

## NEUROSURGICAL CONSIDERATIONS AND CHEMOTHERAPEUTIC ASPECTS

*M. David:*

J'ai été particulièrement sensible à l'invitation de participer à cette Table Ronde et ceci pour deux raisons.

Tout d'abord parce que j'estime que lors de la discussion des problèmes concernant la neuroradiologie, la présence des neurochirurgiens s'avère indispensable et aussi en raison du choix de la question faisant l'objet de cette Table Ronde : la thérapeutique des glioblastomes cérébraux, cauchemar des neurochirurgiens.

En effet, si, du moins en France, la nécessité des spécialités neuroradiologiques s'est progressivement imposée et si, désormais, les problèmes de diagnostic concernant les tumeurs encéphaliques ne sauraient être résolus sans l'intime et constante collaboration des neuroradiologistes et des neurochirurgiens, il n'en est pas encore de même vis-à-vis de la thérapeutique, celle des glioblastomes en particulier.

Une expérience de près de quarante ans me permet d'affirmer que la thérapeutique des glioblastomes n'a fait aucun progrès décisif durant cette longue période. La chirurgie, malgré ses résultats précaires, demeure cependant seule valable jusqu'ici, la carence des agents physiques employés classiquement, je dis classiquement, étant demeurée pratiquement totale jusqu'ici. Ceci contraste avec les progrès considérables réalisés dans le domaine du diagnostic pré-opératoire de localisation et de nature, grâce essentiellement à la confrontation de la clinique, du gamma-encéphalographie et de l'angiographie. Nous y avons longuement insisté avec Thérèse Planiol, avec Dilenge et Sachs dans notre rapport à la Société de Neurochirurgie de langue Française, à Rennes, cette année.

Nous ne saurions y revenir, surtout après les remarquables exposés de Mme Planiol et de Cronquist. On peut dire d'ailleurs que les quelques améliorations obtenues en ce qui concerne les résultats chirurgicaux, tiennent essentiellement au fait que l'on prévoit à l'avance comment se présentera la tumeur que l'on se propose d'enlever, aux progrès de l'anesthésie et de la réanimation beaucoup plus qu'aux progrès de la technique chirurgicale elle-même, car depuis 40 ans, nous

enlevons les glioblastomes de la même manière en cherchant à procéder à une ablation aussi complète que possible. Ces progrès tiennent également, comme vous le dira tout à l'heure Bernard-Weil, à l'institution du traitement hormonal pré- et post-opératoire. L'exérèse chirurgicale, même la plus large ne s'avère jamais complète en réalité et ne donne d'ordinaire que des survies de courte durée, dépassant très rarement 12 à 15 mois, la mort survenant d'ailleurs souvent dès le 6ème mois.

Quant à la mortalité opératoire, non négligeable, elle dépend de nombreux facteurs, en particulier de l'âge du malade, de son état, de la localisation et de l'extension de la tumeur.

Mais alors, me demandera-t-on, pourquoi opérer? Ceci pour plusieurs raisons : tout d'abord parce que c'est le moyen logique de lutter contre l'hypertension intracrânienne et l'oedème papillaire, ensuite parce que seule l'exploration permet de confirmer d'une manière absolue la nature glioblastique de la tumeur. Et l'on doit rappeler à ce propos que tous les neurochirurgiens possèdent dans leurs statistiques quelques très rares cas de glioblastomes dont la récurrence ne s'est produite qu'au bout de longues années. Notons qu'il s'agit souvent dans ces cas de glioblastomes isomorphes. Par contre, je crois que les formes angionécrotiques sont d'ordinaire rapidement fatales. Sans mésestimer l'importance d'une résection chirurgicale la plus complète possible dans la genèse de ces bons résultats, il n'en demeure pas moins que, dans ma statistique, 5 cas de glioblastomes authentiques enlevés incomplètement et non soumis à la radiothérapie, n'ont récidivé qu'au bout de 4 à 7 ans.

Comme nous le verrons plus loin, il est certain que le problème est plus complexe et que d'autres facteurs sont à considérer, en particulier ceux d'ordre métabolique et hormonal. Mais en dehors des cas où, du fait de leur siège polaire, l'exérèse large est effectivement possible, dans nombre de cas de glioblastomes profonds : glioblastomes du carrefour, glioblastomes étendus de l'hémisphère dominant ou glioblastomes à expansion bilatérale, on doit se borner à une ablation partielle correspondant à une décompression interne. Parfois, on doit même se résigner à la simple ablation du volet associée à l'hormonothérapie, selon la technique que nous avons préconisée avec Bernard-Weil. L'hémisphérectomie pratiquée par quelques-uns, outre sa gravité en pareil cas, n'empêche cependant pas la récurrence.

Jusqu'ici, l'association de la radiothérapie classique au geste chirurgical ne semble avoir amélioré que très légèrement et non toujours la durée de survie de nos malades. Certains, par contre, surtout avant l'institution du traitement hormonal, furent aggravés. Constans a discuté les résultats de cette radiothérapie suivant qu'elle est appliquée, après exérèse chirurgicale, après ablation du volet sans exérèse, ou encore crâne fermé. L'aggravation immédiate consécutive à

l'application de rayons roentgen apparaît beaucoup moins fréquente depuis l'institution systématique du traitement hormonal.

Devant les résultats encore décevants de la radiothérapie conventionnelle, je me permets alors de vous poser la question suivante : l'évolution des techniques radiothérapiques permet-elle d'envisager une action plus efficace sur les glioblastomes? Depuis 1960, en effet, nous avons connu la radiothérapie pendulaire, la cyclothérapie, les hautes énergies dépassant 500 ou 1 000 kV, particulièrement le cobalt. Avez-vous l'impression que les résultats de la radiothérapie de 200 kV se trouvent dépassés? Et moralement, doit-on contraindre un malade, dont les jours sont comptés, mais qui pendant quelques mois pourra mener une existence convenable, à une thérapeutique trop souvent inefficace, toujours fatigante et chez lequel une hospitalisation prolongée et parfois aussi le mot de 'cobalt', aggraveront l'angoisse.

Inversement, certaines familles ne comprendront pas que l'on condamne l'opéré sans tenter une radiothérapie. Nous l'acceptons toujours alors, à condition surtout qu'il s'agisse d'un sujet jeune.

Mais je dois envisager avec vous un autre aspect du problème thérapeutique en vous posant la question suivante : l'implantation des isotopes radio-actifs dans un glioblastome représente-t-elle un progrès thérapeutique? Il y a 13 ans, Talairach, Ruggiero, Aboulker, et moi-même dans notre service de Sainte-Anne, avons déjà employé une telle thérapeutique. Les résultats furent alors assez médiocres. Analysant les causes de ces demi-échecs, Talairach a révisé le problème et nous pouvons de son étude actuelle retenir quelques notions fondamentales. Il est bien entendu que notre propos concerne exclusivement les glioblastomes typiques et non d'autres catégories de gliomes d'évolution plus lente.

Premier principe fondamental, il faut que le glioblastome soit irradié en totalité; c'est dire l'importance de la précision du diagnostic pré-opératoire, neuro-radiologique et gamma-isotopique, particulièrement en ce qui concerne l'expansion tumorale. Les vérifications nécropsiques démontrent en effet que les glioblastomes irradiés incomplètement récidivent toujours par la périphérie.

Deuxième principe, il faut que la tumeur soit irradiée d'une manière homogène, sous contrôle stéréotaxique à l'aide de multiples particules péri-focales. L'irradiation est de l'ordre de 5 000 R environ. Il importe que l'implantation des particules radio-actives dépasse de 1 cm environ les limites théoriques de la tumeur : c'est dire qu'il n'existe pas de zone absolue de sécurité dans les glioblastomes volumineux affleurant les noyaux gris ou le tronc cérébral ou le corps calleux. C'est dire également que l'implantation d'éléments radio-actifs après exérèse chirurgicale, demeure contre-indiquée. Le corps radio-actif utilisé par Talairach est l'or 198. En raison de la courte période de cet isotope (deux jours et demi) l'isolement du malade est ainsi de courte durée. L'or 198 a donné à

Talairach de meilleurs résultats que l'iridium radioactif seul ou associé à l'or. Quant aux perles de cobalt leur emploi motive certaines réserves en raison des radio-nécroses sévères qu'elles risquent de provoquer. La mortalité opératoire dans les cas suivis par Talairach est réduite; la survie est en général de 15 à 20 mois. On remarque une rapide disparition de l'œdème papillaire. Dans les glioblastomes localisés à des zones fonctionnellement importantes, les séquelles sont réduites au minimum, ce qui est un avantage important.

Si, du point de vue de la survie, les résultats sont assez voisins de ceux obtenus par l'ablation chirurgicale, il est par contre des cas où la survie est considérable; ils concernent essentiellement les glioblastomes de petit volume diagnostiqués précocément. Depuis longtemps nous mettions l'accent, en le déplorant, sur le contraste entre le développement croissant des moyens nous permettant de porter un diagnostic précoce de glioblastome et l'absence de tout progrès thérapeutique dans le domaine chirurgical. Des résultats comme ceux obtenus par Talairach doivent désormais nous rendre quelques espoirs en ce qui concerne la thérapeutique précoce de certains glioblastomes. J'ose espérer que tout à l'heure Constans et les radiothérapeutes nous apporteront à leur tour de nouvelles espérances.

Il est encore plusieurs points que nous devons discuter ensemble.

La radiothérapie se montre-t-elle plus efficace dans les récidives, les transformations malignes d'astrocytomes, que dans les glioblastomes primitifs? Nous pensons ici, que l'efficacité est parfois moins contestable si bien que nous recommandons systématiquement l'emploi des rayons lors de ces récidives confirmées précocément par la gamma-encéphalographie. Nous avons noté en effet des rémissions incontestables grâce à l'emploi simultané de la radiothérapie et de l'hormonothérapie en pareil cas.

Et à ce propos, je désirerais vous demander votre opinion sur la radio-sensibilité des oligodendrogliomes récidivés. En ce qui nous concerne, nous avons eu l'occasion de vérifier avec Constans l'action indiscutable des rayons sur les récidives de certains oligodendrogliomes opérés plusieurs années auparavant; mais ces résultats, bien entendu, sont inconstants.

Un autre problème encore : les hautes énergies ne font-elles pas courir d'importants risques au cerveau sain avoisinant la tumeur? Il n'en semble pas de même dans une irradiation intra-tumorale précise avec une répartition homogène des doses. Et avec Fischgold, nous pensons qu'il est nécessaire de pouvoir juger mieux qu'on ne l'a fait jusqu'ici, des réactions cérébrales au cours du traitement.

Certes, nous disposons de l'écho médian, de l'EEG, des radio-isotopes, de l'artériographie, mais est-ce suffisant, est-ce même valable, en raison de l'œdème? De plus, dans la plupart des cas il existe un manque de liaison entre le service de neurochirurgie où sont pratiqués les examens de contraste et dans les services spécialisés de cancérologie où s'effectue l'irradiation. Une exception : les services

où l'introduction stéréotaxique de particules isotopiques est pratiquée par le neuro-chirurgien lui-même. Certes cette dualité paraît obligatoire, nous le reconnaissons, vu le rendement d'appareils si coûteux. Mais cette dualité dis-je constitue à nos yeux un obstacle supplémentaire. Comment résoudre ce problème pratique? Peut-être, notre ami Constans pourra-t-il répondre à cette question tout à l'heure.

En terminant, je désirerais exprimer mon étonnement, devant le manque d'intérêt présenté jusqu'ici, dans notre pays tout au moins, par les organismes officiels de lutte contre le cancer vis-à-vis des tumeurs encéphaliques. Une liaison beaucoup plus intime avec les centres anti-cancéreux est nécessaire, d'autant plus que les tumeurs crânio-encéphaliques représentent un pourcentage appréciable de cancers et qu'ils diffèrent de ceux des autres organes par de nombreux points. Il est indispensable que des crédits plus substantiels soient prévus pour leur meilleure connaissance.

Vous voyez donc que j'ai posé beaucoup de questions à mes collègues rapporteurs. J'aimerais aussi que les auditeurs présents dans cette salle nous en posent à leur tour. En effet, une réunion comme celle-ci ne saurait être réellement bénéfique sans une franche et vivante discussion. Je passe maintenant pour compléter mon exposé la parole à mon ami J. P. Constans qui va ciseler mon propos, que j'ai voulu très général.

*J. P. Constans:*

Après ce que vient de dire M. David, ce serait un lieu commun de répéter que les glioblastomes multiformes ont mauvaise réputation chez les neurochirurgiens.

Leur augmentation quantitative dans les statistiques récentes des différents services est peut-être plus apparente que réelle pour les deux dernières décades neurochirurgicales; elle tient à une détection plus précoce grâce au perfectionnement des procédés diagnostiques d'une part, et à un vieillissement de la population d'autre part.

Cliniquement, c'est la rapidité d'évolution qui est la principale caractéristique des glioblastomes. La durée moyenne totale, c'est-à-dire à partir du premier symptôme est de l'ordre de 8 mois à un an.

Vues sous un angle cancérologique ce sont des tumeurs très particulières du fait qu'elles se développent dans un espace clos, à l'abri de la barrière hémencéphalique. Cette situation et l'absence de voies lymphatiques à ce niveau expliquent leur évolution purement locale et par conséquent les récidives in situ.

Il faut néanmoins mentionner une centaine de cas rapportés dans la littérature de métastases de gliomes en dehors du système nerveux : celles-ci sont toujours

consécutives à un geste chirurgical et ont donc été provoqués par une dissémination sanguine per-opératoire. Le cas exceptionnel rapporté cette année par Rubinstein du développement spontané de métastases rachidiennes et ganglionnaires, en l'absence de toute chirurgie, mais à la suite de l'invasion par la tumeur du sinus longitudinal supérieur, correspond au même processus.

Mais dès le départ et tout au long de leur évolution les glioblastomes se comportent comme une maladie de l'organe dans sa totalité. Sans doute s'agit-il là de phénomènes immunologiques. La preuve en est donnée par les tentatives d'hémisphérectomies réalisées par W. Dandy, interventions qui se sont toujours soldées par des récidives plus ou moins tardives.

À l'appui de cette notion viennent les gliomes multiples ou les gliomes plurifocaux démontrés dans plusieurs observations anatomiques. Ceux-ci seraient moins fréquents qu'on ne l'a imaginé, car l'étude histologique précise de certaines de ces tumeurs a montré une continuité réelle entre les différents foyers.

D'ailleurs il faut retenir des essais de greffes tumorales effectuées dans un but immunologique, des travaux de Walker et de moi-même, qu'il s'agit de cancers 'comme les autres'. Une fois transplantés au delà de la barrière hémio-encéphalique dans l'organisme, les glioblastomes se comportent comme des cancers lymphophiles donnant lieu à une propagation par voie lymphatique et à des métastases d'organes.

Ainsi, ces tumeurs constituent une entité tout à fait exceptionnelle. Leur évolution résulte essentiellement de deux processus : (1) l'envahissement progressif de zones fonctionnelles correspondant aux centres de la vie végétative ou leur souffrance indirecte du fait du développement volumétrique de la tumeur, (2) le développement d'une hypertension intracrânienne croissante, dûe soit au blocage des voies d'écoulement du LCR, soit à l'installation d'un œdème cérébral par stase veineuse provoquée par la compression tumorale.

C'est généralement l'HIC qui sera responsable de l'aggravation terminale et du décès du malade par le processus de l'engagement et des lésions qu'il provoque dans le tronc cérébral.

Pour échapper à ce mécanisme de l'HIC ces tumeurs relèvent par conséquent en premier lieu de la chirurgie. Nous nous trouvons en présence d'une évolution aiguë qui va rapidement menacer la vie-même du malade; elle implique donc en règle un geste chirurgical sans retard.

Cronqvist et Mme Planiol nous ont montré les progrès réalisés dans le domaine du diagnostic. Néanmoins, celui-ci connaît des limites et des insuffisances. Il représente une présomption plus ou moins forte mais jamais une certitude. Tous les neurochirurgiens ont en mémoire des cas dans lesquels le diagnostic porté s'est trouvé infirmé par l'intervention. À cet égard, un travail est significatif, celui de Fix qui a effectué des contrôles autopsiques chez un groupe de malades di-

agnostiqués comme atteints de glioblastomes et qui avaient été soumis, sans vérification chirurgicale préalable, à la radiothérapie : 3 cas sur 26 n'étaient pas des glioblastomes (2 fois il s'agissait de métastases; et une fois d'un méningiome intra-ventriculaire).

C'est pourquoi le geste chirurgical peut-être conçu comme une vérification diagnostique. Le pronostic des glioblastomes étant si péjoratif, il faut vraiment tout faire pour ne pas laisser échapper un cas d'évolution moins navrante, et a fortiori, un cas bénin.

Les nombreux travaux, celui de Davis en particulier, qui ont clairement fait apparaître que les meilleurs résultats étaient obtenus à la faveur d'exérèses larges, nous autorisent à ne pas remettre en cause cette question. Mais le cerveau n'est pas un organe homogène et cette exérèse connaît donc des limitations.

Ce sont là les critères d'opérabilité des glioblastomes qu'ont tenté de définir les neurochirurgiens de façon plus ou moins empirique et qui peuvent d'ailleurs s'appliquer à l'ensemble des gliomes.

Il en découlera schématiquement plusieurs éventualités : soit la chirurgie radicale, avec exérèse macroscopiquement complète, soit une chirurgie incomplète avec exérèse sub-totale ou partielle, soit une chirurgie décompressive avec simple biopsie ou même sans biopsie, soit enfin l'abstention chirurgicale.

Quels sont les critères qui guideront le choix de ces différentes conduites chirurgicales? Ce sont essentiellement le siège de la tumeur et son extension au sein d'un organe aussi hétérogène que le cerveau. Contrairement à la chirurgie classique du cancer, cette propagation ne consiste pas en un envahissement du système lymphatique ou une infiltration des structures de voisinage mais bien a un accroissement sur place au sein même de l'organe.

L'extension de la tumeur aux formations profondes, essentielles au maintien de la vie végétative : diencéphale, noyaux gris centraux, tronc cérébral, est considérée suivant les chirurgiens soit comme une contre-indication absolue, faisant abandonner toute chirurgie, soit comme une contre-indication relative limitant le geste chirurgical à une exérèse partielle, à une biopsie ou à une intervention décompressive.

Une autre considération est d'ordre qualitatif : elle fait intervenir la notion de territoires anatomiques à haute valeur fonctionnelle : lobe temporal gauche, zone rolandique, extension bilatérale. Dans ces cas, l'attitude du chirurgien est dictée par des motifs individuels d'ordre humain, d'ordre moral ou d'ordre philosophique.

Plus encore que dans n'importe quel domaine de la cancérologie la qualité de la survie constitue la préoccupation majeure des chirurgiens vis à vis d'une affection incurable. Il faut que le déficit fonctionnel consécutif à la tumeur d'une part et à l'acte chirurgical d'exérèse d'autre part, se situe dans des limites ac-

ceptables. L'attitude pragmatique doit s'efforcer de sauvegarder au maximum l'intégrité fonctionnelle aussi longtemps que possible.

On ne peut ignorer les cas de malades demeurés pendant des semaines ou pendant des mois dans un état purement végétatif, pour lesquels une chirurgie moins ambitieuse aurait pu avoir des conséquences immédiates moins déplorables sans modifier l'issue finale.

D'autres facteurs interviendront également, communs à toute la chirurgie; ce sont : l'âge, la condition générale du sujet, l'attitude de la famille, le facteur géographique et enfin, la personnalité du chirurgien!

Mais il est bien certain que ces indications sont actuellement fonction de critères macroscopiques. Les données des examens diagnostiques sont forcément grossières et imprécises prises sous un angle histologique.

Les examens histologiques des cerveaux montrent malheureusement que les limites du glioblastome sont toujours au delà de ce que les moyens diagnostiques avaient défini, avec des infiltrations néoplasiques en périphérie au sein du parenchyme normal, avec des coulées tumorales, avec des propagations périvasculaires . . . Ces constatations ressortent d'ailleurs des travaux de Concannon et Kramer (1960) portant sur 30 cerveaux de gliomes décédés en cours d'irradiation, et de Matsukado (1961) sur 100 cerveaux de gliomes grades 3 et 4.

Après Selverstone, nous avons pendant une période de 3 années de 1953—1955, effectué avec Ph. Benda des contrôles systématiques per-opératoires à l'aide d'un probe-compteur de Geiger-Müller pour déterminer les limites tumorales et par conséquent pour situer les limites idéales de l'exérèse. Les malades avaient reçu une injection de traceur  $^{32}\text{P}$  intraveineuse pré-opératoire, isotope qui a le mérite de se fixer de façon plus ou moins élective dans les tissus néoplasiques.

Les résultats que nous avons obtenus chez ces malades ne nous ont malheureusement pas parus supérieurs à ceux de la chirurgie habituelle.

Depuis deux ans, en mettant à profit les travaux de Gouazé sur la fluorescence, nous avons également cherché à déterminer opérativement les limites de l'exérèse.

En ce qui concerne les tumeurs profondes, le contrôle biopsique n'est pas sans danger. Le glioblastome est la plupart du temps une tumeur hypervasculaire. Rappelons à ce propos que les hémorragies spontanées intra-tumorales ne sont pas exceptionnelles. Parfois même la simple décompression réalisée par la taille d'un volet avec ouverture de la dure-mère suffit à provoquer une hémorragie intra-tumorale comme nous avons pu le vérifier à trois reprises chez des malades qui nous avaient été adressés en vue d'une radiothérapie et qui sont décédés en cours de traitement.

La pratique des ponctions-biopsies largement utilisée il y a plusieurs années, en particulier en Grande-Bretagne, paraît en voie de recul. Il est apparu en effet



qu'elle était grevée d'une mortalité plus élevée que la chirurgie d'exérèse, mais il faut être juste en reconnaissant qu'elle s'adressait probablement à de plus mauvais cas.

Rappelons encore, comme l'a souligné Zülch, le caractère hétérogène de certains glioblastomes. Il arrive que des plages présentent les aspects d'une moindre malignité de grade 2 ou 3 au sein d'une tumeur. On ne peut méconnaître non plus le passage toujours possible d'un type de gliome à un autre, correspondant à une malignisation comme ont pu le révéler des examens histologiques effectués lors de la récurrence ou lors de l'autopsie.

*Résultats de la chirurgie.* La mortalité opératoire entre la plupart des mains, telle qu'elle ressort des statistiques les plus importantes est de l'ordre de 15 à 20 %.

Je me suis efforcé, en analysant la littérature, puisque je ne disposais pas du temps nécessaire à une étude détaillée de mes propres cas, soit 245 glioblastomes opérés de 1952 à 1967 et 47 récurrences, de classer un matériel des plus disparates et d'en tirer des conclusions communes aux différents auteurs.

On peut admettre en moyenne que 60 % des malades sont morts avant la fin du 6ème mois post-opératoire et que 10 à 15 % atteignent un an. La répartition des survies suit une courbe exponentielle. Si bien que dans toutes les séries y compris la nôtre, on trouve des cas ayant dépassé 3 ans et même 5 ans (de l'ordre de 2 à 3 %). — On doit cependant mentionner deux cas publiés par Elvidge en 1965 de survie à 23 ans et à 17 ans après l'intervention, qui paraissent pouvoir être considérés comme les seules guérisons connues de la littérature.

Mais différents facteurs interviennent dans l'appréciation globale de ces résultats. Ceux-ci ont été bien mis en évidence par Hitchcock : (1) l'âge, car la survie est meilleure chez les sujets jeunes, c'est-à-dire dans la tranche d'âge inférieure à 40 ans; (2) le siège, qui concerne surtout le découpage entre tumeurs superficielles et tumeurs profondes, comme le constatent par exemple Roth et Elvidge; (3) l'étendue : l'atteinte de 3 lobes écourte considérablement la survie alors que l'atteinte d'un seul ou de 2 lobes permet un pourcentage de 15 % de survie à un an; (4) enfin la symptomatologie, la survie étant meilleure s'il n'y a pas d'HIC préalable. D'ailleurs pour tous les auteurs, confusion, torpeur ou coma sont des symptômes extrêmement péjoratifs à brève échéance. Il faut rappeler toutefois que les conditions diagnostiques ont changé au cours des dernières années ce qui introduit un élément de disparité entre les différentes séries qui s'échelonnent sur des périodes de 10—15 ans et parfois davantage. L'introduction de la sériographie angiographique rapide, de la gamma-encéphalographie, permettent des diagnostics plus précoces comme nous l'avons vu.

On peut donc espérer parvenir dans un proche avenir à détecter des glo-

blastomes encore 'petits'. Rappelons par exemple que Falconer, Gros et d'autres auteurs ont découvert des glioblastomes de petite taille lors de lobectomies temporales effectuées pour épilepsie temporale.

Par contre, les travaux portant sur du matériel d'autopsie ont, toutes proportions gardées, le défaut inhérent aux constatations faites pour d'autres cancers parvenus au stade de diffusion et entraînant l'exitus : ils ne rendent compte que d'un stade ultime de la maladie.

Dans l'appréciation des résultats intervient également une notion sur laquelle la plupart des auteurs ont mis l'accent et tout particulièrement Taveras et Hitchcock : c'est la qualité de la survie. S'il est toujours difficile de faire un pronostic de survie lors d'une intervention d'exérèse, les conséquences fonctionnelles sont parfois imprévisibles et les critères nous manquent. C'est la plupart du temps de sa propre expérience que le neurochirurgien déduira la conduite à adopter au cours de l'intervention.

Cependant il est parfois difficile de limiter une exérèse en cours d'intervention à une ablation partielle et on est conduit plus loin qu'on ne le désirait. Malheureusement la plupart des travaux ne font pas état de cette condition 'useful life' ou 'useless life'. D'ailleurs cet élément est difficile à mettre en évidence car il est dynamique. Souvent après une amélioration fonctionnelle post-opératoire, on assiste à une aggravation lorsque la récurrence se manifeste cliniquement, entraînant des handicaps plus ou moins prolongés avant le décès.

Certains cas pour lesquels la récurrence in situ donne l'espoir d'une deuxième exérèse satisfaisante font l'objet d'une réintervention. Nous en comptons 47 cas dans notre série. Il s'agissait dans plus de la moitié des cas de malades ayant subi une irradiation post-opératoire. C'est, en général, la réapparition d'un syndrome d'HIC qui nous a poussé à faire une nouvelle intervention, alors que l'état fonctionnel du malade était partiellement conservé.

La mortalité post-opératoire dans ces réinterventions est plus élevée, de l'ordre de 25 %. En dehors de 5 cas, la survie obtenue chez les autres, n'a jamais excédé en durée le délai écoulé entre la première intervention et la seconde.

C'est en fonction de ces résultats et avec la perspective de les améliorer par la mise en œuvre de traitements complémentaires que notre attitude chirurgicale actuelle est une attitude active. Sans vouloir anticiper sur ce que diront nos amis radiothérapeutes, la relative inefficacité de l'irradiation des glioblastomes confère encore la première place à la chirurgie.

La plupart des statistiques récentes, en dépit des difficultés d'interprétation qu'elles comportent pour une appréciation objective, se recourent pour faire état d'un résultat meilleur de l'association chirurgie-radiothérapie que de la chirurgie seule et surtout que la radiothérapie seule (Bouchard).

Toutefois cette donnée se vérifie pour les tumeurs d'évolution rapide mais non

pour les survies dépassant un an qui atteignent sensiblement le même pourcentage dans les deux cas. Des considérations d'ordre radiobiologique encouragent cette attitude comme Jones y a insisté : si les cellules tumorales anoxiques et radio-résistantes qui constituent habituellement la portion centrale, nécrotique, de la tumeur sont excisées sans compromettre la vascularisation des portions périphériques actives de la tumeur, l'efficacité de la radiothérapie se trouvera exaltée.

Il y a encore quelques années, l'HIC à elle-seule pouvait justifier une chirurgie, même si le siège de la tumeur la rendait illusoire ou désespérée. Les mauvais résultats enregistrés lors des irradiations à crâne fermé, qui comportaient un pourcentage élevé de décès survenus en cours même d'irradiation, de l'ordre de 20 à 30 % selon les auteurs, renforçaient encore cette indication. L'apport du traitement neuro-hormonal préconisé et largement diffusé par Bernard-Weil est d'une importance considérable. Il est certain que la fréquente utilisation des solutions hypertoniques de tous types avait déjà représenté un progrès. Mais l'introduction de la corticothérapie, puis la mise au point à la suite de recherches endocrinologiques d'un traitement à visée neuro-hormonale a eu pour effet de réduire considérablement le rôle néfaste de l'œdème cérébral. Il donne au chirurgien une beaucoup plus grande latitude dans ses décisions, tout comme aux radiothérapeutes, en minimisant le rôle des phénomènes d'HIC toujours redoutables dans leurs conséquences.

À peu près systématiquement au cours des 3 dernières années, nous avons mis en route un traitement de ce type dès que le diagnostic était établi et parfois avant même qu'il le soit. Celui-ci a été poursuivi jusqu'à la décision de traitement chirurgical ou non de même qu'au cours de l'irradiation.

Bien que cet aspect du problème relève davantage de Schlienger que de moi-même puisqu'il concerne la radiothérapie, je me permettrai d'en dire un mot, car il concerne aussi le chirurgien. Comme l'ont bien montré des études anatomiques effectuées par différents auteurs et en particulier par Concannon, Kramer et Berry, le centrage de l'irradiation s'avère souvent insatisfaisant et dans un pourcentage élevé de cas insuffisant. Il ne faut pas en effet minimiser les difficultés qui tiennent essentiellement à deux considérations se rapportant au centrage : (1) les examens diagnostiques sont des images pré-opératoires (angiographiques, gamma-encéphalographiques) avant exérèse plus ou moins complète de la néoformation et ne rendent pas compte de l'état post-opératoire, (2) les radiographies ne sont pas des reproductions en grandeur réelle et correspondent à un certain degré d'agrandissement dont il faudra tenir compte.

C'est pourquoi nous avons eu recours à l'emploi de repères métalliques. Ces repères radio-opaques sont placés dans la cavité d'exérèse en fin d'intervention que ce soient des clips d'argent délimitant les contours du lit tumoral, ou encore de la poudre de tantale tapissant les parois. Ces repères permettront ultérieure-

ment de suivre le retour du cerveau à des conditions normales lorsque les phénomènes de compression, d'œdème et d'hypertension et par conséquent de déplacement anatomique seront résolus.

*Chimiothérapie.* Parallèlement aux efforts des radiothérapeutes, les chimiothérapeutes se sont aussi attaqués au problème du glioblastome. La vague croissante de la chimiothérapie anti-cancéreuse s'est naturellement étendue à ces tumeurs.

Depuis 1952, après French, plusieurs travaux isolés groupant de petites séries de cas mentionnaient les tentatives faites dans ce domaine. Malheureusement, de ce matériel hétérogène, il paraît difficile de tirer des conclusions, que les drogues utilisées soient des anti-mitotiques, souvent qualifiées de radio-mimétiques, en raison de leur parenté d'action avec les radiations, sur les mitoses, ou encore qu'elles soient des anti-métabolites agissant sur les métabolismes indispensables à la croissance cellulaire.

Dans les deux cas, il s'agit d'intervenir sur les phénomènes de multiplication cellulaire intense, sur le caractère de jeunesse propre à ces cellules et lié à leur croissance rapide, qui les rend plus vulnérables que les cellules normales. Le premier travail systématique effectué est celui de Simon qui a traité 54 cas de glioblastomes par un agent cytotatique alkylant, l'endoxan ou cytoxan. Des quatre groupes de malades traités ou par chimiothérapie seule intraveineuse, ou par chimiothérapie seule intra-artérielle, ou par chirurgie suivie de chimiothérapie, ou enfin par l'association chirurgie+radiothérapie+chimiothérapie, c'est le dernier qui comporte des survies apparemment supérieures au traitement classique. Les chimiothérapies seules ne semblent avoir donné aucun résultat et la chimiothérapie complémentaire de la chirurgie n'est pas probante. Il ressort néanmoins de cette étude que le produit franchit la barrière sanguine et exerce une action réelle quoique insuffisante sur les cellules néoplasiques.

Woodhall et Barnes, Jess, Llewellyn, Wilson, ont de leur côté mis au point les techniques d'infusion et de perfusion carotidiennes. Il n'est pas dans mon intention de m'étendre ici sur des considérations de pure technique, mais alors que la perfusion artérielle pose peu de problèmes, l'infusion carotidienne nécessite la mise en œuvre d'une circulation extra-corporelle sur un malade anesthésié, intubé et en hypothermie. Ces procédés bénéficient évidemment de l'expérience de la cancérologie générale.

Nous avons pour notre part une petite expérience des perfusions intra-carotidiennes, portant sur 9 cas. Comme ces essais rentraient dans le cadre d'un projet du groupe d'étude des tumeurs cérébrales dépendant du groupement européen de chimiothérapie anti-cancéreuse (GECA), c'est la VLB que j'ai utilisée. En dehors de la constatation d'une tolérance relativement bonne de doses élevées de

cette vincaléukoblastine les résultats obtenus sur des récidives de glioblastomes n'ont pas été concluants, le décès survenant dans les délais habituellement prévus.

De même, toujours dans le même programme de travail, l'emploi de la VLB et de l'actinomycine D par voie générale paraît être négatif pour l'ensemble de notre groupe, après une sélection et une analyse assez rigoureuse des cas.

Cependant, un peu partout les auteurs ont eu recours à toute la gamme des anti-cancéreux, depuis les alkylants avec les moutardes à l'azote, le thiotepa et l'endoxan, les antibiotiques avec l'actinomycine D et la streptomycine A, les anti-métabolites avec le 5-fluorouracil et la methoptérine A, la vinblastine, la vincristine, la leurocristine et plus récemment la mithramycine.

Un travail de Kennedy en 1965, fait état de 9 glioblastomes traités par la mithramycine. Il a constaté une amélioration dans 5 cas qui survécurent de 1 mois et demi à 5 mois. Cependant, le mode d'action correspond à une inhibition de la synthèse de l'ARN et comporte donc une toxicité réelle pour l'organisme.

C'est d'ailleurs le principal danger de ces chimiothérapies et par conséquent leur limitation. Les agents les plus actifs sont en effet les plus toxiques pour l'organisme en général ou pour le système nerveux en particulier.

C'est pourquoi il n'est pas possible d'adopter une attitude optimiste vis-à-vis des possibilités actuelles de la chimiothérapie. Compte-tenu des résultats épars, rarement interprétables avec rigueur, on peut tout au plus lui reconnaître un rôle adjuvant extrêmement restreint.

Mais il ne faut pas sous-estimer les nombreux travaux conduits dans les laboratoires de recherche. De nombreuses études sont effectuées chez l'animal ou sur les cultures de tissu pour tester l'efficacité des différentes drogues. Il est probable que c'est d'abord dans ce domaine que seront réalisés les progrès qui conduiront à une application clinique plus efficace.