donc pas si simple car bon nombre de questions ne sont pas encore élucidées.

En pratique, on associera des composés :

- réputés efficaces isolément sur telle variété de cancer ;
- dont les toxicités sont différentes ;
- dont le mode d'action sur la cinétique cellulaire est différent ;
- à posologie efficace.

De nombreuses associations d'antimitotiques sont proposées et nous donnerons quelques exemples :

- ☐ POMMATEAU (1972) (158) :
ENDOXAN + METHOTREXATE + ACTINOMYCINE D
VELBE + ENDOXAN
VELBE + ENDOXAN + 5-FU
5-FU + NATULAN
- ☐ BLOCKIN :
SARCOLYSINE + ACTINOMYCINE
- ☐ GREENSPAN-FIEBER :
METHOTREXATE + THIOTEPA
- ☐ SIMON-BRUNET (Bordeaux, 1971) :
THIOTEPA + 5-FU
- ☐ LAFFARGUE :
METHOTREXATE + ENDOXAN + VELBE
- ☐ BRUKNER :
ADRIPLASTINE + CIS-PLATINUM
- ☐ BRODOVSKY (121) :
ENDOXAN + METHOTREXATE + 5-FU
- ☐ YOUNG et coll. (178 et 179) :
HEXAMETHYLMELANINE + ENCOXAN + METHOTREXATE + 5-FU (« HEXA CMF »)

Nous ne détaillerons que ceux que nous trouverons le plus souvent employés, et nous commencerons bien entendu, par celui de l'équipe médicale de RUTLEDGE :

. C'est une triple polychimiothérapie (« ACTYFUCY »). C'est un régime particulier pour une durée de 5 jours. Tout traitement de 5 jours est répété toutes les 4 semaines :

ACTINOMYCINE D : 0,5 mg en I.V. directe pendant 5 jours

5-FU : 8 mg/kg en perfusion pendant 5 jours

ENDOXAN : 7 mg/kg en I.V. directe pendant 5 jours

. JAMAIN (Groupe Ovaire, 1969) :

Perfusion dans un flacon de 250 ml de soluté isotonique :

METHOTREXATE : 60 à 100 mg dans le flacon

VELBE : 10 mg (5 à 7 mg/m²)

Dans la tubulure, CYTOXAN : 1 gramme « dans la tubulure »

Le reste du flacon doit passer en 45 minutes. Rythme : une fois par semaine ou une fois tous les 15 jours.

. JAMAIN (1975) :

J1 : ADRIPLASTINE, 45 mg/m² en I.V. directe au cours d'une perfusion

J2 : ONCOVIN, 1 mg/m²

J3 et J4 : ENDOXAN, 300 mg/m² en I.V. ou en I.M.

J3 à J9 : ALKERAN, 2,5 mg/m² per-os

Ceci, une fois par mois pendant 18 mois (sauf pour l'ADRIPLASTINE, pendant 12 mois seulement). Il faut surveiller la N.F.S. et l'E.C.G.

. YOUNG et coll. :

HEXAMETHYLMELAMINE : 100 mg/m² per-os, pendant 14 jours

ENDOXAN : 100 mg/m² per-os, pendant 14 jours

METHOTREXATE : 40 mg/m² en I.V. (J1 et J8)

5-FU : 600 mg/m² en I.V. (J1 et J8)

La posologie du Cyclophosphamide et du Hexaméthylmélamine du protocole initial ont réduites pour éviter une toxicité précoce. Chez les femmes de plus de 60 ans, la dose de Méthotrexate est abaissée à 30 mg/m², et celle du 5-Fluorouracile à 400 mg/m².

Les deux semaines de traitement sont suivies de deux semaines de repos. Six cycles mensuels sont effectués.

BRUCKNER (122) :

ADRIAMYCINE : 40 mg/m² en I.V. toutes les 3 semaines

CIS-PLATINUM : 40 mg/m² toutes les 3 semaines.

A côté de ces associations, on peut utiliser des « successions » qui permettraient de poursuivre l'effort de réduction cellulaire sans être bloqué par la toxicité. Ceci dans le cas où l'on dispose de plusieurs composés actifs et dont les effets secondaires toxiques sont différents. Ces successions peuvent être séquentielles ou cycliques. Elles permettraient aussi de pallier à l'apparition d'une résistance secondaire.

Le meilleur exemple en est donné par MATHE (159) :

Dans un premier temps, on tente de synchroniser les cycles cellulaires par l'administration d'un premier antimitotique M-Dépendant (par exemple l'ONCOVIN), n'agissant que sur la mitose proprement dite. Cet agent est administré 2 jours de suite, et tue les cellules qui lui sont sensibles au cours de la mitose, ou les bloque en phase mitotique. Les cellules « paralysées » au cours de la mitose repartent ensuite dans les autres phases du cycle, plus ou moins en même temps. On peut alors, dans un deuxième temps, en tuer un plus grand nombre par l'administration d'un agent « cycle-dépendant » (ENDOXAN) ou « phase-dépendant » (METHOTREXATE). Ci-après, en exemple, le protocole de MATHE (119) :

J1 et J2 : ONCOVIN, 1 mg/m²/jour en I.V.

J3, 4, 5, 6 : CYTOXAN, 400 mg/m²/jour en I.V.

Cycle à renouveler tous les 15 jours.

Conclusion :

La question d'une meilleure efficacité de la polychimiothérapie reste posée.

Le Groupe Ovaire, SERMENT et coll., POUILHES, pensent que la polychimiothérapie n'augmentant pas considérablement les accidents thérapeutiques, mais entraînant une efficacité accrue doit être préférée à la chimiothérapie unique.

Par contre, RUTLEDGE est formel et pense que la chimiothérapie unique est bien meilleure et moins toxique.

BENEJEAN, dans sa Thèse de 1976 rejoint cette dernière affirmation (monochimiothérapie : 48 % de réponses avec une durée de réponses avec une durée de réponse médiane de 4 mois et une réponse maximum de presque 5 ans ; polychimiothérapie : 40 % de réponses avec une durée médiane de 3 mois, une durée maximum de 8 mois).

III - CRITERES D'APPRECIATION D'EFFICACITE -

Les auteurs sont unanimes sur la difficulté d'interprétation des résultats, les critères d'efficacité étant très variables, et nous prendrons seulement quelques exemples :

- diminution des masses,
- diminution des épanchements,
- amélioration du confort de la malade,
- période de survie supérieure à 6 mois...

Il est dès lors très difficile de faire état des résultats d'ensemble, d'autant plus, si l'on ajoute à ceci l'hétérogénéité des traitements appliqués, le délai entre le diagnostic et la mise en route du traitement...

SMITH et RUTLEDGE, dès 1970, ont proposé un ensemble de critères simples et rapidement retrouvés lors de l'examen de la patiente. Ces critères ont été adoptés par l'« NATIONAL CANCER CHEMOTHERAPY » :

- on parle de réponse partielle lorsqu'il y a diminution de la tumeur à 3 examens sur 3 mois, ou une disparition des épanchements sur 3 mois ;

- la réponse est dite complète lorsqu'il y a disparition complète de la malignité supérieure ou égale à 3 mois ;

Bien qu'ils soient imparfaits, ces critères, et nous sommes d'accord avec LANSAC, nous paraissent avoir l'avantage d'être simples.

L'utilisation par tous permettrait de mieux comparer les séries et de se comprendre.

IV - LES VOIES D'ADMINISTRATION -

Dans les années 1968 à 1970, un grand espoir a été mis dans la chimiothérapie du cancer de l'ovaire par voies locale et régionale.

BRULE, en 1968 (123), après avoir exposé les différentes techniques, parlait de 50 % de bonnes réponses (résultats identiques aux isotopes).

De nombreuses drogues peuvent être utilisées, et notamment les alkylants (moutardes) : DEGRANOL, ALKERAN...

Les résultats rapportés par LANSAC dans sa Thèse en 1971 semblaient relativement bons (LEVISON, WEISBERGER, BRULE) :

- diminution de l'ascite pendant 2 à 3 mois,
- diminution de la masse dans 50 % des cas environ.

Les inconvénients de cette méthode sont de deux ordres :

- . toxicité identique à l'administration par voie générale ;
- . les autopsies pratiquées (LANSAC) ne montrent pas un gros avantage comme le prétendent ceux qui utilisent cette méthode, à savoir, la prévention des adhérences et du cloisonnement de la cavité.

Les derniers travaux importants, et notamment ceux de l'équipe de l'Hôpital Anderson (RUTLEDGE), et les travaux synthétiques de TOBIAS (1976), ne font pas état de cette technique et montrent bien son abandon. Sans doute, à cause de résultats identiques obtenus par des méthodes d'utilisation plus aisée.

Il semble, à l'heure actuelle, que cette technique puisse seulement être envisagée pour quelques cas particulier : en post-opératoire immédiat, en utilisant un drain de Redon laissé en place, dans lequel on injecte DEGRANOL ou CARYOLYSINE (LANSAC), bien entendu poursuivi par une chimiothérapie générale.

Des résultats précis font défaut pour amener un jugement correct.

V - QUAND COMMENCER LE TRAITEMENT -

Il doit commencer le plus tôt possible, car l'effet est maximal sur les tumeurs en phase de croissance. Si la densité cellulaire est diminuée par l'acte chirurgical, les cellules restantes reprennent leur croissance. La chimiothérapie aura un effet maximal (SERMENT et coll).

VI - DUREE DU TRAITEMENT -

Le problème et la durée du traitement antimitotique se pose hélas relativement peu souvent au chimiothérapeute puisque les guérisons en matière de cancer de l'ovaire ne sont que l'exception et que la tolérance des drogues n'est jamais définie.

Deux motifs doivent arrêter une chimiothérapie en cours :

- inefficacité primaire (le plus souvent au bout de 2 à 3 mois), ou apparition après une période de rémission d'une chimio-résistance.
- apparition d'une toxicité prohibitive. Dans ce cas, reprise à dose moindre de la thérapeutique dès que les signes de toxicité se sont amendés.

Les derniers travaux de RUTLEDGE sont plus optimistes ; il pense en effet qu'il existe des rémissions à long terme (plusieurs années sans traitement soutenu) dues au MELPHALAN chez environ 6 % des patientes (Stades III et IV) ; vérification par second-look et cytologie péritonéale négative.

Mis à part cet auteur et TEEPAN en 1971 (rapporté par LANSAC), aucun autre auteur ne fait état d'arrêt d'une chimiothérapie en cours.

Raisonnablement, peut-être, pouvons-nous conclure que ce n'est que devant au moins un second-look négatif et plusieurs cytologies péritonéales négatives, que la chimiothérapie pourrait être interrompue, mais, en aucun cas, la SURVEILLANCE.

VII - DUREE DE LA REPONSE -

C'est encore RUTLEDGE qui nous rapporte une nouvelle notion sur la durée de la réponse.

- la durée de la réponse est bien en corrélation avec la rapidité de régression de la tumeur. Une régression rapide et importante est habituellement de plus longue durée.
- bien que beaucoup de malades répondent favorablement pendant 12 à 18 mois, peu continuent ensuite.

Mais, tant de facteurs rentrent en jeu, que le même auteur conclut que, lorsqu'une réponse a lieu, la régression de la tumeur et la durée d'action de la drogue varient avec chaque patiente.

VIII - LA QUESTION DOSE-REPONSE -

Cette question n'a pas été bien étudiée. Les études expérimentales de SKIPPER (168) et BRUCE et de leurs collaborateurs indiquent que, pour beaucoup d'agents, la cytotoxicité augmente rapidement par rapport à une augmentation relativement modeste du dosage (168 et 125).

HREXHCHYSHYN (137) étudie 92 patientes avec cancer ovarien avancé qui ont reçu, soit 0,1 à 0,4 mg, soit 0,8 mg/kg de THIOTEPA par semaine en dose d'entretien. Il n'y a pas de réponse dans le groupe des doses basses (temps de survie moyen inférieur à 4 mois). Par contre, dans le second groupe, 8 patientes ont une « bonne réponse », et 20 autres ont une « certaine » réponse (total des réponses : 37 % avec une survie moyenne de 4 mois). Dans les groupes à Haute dose, 4 patientes ont une « bonne réponse » et 1 autre une « certaine » réponse (soit au total : 45 % avec un temps de survie de 8 mois), reflétant ainsi l'augmentation des réponses complètes avec les doses plus importantes.

BUCKNER et coll. (126) démontrent que l'ENDOXAN est toléré même à très haute dose (120 mg/kg), avec réinjection de moelle osseuse autologue congelée, et que la dépression hématologique qui en résulte n'est que passagère. Récemment, les mêmes (127) écrivent que sur 9 patientes affectées d'un carcinome ovarien au Stade III, 8 ont répondu par une diminution de la taille de la tumeur de 50 % et plus, après traitement par ENDOXAN à haute dose. Il y eut 7 réponses cliniques complètes, dont 6 subirent une laparotomie de second-look, dont 2 furent négatives.

Un rapport du NATIONAL CANCER INSTITUTE compare les hautes doses d'ENDOXAN avec les doses conventionnelles de MELPHALAN (YOUNG 1974) (179), et donne les résultats suivants : 9 des 14 patientes répondent au MELPHALAN (dont 2 rémissions complètes), 6 sur 10 répondent à l'ENDOXAN, dont 2 réponses complètes (confirmation par la laparoscopie). La durée moyenne des réponses et les temps moyens de survie sont comparables dans les deux groupes de traitement, mais la toxicité est considérablement plus grande dans le groupe traité de façon intensive (1 décès par septicémie). Cependant, les patientes n'étant pas classées par groupes histologiques comparables, et leur nombre étant réduit, il est fort possible que ces populations ne soient pas **strictement** comparables.

Il semble que l'on puisse conclure, à la suite de ces quelques données, que la dose doit être efficace, mais qu'il ne sert à rien de l'augmenter dans la mesure où la réponse n'est pas meilleure et que le risque cytotoxique est plus élevé.

IX - TOXICITE ET SURVEILLANCE -

Ces quelques lignes sont empruntées aux travaux de POMMATEAU, GUYON, LONGUEVILLE, SALAT...

1) Toxicité hématologique :

Une attention plus particulière sera bien entendu réservée à l'évolution de l'hémogramme puisque toutes les substances recommandées dans la chimiothérapie du cancer de l'ovaire ont, à des degrés divers, une action médullo-toxique. Rappelons à ce propos, que, pour la majorité des drogues, la cytopénie maximale se situe aux alentours du sixième au dixième jour, sauf pour les antibiotiques (du dixième au quatorzième jour) et pour les nitrosourées (du vingtième au vingt-cinquième jour), et que l'insuffisance médullaire dure en moyenne 4 à 10 jours, sauf pour les nitrosourées (10 à 40 jours) (145).

☐ LA LEUCOPENIE est le symptôme le plus fréquent de l'atteinte hématologique. Parfois importante, elle est toujours réversible (car les cellules souches échappent généralement à l'action des drogues). La limite inférieure est de 3000 GB/mm³. Il faut attendre le retour à une numération normale avant toute reprise du traitement.

☐ L'ANEMIE n'est presque jamais due à l'action propre des antimitotiques.

☐ LA THROMBOCYTOPENIE n'est hémorragique qu'en dessous de 20 000 plaquettes/mm³. Elle se restaure spontanément dans la plupart des cas. Elle ne nécessite de transfusion de plaquettes que pour des cas sévères (en dessous de 20 000 plaquettes), avec syndrome hémorragique. Parmi les drogues énumérées pour le cancer de l'ovaire, les plus myélotoxiques sont : l'ENDOXAN, l'ACTYNO MYCINE-D, l'ADRIACINE, le METHOTREXATE... Les Nitrosourées sont surtout toxiques pour les plaquettes.

☐ LA LEUCEMIE AIGUË : Il faut noter les résultats d'une étude récente de REIMER, YOUNG et coll. (1977) (162) sur les risques de leucémie aiguë provoquée par l'administration d'agent alkylant chez des patientes atteintes de cancer de l'ovaire à un stade avancé. Ce risque n'est que de l'ordre de 0,3 % des patientes, mais il est rapidement augmenté (78 fois plus élevé) parmi les survivantes à 2 ans. Les auteurs pensent donc qu'il est nécessaire d'y prendre garde dans le cas d'une chimiothérapie adjuvante.

La fréquence des contrôles sera fonction de la rapidité d'action de la substance sur la moelle et du schéma d'administration (par exemple, en cas d'injection unique de THIOTEPA, il n'est pas nécessaire de contrôler l'hémogramme les jours qui suivent l'injection puisque la dépression maximale se situe le plus souvent 2 à 4 semaines plus tard).

Terminons ce paragraphe en notant le schéma de surveillance adopté par la plupart des auteurs :

- N.F. : 2 à 4 semaines au début, puis 1 par semaine ;
- arrêt si :
 - . Globules blancs inférieur ou égal à 3000/mm³
 - . Polynucléaires inférieur ou égal à 1500/mm³
 - . Plaquettes inférieur ou égal à 100 000/mm³.

2) Atteintes Peau et Annexes :

☐ ALOPECIE : Incident commun aux antimitotiques suivants : ENDOXAN, ACTINOMYCINE, ADRIABLASTINE, ONCOVIN, VEHEM. Elle est toujours transitoire et la repousse normale se fait à l'arrêt du traitement ; il y a résistance progressive des cheveux en cours de traitement.

☐ ERUPTIONS ALLERGIQUES : Surtout THIOTEPA ou les dérivés des antibiotiques.

☐ PIGMENTATIONS CUTANÉES : Peuvent se voir avec 5-FU.

☐ DERMITES EXFOLIATRICES : Parfois avec METHOTREXATE, BLEOMYCINE.

3) Atteintes digestives :

Le plus souvent à type d'anorexie, de nausées, de vomissements. La gêne de la patiente peut être importante et retentir sur le psychisme. Elles surviennent surtout le jour même et le lendemain (PRIMPERAN, VOGALINE et si besoin VALIUM, TORECAN).

☐ STOMATITE : érosive ou inflammatoire. Se voit surtout avec METHOTREXATE, 5-FU, ACTINOMYCINE-D, BLEOMYCINE. Pour POMMATAU, son apparition doit entraîner l'arrêt du traitement ; pour SALAT, eau bicarbonatée + antifongique.

☐ DIARRHÉE : avec 5-FU, METHOTREXATE, MITOMYCINE.

4) Atteintes viscérales :

☐ Des complications rénales sont rares, mais il faut être très prudent en cas d'administration d'antimitotiques chez les malades atteints d'insuffisance rénale avec azotémie, car celle-ci potentialise la toxicité des antimitotiques, et l'aggravation brutale de l'azotémie s'observe fréquemment. L'hyper-uricémie peut s'accompagner de véritables crises de goutte : il est alors utile d'associer un inhibiteur de la Xanthène Oxydase (ZYLORIC ou URICOZYME).

☐ Avec l'ADRIBLASTINE, on peut également observer des anomalies des **tracés électrocardiographiques**, et dans certains cas, une **insuffisance cardiaque sévère**, rebelle aux traitements habituels.

☐ LA BLEOMYCINE a des **effets secondaires pulmonaires** graves chez les sujets âgés ou en cas de posologie élevée. L'apparition d'une dyspnée est le signe le plus évocateur de ces complications. Leur prévention demande une surveillance régulière tant clinique que radiologique.

Enfin, rappelons que l'ENDOXAN peut provoquer une **cystite hémorragique** due à l'irritation de la vessie par des métabolites excrétés dans les urines (boissons + + +).

5) Atteintes neurologiques :

Rappelons la fréquence des **Polynévrites** avec ONCOVIN.

6) Atteintes rénales :

Les surinfections se voient, et il est inutile de préciser leur danger. Dès que la température apparaît, il faut pratiquer de nombreuses hémocultures et frapper fort d'emblée (20 à 50 millions d'unités de PENCILLINE par jour, souvent associées à la MYCOSTATINE et à la FONGIZONE).

○ Les Traitements associés :

. **Les antileucopéniants** (ADENINE, LEUCO-4, et DUCTON).

Il n'existe aucune drogue qui hâte la restauration de la numération. L'adenine, en particulier, est totalement et toujours inefficace. En revanche, les ANDORGÈNES sont de bons stimulants à long terme de l'hématopoïèse, mais leur emploi dans la chimiothérapie des tumeurs de l'ovaire n'a pas fait l'objet d'études systématiques.

○ Les Corticoïdes :

La plupart des auteurs pensent que leur utilisation semble augmenter la tolérance aux chimiothérapies associées. De plus, ces drogues amélioreraient la diffusion des produits et l'accessibilité des tumeurs. En fait, ils ne semblent utiles qu'à titre symptomatique.

A l'heure actuelle, leur utilisation systématique est discutée, car leur action immuno-dépressive peut s'ajouter à celle des produits de la chimiothérapie.

Les possibilités d'une immunothérapie ou la recherche d'une stimulation simple de défenses immunitaires d'un individu semblent contre-indiquer de tels traitements dépresseurs.

	AUTEURS	Année	Nbre de cas	% de réponses
THIOTEPA	BLINICK	1966	105	60
	HSRESHCHYSHN	1966	131	17
	RANDALL	1967	130	17
	WALLACK	1970	144	64
	FRICK	1968	61	39
	SMITH	1970	57	30,7
	BATEMAN	1966	337	48
	HRESHCHYSHN	1973		
	DECKER	1967		
	FRICK	1965		
	SMITH-RUTLEDGE	1970		
	TEPRER	1971		
	LUCIANI	1973		
	DEPIERRE	1973	234	42
CHLORAMBUCIL	MASTERSON	1965	388	51
	LEBHERZ	1965		
	MOORE	1968		
	L. et CARTER	1965	422	52
NITROSOUREAS	GODFREY	1973	26	13
	HOOGSTRATEN	1973		
	JORGENSEN	1973	11	9
	YOUNG (BNCU)	1974	34	6
ENDOXAN	DECKER	1968	104	21,2
	DECKER	1968	139	48,2
	BURNS et RUTLEDGE	1967	239	62,7
	SMITH et RUTLEDGE	1970	490	45
	MASTERSON	1965	280	50
	WILTSHAW	1965	62	81,4
	LEBHERZ	1965	85	65
	BECK et HUDGES	1968	335	43
	YOUNG	1974	36	61
	BUCKNER	1972		
	COGGINS	1961		
	DECKER	1968		
	DECKER	1968	104	36,5
	DECKER	1968	139	48,2
	DECKER	1970	51	34,0
MELPHALAN	SMITH et RUTLEDGE	1970	494	67
	FRICK	1965	28	21
	YOUNG	1974	541	47
	DE PALO	1975		
	SMITH-RUTLEDGE	1972		
	FRICK	1968	367	4
	LIVINGSTONE et coll.	1970		
	FRICK	1968		
	TALLEY	1970	26	23
	SMITH	1970	494	47,2

Agents Alkylants (Stades III et IV)
 (Tableau réalisé d'après LANSAC, TOBIAS, BAGLEY, BENEJEAN, LI et SHU)

X - CONSIDERATIONS SUR LES RESULTATS DE LA CHIMIOTHERAPIE -

Ces notions sont inspirées de l'article de TOBIAS (1976)(8) et de BAGLEY (1972) 54), et des considérations sur la chimiothérapie de l'équipe médicale de l'Hôpital MD Anderson (1976).

1) Avec des agents alkylants :

Deux études ont évalué la chimiothérapie comme traitement adjuvant à la chirurgie pour des affections localisées, et elles ont apporté les résultats suivants :

- JULIAN et WOODRUFF (148) ont constaté d'après une étude non contrôlée sur 14 patientes au Stade I traitées par CHLORAMBUCIL per-os en post-opératoire pendant 5 semaines: 13 survies à 5 ans.

- NYE (153) a effectué une étude rétrospective chez 175 patientes de stade et type cellulaire identiques. La chimiothérapie utilisait le THIOTEPA, Il montrait que celle-ci n'avait pas amélioré la survie.

☐ En ce qui concerne l'efficacité de la chimiothérapie dans les Stades II, aucun travail n'apporte de données utiles (BAGLEY, TOBIAS).

☐ Par contre, pour les Stades III et IV, la chimiothérapie a été décrite dans presque toutes les séries rapportées depuis ces dix dernières années (voir Tableau ci-contre

Les agents alkylants ont été les plus employés (3/4 d'après BAGLEY). Le plus grand nombre de séries rapporte des taux de réponses de 40 à 60 %, non spécifiques d'un agent particulier.

☐ Les durées moyennes de réponse clinique complète pour les carcinomes mucineux, séreux et indifférenciés traités au MELPHALAN et rapportés par RUTLEDGE (170), sont respectivement de : 46,4 mois, 28,9 mois et 22,9 mois. Cependant, la durée moyenne des réponses partielles n'excéderait pas 12 mois.

☐ LUCIANI et coll. (147) montrent que le temps de survie moyen des patientes ayant une réponse partielle n'est pas fortement supérieur à celui des patientes n'ayant obtenu aucune réponse ou celles n'ayant pas subi de traitement. Il conclut donc que la valeur de la réponse partielle est limitée.

☐ HRESCHYSHYN (137) rapportant une série plus élargie de ROSWELL PARK note une corrélation entre la survie et la réponse à la chimiothérapie. Chez 150 patientes, les temps moyens de survie pour une « bonne » réponse sont de 12 mois ; pour une « certaine » réponse : de 7 mois ; et de moins de 4 mois pour celles n'ayant pas eu de réponse.

Malheureusement, les critères habituels et les définitions concernant les réponses n'étaient pas utilisés.

Il semble cependant que l'on puisse dire que le temps de survie est nettement amélioré en cas de « bonne » réponse, même si certaines études sont sceptiques quant à l'augmentation de la survie pour les réponses partielles.

2) Avec les agents non alkylants :

A cause des taux de réponse relativement élevés enregistrés avec les agents alkylants, très peu d'essais ont été effectués avec les agents non alkylants chez les patientes qui n'avaient pas été soumises antérieurement à la chimiothérapie. A cause de la diminution de la probabilité de réponse par une chimiothérapie antérieure, les taux de réponse des agents plus récents peuvent être faussement bas (voir Tableau ci-contre)

a) L'HEXAMETHYLMELAMINE :

☐ Selon LEGHA (143) et DE VITA (132), elle est l'une des nouvelles drogues les plus prometteuses en ce qui concerne les cancers ovariens.

☐ SMITH (171) pense qu'il semble qu'elle soit au moins aussi bénéfique que les alkylants (pourcentage de réponse complète identique), mais note que l'affection progresse durant la première année de traitement chez quelques patientes à qui on a administré cette drogue. Les taux, selon TOBIAS, varient entre 33 et 45 %.

☐ WAMPLER (174) pense que l'apparente absence de résistance fait de l'Héxaméthylmélamine une drogue attrayante pour l'utilisation en **combinaison** ou en **thérapie de seconde ligne**. Sa toxicité limitant son usage, se traduit par des nausées et des vomissements, ce qui est d'un effet particulièrement gênant pour des patientes prédisposées à ces symptômes. La myélotoxicité survient dans environ 50 % des cas (LEGHA) (143).

Pour SMITH et LEGHA, une neuropathie périphérique (Parkinson) peut se voir, ce qui limite la durée du traitement à 8 ou 10 mois selon SMITH.

	AUTEURS	Année	Nbre de cas	% de Réponses
5FU	LI et SHU	1970		31,4
	FIELD	1970	20	55
	TALLEY	1970	62	14,5
	BRENNAN	1960	92	20
	JACOB	1971		
	ANSFIELD	1962	21	19
	MALKASSIAN et DECKER	1968	21	28
	DEPIERRE	1973	122	30
	L. et CARTER	1973	101	32
METHOTREXATE	SULLIVAN	1967	20	30
	VOGLER	1971		
	DEPIERRE	1973	4	50
HEXAMETHYLMELANINE	WILSON	1969	53	42
	LEGNA	1974		
	BLUM	1973	32	38
VINBLASTINE	Midwest Coop Chemotherapy Group	1963	9	1/9
	Chemotherapy Group + FREI		10	2/10
	L. et CARTER		20	15
ADRIAMYCINE	DE PALO	1973	43	35
	BARLOW	1973		
	O'BRIAN	1975		
	BLUM et CARTER	1973	48	38
VINCRIStINE	HOLLAND	1973	22	0
	SHAW	1964		
6-MERCAPTOPURINE	MOORE	1968	19	5
PLATINUM COMPOUNDS	GOTTLIEB	1975	20	25
	WITSHAW	1974		
HYDROXYUREA	TALLEY	1970	4	0
ACTINOMYCINE D	TALLEY	1970	6	0
MECHLORETHAMINE (II)	PARKER	1970	81	31% à 6 mois
MITOMYCINE C	CATTAN	1970	8	50
	LI et SHU	1970	4	25

Agents Non Alkylants (Stades III et IV)
(Tableau réalisé d'après TOBIAS, BAGLEY, BENEJEAN)

b) L'ADRIAMYCINE :

Elle possède un large spectre d'activité antinéoplasique.

☐ Un récent rapport de BLUM (120) révèle un maigre pourcentage de réponse (16 %), mais la plupart de ces patientes n'avaient pas répondu à d'autres formes de chimiothérapie.

☐ DE PALO et coll. (131) ont réparti au hasard 30 patientes antérieurement non traitées entre ADRIAMYCINE et MELPHALAN. Les résultats sont les suivants : 7 régressions tumorales sur 14 avec ADRIAMYCINE et 4 sur 16 avec MELPHALAN, Après l'insuccès du traitement, ils inversèrent la thérapeutique : 2 bonnes réponses sur 6 avec ADRIAMYCINE, 2 sur 12 avec MELPHALAN, Mais, la durée moyenne des rémissions a été plus longue pour MELPHALAN (6 mois et demi) contre 5 mois avec ADRIAMYCINE (DE PALO) (39).

☐ Résultats identiques pour DE VITA (132) : 3 mois pour l'ADRIAMYCINE et 6,5 mois pour le MELPHALAN.

☐ Pour SMITH, l'ADRIAMYCINE produit des réponses identiques à celles obtenues avec le MELPHALAN ou par combinaison HEXAMETHYLMELAMINE + CYCLOPHOSPHAMIDE, mais il souligne que l'ADRIAMYCINE produit une toxicité cardiaque cumulative qui limite donc l'administration de la dose totale de la drogue, et par conséquent, la durée pendant laquelle elle peut être donnée.

Les antimétabolites montrent une activité peu élevée. Mais cet effet n'est pas surprenant puisque les carcinomes ovariens pouvant être évalués lors des essais cliniques sont volumineux et ont une faible fraction de croissance.

c) 5-FU :

L'expérience avec 5-FU est considérable, le taux de réponse est faible, aux alentours de 20 %.

d) LE METHOTREXATE :

☐ La drogue la plus utilisée des antifoliques n'a été employée que sporadiquement dans les cancers de l'ovaire, mais récemment, son intérêt a été ravivé par son utilisation à haute dose, suivie de l'administration d'acide folinique qui peut résulter en un index thérapeutique plus élevé (FREI) (134).

☐ 5 patientes atteintes de carcinomes de l'ovaire ont été traitées de cette façon et on a observé 2 réponses partielles (VOGLER) (173) et (PITMAN) (156).

Bien que les antimétabolites soient de peu de valeur employés seuls, ils sont souvent utilisés en combinaison. Leur utilisation chez des patientes avec affection minime résiduelle n'a cependant pas encore été explorée.

e) LES VINCA ALCALOÏDES (VELBE, VM, ONCOVIN) :

Ils sont souvent inclus dans des combinaisons pour d'autres tumeurs à cause de leur absence de toxicité vis à vis de la moelle. Cependant, leur quasi absence d'activité en ce qui concerne le cancer ovarien (excepté pour le VM selon le Professeur SCHAEERER), milite contre leur utilisation en combinaison pour cette affection.

f) LES NIROSOUREES :

La BELUSTINE (CCNU) est utilisée par SASAKI (166) pour les stades avancés et obtient un taux de réponse favorable de 37 % (sur 19 patientes).

g) LE PLATINE :

Il a été récemment mis en évidence pour son activité dans le cancer ovarien.

☐ GOTTLIEB et DREWINKO (135) ont réuni 20 cas qu'ils ont traités avec cet agent, et pour lesquels ils ont obtenu 5 réponses partielles nettes.

☐ BRUCKNER (122) l'utilise en combinaison avec l'ADRIAMYCINE.

3) En combinaison :

☐ BAGLEY (1972) (54) note l'article de BRANDY qui rapporte 80 % de réponses positives sur 26 patientes qui n'avaient pas reçu antérieurement de chimiothérapie ou de radiothérapie. Il associait : ENDOXAN + VINBLASTINE + TREMINON.

☐ BRODOVSKY (1974) (121) utilise trois combinaisons :

. avec MELPHALAN + ENDOXAN, il obtient 5 bons résultats sur 27, soit 18 % ;

. en associant METHOTREXATE + 5-FU, il obtient 8 bonnes réponses sur 25, soit 32 % ;

. en associant ENDOXAN + METHOTREXATE + 5-FU, il obtient 19 % de réponses complètes et 41 % de réponses partielles en comparaison avec ALKERAN (17 et 26 % respectivement).

DROGUES	Nbre de cas	% de Réponses	Références
THIOTEPA + METHOTREXATE	96	63 (3 décès par toxicité)	GREENSPAN 1968
ALKYLANT + 5FU ou METHOTREXATE	61	47	LI et SHU 1970
ALKYLANT + ONCOVIN ou METHOTREXATE + ACTYNO MYCINE D	20	20	LI et SHU 1970
ALKYLANT + ONCOVIN + 5FU			
ALKYLANT + ONCOVIN + ACTYNO MYCINE D			
ALKYLANT + METHOTREXATE + ACTYNO MYCINE			
THIOTEPA + 5FU	52	20 (rémissions objectives incomplètes)	Melle SIMON 1971
ENDOXAN + Méthotrexate + VELBE	27	11 (régressions complètes 25 (Régressions partielles) 15 (Stabilisations)	SONKIN 1972
ACTYNO MYCINE D + 5FU + ENDOXAN	47	45	SMITH et coll. 1972
5FU + NSC 45 3888 + ONCOVIN + BCNU	3	2 rémissions partielles 1 amélioration	VAN EDEN 1972
ADRI BLASTINE + BLEOMYCINE	6	16	BARLOW 1973
ADRI BLASTINE + ENDOXAN	9	100 de réponses partielles à 3 mois	MUGGIA 1974
ADRI BLASTINE + ENDOXAN	18	50	PARKER 1975
METHOTREXATE + 5FU	25	32	BRODOWSKY 1977
ENDOXAN + METHOTREXATE + 5FU (« CMF »)	110	47 de réponses partielles 19 de réponses complètes	
ALKERAN + ENDOXAN	27	18	
ADRI BLASTINE + CIS-PLATINUM	18	66	BRUKNER 1977
ADRI BLASTINE + CIS-PLATINUM + ENDOXAN	11	63	
ADRI BLASTINE + ALKERAN	14	28,5	DE PALO 1977

Résultats des Associations

□ BARLOW (1973) (117) associe ADRIAMYCINE + BLEOMYCINE, et n'obtient qu'une réponse partielle sur 6, soit 16 %.

□ TOBIAS (8) note ensuite que plusieurs essais de combinaison récents, associant ADRIAMYCINE et CYCLOPHOSPHAMIDES sont très encourageants.

□ PARKER (1975) (155) a traité 25 cancers de l'ovaire toutes les 3 semaines avec ADRIAMYCINE (40 mg/m²) et CYCLOPHOSPHAMIDES (500 mg/m²). Parmi 18 patientes évaluables, 9 répondirent avec 5 rémissions cliniques et 4 rémissions partielles ; 8 patientes avaient été traitées antérieurement par radiothérapie ou chimiothérapie ou par l'association des deux. Dans le groupe non traité antérieurement, 4 sur 10 patientes ont eu des réponses complètes et 4 des réponses partielles. Des résultats semblables ont été notés indépendamment (SALMON SE, LLOYD RE).

□ MUGGIA (152) : 9 réponses partielles sur 9 cas :

« Puisque l'ADRIAMYCINE et la CYCLOPHOSPHAMIDE ont une action synergique appliquée sur des tumeurs expérimentales (CORBETT) (1975) et (TOBIAS) (1975), et sont actives en combinaison, nous avons traité des cancers de l'ovaire avancé (Stade III et IV) par de hautes doses en association avec de la moelle autologue pour éviter la myélodépression. Les résultats initiaux ont été encourageants puisqu'il y eu 10 réponses sur 13 patientes, soit 76 %. La durée de la granulocytopenie pouvant être réduite par transfusion de moelle autologue après la chimiothérapie intensive ».

□ RUTLEDGE (1976) reprenant ses travaux sur l'association ACTIFUCY (9 % de réponses complètes et 30 % de réponses partielles sur 47 femmes) note que 6 patientes eurent une toxicité importante certainement due à l'association médicamenteuse, soit 12 % dont 3 entraînent le décès (soit 6 %). Les atteintes se faisaient sur les systèmes hématopoïétique et gastro-intestinal. Mais il pense aussi que certaines de ces réactions étaient indubitablement dues au fait que ces patientes avaient eu des doses antérieures de MELPHALAN. Et enfin, plusieurs d'entre elles étaient sérieusement handicapées par le stade avancé de leur cancer.

Mais il conclut formellement que, bien que le risque de toxicité soit grand en employant une association médicamenteuse, les chances de succès (35 %) justifient pleinement leur emploi lorsque l'état de l'affection est devenu grave.

□ BRUCKNER (122) utilise le PLATINE en combinaison avec l'ADRIAMYCINE et trouve 12 réponses « objectives » sur 18 patientes traitées. Une seule patiente voit son affection progresser pendant les 6 premiers mois de traitement. 87 % des patientes ont eu une survie supérieure à 12 mois, contre 54 % au groupe de contrôle. Pour 11 patientes ayant subi une chimiothérapie antérieure, il ajoute au protocole précédent de l'ENDOXAN (300 mg/m² toutes les 3 semaines) et il obtient 7 réponses.

□ SCHAERER estime que l'association VM + 5-FU lui apporte des résultats de qualité (VM : 50 mg/kg/jour pendant 2 jours ; 5-FU : 750 mg/kg/j pendant 3 jours).

Conclusion ;

L'association de plusieurs substances a pour but de rechercher une meilleure action par sommation des actions antitumorales de chacune des substances, sans sommation de toxicité. Les résultats que nous avons énoncés plus haut sont relativement moins bons à l'exception d'un seul, que lors de l'usage d'une monochimiothérapie. Il semble donc logique de conclure dans le sens de RUTLEDGE, à savoir, de n'utiliser la polychimiothérapie qu'après échec d'une monochimiothérapie bien conduite ; à moins que les nouvelles combinaisons (ADRIAMYCINE + ENDOXAN ; HEXA-CMF ; ADRIAMYCINE + CIS-PLATINUM) ne soient beaucoup plus rentables.

XI - LES INDICATIONS -

- PLACE DE LA CHIMIOThERAPIE DANS LE PROTOCOLE THERAPEUTIQUE -

Les indications sont difficiles à codifier. Malgré tout, il nous semble indispensable d'introduire ce chapitre...

1) Indications pré-opératoires :

- **Les Stades I et II** : les données sont insuffisantes pour évaluer l'intérêt d'une chimiothérapie systématique avant exérèse.

SALAT (165) note un point intéressant : cette chimiothérapie préopératoire ne se conçoit que chez des malades qui ne pourraient supporter le choc opératoire. Dès que l'état s'améliore, les malades sont confiées au chirurgien bien entendu.

- **Les Stades III et IV** : Par contre, ici, les résultats sont plus probants, comme nous allons le voir.

□ SMITH et RUTLEDGE (1970) (169) traitant de 86 cas sur 494 tumeurs de l'ovaire à un stade avancé par MELPHALAN pendant 2 mois, ont obtenu 50 % de régression de volume tumoral 50 % du volume de l'ascite. Un «second-look» fut pratiqué sur les malades qui eurent un bon résultat clinique, ce qui amena les constatations suivantes : 27 malades n'avaient plus de tumeur, même microscopique (biopsies multiples), et 22 de ces malades étaient en vie 1 à 8 ans après la chirurgie qui, grâce à la chimiothérapie première avait été complète.

□ WALLACH (1968) (122), sur 169 cas traités par THIOTEPA, il a eu 8 «second-look» (Stades III et IV). Deux fois, la tumeur avait entièrement disparu et les auteurs firent une hystérectomie totale. deux autres fois, les lésions n'avaient pas complètement disparu, mais furent extirpables. Et dans les 4 autres cas, la tumeur restait inextirpable, et ces malades moururent dans l'année.

□ TEPPER (1971) : présente 17 cas de cancer avancé (contrôlés par biopsies), et les traite ensuite par THIOTEPA. Au cours du «second-look», l'exérèse totale fut possible 14 fois, dont 3 vivent sans récurrence 4 ans plus tard. Toutes les pièces opératoires montrent à l'examen microscopique la présence de cellules malignes.

□ RUTLEDGE (1976) apporte le résultat de la chimiothérapie chez 103 patientes à stade évolué. Toutes, sauf 27 (biopsies) ont été antérieurement traitées (57 exérèses partielles, 19 chirurgie + radiothérapie)

Nous ne relèverons ici que les 27 cas ayant subi une biopsie. Après chimiothérapie par MELPHALAN, RUTLEDGE donne les résultats suivants :

- . pas d'affection évidente : 3 cas, soit 11 % ;
- . réponses partielles : petite lésion, 1 cas, soit 3 % ; grosse lésion, 16 cas, soit 60 % ;
- . inchangés ou progressifs : 7 cas, soit 25 %.

□ POUILHES (1975) (72) rapporte lui aussi deux travaux :

. le premier, celui de PANKOW (154) qui a comparé deux groupes de malades aux stades II et IV 98 fois, l'acte chirurgical a été premier et 52 fois il y eut une chimiothérapie par THIOTEPA en préopératoire.

Les résultats : en fonction des exérèses chirurgicales, il montre que celles-ci ont pu être totales dans 75 % des cas après chimiothérapie, et dans seulement 44 % des cas sans chimiothérapie. Malheureusement, il n'y a pas de précision quant aux moyens de diagnostic du stade évolutif et du pronostic.

. le deuxième, celui de MALKASSIAN (148) montre qu'après laparo-biopsie, ces patientes ont pu subir une exérèse pratiquement complète après 3, 6 ou 12 mois de chimiothérapie.

Ces travaux récents montrent bien l'évidence de l'action de la chimiothérapie sur les cancers de l'ovaire ; celle-ci peut donc être utilisée en préopératoire pour réduire les masses tumorales. Mais, en sachant très bien que l'affection maligne ne disparaît pas puisqu'elle est retrouvée à l'histologie ou à la laparotomie dans 63 % des cas (RUTLEDGE).

On ne doit donc pas hésiter devant l'utilisation de la chimiothérapie puisque les cas de carcinomes inchangés ou progressifs ne représentent que 25 % des résultats (RUTLEDGE).

2) Indications per-opératoires :

Nous reprendrons ici les propos de POUILHES (1975) (72) :

« Il ne semble pas que l'on puisse apporter de réponses définitives à cette question, mais ce traitement n'ayant pas fait la preuve d'une toxicité particulière, il peut lutter contre l'essaimage per-opératoire, surtout dans les interventions chirurgicales élargies, et dans les cas de rupture accidentelle de la tumeur ».

De toutes façons, les produits les plus utilisés semblent toujours être le DEGRANOL ou le THIOTEPA par voie locale (voir § IV « LES VOIES D'ADMINISTRATION »), et le METHOTREXATE par voie générale par exemple dans ce protocole : « On passe 200 mg (SALAT) ou 50 à 100 mg [SERMENT] de METHOTREXATE en perfusion pour tuer les cellules qui pourraient éventuellement migrer au cours de l'acte chirurgical et dans les heures qui suivent. On neutralise 24 heures plus tard l'excédent circulant de METHOTREXATE par de l'Acide Folinique. »

Si l'on en croit les travaux déjà anciens de STUART et ROBERT (1968) (163), il serait souhaitable de pratiquer un tel traitement per-opératoire. En effet, il note que les patientes chez qui on observait une circulation importante de cellules cancéreuses pendant l'opération avaient une survie moins importante. Seulement 8 % des 23 patientes considérées ayant une plume cellulaire maligne dans le sang pendant l'intervention étaient vivantes 5 à 10 ans après celle-ci ; alors que 16 % l'étaient si les échantillons de sang étaient négatifs pendant et après l'opération.

En fait, il n'existe aucun argument dans la littérature en faveur d'une chimiothérapie per-opératoire. Les arguments scientifiques en faveur d'un tel traitement sont inexistantes, et, en réalité, cette technique doit être déconseillée.

3) Indications post-opératoires :

a) Après chirurgie complète :

La question est de savoir s'il faut faire une chimiothérapie préventive systématique des récidives.

LANSAC relate deux études :

☐ Celle de PARKER (1970) : 19 patientes de Stade Ia sont traitées par chimiothérapie, il obtient 64 % de survie à 5 ans ;

22 malades sont radiothérapées, il obtient 65 % de survie à 5 ans.

☐ Celle de JULIAN (de 1960 à 1966) : 74 cas (stades I et IIa) sont traités par CHLORAMBUCIL. Pour ces malades suivies 3 ans et demi au moins et 8 ans au plus, l'étude montre 1 seule récidive pour les Stades I et 2 récidives pour les autres Stades à 2 ans.

Et LANSAC conclut avec HRESCHYSHYN que ces idées sont séduisantes sur le plan théorique, mais craint qu'elles ne soient vouées à l'échec. Mais il ne conclut pas formellement à cause de séries trop courtes.

Depuis, les séries n'ont rien montré de bien exceptionnel, mais beaucoup ont pris l'habitude d'étendre les indications de la chimiothérapie, et nous prendrons deux exemples :

☐ Au Congrès de Dijon (1975), POUILHES, dans le traitement des tumeurs du revêtement ovarien écrit :

« Aux Stades Ia et Ib, nombreux sont ceux qui prescrivent une chimiothérapie de complément. Mais dans ce Stade, où le pronostic est bon, il ne faut pas compromettre l'avenir de la malade ou de rendre celui-ci inconfortable par une chimiothérapie trop agressive (CHLORAMBUCIL et ENDOXAN étant les plus souvent employés car étant les plus maniabiles). Au Stade Ic, chimiothérapie utilisant en général 2 ou 3 produits en cure discontinue ; Au Stade II, la chimiothérapie post-opératoire est fondamentale ».

☐ Pour le Groupe Ovaire, l'emploi de la chimiothérapie doit se faire dès qu'il existe des végétations sur l'ovaire (Stade I exokystique), et souligne qu'il serait peut-être utile d'y recourir dans les Stades I endokystiques, car dès ce stade, il ne serait pas exceptionnel de retrouver des cellules tumorales dans le liquide péritonéal du cul-de-sac de Douglas.

Rappelons ici le risque de leucémie encourue lorsqu'une chimiothérapie est pratiquée (voir § IX « TOXICITE ») qui doit faire peser longuement l'indication.

La chimiothérapie systématique post-opératoire (seule ou associée à la radiothérapie) n'a pas, à notre connaissance, fait l'objet de publications convaincantes concernant des séries comparables, « randomisées ». En revanche (cf. YOUNG), de très nombreux protocoles sont en cours d'étude sur ce sujet.

b) Après chirurgie incomplète :

Les études faites ne permettent pas de conclure en la valeur intrinsèque de la chimiothérapie, car il faut se demander, à ce stade, laquelle des deux thérapeutiques complémentaires (chimiothérapie - radiothérapie) est la plus satisfaisante.

Ici encore, la liste des travaux montrera la complexité de la conclusion à dégager :

□ LEBHERTZ (1975) : La chimiothérapie est pratiquée dans 54 cas ; il y a 70 % de rémissions supérieures à 9 mois ; 26 cas sont radiothérapés et il n'y a parmi eux que 41 % de rémissions supérieures à 9 mois.

□ PARKER (1970) : la chimiothérapie (en cas de lésions diffuses) donne 44 % de réponses objectives, mais le pourcentage de survie n'est pas amélioré.

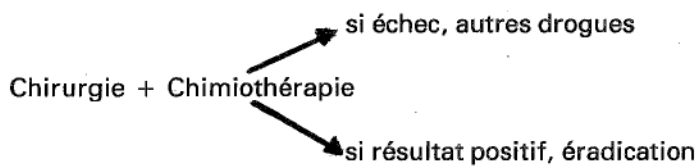
□ MUNNEL (1968) : préfère la radiothérapie par « moving-strip field », mais il avoue que la chimiothérapie dans sa série a été donnée aux malades à des stades préterminaux qui ne pouvaient donc pas supporter la radiothérapie.

□ RUTLEDGE (1976), toujours dans son étude de « second-look », montre le résultat de la chimiothérapie après ablation partielle dans 57 cas :

- . 15 cas sans affection décelable, soit 26 % ;
- . dans les réponses partielles : 8 petites lésions, soit 14 % ; 16 grosses lésions, soit 28 % ;
- . 18 carcinomes inchangés ou en progression, soit 31 %.

Il y a donc au total, 70 % de réponses « positives ». Ce résultat ne devrait plus faire douter de l'efficacité de la chimiothérapie, et son emploi devrait donc être plus systématique.

L'efficacité démontrée de la chimiothérapie incite à adopter, dans les stades où la chirurgie est incomplète et les lésions résiduelles non éradicables :



c) Traitement des récidives :

L'indication de la chimiothérapie est ici, semble-t-il, mieux codifiée, du fait même de l'utilisation des thérapeutiques lors du diagnostic initial.

Cette indication peut se poser dans plusieurs circonstances (LANSAC) :

. après chirurgie isolée : c'est certainement une bonne indication, et en cas de bons résultats, on peut être conduit à un « second-look » ;

. après chirurgie + chimiothérapie : la récidive peut être un échec à la chimiothérapie (bien que RUTLEDGE s'en défende). Selon les auteurs, on reviendra à une monochimiothérapie, à une polychimiothérapie ou à une radiothérapie ;

. après chirurgie + radiothérapie : la chimiothérapie est bien sûr une indication, tout en sachant cependant que les lésions provoquées par la radiothérapie ne facilitent vraisemblablement pas son action.

De toutes façons, les principales difficultés, comme toujours, sont liées :

- . à la tolérance du sujet ;
- . à la chimio-résistance (soit d'emblée, soit secondaire) ;
- . au choix des drogues.

Conclusion :

L'indication majeure est en **post-opératoire**, en cas d'exérèse incomplète, dans les stades IV, les récidives locales, dans les métastases, à distance du traitement primitif.

XII - LAPAROTOMIE ABDOMINALE DE «SECOND-LOOK» ET CHIMIOThERAPIE -

Il nous semble intéressant de dégager quelques grandes notions à propos du «second-look», et nous appuierons ce raisonnement sur les travaux de RUTLEDGE en 1976, ce dernier faisant une grande place à ce sujet dans ses articles.

En introduction, il note que seulement 12 % des patientes (103 sur 800) étaient redevables d'une réexploration. Pour les autres, soit la tumeur n'avait pas régressé, soit la régression était de courte durée.

Il note ensuite deux cas d'exclusion :

- soit la tumeur a une progression rapide et alors on ne peut rien attendre du «second-look» ;
- soit les patientes ont été traitées antérieurement par radiothérapie à haute dose : la laparotomie est alors plus difficile et les complications post-opératoires plus nombreuses.

1) Pourquoi une réexploration ?

Lorsque les masses tumorales ne sont plus palpables, ou si la palpation montre qu'elles ont changé, la laparotomie fournit alors une information valable sur l'efficacité du traitement, et permet de mieux poursuivre le traitement. En effet, le fait de sous-estimer un cancer restant peut conduire à arrêter un traitement efficace, ou au contraire à en changer pour en adopter un plus agressif (polychimiothérapie), alors qu'il ne subsiste plus de carcinome ou seulement une petite tumeur (car l'examen clinique est beaucoup moins sûr pour les patientes ayant subi une chirurgie antérieure : adhérences...).

Il introduit ensuite une notion importante : **à partir de quand faut-il réexplorer ?**

Son étude est bien entendu axé sur le MELPHALAN, et il pense que beaucoup de malades **répondent favorablement pendant 12 à 18 mois**. Il note qu'il est inutile de réexplorer systématiquement toute masse qui régresse rapidement, et préfère poser l'indication de «second-look» après un minimum de «séries» de chimiothérapie, soit, en moyenne 10. Ce qui élimine les patientes qui ont une bonne réponse, rapide mais passagère, à la drogue. De telles patientes peuvent avoir une courte survie et ne bénéficieraient en rien d'un «second-look».

2) Les Indications du «Second-look» :

- ☐ La patiente a eu une quantité suffisante de drogue.
- ☐ La tumeur est plus localisée, avec possibilité de résection pour la première fois.
- ☐ L'effet bénéfique de la drogue est terminé, et il est temps d'en changer.
- ☐ La masse tumorale est adaptée à un traitement radiothérapique.
- ☐ La masse suspectée et présumée cancéreuse dans un premier temps ne semble plus l'être après chimiothérapie : le «second-look» apportera la réponse.

3) Résultats et Découvertes de la laparotomie :

Etude réalisée à partir de 103 cas. (Rutledge)

- chez 23 patientes (22 %) avec métastase abdominale, le carcinome avait complètement disparu après chimiothérapie ;
- dans 11 cas (10 %), le carcinome situé à la surface péritonéale n'était pas cliniquement apparent ; seules les biopsies ont permis le diagnostic ;
- pour 35 patientes (34 %), le carcinome était macroscopique ;
- pour 34 autres malades (33 %), la chimiothérapie n'avait pas marché.

RUTLEDGE conclut que le «second-look» n'est nécessaire que pour peu de patientes traitées par chimiothérapie (12 % seulement). Chez les autres, soit les tumeurs n'avaient pas régressé, soit la régression était de courte durée, soit la maladie était évidente.

Conclusion :

L'efficacité de la chimiothérapie, comme celle de l'Irradiation, est meilleure lorsque la population cancéreuse est plus réduite.

Les résultats du «second-look» comparés à ceux de la première intervention permettent de mieux utiliser ultérieurement la chimiothérapie.

XIII - AMELIORATION DE LA SURVIE ET CHIMIOOTHERAPIE -

Les avis sont ici très partagés.

Rappelons tout d'abord que la médiane de survie des cancers de l'ovaire traités par des thérapeutiques conventionnelles est d'environ 2 ans.

A 3 ans, la survie n'est plus que de 30 à 40 %.

A 5 ans, elle est inférieure à 30 %.

A 10 ans, elle est comprise entre 5 et 25 % (moins de 15 % dans la plupart des grandes statistiques).

RUTLEDGE (6), dans ses travaux récents pense que le pourcentage de survie est bien supérieur avec l'utilisation de la chimiothérapie : les tumeurs qui répondent ont un taux de survie supérieur à 24 mois de 32 %, et de 22 % à 5 ans.

Il conclut que ceci montre bien que la chimiothérapie n'est plus seulement un traitement palliatif, mais prolonge bien la survie.

Cependant, que faire des tumeurs qui ne répondent pas ?

XIV - CONCLUSION -

La Chimiothérapie n'est plus tout à fait une arme seulement **palliative** dans les cancers de l'ovaire.

Elle obtient des résultats de qualité (rémissions complètes), pour une durée qui peut dépasser un an (tumeurs qui ne répondent pas à la chimiothérapie comprises), et ceci au prix d'une **toxicité modérée**.

Ces résultats encouragent les essais de Chimiothérapie associée à la Chirurgie et/ou à la Radiothérapie dans les stades accessibles à ces méthodes (bien qu'il semble que la Radiothérapie ne favorise pas son action).

Nous proposons, ci-après, un PROTOCOLE CHIMIOOTHERAPEUTIQUE (voir page suivante).

XV -

PROPOSITION DE PROTOCOLE CHIMIOTHERAPEUTIQUE

INDICATIONS

- Chimiothérapie adjuvante
- Stade III non irradiable
- Stade IV
- Récidives, Métastases

ALKERAN

0,2 mg/kg/j × 5j
× 2 cures

OU POLYCHIMIOTHERAPIE D'EMBLEE

REGRESSION

E C H E C

Continuer jusqu'à Résistance

idem

idem

Autres ALKYLANTS
ONCOVIN-ENDOXAN (succession)
ACTY-FU-CY
VM + 5FU
METHOTREXATE + ENDOXAN + VELBE
HEXAMETHYLMELAMINE

E C H E C

Polychimiothérapie LOURDE

HEXA-CMF
ADM + ENDOXAN
ADM + ONCOVIN + ENDOXAN + ALKERAN

E C H E C

DROGUES à l'essai

ADM CIS-PLATINUM

	AUTEURS	Nbre de Femmes traitées	Nbre de réponses	%
17 α -OH-19-norprogestérone-17n-caproate	JOLLES 1962	16	4	25 %
17 α -OH-6 α -progestérone-acétate	KAUFMAN 1966	11	1	9 %
17 α -OH progestérone-17n-caproate	WARD 1972	23	15	65 %
6-déhydro-6-17 α -diMe-progestérone	MALKASSIAN 1973	9	2	22 %
6-déhydro-6Me-17 α -acétoxy-progestérone	WEETH 1974	1	1	100 %
19-norstéroïdes (Noréthindrone)	SONKIN 1969	12	6	50 %

Traitement par la progestérone dans les cancers ovariens avancés
(D'après TOBIAS ; complété)

L'HORMONOTHERAPIE

L'hormonodépendance des cancers de l'ovaire a déjà été évoquée à la suite des travaux de carcinogénèse expérimentale (FURTH, BISKIND, voir Thèse LANSAC).

Des constatations cliniques sont en faveur de cette hormodépendance des adénocarcinomes de l'ovaire : puberté tardive, ménopause précoce, fécondité nulle, terrain hypo-hormonal avec cycle long et oligo-ménorrhée. KAISER (183) préconise les hormones progestatives, non seulement comme thérapeutique, mais aussi comme prophylaxie des tumeurs génitales (grâce à leur action antimitotique, inhibitrice de la prolifération).

Les œstrogènes et les androgènes ont été abandonnés par tous les auteurs à cause de leurs inconvénients.

Seuls sont utilisés les **progestatifs**, mais leur mécanisme d'action n'est pas encore élucidé. Les effets décrits vont du mieux-être psychologique et physique (nette amélioration de l'état général pour la plupart des auteurs), jusqu'à la diminution objective de la masse tumorale.

Actuellement, l'hormonothérapie n'occupe pas une place importante dans l'arsenal thérapeutique. Elle est peu employée seule ; les séries publiées sont très courtes, voilà les deux facteurs qui ne permettent pas valablement de la juger.

Nous reproduisons ici le Tableau de TOBIAS amélioré par la publication de SONKIN et coll. (185). Le nombre de réponses navigue de 9 à 65 %. (ci-contre)

Les produits utilisés le sont toujours à fortes doses, à titre d'exemple, nous citerons :

- . la 170H progestérone : 1 g/24h
- . la Noréthindrone : 100 mg/24h
- . Acétate de Médroxy-progestérone : 1 à 7 g/semaine.

Ce procédé thérapeutique est à classer actuellement dans les traitements palliatifs, comme du reste, les corticoïdes.

IMMUNOTHÉRAPIE

L'IMMUNOTHERAPIE

L'existence de processus immunitaire dans les cancers de l'ovaire a été démontrée il y a déjà plusieurs années, d'abord expérimentalement, puis cliniquement (ZILBER 1958 - DAVIDSON 1965).

Actuellement seule, l'**immunothérapie active non spécifique**, par le BCG, est employée (environ toutes les semaines), soit par scarification de 2 à 3 mètres, soit par dermo-ject comme à Marseille dans le service du Professeur SERMENT.

Son emploi dans les tumeurs de l'ovaire est encore trop récent pour juger objectivement de son efficacité.

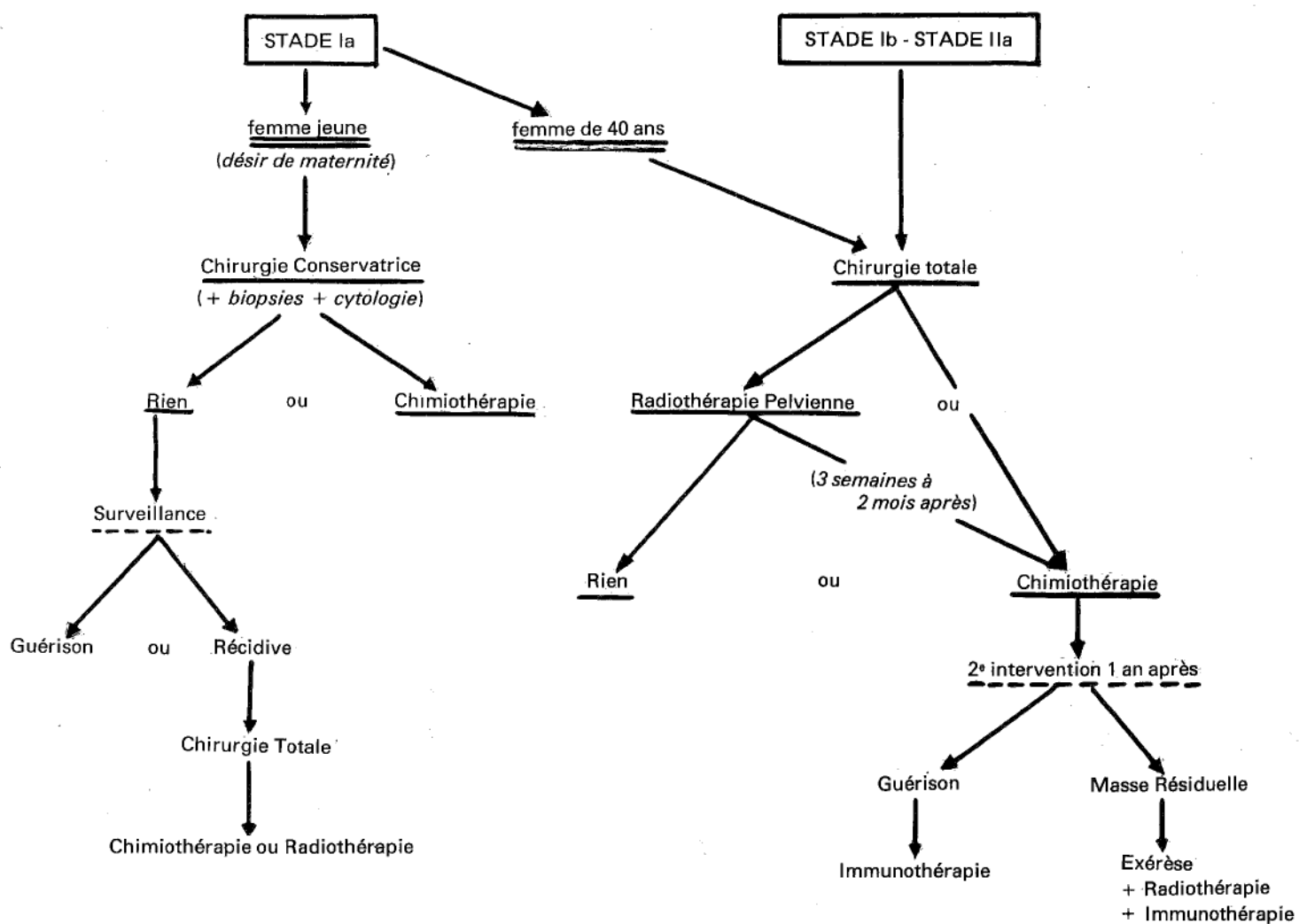
Sa place se situe après ou pendant la chimiothérapie ou la radiothérapie. On espère ainsi éradiquer les cellules néoplasiques disséminées, résiduelles qui ne peuvent être atteintes par les autres traitements.

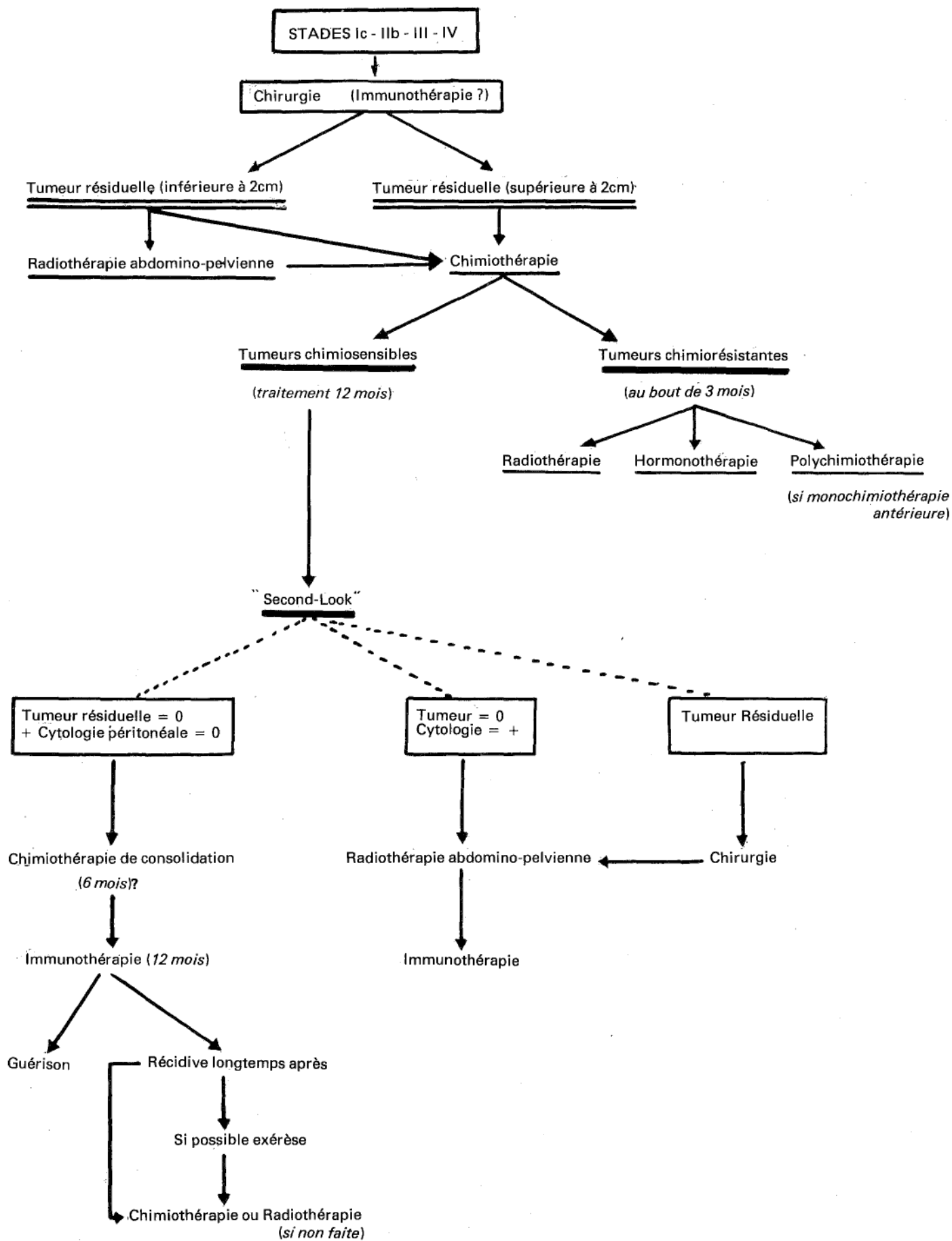
L'**immunothérapie active spécifique** par la réinjection de cellules tumorales irradiées ou congelées a fait l'objet d'une étude chez 10 malades porteuses d'un cancer ovarien avancé ou récidivant, après induction par chimiothérapie conventionnelle d'un état stable de la maladie (HUDSON 1976) (194).

Ces malades ont été inoculées avec des cellules tumorales irradiées allogéniques et du BCG une fois par mois. La durée de « rémission », la survie médiane et la survie actuarielle de 24 mois sont apparemment meilleures pour ces malades comparaison faite avec un groupe contrôle traité uniquement par chimiothérapie.

L'**immunothérapie passive** consistant en l'administration d'immunoglobuline cytotoxique fait également partie des idées de recherche. Un article récent de ORDER-DANAHUE-KNAPP 1973 (197), montre que l'étude d'une population de lapins permet de juger le sérum anti-tumeur comme plus efficace que le sérum normal : 50 % de survie pour le premier contre 30 % pour le second.

PROCOLE





PROTOCOLE

○ STADE Ia :

La chirurgie constitue le temps essentiel du traitement : l'Hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale doit être préférée.

Mais cette exérèse peut être discutée **en fonction de l'âge** : chez l'enfant ou chez une femme jeune désireuse de maternité, on peut se contenter d'une ovariectomie simple ou d'une annexectomie, d'autant que les études comparatives à ce stade entre chirurgie conservatrice et hystérectomie totale montrent des résultats équivalents (MUNNEL 1968, KOTTMEIER 1968, DARGENT 1973).

La suite du traitement varie ensuite beaucoup : Certains auteurs ne font plus rien et surveillent (GREENWALD), d'autres optent pour une Chimiothérapie de complément pendant un an, peu agressive (LANSAC).

La Radiothérapie semble devoir **être récusée** à ce stade : la cobaltothérapie entraînant une castration (SERMENT, AMIEL), bien que DARGENT, PARKER constatent de meilleurs résultats avec l'association Chirurgie + Radiothérapie qu'avec la Chirurgie seule (respectivement 47,8 % contre 37,8 % pour DARGENT et 66 % contre 40 % pour PARKER). Mais après ce traitement complémentaire, tout acte chirurgical devient dangereux, voire impossible ; **elle clôture donc le traitement**, ce qui paraît bien ennuyeux à ce stade.

Remarquons enfin, qu'en cas de rupture per-opératoire, ou lorsqu'il existe des papilles extra-kystiques, la plupart des auteurs (RUTLEDGE, POUILHES, SERMENT, DE PALO, GREENWALD...) conseillent un traitement complémentaire (Radiothérapie ou Chimiothérapie).

STADE Ib :

Dès ce stade, l'hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale ne peut plus être discutée. Pour les traitements complémentaires, les attitudes sont identiques à celles notées pour le stade Ia.

STADE Ic :

La chirurgie reste le geste thérapeutique de base. La présence de cellules malignes dans le liquide péritonéal impose un traitement complémentaire :

- . soit chimiothérapie (SERMENT, DE PALO, MATHE, LANSAC)
- . soit radiothérapie (GREENWALD)
 - .. « Moving-strip technique » + surdosage pelvien
 - .. Isotopes intra-péritonéaux (HILARIS et CLARK : 75 % de bons résultats)

STADE IIa :

L'acte chirurgical est le même que celui du Stade Ib ; un **traitement complémentaire**, radiothérapique ou chimiothérapique **sera toujours entrepris**.

Pour les Stades Ib et IIa, le protocole proposé tient compte des essais de « randomisation » de l'E.O.R.T.C.

STADE IIb :

L'exérèse doit être aussi complète que possible envers l'envahissement pelvien. Mais, dès ce stade, parfois la réduction volumétrique est seule possible.

Le traitement post-opératoire dépend du volume résiduel. Si ce volume est inférieur à 2cm, on peut logiquement appliquer une radiothérapie (E.O.R.T.C., GREENWALD, RUTLEDGE...). Mais d'autres auteurs préfèrent, **quelque soit le volume résiduel, une chimiothérapie** (SERMENT, DE PALO, POUILHES)

STADE III :

Toute chirurgie complète est impossible. Il faut se contenter d'une Chirurgie de réduction ou parfois même d'une simple biopsie.

La Chimiothérapie rallie la majorité des auteurs (RUTLEDGE, POUILHES, GREENWALD, DE PALO...), bien que DELCLOS et MUNNEL poursuivent une Radiothérapie abdomino-pelvienne.

STADE IV :

Il s'agit de tumeurs métastasées. **La laparotomie est toujours indiquée, et des réductions volumétriques sont possibles.** A ce stade, personne ne conteste la **chimiothérapie**, parfois associée à une Immunothérapie.

Lorsque l'état général est trop altéré, seule l'Hormonothérapie peut être employée.

Remarques :

1. L'immunothérapie semble trouver une indication dès que la maladie devient **plus générale** (Stades Ic, IIb, II et IV).

2. Pour les Stades Ic, IIb, III et IV, notre protocole prévoit également l'essai de « randomisation » de l'E.O.R.T.C.

CONCLUSION

CONCLUSION

Le cancer de l'ovaire occupe le **cinquième rang** de fréquence parmi les cancers de la femme, et le **quatrième** pour la mortalité. Son incidence maximale se situe entre **50 et 70 ans**.

Son **pronostic est effroyable** ; quatre chiffres l'expliquent aisément :

- . **35 %** seulement des diagnostics sont faits aux Stades I à IIa (formes localisées) ayant un taux de survie à 5 ans de **52 %**

- . alors que **65 % des diagnostics** sont faits pour des formes plus diffuses (Stades IIb à IV), ayant un taux de survie à 5 ans de seulement **15,4 %**.

L'affection débutante est généralement **asymptomatique**. Les premiers signes cliniques sont souvent **insidieux et peu spécifiques** (troubles digestifs notamment...) ; l'examen gynécologique s'en trouve **retardé**.

De plus, malgré les nombreux efforts réalisés ces dernières années à propos du dépistage, **aucun moyen pratique** ne permet actuellement un diagnostic plus précoce.

Tout tient en fait à quelques **signes de présomption** non pathognomoniques, qui doivent précipiter la patiente entre les mains d'un **gynécologue averti**.

En cas de tumeur de l'ovaire suspectée, on aura recours aux examens complémentaires dans deux buts :

- . soit pour **confirmer la nature ovarienne** d'une masse pelvienne, ou en cas de tumeur de petit volume, pour **confirmer sa nature néoplasique** ;

- . soit comme **bilan d'extension**.

Mais le temps essentiel reste la **LAPAROTOMIE EXPLORATRICE** qui renseignera sur **l'étendue de la tumeur** (classification F.I.G.O.) et sur **son type histologique** (classification de l'O.M.S.).

Ceci réalisé, tout est à faire : la **CHIRURGIE** reste le geste primordial ; en réséquant le maximum de tumeur, elle permettra une meilleure action des deux autres thérapeutiques complémentaires :

- ☐ LA **RADIOTHERAPIE**, méthode tumoricide éprouvée, bien codifiée, avec notamment la technique du «**moving-strip field**», mais parfois difficile à réaliser jusqu'au bout (mauvais état général, effets secondaires...) ; de toute façon, utile et raisonnable uniquement dans les cas où la **tumeur résiduelle est inférieure à 2 cm**.

- ☐ et LA **CHIMIOOTHERAPIE**, qui représente en fait le seul véritable espoir de ces tumeurs :

Monochimiothérapie ou Polychimiothérapie ? Ceci reste une question difficile à trancher.

Quant à l'**IMMUNOTHERAPIE** et à l'**HORMONOTHERAPIE**, elles n'occupent pas encore une place importante dans l'arsenal thérapeutique.

Actuellement, l'absence d'études «**randomisées**» **ne permet pas de conclure** au meilleur protocole possible.

Dès que la thérapeutique est mise en route, tout ne fait que commencer. Une **surveillance stricte s'impose**. Celle-ci devra être **clinique, biologique** (pour apprécier la tolérance de la patiente), **immunologique** (pour dépister une éventuelle résurgence infraclinique), **cytologique** (ponction du Douglas...).

Le «**second-look**» sera ensuite proposé au moment jugé le plus opportun (en principe un an plus tard). Lui seul permettra de vérifier la cavité abdominale dans son ensemble.

Nous espérons que ce travail atteindra le triple but que nous nous sommes proposés, à savoir :

☐ Permettre la synthèse des dernières connaissances acquises tant au point de vue clinique que paraclinique et surtout thérapeutique ;

☐ Proposer une observation type et un protocole ;

☐ et enfin, Contribuer à diffuser l'idée de la nécessité de l'existence des groupes d'études (E.O.R.T.C., Groupe Ovaire, G.H.A.S.T.).

VU : Le Président de la Thèse,

Professeur Y. BOUCHET

VU et PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 2 Novembre 1977

LE DOYEN

M. GEINDRE

BIBLIOGRAPHIE

OUVRAGE GENERAUX

1. **GELLE(P) GODEFROY-VENDEVILLE (Y) SWINGEDAUF (J) VERHAEGHE (M)**
« Les cancers primitifs de l'ovaire »
Rapport au XX^e Congrès de la Fédération des Sociétés de Gynécologie et d'Obstétrique de langue française, Lille 1963.
Bull. Féd. Soc. Gynec. Obstet. Franç. 1963 vol. 15 pp. 95-169 et 293-365.
2. **GREENWALD (E.F)**
« Ovarian Tumors »
Clinical Obstet. Gynec. 1975, **18**, 4, 61-86
3. **LANSAC (J)**
« Etude des éléments du pronostic des tumeurs malignes primitives de l'ovaire (à propos d'une série de 349 cas suivis 4 ans au moins au Centre Léon Bérard de LYON) ».
Thèse Lyon 1971, n° 283.
4. **« OVARIAN CANCER »**
Monographie UICC N° 11.
Springer Verlag Edit. BERLIN, 1968.
5. **DUTRANOY (G)**
« Contribution à l'étude clinique, pronostique et thérapeutique des tumeurs malignes de l'ovaire chez l'adulte ».
Thèse Paris 6^e, 1973, Fac. Pitié-Salpêtrière.
6. **RUTLEDGE (F)**
« Traitement d'un cancer épithélial de l'ovaire ».
GYNECOLOGIC ONCOLOGY.
A. WILLEY Biomedical publication, 1976.
7. **SERMENT (H), LAFFARGUE (P), LAFFARGUE (F).**
« Tumeurs non endocrines de l'ovaire »
Encycl. méd, chir, Paris.
Gynécologie, **6** 1977, 680 B-10 et B-20.
8. **TOBIAS (J.S) GRIFFITHS (C.T)**
« Management of ovarian carcinoma, current concepts and future prospects ».
New England Journal of Medicine, 1976 **294**, Pp. 818-823 et 877-882.
9. **TUMEURS DE L'OVAIRE.**
Société Française de Gynécologie.
XXVII^e Assises Françaises de Gynécologie.
Masson et Cie Edit., Paris VI^e, Dijon 1975.

ÉPIDÉMIOLOGIE

10. **ALLAN (M.S) HERTIG (A.T).**
« Carcinoma of the ovary ».
Amer. J. Obstet. Gynec., 1949, **58**, 640.
11. **FATHALLA (M.F).**
« Factors in the causation and incidence of ovarian cancer ».
Obstet. Gynec. Surv., 1972, **27**, 751.
12. **GALLAGER (H.S) LEWIS (R.P).**
« Sequential gonadoblastoma and choriocarcinoma ».
Obstet. Gynec., 1973, **41**, 129.
13. **HARZA (T.A).**
« Malignant tumors of the ovary ».
Obstet. Gynec., 1970, **36**, Pp. 144-150.
14. **HUTCHINSON (J) TAYLOR (H) ZIMMERMANN (E.A).**
« The Stein-Leventhal Syndrome and coincident ovarian neoplasms ».
Obstet. Gynec., 1966, **28**, 700.
15. **PAPADAKI (L) BEILBYJOW.**
« Ovarian cystadenofibroma : a consideration of the role of œstrogen in its pathogenesis ».
Amer. J. Gynec. Obstet., 1975, **121**, 501.
16. **PARMLEY (T) WOODRUFF (J.D).**
« The ovarian mesothelia ».
Amer. J. Obstet. Gynec., 1974, **120**, 234.
17. **PARODI (A.L).**
« Tumeurs spontanées de l'ovaire chez l'animal ».
Soc. Franç. de Gynec. Tumeurs de l'Ovaire.
Masson Edit., 1975, Pp 7-31.
18. **RAYMOND (P.E) BONENFANT (J.L).**
« Epidémiologie des tumeurs de l'ovaire dans la province du Québec, Canada (1962-1972) ».
Soc. Franç. de Gynéco.,
Masson, 1975, Pp. 3-6.
19. **SHELLAS (H.F).**
« Malignant potentiel of the dysgenetic gonad ».
Obstet. Gynec., 1974, **44**, 298.
20. **SCULLY (R.E).**
« Gonadoblastoma : a review of 74 cases ».
Cancer, 1970, **25**, 1340.
21. **TETER (J).**
« Prognosis, malignancy and curability of the germ cell-tumor occurring in dysgenetic gonads ».
Amer. J. Gyneco. Obstet., 1970, **108**, 894.

22. WEST (R.O).

« Etude épidémiologique des affections malignes de l'ovaire »
Cancer, 1966, **19**, 7, Pp. 1001-1007.

23. WISNIEWSKI (M) DEPRISCH (L.M).

« Solid teratomas of the ovary ».
Cancer, 1973, **32**, 440.

CLASSIFICATIONS

24. CABANNE (F).

« Variétés anatomocliniques des tumeurs de l'ovaire ».
Cahiers Médicaux Lyonnais, 1972, **48**, Pp. 265-270.

25. CABANNE (F) DUSSERE (P) MICHIELS (R).

« Classification anatomopathologique des tumeurs de l'ovaire ».
Soc. Franç. de Gynéco., Masson Ed., 1975, Pp. 35-60.

26. DARGENT (D).

« Classification des tumeurs de l'ovaire en fonction de leur extension anatomique ».
Soc. Franç. de Gynéco., Masson Ed., 1975, Pp. 61-77.

CLINIQUE

27. BARBER (H.R.K) GRABER (E.A).

« The P.M.P.O. (Post Menopausal Palpable Ovary syndrome) ».
Obstet. Gynecol., 1971, **38**, 921.

28. GARDINER (G.A) SLATE (J).

« Malignant tumors of the ovary ».
Amer. J. Obstet. Gynecol., 1955, **70**, Pp. 554-562.

29. ROBERT (H.G) DUTRANOY (G) SCALI (P).

« Etude de la survie des cancers primitifs de l'ovaire chez la femme adulte. Analyse de 205 cas en fonction de l'histologie, du stade évolutif et du traitement ».
J. Chir., 1973, **106**, 3, Pp. 223-248.

30. ROBERT (H.G) PALMER (R) BOURY-HEYLER (C) COHEN (J).

« Tumeurs de l'ovaire »
Précis de Gynécologie, Masson Ed., Paris VI 1974, Pp. 705-729.

31. WOLFF (J.P) LACOUR (J) CHASSAGNE (D) WEILL (S) DERGELET(L).

« Le cancer de l'ovaire chez l'adulte à l'Institut Gustave-Roussy, 1960-1967 ».
J. Gyn. Obstet. Repr., 1972, **I**, Pp. 397-406.

LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

- 32. BAGLEY (C.M) YOUNG (R.C) SCHEIN (P.S) CHABNED (B.A) De VITA (VT).**
« Ovarian carcinoma metastatic to the diagnostic frequently undiagnosed at laparotomy »
Amer. J. Obstet. Gynec., 1973, **116**, Pp. 397-400.
- 33. CREASMAN (W.T) RUTLEDGE (F).**
« The prognostic value of peritoneal cytology in gynecologic malignant disease ».
Amer. J. Obstet. Gynec., 1971, **110**, Pp. 773-781.
- 34. CHARTIER (M).**
« Endoscopie et tumeurs de l'ovaire »
Soc. Franç. de Gyneco., Masson, 1975, Pp. 81-98.
- 35. COGNAT (M) CHARTIER (M) DARGENT (D) PALMER (L) SERMENT (H) SUREAU (C.L).**
« Le risque en coelioscopie gynécologique ».
Actualités gynécologiques, A. NETTER et A. GORINS, 1974, Pp. 187-190.
- 36. DARGENT (D).**
« Diagnostic et dépistage des tumeurs de l'ovaire ».
Cahiers Médicaux Lyonnais, 1972, **48**, 4, Pp. 275-277.
- 37. DELECOUR (M).**
« L'échotomographie : exploration gynécologique ? ».
C.M.L. 1977, **2**, 33, Pp. 1891-1898.
- 38. DELLENBACH (P) VORS (J), MULLER (P).**
« Evolution des indications de la coelioscopie. A propos de 3500 observations ».
C.R. Sté Franç. Gynéco., 1971, **7**, Pp. 579-585.
- 39. DE PALO (G.M).**
« Etudes actuelles sur le cancer de l'ovaire à l'Institut National du Cancer de MILAN ».
Journées de Gynécologie cancérologique, Marseille Avril 1977.
- 40. FUKS (Z) BAGSHAW (M.A).**
« The rationale for curative radiotherapy for ovarian cancer »
- 41. GAUJOUX (J) VALETTE (C) PORTO (R) SERMENT (H)**
« Place et limite de la coelioscopie dans les tumeurs de l'ovaire ».
C.R. Sté Franç. Gynéco., 1972, **2**, Pp. 141-149.
- 42. GRAHAM (J.B) GRAHAM (R.M) SCHUELLER (S.D) et (E.F).**
« Pre-clinical detection of Ovarian cancer ».
Cancer, 1974, **17**, 2, 11, Pp. 1415-1432.
- 43. GRAHAM (R.M).**
« Diagnostic of ovarian carcinoma by cul de sac aspiration ».
UICC Monograph series, Springer Verlag, Berlin, 1968, Vol. 11, Pp. 122-133.
- 44. JAMAIN (B) LETESSIER (A) RAVINA (J.H.) SOLLE (R) ZYLBERBERG (B).**
« Cancer de l'ovaire : Dépistage et surveillance par la ponction du Douglas ».
Nouvelle Presse Médicale, 1974, **3**, 22, Pp. 1421-1423.
- 45. JAMAIN (B) ZYLBERBERG (B) SOLLE (R).**
« La ponction du Douglas : Méthode d'avenir dans le dépistage et la surveillance des cancers de l'ovaire ».
Entretiens de Bichat, 1973, **V**, Gynécologie.

46. **KRATOCHWIL (A).**
« Ultrasonic Diagnosis en Pelvic malignancy »
Clinical Obstet. Gynec. 1970, **13**, Pp. 898-909.
47. **Mac GOWAN (L), DAVIS (R.H.), BONNAG (B).**
« The biochemical diagnosis of ovarian cancer ».
Amer. J. Obstet. Gynecol. 1973, **116**, 6, Pp. 760-768.
48. **MALINAS (Y) BEN BASSA (A), GAUJOUX (J), PORTO (R).**
« Coelioscopie ».
Encycl. méd. chir. Paris, Gynécologie 4, 1976, 71, A-10.
49. **PARKER (BR), CASTELLINO (R.A.), FUKS (Z), BAGSHAW (M.A.).**
« The role of lymphography in patients with Ovarian Cancer ».
Cancer 1974, **34**, Pp. 100-105.
50. **PICARD (J.D.), BABINEF (J), SZIGETI (B), FORTIER-BEAULIEU (M), SCHWEISGUTH (O), ARVAY (N)**
« La lymphographie dans les cancers de l'ovaire : étude diagnostique et thérapeutique à propos de 3 cas ».
Gyn. Obst. 1964. **63**, 5, Pp. 585-592.
51. **ROSENHOFF (R), YOUNG (R), BAGLEY (C), ANDERSON (T), SCHEIN (P), CHABNER (B), HUBBARD (S), DE VITA (VT).**
« Peritoneoscopy : a valuable tool for initial staging and second-look in ovarian carcinoma ».
(Abstr.) Proc. Amer. Assoc. Can. Res. 1974. **15**, 171.
52. **SERMENT (H), GAUJOUX (J), VALETTE (C), PORTO (R)**
« Place et limites de la coelioscopie dans les tumeurs de l'ovaire »
Rev. Franç. Gynéco. Obstet. 1972, **11**, Pp. 611-619.
53. **VERHAEGHE (M), MULLER (P), HERBEAU (J), DELLENBACH (P).**
« Explorations radiologiques et tumeurs de l'ovaire ».
Soc. Franç. Gynéco., Masson Ed. 1975, Pp. 143-152.

CHIRURGIE

54. **BAGLEY (C.M.J.R), YOUNG (R.C.), CANELLOS (G.P.), DE VITA (V.T.).**
« Treatment of ovarian carcinoma : possibilities for progress ».
New England J. Med. 1972, **287**, 17, Pp. 856-862.
55. **BRUNSWIG (A), DON CLARK (G.C.).**
« Intestinal surgery for advanced cancer of the ovary ».
UICC Monograph series, Springer Verlag, Berlin 1968, Vol. 11, Pp. 165-171.
56. **DARGENT (M), DARGENT (G), LANSAC (J).**
« Traitement des tumeurs malignes primitives de l'ovaire : le traitement chirurgical ».
J. Gyn. Obst. Biol. Repr. 1973, **2**, Pp. 421-431.
57. **DELLEPIANE (G).**
« Surgery in the modern treatment of ovarian carcinoma ».
J. Intern. Fed. Gyn. Obstet. 1967, **5**, Pp. 258-272.
58. **E.O.R.T.C. OVARY PROTOCOLS.**
« Two Randomized controlled clinical trials for the treatment of patients with stage I, II and early III epithelial carcinoma of the ovary ».
May 1977. EORTC Data Center : Institut Jules Bordet - 1, rue Héger-Bordet - 1000 BRUXELLES BELGIUM.

59. **FERRY (C), SOLENTE (J.J.).**
« Appréciation de l'extension des tumeurs de l'ovaire ».
Soc. Franç. Gyn., Masson Ed. 1975, Pp. 173-179.
60. **GRIFFITHS (C.T.).**
« Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma ».
Natl. Cancer Inst. Monogr. 1975, **42**, Pp. 101-104.
61. **HUDSON (C.N.).**
« A radical operation for fixed ovarian tumors ».
J. Obstet. Gynec. Brit. Wealth 1968, **75**, Pp. 1155-1160.
62. **HUDSON (CN).**
« Chir. M. : Surgical treatment of ovarian cancer ».
Gynecol. Oncol. 1973, **1**, Pp. 370-378.
63. **JANISH (H).**
« Operative therapy of ovarian carcinoma ».
Cancer Therapy Abstracts 1976, **16**, 10, 1761.
64. **KOTTMEIER (H.L.).**
« Surgical Management - Conservative surgery. Indications according to the type of the tumor ».
UICC Monograph series, Springer Verlag, Berlin 1968, Vol 11, Pp. 157-164.
65. **KOTTMEIER (H.L.).**
« Clinical staging in ovarian carcinoma ».
UICC Springer Verlag, Berlin, 1968, Vol. 11.
66. **KOTTMEIER (H.L.).**
« Radiotherapy in the management of malignant ovarian tumors ».
AECO.
67. **MAYER (M).**
« Le traitement chirurgical des tumeurs malignes de l'ovaire ».
C.M.L. 1972, **48**, 4, Pp. 279-282.
68. **MUNNEL (E.W.).**
« The changing prognosis and treatment in cancer of the ovary ».
Amer. J. Obstet. Gynecol. 1968, **100**, 6, Pp. 790-805.
69. **MUNNEL (E.W.).**
« Is conservative therapy ever justified in Stade Ia Cancer of the Ovary ? ».
Amer. J. Obstet. Gynecol. 1969, **103**, 5, Pp. 641-654.
70. **PAPAÏOANNOU (A.N.).**
« Surgical management of ovarian cancer ».
Cancer Therapy Abstracts 1976, **6**, 9, 1550.
71. **PARKER (R et C).**
« Cancer of Ovary ».
Amer, J. Obstet. Gynecol. 1970, **108**, 6, Pp. 878-888.
72. **POUILHES (J), BECUE (J), HOFF (J).**
« Traitement des tumeurs du revêtement ovarien ».
Soc. Franç. Gynec., Masson 1975, Pp. 189-220.
73. **SCALI (P).**
« L'exploration chirurgicale des carcinomes ovariens ».
Soc. Franç. Gynecol., Masson 1975, Pp. 153-171.
74. **WHARTON (J.J.).**
« Traitement des cancers ovariens ».
Gynecologic Oncology, A. Willey Publication, 1976, Pp. 201-209.

75. WHARTON (J.J.).

« Principes de chirurgie et de radiothérapie pour un carcinome de l'ovaire ».
Gynecologic Oncology, A. Willey Biomedical Publication, 1976, Pp. 177-182.

RADIOTHÉRAPIE

76. ABATUCCI (J.S.), URBAJTEL (M).

« Problèmes posés par la Radiothérapie des épithéliomas germinatifs de l'ovaire ».
J.E.R. 1973, **54**, Pp. 19-26.

77. ANDREWS (G.A.), ROOT (S.W.), KNISLEY (R.M.).

« Metabolism and distribution of colloidal Au 198 injectec into serous cavities for treatment of effusions associated with malignant neoplasm ».
Cancer 1953, **6**, Pp. 294-302.

78. AURE (J.C.), HOEGK, KOLSTADT.

« Radioactive colloidal gold in treatment of ovarian cancer ».
Acta Radio. 1971, **10**, Pp 339-407.

79. BARBER (H.R.K.), KWON TAC HAC.

« Comment statues of the treatment of gynecological cancer by site ».
Cancer 1976, **38**, Pp. 610-619.

80. BRADY (L.W.).

« Radiation therapy in gynecologic cancer future prospects ».
Clinical Obstetrixs and Gynecology 1975, **18**, 4.

81. BURNS (C.B.J.), UNDERWOOD (P.B.), RUTLEDGE (F).

« Management of Ovarian Cancer : surgery, irradiation, chemotherapy ».
Amer. J. Obstet. Gynecol. 1967, **98**, Pp. 374-386.

82. BURNS (C.B.J.), UNDERWOOD (P.B.), RUTLEDGE (F).

« A review of carcinoma of the ovary at the University of Texas M.D. ANDERSON Hospital and Tumor Institute at Houston, in Cancer of the uterus and ovary ».
Chicago Year Book Medical Publishers Inc. 1969, Pp. 123-147.

83. CLARCK (G.C.), HILARIS (B), RENSIS (C).

« The role of radiation therapy in the treatment of ovarian cancer. Results of 614 patients treated at Memorial Hospital New-York ».
Progress Clinical Cancer, Vol. 15, New-York, Grume and Stratten 1973, Pp. 227-235.

84. CLEMENT (R), AMALRIC (R), SPITALIER (J.M.) et coll.

« Considérations sur le traitement des tumeurs malignes de l'ovaire. ».
J.E.R. 1969, **50**, Pp. 235-239.

85. COHEN (L).

« Theoretical iso-survival formule for fractionated radiation therapy ».
Brit. J. Radiol. 1968, **41**, P 522.

86. DARGENT (M), DARGENT (D), LANSAC (J).

« Traitement des tumeurs malignes primitives de l'ovaire ».
J. Gyn. Obst. Biol. Repr. 1973, **2**, Pp. 539-551.

87. DECKER (D.G.), WEBB (M.J.), HOLBROOK (M.A.).

« Radiogold treatment of epithelial cancer of ovary : late results ».
Amer. J. Obstet. Gynecol. 1973, **115**, Pp. 751-756.

88. DELCLOS (L).

« Megavoltage irradiation in the management of malignant ovarian tumors ».
UICC Monograph series, Springer Verlag, Berlin 1968, Vol. 11.

89. **DELCLOS (L), QUINLAN (E).**
« Malignant tumors of ovary managed with post-operative megavoltage irradiation ».
Radiology 1969, **93**, 3, Pp. 659-663.
90. **DELCLOS (L), SMITH (J.P.).**
« Tumors of the ovary ».
Text book of Radiotherapy ed. by G.H. Fletcher, Philadelphia, Lea and Febiger, 1973, Pp. 690-702.
91. **FAZEKAS (J.T.), MAIER (J.G.).**
« Irradiation of ovarian Carcinoma. A prospective comparison of the open field and moving-strip technique ».
Amer. J. Roentgenol. radium Ther. Nucl. Med, 1974, **120**, Pp. 118-123.
92. **FLETCHER (G.H.).**
Text book of Radiotherapy 1966, Lea Febiger Ed. Philadelphia.
93. **FUKS (Z).**
« External Radiotherapy of Ovarian Cancer : standard approaches and new frontiers ».
Seminars in Oncology 1975, **2**, N° 3.
94. **GRIFFITHS (C.T.).**
« Ovary and Fallopian tube, Cancer Medicine ».
Ed. by J.F. Holland, E. Frei.
Philadelphia, Lea and Febiger 1973, Pp. 1710-1720.
95. **HANKS (G), BAGSHAW (M).**
« Megavoltage radiation therapy and lymphangiography in ovarian cancer ».
Radiology 1969, **93**, Pp. 649-654.
96. **HANNEMANN (J.H.)**
« Radiation therapy in selected ovarian cancer : a negative report ».
Rocky Mt. Med. J. 1972, **69** (2), Pp. 57-61.
97. **HILARIS (B.S.), CLARCK (D.G.C.).**
« The value of post-operative intraperitoneal injection of radiocolloids in early cancer of the ovary ».
Am. J. Roentgenol. 1971, **112**, Pp. 749-754.
98. **HOLBROOK (M.A.), WELCH (J.S.), CHILDS (D.S).**
« Adjuvant use of radioactive colloids in treatment of carcinoma of ovary ».
Radiology 1964, **83**, Pp. 888-891.
99. **KEETEL (W.C), ELKINS (H.B.).**
« Experience with radioactive colloidal gold in the treatment of ovarian cancer ».
Amer. J. Obstet. Gynecol. 1956, **71**, Pp. 553-568.
100. **KEETEL (W.C.), PIXLEY (E).**
« Diagnosis value of peritoneal washing ».
Clin. Obst. Gynecol. 1956, **71**, Pp. 553-568.
101. **KEETEL (W.C), FOX (M.R.), LONGNECKER (D.S.).**
« Prophylactic use of Radioactive Gold in treatment of primary ovarian carcinoma ».
Amer. J. Obstet. Gynecol. 1966, **94**, Pp. 766 - 779.
102. **KOTTMEIER (H.L.).**
« Proposal for the standardization of the combined treatment of ovarian cancer ».
UICC Monograph series, Springer Verlag, Berlin 1968, Vol. 11, Pp. 257 - 266.
103. **KOTTMEIER (H.L.).**
« Ovarian carcinoma with special regard to radiotherapy ».
Am. J. Roentgenol. Rad. Therapy and Nuclear Med. 1971, **III**, Pp. 417 - 421.

104. **LANSAC (J).**
« Les tumeurs malignes primitives non endocriennes de l'ovaire ».
Rev. Franç. Gynec. 1973, **68**, Pp. 518 - 525.
105. **MOORE (S.W.), LANGLEY.**
« Routine use of radiogold following operation for ovarian carcinoma ».
Am. J. Obst, Gynec. 1967, **198**, Pp. 624 - 630.
106. **MULLER (J.H.).**
« Curative aim and results of routine intraperitoneal radiocolloïd administration in treatment of ovarian cancer ».
Am. J. Roentgenol. RAd, Treatment and Nuclear Mec., 1963, **89**, Pp. 533 - 540.
107. **PAPILLON (J).**
« La radiothérapie des cancers de l'ovaire ».
C.M.L., 1972, **48**, Pp. 285 - 288.
108. **PARKER (R.T.), PARKER (C.H.), WILBANKS (G.D.).**
« Cancer of the ovary : survival studies based upon operative therapy, chemotherapy and radiotherapy ».
Amer. J. Obstet. Gynecol. 1970, **108**, Pp. 878 - 888.
109. **PEREZ (C.A.), BRADFIELD (J.S.).**
« Radiation therapy in the treatment of carcinoma of the ovary ».
Cancer, 1972, **29**, 4, Pp. 1027 - 1037.
110. **PIVER (S.M.).**
« Radioactive colloïds in the treatment of Stade Ia of ovarian carcinoma ».
Obstet. Gynecol., 1972, **40**, Pp. 42 - 44.
111. **RAGOT (C).**
« A propos de la radiothérapie des adénocarcinomes ovariens. Texte d'intégration à un protocole thérapeutique cohérent ».
Mémoire pour le C.E.S. de Radiothérapie, 1976.
112. **RAVENTOS (A).**
« Radiation therapy of ovarian carcinoma ; new concepts in gynecological oncology ».
Ed. by Lewis Jr., Wentz W.B., Jaffe R.M., Philadelphia, F.A. Davis Company 1966, Pp. 333 - 339.
113. **RUBIN (Ph), GRISE (J.W.), JERRY (R).**
« La radiothérapie post-opératoire a-t-elle fait sa preuve dans les cancers de l'ovaire ? »
Amer. J. Roentgenol. 1962, **88**, Pp. 849 - 866.
114. **SMITH (J.P.), DELGADO (G), RUTLEDGE (F).**
« Second-look operation in ovarian carcinoma ».
Cancer 1976, **38**, Pp. 1438 - 1442.
115. **VILLASANTA (V), BLOEDORN (F.G.).**
« Operation external irradiation radioactive isotopes and chemotherapy in treatment of metastatic ovarian malignancy ».
Amer. J. Obstet. Gynecol., 1968, **102**, Pp. 531 - 536.

CHIMIOThERAPIE

116. **ALBERTO (P).**
« Polychimiothérapie anti-tumorale ».
Le Poumon et le Cœur, 1968, **24**, 1, Pp. 21 - 26.
117. **BARLOW (J.J.), PIVER (M.S.), CHUANG (J.T.).**
« Adriamycine and Bleomycine alone and in combination in gynecologic cancer ».
Cancer, 1973, **32**, Pp. 735 - 743.

118. **BECK (R.E.), BOYES (D.A.).**
« Treatment of 126 cases of advanced ovarian carcinoma with Cyclophosphamide ».
Canad. Med. Ass. J., 1968, **98**, 11, Pp. 539 - 541.
119. **BENEJEAN (J).**
« La chimiothérapie dans le cancer des ovaires à un stade avancé ».
Thèse Grenoble, 1976.
120. **BLUM (R.H.).**
« An over view of studies with Adriamycin in the United States ».
Cancer Chemo. Rep., 1975, **III**, 6, Pp. 247 - 251.
121. **BRODOVSKY (H.S.), POCOK (S.J.), SEARS (M).**
« A comparison of Melphalan with 5-FU, Cytosan et Methotrexate in patients with ovarian cancer ».
Proc. Am. Assoc. Cancer Res. Am. Soc. Clin. Oncol., 1974, **15**, P. 165.
122. **BRUCKNER (H.W.), COHEN (C.J.), KABAKOW (B), WALLACH (R.C.), GREENSPAN (E.M.), GUSBERG (S.B.), HOLLAND (J.F.).**
« Combination chemotherapy of ovarian carcinoma with Platinum : improved therapeutic index ».
A.S.C.O. ABSTRACTS, 1977, C-291.
123. **BRULE (G).**
« Intracavitary chemotherapy in ovarian carcinoma ».
UICC Monograph series, Springer Verlag, Berlin 1968, Vol. 11, Pp. 217 - 225.
124. **BRULE (G), AMIEL, CLAVEL, MAYER, POMMATAU, WOLFF.**
« Table ronde sur la chimiothérapie des cancers épithéliaux ».
Cahiers du Col. de Med. 1969, **10**, 7, Pp. 509 - 531.
125. **BRUCE (W.R.), MEEKER (B.E.), VALERIOTE (F.A.).**
« Comparison of the sensibility of normal hématopoétic and transplanted lymphoma colony forming cells to chemotherapeutic agent administered in vivo ».
J. Natl. Cancer Inst., 1966, **37**, Pp. 233 - 245.
126. **BUCKNER (C.D.), RODOLPH (R.H.), FEFER (A), and al.**
« High dose cyclophosphamide therapy for malignant disease : toxicity, tumor response, and the effects of stored autologous marrow ».
Cancer, 1972, **29**, Pp. 357 - 365.
127. **BUCKNER (C.D.), BRIGGS (R), CLIFTRA and al.**
« Intermittent high-dose cyclophosphamide therapy of Stage III ovarian carcinoma ».
Cancer Chemother. Rep., 1974, **58**, Pp. 696 - 703.
128. **CARTER (S.L.), KERSHNER (L.M.).**
« What you should know about DRUGS VS Cancer ».
Continuing Education, Pharmacy Times, August 1975.
129. **CATTAN (A), KALIS (B), POURNY (C), TOURNEUX (N).**
« Essais de traitement par la Mitomycine-C de patientes atteintes de cancer ».
Ann. Méd. de Reims, 1970, 7, Pp. 385 - 391.
130. **DECKER (D.G.), MUSSEY (e), MALKASSIAN (G), JOHNSON (C).**
« Cyclophosphamide in the treatment of ovarian cancer ».
Clin. Obst. Gynecol., 1968, **11**, Pp. 383 - 400.
131. **DE PALO (G.M.), DELENA (M), DIRE (F) and al.**
« Melphalan versus Adriamycin in the treatment of advanced ovarian carcinoma ».
Surg. Gynecol. Obst., 1975, **141**, Pp. 899 - 902.
132. **DE VITA (VT), WASSERMAN (T.H.), YOUNG (R.C.), CARTER (S.K.).**
« Perspectives on Research in gynecologic oncology »
« Treatment Protocols ».
Cancer 1976, **38**, Pp. 509 - 525.

133. **FREI (E), YANKEE (R.A.), KRISHANA and al.**
 «Cytokinetic evaluation of the effectiveness of remission induction treatment in patients with acute leukemia».
 Adv. Biosc., 1975, **14**, Pp. 15 - 26.
134. **FREI (E), YAFFE (N), TATTERSALL (M.N.H.) and al.**
 «New approach of cancer chemotherapy with Methotrexate».
 Nex England J. Med., 1975, **292**, Pp. 846 - 851.
135. **GOTLIEB (J.A.), DREWINKO (B).**
 «Review of current clinical status of Platinum coordination complexes in cancer chemotherapy».
 Cancer Chemo. Rep., 1975, **59**, Pp. 621 - 628.
136. **GUYON (J.M.).**
 «Chimiothérapie des tumeurs malignes de l'ovaire».
 C.M.L., 1972, **78**, 4, Pp. 289 - 293.
137. **HRESHCHYSHYN (N.M).**
 «Single drug therapy in ovarian cancer : factors influencing response».
 Gunecol. Oncol., 1973, **1**, Pp. 220 - 232.
138. **JEANNE (C).**
 «Possibilités actuelles de la chimiothérapie dans les tumeurs solides».
 G.M. de France, 1969, **76**, 31, Pp. 6403 - 6408.
139. **JEANNE (C).**
 «La chimiothérapie des cancers par voies locale et régionale».
 G.M. de France, 1969, **76**, 31, Pp. 6585 - 6590.
140. **JONHSON (R.K.), GOLDIN (A).**
 «The clinical impact of screening and other experimental tumor studies».
 Cancer Treatment Reviews, 1975, **2**, Pp. 1 - 31.
141. **JORGENSEN (E.O.), MALKASSIAN (J), WEBB (M.D.), HANN (R.G.).**
 «Pilot studies evaluating 1,3 bis(2 chloroethyl)1 nitrosourea in the treatment of advanced ovarian carcinoma».
 Amer. J. Gynecol. Obst., 1973, **116**, 6, Pp. 769 - 770.
142. **JULIAN (C.G.), WOODRUFF (J.D.).**
 «The role of chemotherapy in the treatment of primary ovarian malignancy».
 Obst. Gyneco. Surv., 1969, **24**, Pp. 1307 - 1342.
143. **LEGHA (S.S.) SLAVIK (M), LIVINGSTON (R.B.) and al.**
 «Hexamethylmelamine (NSC 13 875) : clinical brochure».
 Bethesda, National Cancer Institute, 1974.
144. **LI (M.L.), SHU (K.P.).**
 «Combined drug therapy for ovarian carcinoma».
 Clin. Obst. Gyneco., 1970, **13**, 4.
145. **LOKICH (J.J.) (faculté de médecine de Harvard).**
 «Traitement des hypoplasies médullaires induites par les chimiothérapies anti-cancéreuses».
 La Médecine Praticienne, avril 1977, **3**, Pp. 21 - 33.
146. **LONGUEVILLE (J).**
 «Chimiothérapie du cancer de l'ovaire».
 Louvain Méd., 1971, **90**, Pp. 569 - 575.
147. **LUCIANI (L), DE PALO (G.M.), CONTI (V) and al.**
 «Carcinomi ovarici in fase avanzata trattati con Thiotepe».
 TUMORI, 1973, **59**, Pp. 259 - 267.
148. **MALKASSIAN (G.D.), DECKER (D.G.), JORGENSEN (E.O.), WEBB (M.J.).**
 «6-dehydro-16, 17 dimethyl progesterone (NSC 12 3018) for the treatment of metastatic and recurrent ovarian carcinoma».
 Cancer Chemo. Rep. I, 1973, **57**, 2, Pp. 221 - 242.

149. **MATHE (G), SCHWARZENBERG, AMIEL (J).**
« La recherche opérationnelle en chimiothérapie anti-cancéreuse. Chimiothérapie et stratégie des cancers ».
Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 1968, **119**, 2, Pp. 133 - 156.
150. **MATHE (G), KENIS (Y).**
« La Vincristine ou ONCOVIN et la Vinblastine ou VELBE dans la chimiothérapie des cancers ».
Expansion Scientifique Française, Paris, 1974, 3^e éd.
151. **MULLER (S.P.), BRENNER (S.M.).**
« Combination therapy with Cobalt-60 and Chlorambucil in the treatment of disseminated ovarian carcinomatosis ».
Cancer Chemo. Rep., 1962, **16**, Pp. 445 - 462.
152. **MUGGIA (F.M.), PERLOFF (M), CHIA (G.A.), REED (L.J.), ESCHER (G.L.).**
« Adriamycin in combination with Cyclophosphamide : a phase I and II evaluation ».
Cancer Chemotherapy Reports, 1974, Part 1, Vol. 58, 6.
153. **NYE (E.B.).**
« Ovarian carcinoma : improvement in survival time after chemotherapy ».
J. Obst. Gyn. Br. Commonw., 1972, **79**, Pp. 550 - 554.
154. **PANKOW (A.K.), NERODO (G.A.), IL'INSKAYA (E.G), SHURYGINA (E.A.).**
« Chimiothérapie pré-opératoire chez les malades atteintes de tumeurs ovariennes malignes ».
Vopr. Oncol., 1973, **19**, 2, Pp. 20 - 23.
155. **PARKER (L.M.), LOKICH (J.J.), GRIFFITHS (C.T.) and al.**
« Adriamycine-cyclophosphamide treatment in ovarian cancer ».
Proc. Am. Assoc. Cancer Res. Am. Soc. Clin. Oncol., 1975, **16**, P. 263.
156. **PITMAN (S.W.), PARKER (L.M.), TATTERSULL (M.N.H.) and al.**
« Clinical trial of high dose Methotrexate with citrovorum factor (NSC 3590) toxicologic and treatment observation ».
Cancer chemo. Report, III, 1975, 6, Pp. 43 - 49.
157. **POMMATAU (M.E.)**
« Les associations d'antimitotiques ».
Rev. Lyonnaise Méd., 1964, **13**, 7
158. **POMMATAU (M.E.), BOURGOIN (J.J.).**
« La chimiothérapie anti-cancéreuse »
C.M.L., 1972, **48**, 24, Pp. 2661 - 2675.
159. **POUILLART (P), SCHWARZENBERG (L), MATHE (G).**
« Essai clinique de combinaisons chimiothérapiques basées sur la notion de tentative de synchronisation cellulaire ».
Nouvelle Presse Médicale, 1972, 1, Pp. 1757 - 1762.
160. **POUILLART (P), SCHWARZENBERG (L), MATHE (G).**
« Une nouvelle approche pour les combinaisons chimiothérapiques dans le traitement des tumeurs solides : essai de synchronisation, recrutement ».
Ann. Med. Interne, 1973, **124**, 5, Pp. 437 - 442.
161. **POUILLART (P), AMIEL (J.L.) et coll.**
« Traitement des cancers de l'ovaire aux Stades IIb et III : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie ».
Cahiers de Chimiothérapie anti-cancéreuse, 1977, Pp. 71 - 84.
162. **REIMER (R.R.), HOOVER (R), FRAUMERI (J.F.), YOUNG (R.C.).**
« Acute leukemia following alkylating agent therapy of ovarian cancer. ».
A.S.C.O. ABSTRACTS, 1977, C 257.

163. **ROBERT (S.S.).**
« Cancer cells in the blood : incidence and importance to prognosis and treatment ».
UICC Monograph series, Springer Verlag, Berlin, 1968, Vol. 11, Pp. 134 - 145.
164. **RUTLEDGE (F), BURNS (B).**
« Chemotherapy of advanced ovarian cancer »
Amer. J. Obst. Gyn., 1966, **96**, 6, Pp. 671 - 673.
165. **SALAT (J), ZYLBERBERG (B), LELORIER (G).**
« Mise au point sur la chimiothérapie des cancers de l'ovaire et leur dépistage précoce ».
Prog. Méd., 1973, **101**, Pp. 409 - 420.
166. **SASAKI (T.M.), MacCONNEL (D.B.), MOSELEY (M.S.).**
CRAIGMERNHOFF (G), FLETCHER (W.S).
« A clinical trial of CCNU in advanced ovarian carcinoma ».
Journal of Surgical Oncology, 1975, **7**, Pp. 347 - 350.
167. **SHEEHY (P.F.), FREID (J), WINN (R) and al.**
« Cell cycle change in ovarian cancer after arabinosylcytosine ».
Cancer, 1974, **33**, Pp. 28 - 37.
168. **SKIPPER (H.E.), SCHABEL (F.M.).**
« Quantitative and cytokinetic studies in experimental tumor models ».
Cancer Medicine Ed. by J.F. Holland, E. FREI III, Philadelphia, Lea and Febiger, 1973, Pp. 629 - 650.
169. **SMITH (J), RUTLEDGE (F).**
« Chemotherapy in the treatment of cancer of the ovaries ».
Amer. J. Obst. Gyneco., 1970, **107**, 5, Pp. 691 - 703.
170. **SMITH (J.P.), RUTLEDGE (F), WHARTON.**
« Chemotherapy of ovarian cancer : new approach to treatment. ».
Cancer, 1972, **30**, 6, Pp. 1565 - 1571.
171. **SMITH (J.P.).**
« Chemotherapy in gynecologic cancer ».
Clin. Obst. Gyneco., 1975, **18**, 4, Pp. 109 - 124.
172. **VAN EDEN (E.B.), FALKSON (G), VAN DYK (J.J.), DER MERWE.**
« 5-FU, NSC 45 388, VINCRISTINE, BCNU given concomitantly in the treatment of solid tumor in man »
Cancer chemo. Rep. (Part 1), 1972, **56**, 1, Pp. 143 - 146.
173. **VOGLER (W.R), JACOBS (J).**
« Toxic and therapeutic effect of Methotrexate folinic acid (Leucovorin) in advanced cancer and leukemia ».
Cancer, 1971, **28**, Pp. 894 - 901.
174. **WAMPLER (G.L.), MELLETTE (S.J.), KUPERMINE (M) and al.**
« Hexamethylmelamine (HSC 13875) in the treatment of advanced cancer ».
Cancer Chemo. Rep., 1972, **56**, Pp. 505 - 514.
175. **WIDER (J.A.), MARSHALL (J.R.)**
« Sustained remission of the chemotherapy for primary ovarian cancer containing chorio-carcinoma ».
The New England J. of Med., 1969, **280**, 26, Pp. 1439 - 1442.
176. **WILTSHAW (E).**
« Chlorambucil in the treatment of primary adenocarcinome of the ovaries ».
J. Obst. Gyneco. Br. Common., 1965, **72**, Pp. 586 - 594.
177. **WILTSHAW (E), CARR (B).**
« Cis-platinum (II) diaminedichlorid : clinical experience of the Royal Marsden Hosp. and institute of Cancer Research, London ».
Recent Result Common Repr., 1974, Res, 48, Pp. 178 - 182.
178. **YOUNG (R.C.), HUBBARD (S.P.), DE VITA (V.T.).**
« The chemotherapy of ovarian cancer ».
Cancer Treat. Rev., 1974, 1, Pp. 99 - 110.

179. YOUNG (R.C.), CANELLOS (G.P.), CHABNER (B.A.) and al.

« Chemotherapy of advanced ovarian carcinoma : a prospective randomized comparison of phenyl-
alamine mustard and high dose cyclophosphamide ».

Gynecol. Oncol., 1974, 2, Pp. 489 - 497.

HORMONOTHERAPIE

180. GIRAUD (B), DAUPLAT (J).

« La progestérone et les progestatifs dans le traitement des cancers de l'endomètre : à propos d'une
observation personnelle ».

J. Gyn. Obst. Biol. Rep., 1974, 3, Pp. 1063 - 1074.

181. HOLT (J.A.G.).

« The value of Chemotherapy in ovarian cancer ».

Australas Radiol., 1971, 15, Pp. 160 - 163.

182. JOLLES (B).

« Progesterone in the treatment of advanced malignant tumors of breast, ovary, uterus ».

Br. J.CANCER, 1962, 16, Pp. 209 - 221.

183. KAISER (R).

« Les hormones progestatives dans la pathogénie, la prophylaxie et la thérapeutique des tumeurs
génitales et mammaires ».

Rev. Franç. Gynce., 1973, 68, 10, Pp. 549 - 553.

184. KAUFMAN (R.J.).

« Management of advanced ovarian carcinoma ».

Med. Clin. North Am., 1966, 50, Pp. 845 - 856.

Pp. 845 - 856.

185. SONKIN (R). DOUCEYRA (S.M.), THEVENET (M).

« L'utilisation de la noréthindrone à doses fortes dans le traitement de certains cancers génitaux
hormonodépendants ».

Gyn. Obst., 1969, 68, 4, Pp. 355 - 372.

186. VARGA (A), HENRIKSEN (E).

« Effect of 17-alpha-hydroxyprogesterone 17-n-caproate on various pelvic malignancies ».

Obst. Gynecol., 1964, 23, Pp. 51 - 62.

Pp. 51 - 62.

187. WARD (H.W.C).

« Progesterone therapy for ovarian carcinoma ».

J. Obst. Gynecol. Br. Commonth. 1972 79, Pp. 555 - 559.

188. WEETH (J.B.),

« Large dose progestin palliation : valuable in solid tumor patients ».

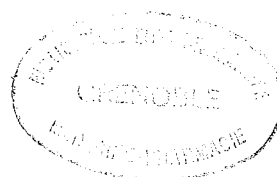
Proc. Am. Assoc. Cancer res. Am. Soc. Oncol., 1974, 15, P 165.

189. **BURTON (R.M.), HOPE (N.J.), LUBBERS (L.M.)**
« A thermostable antigen associated with ovarian cancer ».
Am. J. Obst. Gynecol., 1976, **125**, 4, Pp. 472 - 477.
190. **DI SAIA (P.J.), NALICK (R.H.), TOWNSEND (D.E.)**
« Antibody cytotoxicity studies in ovarian and cervical malignancies ».
Obstet. Gynec., 1973, **42**, Pp. 644 - 650.
191. **DI SAIA (P.J.), BERNARD (J.), HAVERBACK (M.)**
« Carcinoembryonic antigen in patient with gynecologic malignancies ».
Communication au XI^e Congrès Intern. du Cancer, Florence, 1974, 20 - 26 Oct.
192. **DI SAIA (P.J.)**
« Tumors associated antigen in gynecologic cancer ».
Clin. Oncol. Gynecol., 1975, **18**, 4, 105.
193. **GUERIN (J), CABANNE (F).**
« Explorations immunologiques et tumeurs de l'ovaire ».
Soc. Franç. Gyn., Masson, 1975, Pp. 133 - 140.
194. **HUDSON (C.N.), MacHARDY (J.E.), CURLING (O.M.), ENGLISH (P.E.), LEVIN (L),
POULTON (T.A.), CROWTHER (M), LEIGHTON (M).**
« Activ specific immunotherapy for ovarian cancer ».
Lancet 1976, **2**, Pp. 877 - 879.
195. **JAMAIN (B), ZYLBERBERG (B), ROBERT (H), DUTRANOY (G).**
« Bases thérapeutiques des tumeurs de l'ovaire ».
Soc. Franç. Gyn. Masson 1975, Pp. 183 - 188.
196. **NALICK (R.H.), DI SAIA (J), REA (H), MORROW (H).**
« Immunologic response in gynecologic malignancy as demonstrated by the delayed hypersensitivity reaction : clinical correlations ».
Amer. J. Obst. Gynecol., 1974, **118**, Pp. 393 - 405.
197. **ORDER (S.E.), DANAHEUE (V), KNAPP (R).**
« Immunotherapy of ovarian carcinoma : an experimental model ».
Cancer, 1973, **32**, 3, Pp. 573 - 579.
198. **SAMAAN (N.A.), SMITH (J.P.), RUTLEDGE (F), SCHULTZ (P.N.).**
« The significance of measurement of human placental lactogen, human chorionic gonadotropin and carcinoembryonic antigen in patients with ovarian carcinoma ».
Amer. J. Obst. Gynec., 1975, **126**, 2, Pp. 186 - 189.
199. **WILKINSON (E.J.), FRIEDRICH (E.G.), HOSTY (T.A.).**
« Alphafoeto protein and endodermal sinus tumor of ovary ».
Amer. J. Obstet. Gynecol., 1973, **116**, Pp. 711 - 714.
200. **WOLFF (J.P.), GOLDFARB (E), OLIVEIRA (C de), SCHNEIDER (M), DOYON (F), MASCARO (G).**
« Investigations immunologiques chez les femmes présentant une tumeur maligne primitive de l'ovaire ».
Gynécologie, 1973, **24**, 5, Pp. 467 - 474.
201. **WOLFF (J.P.), OLIVEIRA (C de).**
« Cancer de l'Ovaire : taux des immunoglobulines chez les patientes porteuses de tumeur primitive de l'ovaire ».
J. Gynec. Obstet. Biol. Repr., 1975, **4**, Pp. 75 - 92.

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION - EPIDEMIOLOGIE	1
I - REPARTITION GEOGRAPHIQUE -	2
II - LE NIVEAU SOCIO-ECONOMIQUE, NUTRITIONNEL, RACIAL	2
III - STATUT MARITAL - PARITE -	3
IV - HISTOIRE MENSTRUELLE - OVULATION -	3
V - L'ÂGE -	4
VI - L'HEREDITE -	4
VII - IMMUNOLOGIE -	4
VIII - LE PROBLEME VIRAL -	5
IX - LES RADIATIONS -	5
X - TOPOGRAPHIE -	6
CLASSIFICATIONS	7
I - CLASSIFICATION ANATOMO-PATHOLOGIQUE DES TUMEURS DE L'OVAIRE -	8
II - CLASSIFICATION DE LA F.I.G.O.	11
CLINIQUE	13
I - SYMPTOMATOLOGIE TUMORALE -	15
II - CLINIQUE DE DEPISTAGE -	16
LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES	17
I - LES EXAMENS RADIOLOGIQUES -	18
II - ENDOSCOPIES -	19
III - LYMPHOGRAPHIE -	19
IV - L'ECHOGRAPHIE -	21
V - LA CYTOLOGIE -	21
VI - LA COELIOSCOPIE -	24
VII - L'IMMUNOLOGIE -	26
CHIRURGIE	28
I - LAPAROTOMIE EXPLORATRICE INITIALE	29
II - LA CHIRURGIE -	31
CONCLUSION : INDICATIONS DU TRAITEMENT CHIRURGICAL	36
RADIOTHERAPIE	37
I - PRINCIPES DE LA RADIOTHERAPIE -	38
II - MODALITES THERAPEUTIQUES -	39
III - PLACE DE LA RADIOTHERAPIE -	43
CHIMIOOTHERAPIE	45
I - RAPPEL DES PRINCIPES DE LA CHIMIOOTHERAPIE -	47
II - LE CHOIX DES DROGUES -	52
III - CRITERES D'APPRECIATION D'EFFICACITE -	54
IV - LES VOIES D'ADMINISTRATION -	55
V - QUAND COMMENCER LE TRAITEMENT -	55
VI - DUREE DU TRAITEMENT -	55
VII - DUREE DE LA REPONSE -	56
VIII - LA QUESTION DOSE-REPONSE -	56
IX - TOXICITE ET SURVEILLANCE -	57
X - CONSIDERATIONS SUR LES RESULTATS DE LA CHIMIOOTHERAPIE -	59
XI - LES INDICATIONS -	62
PLACE DE LA CHIMIOOTHERAPIE DANS LE PROTOCOLE THERAPEUTIQUE -	
XII - LAPAROTOMIE ABDOMINALE DE SECOND-LOOK ET CHIMIOOTHERAPIE -	65
XIII - AMELIORATION DE LA SURVIE EN CHIMIOOTHERAPIE -	66
XIV - CONCLUSION -	66
XV - PROPOSITION DE PROTOCOLE CHIMIOOTHERAPEUTIQUE -	67



	Pages
HORMONOTHERAPIE	68
IMMUNOTHERAPIE	69
PROTOCOLE	72
CONCLUSION	74
BIBLIOGRAPHIE	76
OUVRAGES GENERAUX	76
EPIDEMIOLOGIE	77
CLASSIFICATIONS	78
CLINIQUE	78
LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES	79
CHIRURGIE	80
RADIOOTHERAPIE	82
CHIMIOOTHERAPIE	84
HORMONOTHERAPIE	89
IMMUNOLOGIE - IMMUNOTHERAPIE	90



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'HIPPOCRATE.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé par mes confrères si j'y manque.



ADDITIF

(Les critiques des Membres du Jury)

I -- LYMPHOGRAPHIE --

Monsieur le Professeur SCHAEERER ayant attiré l'attention sur le fait que le pourcentage des lymphographies positives est plus élevé au Stade I qu'au Stade II (tableau page 19), nous précisons qu'il n'y a pas d'erreurs dans les chiffrages ; mais les travaux sont récents (1974, 1975, 1977), et rien n'est précisé dans la littérature à ce sujet.

Monsieur le Professeur SCHAEERER poursuit : "La conclusion page 20 n'est pas en accord avec le développement qui la précède. Les renseignements apportés par la lymphographie sont intéressants, mais elle est peu pratiquée. De plus, la biopsie ganglionnaire est plus performante".

Monsieur le Professeur VROUSOS note par ailleurs que ses critères de positivité ne sont pas toujours rigoureux. Elle est utile pour le chirurgien en vue d'une intervention à postériori.

II -- IMMUNOLOGIE --

Monsieur le Professeur SCHAEERER ne pense pas que la recherche de l'Antigène Carcino-Embryonnaire présente un grand intérêt à l'heure actuelle. Celui-ci a longtemps été considéré comme un marqueur intéressant car on pensait qu'il était spécifique du tissu tumoral, mais il a perdu de sa spécificité.

D'autre part, c'est une méthode beaucoup trop sophistiquée : le prix de revient de son dosage est très élevé pour des résultats pas toujours fiables. L'Antigène Carcino-Embryonnaire n'est utile que lorsqu'on a pu constater un taux élevé avant l'exérèse, et que l'on a pu suivre ensuite son évolution.

Monsieur le Professeur VROUSOS pense qu'il serait intéressant de rechercher des marqueurs hormonaux afin de tester l'hormono-dépendance de ces cancers. Monsieur le Docteur PAYAN précise que cela se pratique déjà à Marseille.

III -- RADIOTHERAPIE --

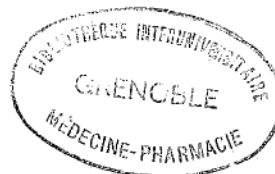
Monsieur le Professeur VROUSOS pense que l'irradiation post-opératoire systématique est bénéfique, au moins localement, pour les stades peu évolués. Par contre, pour les stades plus avancés, il n'est pas certain que le pronostic soit amélioré (même pour des tumeurs inférieures à 2 cm) par la technique du "Moving-strip-field".

IV -- CHIMIOOTHERAPIE --

Monsieur le Professeur SCHAEERER pense que les tableaux des pages 59-60-61 présentent un grand intérêt. Mais ils ne sont que des instantanés ne représentant que le résultat d'une cure d'un mois le plus souvent.

Après 3 ou 4 mois, les résultats sont moins intéressants du fait de l'apparition d'une résistance. Aussi, il ne semble pas possible d'établir une durée moyenne.

D'autre part, la chimiothérapie adjuvante n'est pas sans danger. Il existe par exemple un risque de leucémie aiguë avec la Bélustine. Les risques d'aménorrhée, de stérilité sont à peu près équivalents avec la chimiothérapie et avec la radiothérapie.



Toujours Monsieur le Professeur SCHAEFER, au sujet du paragraphe "après chirurgie incomplète" page 64, le problème ne semble pas bien posé, à savoir : Vaut-il mieux utiliser la chimiothérapie ou la radiothérapie ? En fait, ces 2 méthodes ne doivent pas être mises en opposition. Il serait préférable de savoir si la chimiothérapie permet de faire rétrograder la maladie d'un stade inextirpable à un stade où une chirurgie large et/ou une radiothérapie deviennent possibles.

Enfin il semble optimiste d'écrire que la chimiothérapie soit le seul véritable espoir des tumeurs ovariennes.

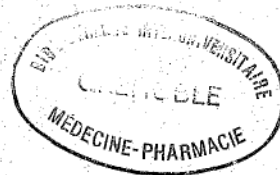
En fait, on peut dire qu'elle permet une prolongation de la survie de la malade dans des conditions de vie plus confortables.

V - PROTOCOLE -

Erratum.

Pour les Stades I à IIa, au lieu de : femmes de 40 ans, il doit être écrit : femmes ≤ 35-40 ans.

Après les interventions de Monsieur le Professeur VROUSOS et de Monsieur le Docteur PAYAN, il semble que la chirurgie conservatrice chez les femmes jeunes (avant 35-40 ans) désirant une maternité ne puisse être envisagée que pour un laps de temps très court, temps qui sera employé pour cette maternité, la chirurgie complète intervenant ensuite rapidement.



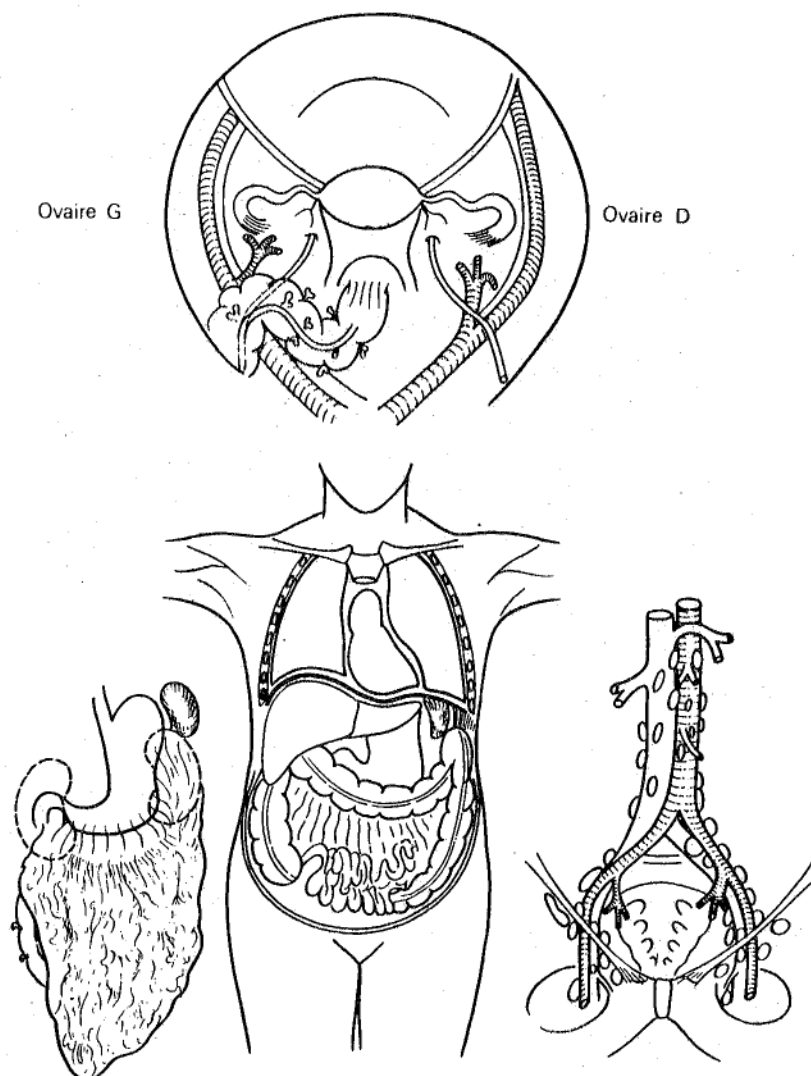
CARCINOME DE L'OVAIRE			
N° Service NOM Prénom Adresse Date de Naissance Profession Médecin traitant Date du Diagnostic	BILAN INITIAL		
	Poids :	Périmètre Abdominal :	
	Taille :	Surface :	
	<u>DECOUVERTE :</u> laparotomie ; coelioscopie ; examen systématique ; symptômes ;		
	<u>CLINIQUE :</u> (Date 1er symptôme:.....)		
	Signes d'appel		Examen Gynécologique
ANTÉCÉDENTS	<u>IMMUNOLOGIE</u>		
	☐ CAE ;		☐ IDR :
	☐ α foeto-prot. :		☐ DNCB test :
			☐ Candidine :
			☐ TTL :
	<u>RADIOLOGIE :</u>		
	☐ Poumon :		☐ U.I.V. :
	☐ Bassin :		☐ Lymphographie :
	☐ Lavement baryté :		
	☐ H.S.P. :		
Âge : Groupe Sanguin : Race : Mariée : Célibataire : Âge des 1ères règles : Histoire Menstruelle : Nbre de Grossesses : Âge 1 2 3 4 5 Contraceptifs Oraux : Marque : Durée : Ménopause : Antécédents Néo personnel : Familiaux : Irridiation pelvienne : Antécédents Médicaux : (Tuberculose : ; B.C.G. :) Antécédents chirurgicaux :	<u>ECHOGRAPHIE :</u>		
	<u>CYTOLOGIE :</u>		PONCTION DU DOUGLAS
	☐ Frottis cervicaux :		☐ Cytologie :
	☐ Ponction d'ascite :		☐ Iono. :
	<u>ENDOSCOPIE</u>		
	<u>COELIOSCOPIE :</u>		

BILAN SYSTÉMATIQUE D'ENTRÉE ☐ Iono. complet ☐ NF-VS-Plaquettes ☐ Bilan lipidique ☐ HPL, HCG
☐ Phosphatases Alcalines ☐ LDH, SGOT, SGPT, ☐ CBU + Compte de Germe ☐ clearance à la créatinine ☐ ECG.

LAPAROTOMIE EXPLORATRICE

Laparotomie exploratrice							
Nom :	Prénom :	oui	Non	Siège et caractère	Dimensions	Cytologie (C) ou Biopsie (B) n° Flacon	Clipping
N° Obser.	Date : Opérateur						
<i>Paroi</i> { Tumeurs Végétations péritonéales							
<i>Cavité péritonéale</i> { Ascite Nodules							
<i>ovaire D.</i> { Tumeur Végétations exokystiques Adhérences							
<i>ovaire G.</i> { Tumeur Végétations exokystiques Adhérences							
<i>Pelvis</i> { <i>utérus</i> { Péritoine utérin Lésions associées							
<i>Sigmoïde</i>							
<i>Vessie et péritoine vésical</i>							
<i>Douglas</i>							
<i>Tube digestif</i> { Estomac Grêle Mésentère Côlon Grand épiploon Foie							
<i>Adénopathies</i>							
<i>Ouverture de la pièce :</i> Solide Liquide Homogène ou non							
<i>Structure :</i> Uniloculaire ou Multiloculaire Végétations Intra-kystiques							

(d'après POUILHES)



(d'après SCALI)

STADE (F.I.G.O.) :

HISTOLOGIE

TRAITEMENT

Date :

CHIRURGIE

RADIODHÉRAPIE

CHIMIODHÉRAPIE

Ablation 100 % 75 % 50 % 25 %

SURVEILLANCE

Date :

A) CLINIQUE

B) PARA-CLINIQUE :

a) effets secondaires (NF, Plaquettes, ECG...) b) éléments de réponse (ACE, α fœto, VS, Ponction du Douglas...)

C) TRAITEMENTS :

SURVEILLANCE

Date :

A) CLINIQUEB) PARA-CLINIQUE :a) effets secondaires (NF, Plaquettes, ECG...) b) éléments de réponse (ACE, α fœeto, VS, Ponction du Douglas...)C) TRAITEMENTS :

SURVEILLANCE

Date :

A) CLINIQUEB) PARA-CLINIQUE :a) effets secondaires (NF, Plaquettes, ECG...) b) éléments de réponse (ACE, α fœeto, VS, Ponction du Douglas...)C) TRAITEMENTS :