

Revue bibliographique

Dr. DENEUFBOURG et Dr. WERY

Notre propos n'est pas de faire une revue exhaustive de la chimiothérapie anticancéreuse en gynécologie. Nous voudrions simplement vous présenter quelques données récentes concernant les agents antimétaboliques, aussi ferons-nous abstraction de la chimiothérapie par hormones ainsi que de certaines formes de thérapeutique immunologique.

Nous rappellerons d'abord brièvement les caractéristiques générales des antimétaboliques. Dans une deuxième partie, nous évoquerons leurs indications actuelles en gynécologie. Nous n'envisagerons pas le traitement du cancer du sein. Nous tenterons enfin d'esquisser, en quelques traits, certaines perspectives d'avenir. (Tableau I)

Plan de l'exposé

1ere partie : GENERALITES SUR LES ANTIMITOTIQUES

1. Définition et mode d'action général
2. Sensibilité et résistance
3. Classification :
 - a) Alkylants
 - b) Antimétabolites
 - c) Antibiotiques
 - d) Poisons du fuseau
 - e) Divers
4. Toxicité comparée
5. Les perfusions intra-artérielles

2eme partie : INDICATIONS COURANTES EN GYNECOLOGIE

1. Tumeurs dérivées du trophoblaste
2. Cancers utérins et ovariens
 - a) Introduction
 - b) Cancers utérins
 - c) Cancers ovariens

3eme partie : PERSPECTIVES D'AVENIR

1. Principes généraux
2. La chimiothérapie : acte de rattrapage
3. Chimiothérapie associée à la chirurgie
4. Antimitotiques et radiothérapie
5. Conclusion

I. Tumeurs dérivées du trophoblaste

La chimiothérapie des tumeurs dérivées du trophoblaste constitue le plus bel exemple introductif possible. Les méthodes chirurgicales donnent 31% de survie après 5 ans. (Tableau 4).

L'adjonction d'une chimiothérapie antimitotique à l'hystérectomie double largement ce pourcentage, même pour des séries de cas en dissémination extrême: poumons, foie, cerveau, vagin...

Nous ferons d'abord une mise au point terminologique.

La môle hydatiforme est un produit anormal de la gestation aboutissant à la mort prématurée du fœtus. Il y a dégénérescence kystique du chorion vilieux, absence de vascularisation et tendance prolifératrice de l'épithélium.

Le choriadénome destruens est une môle qui envahit en profondeur la paroi utérine. Les métastases à distance sont exceptionnelles.

Le choriocarcinome est une tumeur maligne développée à partir des éléments du trophoblaste, s'accompagnant d'hémorragie extensive et de nécrose. Il métastase ou non.

La règle est d'effectuer un bilan complet avant la mise en route du traitement: examen physique, appréciation de la localisation et de la taille des métastases, analyses histologiques, tests hépatiques et rénaux et dosages des gonadotrophines urinaires.

Le schéma thérapeutique est le suivant: une dose de Méthotrexate de 2,5 mg par Kg de poids est administrée per os, étalée sur 5 jours (soit 125 à 130 mg). Sept jours après, moment de l'effet maximum,

bilan complet de comparaison (late 1965). Dès que les signes de toxicité générale (surtout stomatite et diarrhée) se sont amendées, reprise d'une ou de plusieurs cures selon la réponse.

La figure 6 montre l'effet de cures de MEX telles que nous venons de les décrire en prenant comme critère biologique de réponse le taux des gonadotrophines urinaires.

Parmi les auteurs consultés le nombre de cures varie de 1 à 12 avec une moyenne de 5. Il importe de noter que les accidents toxiques mortels sont rarissimes.

Les critères de rémission complète sont la disparition de tous les signes cliniques et radiologiques et trois taux normaux successifs de HCG mesurés à des intervalles d'une semaine. A ce moment certains auteurs préconisent encore 2 nouvelles cures de MEX.

Le follow-up se déroule comme suit: examens cliniques et radiologique et taux des HCG mensuels durant la première année, tous les trimestres pendant la deuxième, tous les 6 mois par après. Lorsqu'on pratique une hystérectomie on enlève d'ordinaire les ovaires: le taux des gonadotrophines urinaires d'origine hypophysaire ne tarde pas à s'élever. Ceci peut donner l'impression d'une persistance de la maladie et donc d'une ~~mauvaise~~ réponse à l'antimitotique. L'administration journalière de 0,1 mg d'éthynil-oestradiol supprime l'excrétion des gonadotrophines hypophysaires et éclaire rapidement le diagnostic. (Boot 1966)

Le tableau 5 montre les résultats du traitement par MEX du choriocarcinome et de tumeurs annexes disséminées. En associant cet antimitotique à l'hystérectomie ou en utilisant la chimiothérapie seule on obtient plus de 50% de rémissions complètes (115 sur 221 cas). Rappelons que la chirurgie seule en procure 31%.

Dans les cas non compliqués de métastases la chimiothérapie seule donne 92% de rémissions complètes (Tableau 6). Nous ne disposons pas de données suffisantes pour apprécier le bénéfice éventuel d'une hystérectomie associée. Par contre Brewer (1964) a montré que la chirurgie n'augmentait pas le pourcentage de guérison des chorioépithéliomes ayant métastasé (Tableau 7).

Néanmoins, dans certains cas de résistance primaire au MTX, il est arrivé que l'hystérectomie rende le traitement chimique ultérieur pleinement efficace. Sur 3 cas de résistance primaire rencontrés Hertz en cite 2 rendus sensibles de cette façon, Brewer en cite 3 sur 3.

Les cas de rémission partielle ou les échecs de la thérapeutique sont imputables principalement à l'apparition, parfois rapide, d'une résistance secondaire spécifique au MTX. (Li 1958).

Aussi le pourcentage de guérison augmente-t-il notablement quand on passe à l'Actinomycine D une fois que la tumeur devient résistante au MTX (Ross 1965). Le tableau 8 est éloquent à cet égard: les pourcentages de rémission complète avoisinent alors 75%. On remarque qu'il n'y a pas d'ordre préférentiel d'utilisation des 2 antimétabolites.

L'Actinomycine D se prescrit en cures répétées à raison de 10 mg par Kg de poids, journallement pendant 5 jours. Elle est injectée lentement dans la tubulure d'une perfusion intraveineuse. La figure 7 est l'illustration clinique d'un cas de résistance au MTX traité secondairement par Actinomycine D.

Occasionnellement le VLB a été utilisé dans le traitement du chorioépithéliome. Il donne des résultats comparables au MTX quand celui-ci est employé seul (Hertz 1960). Les injections IV de VLB sont hebdomadaires. La dose de départ est fixée à 0,10 mg/Kg.

De semaine en semaine on l'augmente de 0,05 mg/Kg jusqu'à atteindre une valeur qui stabilise le chiffre des globules blancs aux environs de 3.000. La posologie une fois ajustée, la conduite du traitement est fonction de la réponse tumorale et des manifestations toxiques. Cet antimitotique pourrait être précieux en cas de résistance combinée au MTX et à l'Actinomycine D. Brewer (1964) a utilisé le Leukeran à raison de 10 mg par jour per os sous forme de triple association avec le MTX et l'Actinomycine. L'essai porte sur trop peu de cas (2) pour se faire une opinion valable.

Les perfusions intra-artérielles de MTX donnent beaucoup moins de signes toxiques généraux pour un effet thérapeutique local comparable. Elles paraîtraient devoir remplacer les administrations systémiques. Néanmoins il ne faut pas perdre de vue que la dissémination hématogène des cellules de chorioépithéliome est précoce et fréquente. Un cliché pulmonaire négatif ou un BEG normal n'excluent pas la présence de micro-métastases. Bret (1964) fait remarquer qu'il n'a jamais pu poser le diagnostic clinique de métastases cérébrales. Celles-ci sont toujours minimes et avant d'atteindre un volume qui permettrait de les déceler elles entraînent des hémorragies massives mortelles.

Nous pensons dès lors que la chimiothérapie générale donne plus de garanties et que c'est courir un risque certain que lui préférer la perfusion régionale.

Conclusion: la chimiothérapie antimitotique est applicable avec bénéfice dans les cas suivants:

- a) Môle hydatiforme avec, après curettage, absence d'involution utérine, métrorragies et élévation du taux des HCG. Acosta et

et Sison (1964) ont traité à titre prophylactique des môles hydatiformes où le taux des HCG n'était pas revenu à la normale après 3 mois. Toutes les 18 patientes furent guéries. Un groupe de malades non traitées servit de contrôle: 10% ont développé ultérieurement un choriadénome destruens et 7% un choriocarcinome. Les perfusions intra-artérielles de MTX sont la modalité de choix dans cette perspective prophylactique. (Bagshawe)1963).

b) Dans tous les cas de choriadénome et de choriocarcinome, que l'on ait ou non l'intention de pratiquer l'hystérectomie. Mais nous estimons que le traitement chimique doit toujours être tenté en premier lieu. Spellacy (1965) a relevé en effet 10 cas de grossesses menées parfaitement à terme après chimiothérapie antimétabolique pour chorioépithéliome.

2. Cancers utérins et ovariens

a) Introduction

Les résultats de la chimiothérapie des cancers de l'ovaire et de l'utérus se révèlent nettement plus modestes et moins prometteurs.

La chirurgie d'exérèse et les radiations ionisantes, associées ou non, constituent les formes classiques de traitement. Correctement appliquées, elles lèsent au minimum l'état général et n'altèrent pas ses défenses immunologiques. Lorsque le stade d'extension loco-régionale n'est pas dépassé elles guérissent environ 65% des cas, avec contrôles s'étalant sur 5 ans (Segers 1965). Un dépistage systématique, permettant un diagnostic plus précoce, améliorerait notablement cette proportion.

La chimiothérapie isolée n'a plus ici de visée curative franche. Elle ne peut en aucune façon se substituer à la chirurgie ou à la radiothérapie (Closon 1963). Des résultats spectaculaires ont pu être obtenus mais en règle générale la récurrence survient, parfois très vite, après l'amélioration. Bien rares sont les cas où la survie du malade s'est trouvée réellement prolongée. (H. Maisin 1964)

Telles sont les raisons de limites actuellement l'emploi des antimitotiques aux affections néoplasiques étendues au-delà des ressources radio-chirurgicales. Ceci sans leur dénier la capacité d'influencer rapidement et favorablement une symptomatologie dangereuse ou pénible comme la compression d'organes importants, une douleur rigide ou une température élevée. Mais ce n'en est alors qu'une indication transitoire et toute particulière.

Les indications courantes des antimitotiques seront donc essentiellement des cancers en récurrence loco-régionale ou en dissémination métastatique après séquence thérapeutique classique. Y sont assimilés les cas de première main d'emblée au-delà de toute chirurgie et imparfaitement contrôlés par la radiothérapie.

Aux stades envisagés les signes prédominant sont: douleurs, hémorragies, subobstruction due à des masses abdominales, ascite récidivante, oedème des membres inférieurs, fistules... Répétons que tous ces cas correspondent à des formes désespérées pour lesquelles il est impossible de reprendre la moindre irradiation ou de proposer une chirurgie héroïque. La chimiothérapie ne peut bien entendu qu'apporter des rémissions passagères, d'une durée de quelques mois.

On distingue des réponses objectives et des réponses subjectives. Celles-ci sont fréquentes mais délicates à apprécier: amélioration de l'état général, regain d'appétit, sédation des douleurs avec

arrêt des opaciés. Seules disparaissent les algies dues à l'envahissement néoplasique du plexus lombo-sacré ou des nerfs sciatiques. Les douleurs osseuses sont rarement améliorées. Pour subjectifs qu'ils soient ces résultats n'en sont pas moins appréciables. Rien ne sert de prolonger le temps de survie si les conditions même de vie sont pitoyables.

Une réponse objective signifie une réduction d'au moins de moitié d'une masse tumorale visible ou palpable, pendant un minimum de 3 mois; le ^{taux de survie} ~~traitement~~ d'un épanchement péritonéal rebelle jusque là. Nous y avons inclus les arrêts de croissance tumorale objectivables et de durée supérieure à 6 mois.

b) Cancers utérins

La chimiothérapie des néoplasies du corps utérin est essentiellement hormonale. Dans la littérature consultée, la réponse des rares cas traités par antimitotiques est superposable aux résultats obtenus dans le traitement des cancers du col. Aussi avons-nous rassemblé dans une même rubrique les données relatives aux deux groupes.

Le tableau 9 compare les effets objectifs des différents antimitotiques.

Le THIO-TEPA donne le meilleur pourcentage de rémissions objectives. Celles-ci sont d'une durée moyenne de 10 mois (Spitalier 1964-1966).

Une injection intra-veineuse de 10 mgr est pratiquée 3 fois par semaine pendant 4 à 6 semaines, de façon à atteindre une dose globale de 120 à 180 mgr, dose suffisante mais nécessaire. La poursuite du traitement est fonction de la réponse obtenue.

En l'absence de toute amélioration, subjective ou objective, il ne paraît pas utile de dépasser 180 mgr: on abandonnera alors définitivement cet antimitotique. En cas d'effet favorable, possibilité de reprendre une ou deux courses en se limitant pour chacune à 100 mgr.

5 FLUORO-URACILE (Heidelberger 1963)

On administre 1 gr chaque jour pendant 5 jours en perfusion intra-veineuse très lente. Ensuite 500 mg de la même façon, journalièrement jusqu'à apparition des signes de toxicité digestive. Il ne faut pas perdre de vue que l'irradiation pelvienne préalable qu'ont reçue ces malades peut aggraver la leucopénie habituelle de fin de cure. La dose globale varie selon les susceptibilités individuelles mais elle avoisine le plus souvent 10 gr. Un mois plus tard, selon l'évolution de l'affection, reprise d'une nouvelle cure aux doses précitées ou thérapeutique d'entretien à raison de 1 gr IV par semaine.

ENDOXAN

On injecte 200 mg en IV journalièrement, jusqu'à obtenir une chute des globules blancs aux environs de 3.000. A ce moment on ajuste la dose orale d'entretien de façon à maintenir le chiffre leucocytaire à ce niveau. La cure doit durer au moins 30 jours pour

obtenir un effet appréciable (Truhaut 1960).

Les cancers radiosensibles régnent bien sous Endoxan; l'épithélioma épidermoïde indifférencié du col répond le mieux. Solidoro (1966) a remarqué que les métastases hémato-gènes (pulmonaires p.ex.) constituent l'indication idéale de cet antimitotique.

La MITOMYCINE C se révèle comparable à l'Endoxan. Des doses importantes (50 mgr IV), répétées de mois en mois, semblent de meilleur effet et de moindre toxicité.

Le VLB donne des résultats généralement peu heureux

Nous ne ferons que mentionner les injections intra-aortiques d'Ypérite: elles ne présentent guère d'avantages en regard des risques encourus (Louros 1965 - Stevens 1960).

Peut-être de meilleurs résultats couronneront-ils les essais récents de polychimiothérapie antimitotique (Horton 1965), mais il est actuellement prématuré d'en juger.

Perfusion régionale

Devant les résultats, somme toute peu encourageants, de la chimiothérapie systémique, la technique de perfusion régionale selon Sullivan a été adaptée aux cancers pelviens. Les cathéters sont montés par voie fémorale rétrograde jusque dans chacune des hypogastriques. On perfuse 50 mgr de Méthotrexate par jour, 24 heures sur 24, tout en injectant en IM 6 mgr de Leucovorin (acide folinique) toutes les 6 heures.

Ce traitement dure de 12 à 25 jours, plus longtemps même si l'état de la malade le permet. Plusieurs cures successives peuvent

être envisagées: la tolérance des cathéters intra-artériels de faible diamètre est remarquable.

L'amélioration subjective est la règle; un résultat objectif s'observe 2 fois sur 3. (Tableau 10) Les masses tumorales fondent de moitié dans plus de 30 % des cas; elles disparaissent complètement dans 10 à 15% des cas. Ces régressions complètes peuvent se maintenir pendant des temps prolongés, parfois même des années.

Quand l'envahissement néoplasique reste confiné au secteur perfusé cette technique est de l'avis général l'indication de choix.

Les incidents propres au cathétérisme - infection, hémorragie, thrombose du cathéter, fuite le long de sa paroi - ne sont pas insurmontables.

Ceux dus à la chimiothérapie sont surtout des réactions locales cutané-muqueuses, fréquents mais bénignes. Du point de vue général on note parfois une hyperthermie passagère, des troubles digestifs, une anémie et une leucopénie réversibles (Watkins 1964).

c) Cancers ovariens

Le tabelau 11 atteste de la supériorité du LEUKERAN dans le traitement palliatif des cancers de l'ovaire.

Le schéma posologique est calqué sur le but poursuivi : induire une régression tumorale et maintenir un état de rémission clinique le plus longtemps possible. On donne d'abord 0,3 mg par Kg de poids et par jour jusqu'à atteindre un taux de leucocytes égal à 3.500. A ce moment on poursuit avec 0,2 mg/kg. Le Leukeran a l'avantage de se ~~perere~~ prendre per os sans inconvénients. An cas de vomissements, qui sont rarissimes, on injecte les premières doses en I.V.. Cette cure d'attaque s'étend sur 4 semaines. Un traitement d'entretien est alors instauré à raison de 5 mg chaque jour. Tous les mois : suspension du traitement pendant une semaine et contrôle sanguin. Ce schéma psologique est appliqué jusqu'à la mort de la patiente.

L'effet thérapeutique n'apparaît pas avant la 3e semaine du traitement. De manière générale la radio sensibilité tumorale et la réponse au Leukeran évoluent parallèlement. En cas de résistance les autres agents alkylants se révèlent également inefficaces.

Cet antimitotiques allonge significativement le temps de survie. Les patientes qui montrent une rémission objective ont une survie moyenne de 12 mois 1/2, celles qui ne répondent que subjectivement 11 mois. Par contre les tumeurs résistantes entraînent la mort endéans 5 mois 1/2 (Syker - 1955).

La durée moyenne des rémissions ne semble pas influencée par le s-de clinique de la maladie mais la nature histologique importe : les cancers indifférenciés répondent mieux (Wiltshaw - 1965a, Lebherz - 1965).

Remarquons que les résultats varient parfois très fort d'un auteur à l'autre : Bateman (1956) évalue à 3 mois la durée moyenne des

rémissions objectives (22 cas) alors que Masterson (1965) affirme avoir obtenu une survie de 2 ans chez 40% de ses patientes (280 cas). L'évolution elle-même du cancer de l'ovaire est d'ailleurs connue pour être particulièrement capricieuse, ce qui rend difficile l'appréciation du bénéfice réel.

Traitement des épanchements néoplasiques

Le traitement classique des épanchements liquidiens (ascite-hydrothorax) compliquant les cancers ovariens est l'administration intracavitaire d'or radioactif (100 à 120 mCu). Cette injection peut être répétée une ou 2 fois en cas de réponse insatisfaisante.

De l'avis de nombre de d'auteurs les antimétabolites administrés de la même façon fournissent des résultats comparables (Wiltshaw - 1965b). Les exsudats hémorragiques passent tout d'abord à l'état séreux puis se tarissent complètement (Stötter - 1961). Les agents les plus utilisés sont le Trénumon (G. Franz - 1962) l'Ypérite (Weisberger - 1958) et le Thio-Tépa.

Green (1959) a obtenu de meilleurs assèchements en injectant l'Ypérite en I.V. plutôt que dans la cavité péritonéale. Il a formulé l'hypothèse que l'antimétabolite injecté in loco n'agissait que par sa fraction résorbée dans la circulation générale. L'or, lui, provoque une réaction inflammatoire suivie d'une fibrose du péritoine qui empêche l'exsudat de se former, au même titre que du talc d'ailleurs (Chambers - 1958).

Le haut pourcentage de résultats favorables fournis par l'administration orale de Leukeran confirme les vues de Green. Près de 80% des ascites sont taries définitivement en 2 ou 3 semaines (Lebherz - 1965, Zelenik - 1964).

Pour Masterson (1965), Wiltshaw (1965), Hreshchyshyn (1961) et

bien d'autres, l'ascite n'a pas à être envisagée comme telle. Elle n'est qu'un aspect particulier d'une maladie générale à traiter comme un tout. Dans les séries rapportées, en effet, l'épanchement liquidien disparaît régulièrement à mesure que s'amendent les autres signes cliniques. Il est même à noter que lorsque survient la récurrence tumorale ou que l'évolution se précipite, l'épanchement ne se reforme pas. Rappelons que le traitement par Leukeran n'est interrompu qu'avec la mort de la patiente.

Comparée aux administrations in loco, la thérapeutique orale ne présente que des avantages : pas de ponction, pas de risque de répartition hétérogène du produit et de nécrose de l'intestin.

Ainsi, tout en se révélant être la meilleure arme chimique actuelle du traitement palliatif des cancers ovariens, le Leukeran semble résoudre de façon aussi tranchée le problème des épanchements liquidien qui compliquent ces cancers.

1. Principes généraux

La chimiothérapie des stades avancés, en présence d'une importante tumeur primitive et de métastases, ne peut être que palliative. Elle améliore les conditions de vie, provoque un arrêt de la croissance ou une régression partielle de la masse tumorale. A la limite le temps de survie s'en trouve prolongé. D'où l'emploi actuel des antimitotiques en guise d'arme terminale avant le recours aux opiacés.

En tant que thérapeutique associée, par contre, ces agents pourraient peut-être jouer un rôle plus important. Le cancer doit être considéré comme une maladie générale. Tout en s'efforçant de détruire la tumeur primitive et son éventuelle extension loco-régionale il faut également assurer la protection du sujet contre l'envahissement métastatique (Desaive - 1961). Pour Collins () les métastases tumorales se développent à partir de cellules émigrées dès les premiers temps de la maladie. De doublement en doublement elles se multiplient régulièrement et de manière cliniquement muette jusqu'à atteindre une taille qui les rend décelables. Point n'est besoin, selon cet auteur, de postuler d'hypothétiques phases de quiescence afin d'expliquer un silence nosologique long parfois de 10 ans. Ce que nous nommons récurrence ne serait que la révélation, due à sa taille, d'une ancienne présence métastatique.

La chimiothérapie pourrait trouver une indication majeure dans la prévention et la cure des métastases. Les localisations à distance se montrent souvent plus sensibles que la tumeur primitive et les effets des cytostatiques semblent inversement proportionnels à la masse de tissu tumoral (Larionov - 1965).

Se basant sur ces principes certains auteurs ont prôné une

chimiothérapie préalable à un acte chirurgical curatif (Knock - 1963) ou simultanée à une radiothérapie.

Il va sans dire que le réel intérêt de telles associations doit être démontré scientifiquement. Il importe de réaliser des essais strictement comparatifs entre plusieurs groupes de malades. Car il est possible que la réaction immunitaire spontanée de l'organisme constitue une protection plus efficace que celle conférée par la substance chimique, laquelle est d'ailleurs connue pour inhiber ces réactions immunologiques (J. Maisin - 1966).

Néanmoins la chimiothérapie pourrait devenir l'un des termes d'une formule thérapeutique polyvalente conjugant l'arsenal chimique aux méthodes radio-chirurgicales et ce dès les premiers stades de la maladie cancéreuse.

Nous illustrerons brièvement ce que nous avons appelé des perspectives d'avenir.

2. La chimiothérapie : acte de rattrapage

La chimiothérapie peut constituer un acte de rattrapage en rendant curable, par les moyens habituels, une lésion considérée d'emblée comme dépassée. La réduction du volume tumoral ainsi obtenu pourrait permettre une intervention chirurgicale ou une cure radiothérapique jugées impossibles jusque là. Unique possibilité thérapeutique à un moment donné de l'affection, les antimitotiques deviendraient, en cas de réponse favorable, le premier temps d'une séquence d'actes à visée curatrice par les techniques classiques.

Stamm (1965) administre des dérivés de podophylline (injections I.V. de SPG-Sandoz combinées à des applications locales sous forme de gel) dans des cancers exophytiques du col et dans des cancers

du corps avec grosses masses tumorales nécrotiques. L'antimitotique utilisé bloque la division cellulaire à la métaphase. Son effet peut être exprimé numériquement par une diminution des phases mitotiques tardives par rapport au nombre total de mitoses.

9 cancers du col sur 10 ont réagi à la SP chimiothérapie par une réduction statistiquement significative des anaphases. Une réponse analogue a été observée dans 5 cas sur 3 de cancers du corps. Dans 3 autres cas le tissu carcinomateux avait complètement disparu.

Ce traitement a produit une régression rapide des masses tumorales cervicales et une diminution des pertes de tissu endométrial nécrotique. Les conditions locales de la radiothérapie ultérieure ont été grandement améliorées. Toutefois le recul manque pour juger du bénéfice de l'opération qui paraît toutefois probable. Jamais l'auteur n'a noté d'effet défavorable sur l'état général des malades ni sur leur hématopoïèse.

3. Chimiothérapie associée à la chirurgie

La manipulation tumorale, au moment de l'intervention, pourrait libérer des cellules néoplasiques dans la circulation. D'où l'idée d'une chimiothérapie préalable à l'acte chirurgical. Dans ce cas l'éventuel essaimage est fait de cellules à malignité altérée, déjà peu susceptibles de se greffer à distance. Un second traitement chimique prend l'opération en sandwich de façon à détruire les résidus tumoraux et les micrométastases.

Debiasi (1965) couple des injections intra-artérielles de Trénumon à l'hystérectomie pour cancer du col. L'auteur pense qu'il est prématuré de publier des résultats mais les bases théoriques de la méthode lui semblent convaincantes.

La chirurgie des cancers de l'ovaire pourrait elle aussi trouver un complément chimique. A titre d'exemple citons Gentil (1963) qui préconise le schéma thérapeutique suivant :

- 10 mg de Thio-Tépa I.V. la veille de l'intervention
- lors du temps opératoire : 5 mg de Thio-Tépa injectés directement dans chaque vaisseau afférant ou efferent des 2 ovaires.
- 5 mg d'Ypérite en solution dans 50 cc de physiologique dans la cavité péritonéale.
- les 4e, 6e, 8e jours qui suivent : 10 mg de Thio-Tépa en I.V.
- Ensuite, radiothérapie classique suivie de Leukeran non-stop.

Sur 17 malades (dont 9 présentaient de l'ascite à l'intervention) les résultats après 5 ans se répartissent en :

	6 malades asymptomatiques
	2 vivants avec des signes de récidence
	9 morts

G. Franz (1962) a étudié l'effet du Trénimon dans le cadre de cette prophylaxie opératoire. Chez un grand nombre de patientes, la courbe de survie évolue de façon nettement plus favorable, le gain après 5 ans avoisinant 10%.

4. Antimitotiques et radiothérapie

La question d'une éventuelle potentialisation des effets des radiations ionisantes par les antimitotiques a fait l'objet de nombreux travaux, tant expérimentaux que clinique. Jusqu'à présent il reste malaisé de faire la part entre une réelle potentialisation et une synergie additive simple.

D'Angio (1959) a montré que l'Actinomycine D augmente la réponse à l'irradiation des tissus normaux et de certaines tumeurs malignes. Cet antimitotique abaisse la dose érythème de 1200 à 300 , il peut réactiver, au niveau de territoires préalablement irradiés, des effets latents ou estompés.

A la suite de Klopp (1953) certains auteurs injectent de l'Ypérit en intra- artériel simultanément à la séance de radiothérapie. La cathéter~~é~~ est placé à hauteur de L₂, des manchettes pneumatiques interrompent la circulation dans les membres inférieurs. La sédation des douleurs est immédiate, les masses tumorales de petit volume fondent rapidement, les plus importantes se ramollissent. Il n'y a pas de potentialisation des effets toxiques. L'auteur précité conclut au bénéfice de cette association dans 12 cas sur 15 traités. Cette technique qui a fait ses preuves dans le traitement des cancers de la tête et du cou mériterait, à notre avis, d'être testée sur une grande échelle en gynécologie.

La potentialisation des effets des radiations par le 5 FU a surtout été étudiée dans des cas de néoplasies pulmonaires (Frank W. - 1962, Collin F. - 1962). Nous n'avons relevé, dans la littérature, qu'un exemple d'une telle association en gynécologie (Myhre - 1964) ; mais il ne porte que sur 3 cas et ne peut être significatif.

Le Leukeran a été administré concomitamment à la radiothérapie dans des cancers de l'ovaire en dissémination (Miller - 1962,

Papavasiliou - 1964). Les résultats ont été comparés avec des séries traitées par irradiation seule (Tableau 12). L'effet thérapeutique est à la fois meilleur et plus rapide.

Hreshchyshyn (1961) et Lebherz (1965) fournissent de plus amples renseignements. Tous leurs cas sont des cancers ovariens avancés avec envahissement abdomino-pelvien et/ou localisation à distance. Chaque fois, l'exérèse chirurgicale a été la plus large possible. Le temps de survie est calculé à partir de l'instauration de la thérapeutique (Tableau 13 - Fig.8). Tout en concluant au bénéfice de l'association radiothérapie et antimitotiques, les auteurs font remarquer qu'il s'agit de résultats rétrospectifs. Ils ne sont pas le fruit d'une véritable étude comparative avec "randomization" des patientes.

5. Conclusion

Nous terminerons ici l'énumération de ces développements nouveaux en chimiothérapie anticancéreuse. C'est à dessein que nous n'en avons donné qu'un bref aperçu. Les résultats obtenus restent certainement trop fragmentaires pour se faire une opinion valable. Les schémas posologiques, les critères de réponse, la sélection des cas différencient tellement d'une série à l'autre qu'il serait scientifiquement malhonorable de tirer des conclusions franchement optimistes. La vérité exige plus de rigueur.

Néanmoins notre opinion est que la force même de l'affection à laquelle nous sommes confrontés nous interdit de faire fi d'une quelconque possibilité nouvelle. En ce domaine plus qu'en aucun autre, peut être, il importe d'être prudent et mesuré. Mais nous croyons que trop souvent la prudence n'est que le masque du scepticisme.