

Protocole de traitement du cancer
de l'ovaire

Professeur Denis Vinatier

Université de Lille II – France

BILAN INITIAL D'UNE TUMEUR DE L'OVAIRE

- **Biologie** standard + marqueurs tumoraux :
 - CA 125, ACE, CA 19.9, CA 15.3
 - Ajouter bHCG, AFP, inhibine B (Mullerian Inhibiting Substance) si femme jeune.
- **Imagerie** (en dehors de la mammographie si > 50 ans et/ou CA 15.3 élevé)
 - «débrouillage »: échographie abdomino-pelvienne et transvaginale + Doppler.
 - Radiographie de thorax.
 - **Scanner (thoraco-)abdomino-pelvien**
 - IRM si diagnostic d'origine d'une lésion volumineuse et/ou de nature douteuse : graisse, sang, mucus.
- **Histologie / cytologie** :
 - Ponction d'épanchement.
 - Biopsie d'une masse tumorale sous TDM si chirurgicalement impossible.
- **Chirurgie**
 - **Laparoscopie**
 - Si carcinose: biopsie d'une masse tumorale.
 - Evaluation de l'étendue des lésions en vue de l'opérabilité complète.
 - Si lésion limitée à l'ovaire: exérèse +/- stadification (si équipe entraînée) -> classification FIGO.
 - Laparotomie
 - Exérèse des lésions et stadification -> classification FIGO.
- **A l'issue: orientation diagnostique vers**
 - Tumeur épithéliale.
 - Tumeur germinale.
 - Autre tumeur .

Prise en charge thérapeutique : Principes généraux

- La chirurgie est le premier temps du traitement dans tous les cas où la tumeur peut être complètement réséquée. La laparotomie médiane xyphopubienne est l'incision standard
- L'objectif de la chirurgie est la résection **complète** (absence de résidu macroscopique). La chirurgie « optimale » définie par un reliquat inférieur à 1 ou 2 centimètres n'est plus l'objectif standard.
- Le risque chirurgical et l'altération de la qualité de vie associés aux exérèses multiples doivent être pris en compte
- La prise en charge chirurgicale d'un cancer de l'ovaire nécessite la maîtrise de la chirurgie viscérale, des péritonectomies et de la chirurgie ganglionnaire abdominale, en vue d'obtenir la réduction tumorale complète
- En cas de carcinose péritonéale étendue, l'évaluation de la résécabilité complète sans risque chirurgical excessif repose sur la clinique, l'examen scannographique, et si besoin une cœlioscopie diagnostique
- Si la résection complète ne peut être obtenue d'emblée, la chimiothérapie néo-adjuvante est indiquée. Une chirurgie d'intervalles est envisagée, avec le même objectif cité précédemment

Stadification FIGO

1998 - 2008

- OEC sont stadifiés selon la classification FIGO
- La stadification FIGO est une classification chirurgicale
- En préopératoire il faut éliminer les métastases péritonéales
- La stadification FIGO n' a pas changé depuis 2008.

Classification FIGO des tumeurs de l'ovaire

- **Stade I : limité aux ovaires**

IA : un ovaire sans ascite +, sans végétation exokystique, capsule intacte.

IB : deux ovaires sans ascite +, sans végétation exokystique, capsule intacte.

IC : IA ou IB avec ascite + ou cytologie +, végétation ou capsule rompue.

- **Stade II : limité au pelvis**

IIA : atteinte de l'utérus ou des trompes, sans ascite +.

IIB : atteinte d'autres tissus pelviens, sans ascite +.

IIC : IIA ou IIB avec ascite + ou cytologie +, végétations ou capsule rompue.

- **Stade III : atteinte péritonéale abdomino-pelvienne ou ganglionnaire**

IIIA : extension microscopique du péritoine ou épiploon, N-.

IIIB : implants péritonéaux ≤ 2 cm, N-.

IIIC : implants péritonéaux > 2 cm et/ou N+ pelviens, para-aortiques ou inguinaux.

- **Stade IV: métastase parenchymateuse., épanchement pleural +**

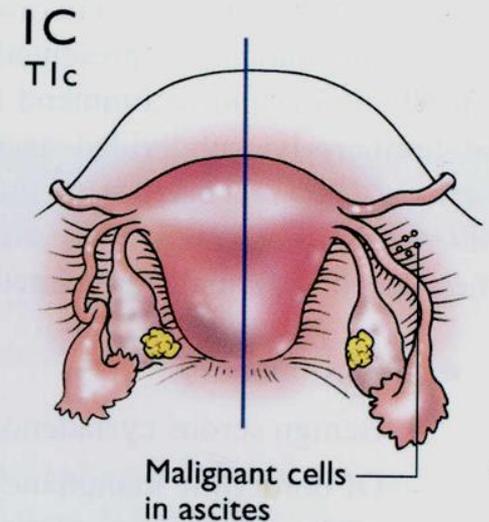
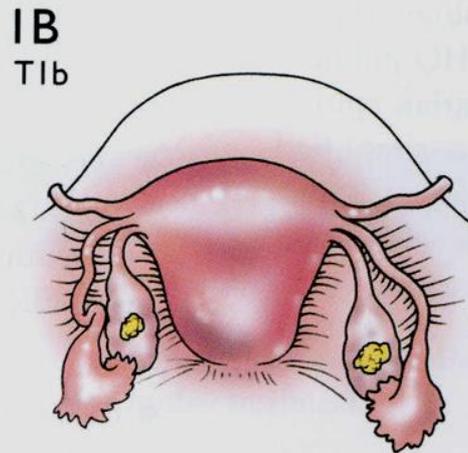
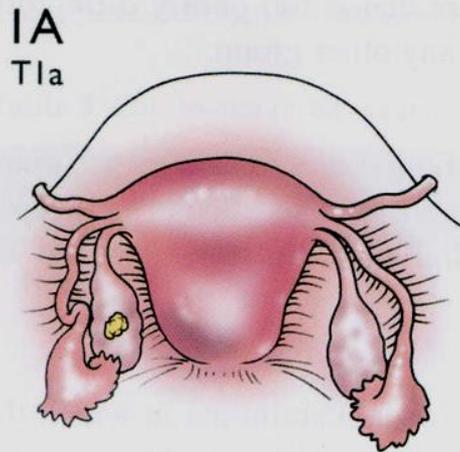
la classification FIGO: stade I

Stade I: limité aux ovaires

IA : un ovaire sans ascite, sans végétation exokystique, capsule intacte

IB : deux ovaires sans ascite, sans végétation exokystique, capsule intacte

IC : IA ou IB avec ascite ou cytologie +, végétation ou capsule rompue



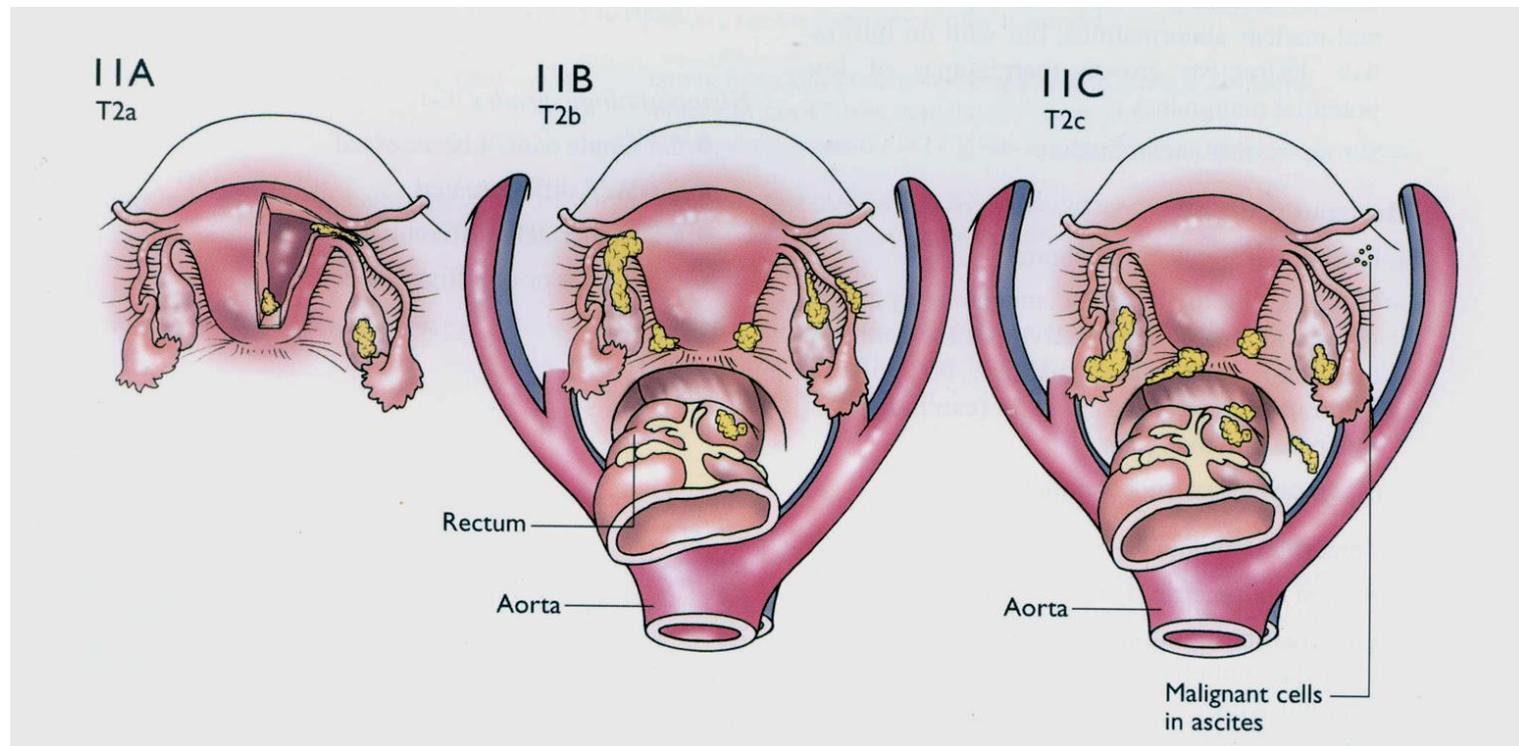
la classification FIGO: stade II

Stade II : limité au pelvis

IIA : atteinte de l'utérus ou des trompes, sans ascite +.

IIB : atteinte de la vessie ou du rectum, sans ascite +.

IIC : IIA ou IIB avec ascite ou cytologie +, végétations ou capsule rompue



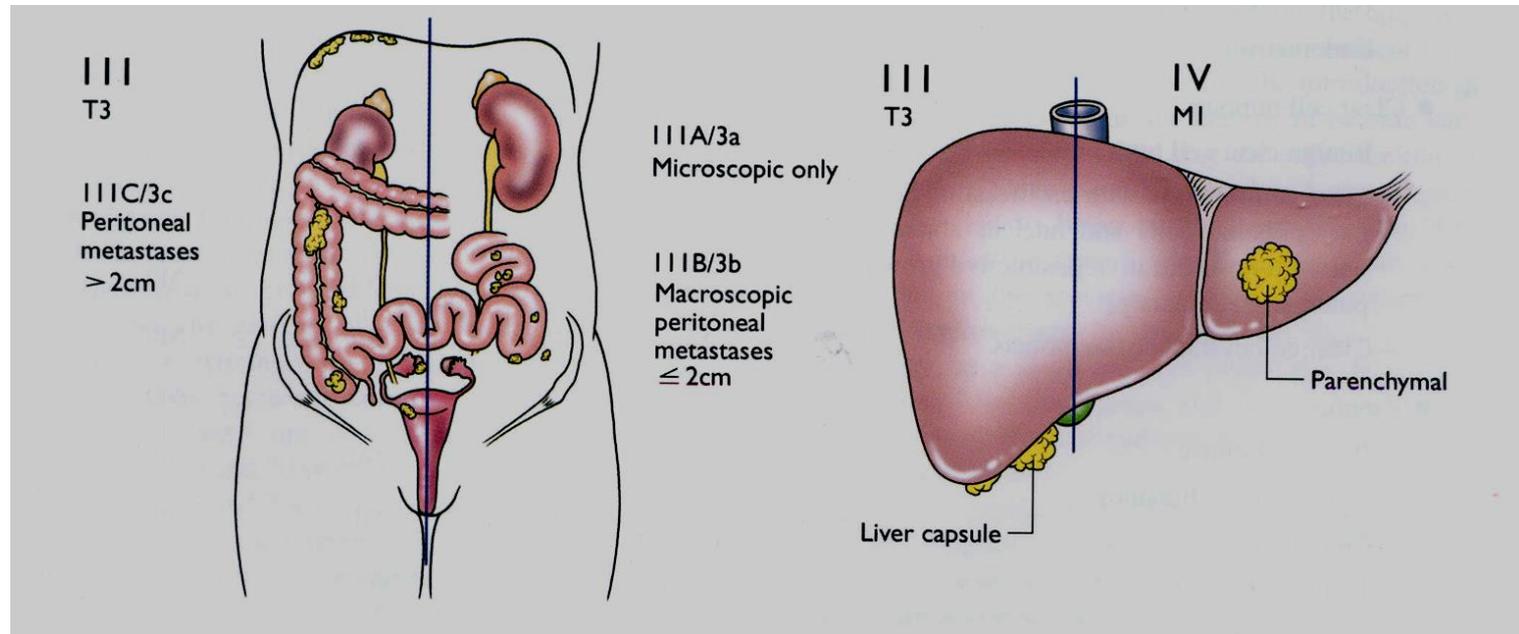
la classification FIGO: stade III

Stade III : étendu à la cavité abdominale ou aux ganglions

IIIA : Extension microscopique du péritoine ou épiploon, N-

IIIB : Implants péritonéaux ≤ 2 cm, N-

IIIC : Implants péritonéaux > 2 cm et/ou N+ pelviens, paraaortiques ou inguinaux

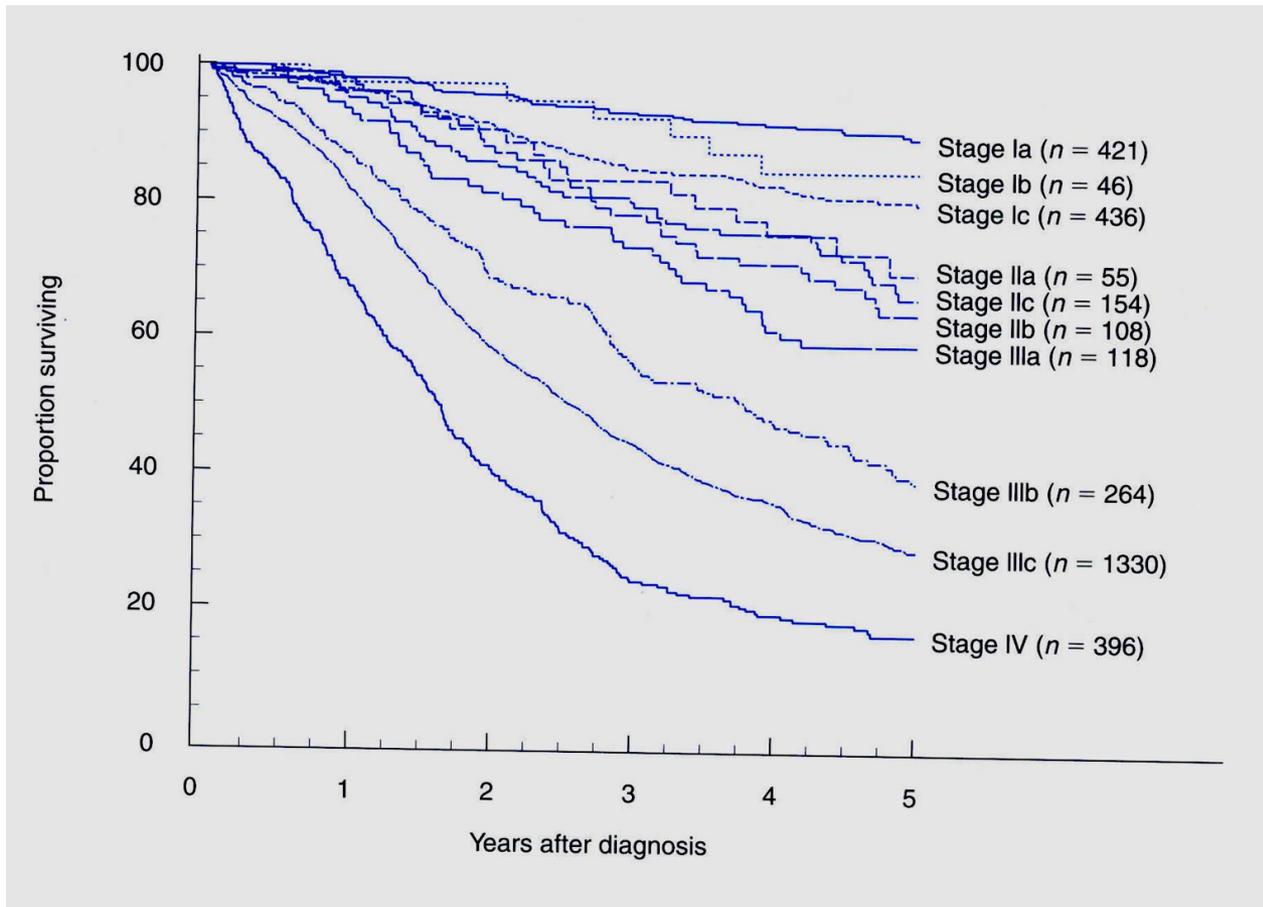


Distribution par stades

Stade	Patientes (n)	%
I	2549	23,9 %
II	1409	12,9 %
III	5170	47,4 %
IV	1784	16,3 %
Total	10912	100 %

Pettersson et FIGO 1991

Le pronostic selon le stade



Bilan préthérapeutique devant une masse ovarienne

Tumeur ovarienne suspecte
+ ou - ascite

- **Examen clinique** : pelvien, abdominal et de toutes les aires ganglionnaires
- **Echographie abdomino-pelvienn**e de référence. (Cf Compte rendu écho) avec recours si besoin à un échographiste référent en gynécologie
- **IRM abdomino-pelvienn**e avec injection incluant la région lombo-aortique et les régions diaphragmatiques en cas de masse suspecte ou indéterminée à l'échographie

■ TDM (thoraco)-abdomino-pelvien

Marqueurs tumoraux : CA 125, ACE
si suspicion de tumeur mucineuse
+/- CA 19-9,
Radio pulmonaire (option)

Cas particuliers :

- Si doute sur tumeur non épithéliale et en particulier femme jeune :
 α -FP, β HCG, LDH, estradiol, inhibine A ou B

- Si stade avancé :
Bilan nutritionnel : albumine, pré-albumine, CRP, calcémie,
Bilan d'opérabilité (anesthésiste)

- Si doute sur primitif digestif ou suspicion tumeur mucineuse
Coloscopie et fibroscopie gastrique

- +/- Cytologie si adénopathies périphériques ou épanchement pleural abondant

- Coelioscopie à privilégier

Statut clinique (Karnofsky, OMS)
Évaluation gériatrique si besoin

Tumeur non suspecte

RCP préopératoire ++++

Tumeur(s) d'aspect
résécable

Tumeur non résécable
d'emblée :

si une chimiothérapie néoadjuvante est envisagée, une histologie est obligatoire (une biopsie sous scanner sera réalisée en cas de contre indication à une coelioscopie ou à une laparotomie)

Coelioscopie ou laparotomie

(selon la taille tumorale et l'expérience de l'opérateur)

- Annexectomie, avec examen extemporané si possible
- Évaluation de la résécabilité de la maladie tumorale

La chirurgie initiale:

- 1 – Elle permet de faire le diagnostic histologique
- 2 – Elle permet de faire un bilan d'extension tumoral fiable
- 3 – Elle permet une exérèse tumorale

Chirurgie : 2 temps

1^{er} temps : Bilan lésionnel

2 Temps : Exérèse tumorale

- Stades précoces
- Stades avancés

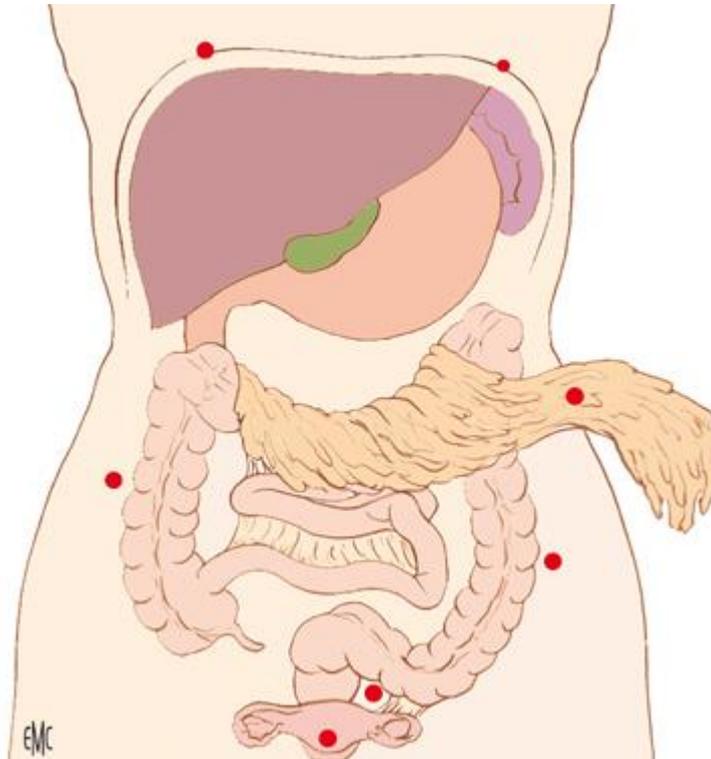
Traitement adjuvant
Stade 1

Traitement adjuvant
Stade 2 3 4

Chirurgie initiale : idée no 1

Bilan lésionnel

Appréciation de la diffusion de la maladie



Pourquoi le staging est-il important ?

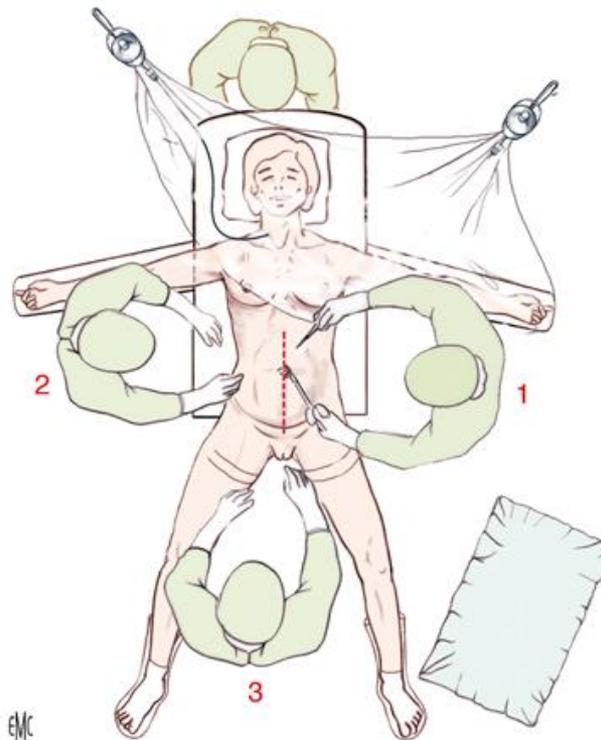
- La stadification est la clé du pronostic:
- Permet d'adapter le traitement le plus adapté
- pour éviter les sous et sur traitement
- Inclusion dans des essais thérapeutiques

Ce bilan lésionnel est fondamental pour la suite du traitement. Ceci implique qu'en cas d'exérèse ou de bilan d'extension chirurgical incomplet d'une tumeur ovarienne maligne (par coelioscopie ou par incision de Pfannenstiel) une réintervention pour stadification s'impose.

Voies d'abord

Tumeur suspecte ou probablement maligne (triade), a priori limitée à l'ovaire, une exploration coelochirurgicale, voire un traitement laparoscopique pur peuvent être réalisés

Tumeur maligne évidente: la voie standard est le laparotomie médiane



Incision médiane
sous et sus
ombilicale

Stadification FIGO des cancers précoces après HST et BSO

Recommandations EORTC

EORTC & GOG Guidelines

for staging high risk early ovarian carcinoma following HAT+BSO

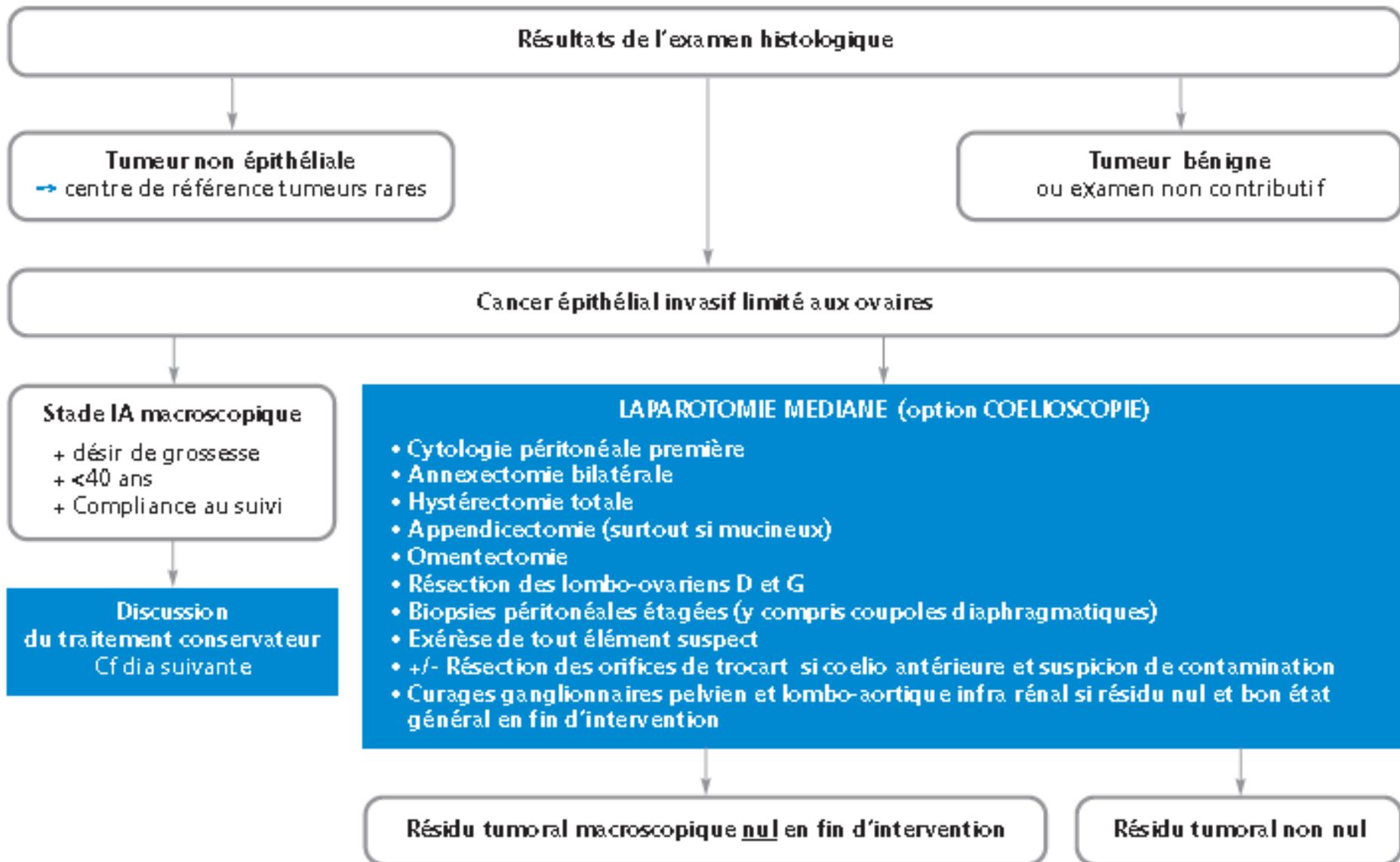
- lavage pour cytologie péritonéale
- Omentectomie infragastrique
- Biopsies de toutes les lésions suspectes
- Lymphadénectomie pelvienne et lomboaortique
- Biopsie des coupes diaphragmatiques
- Biopsies des gouttières pariéto coliques
- Biopsies des fossettes ovariennes
- Biopsies du péritoine viscéral
- Biopsies du cul de sac de Douglas

Chirurgie initiale idée no 2: *Exérèse tumorale*

Stade I présumé

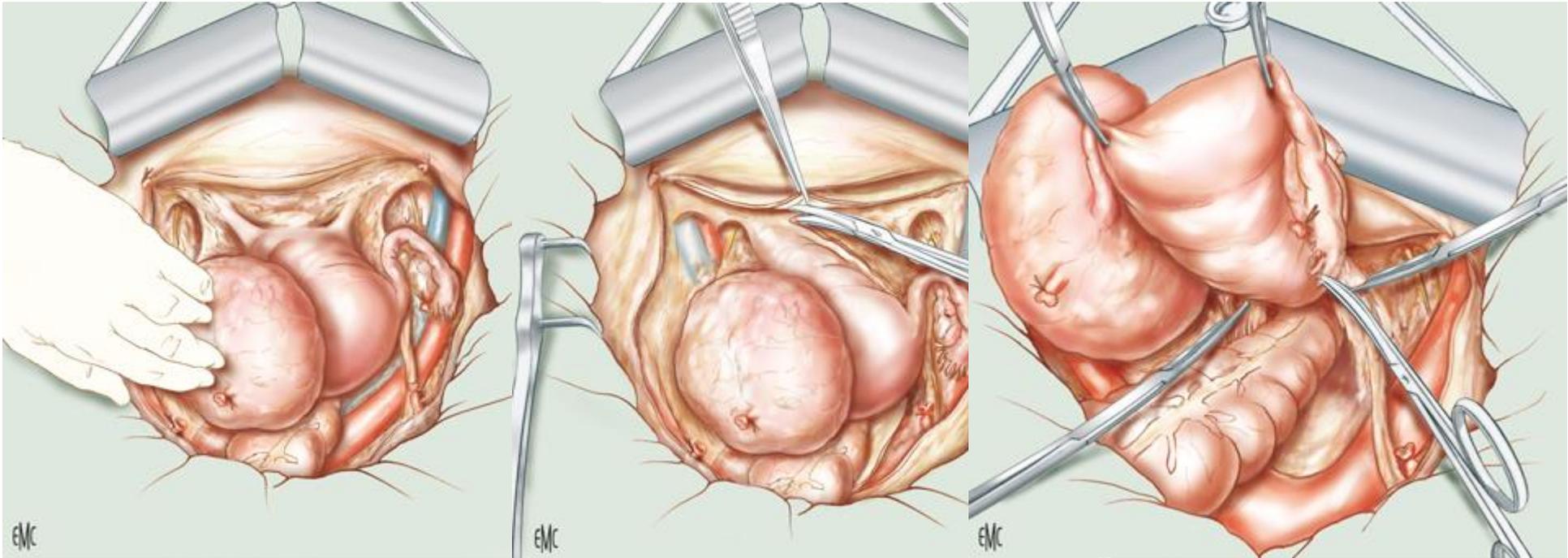
Stade avancé

Chirurgie : stades précoces IA,IB,IC,IIA



Chirurgie initiale temps 2 : *Exérèse tumorale*

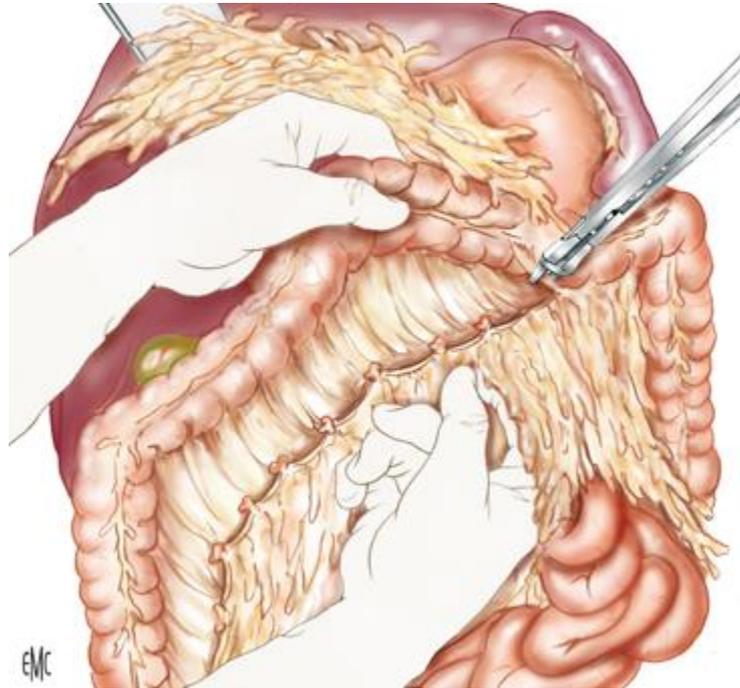
Stade I présumé



Hystérectomie et annexectomie bilatérale
20% d'atteinte endométriale
65% d'atteinte bilatérale dans les formes séreuses

Chirurgie initiale temps 2 : Exérèse tumorale

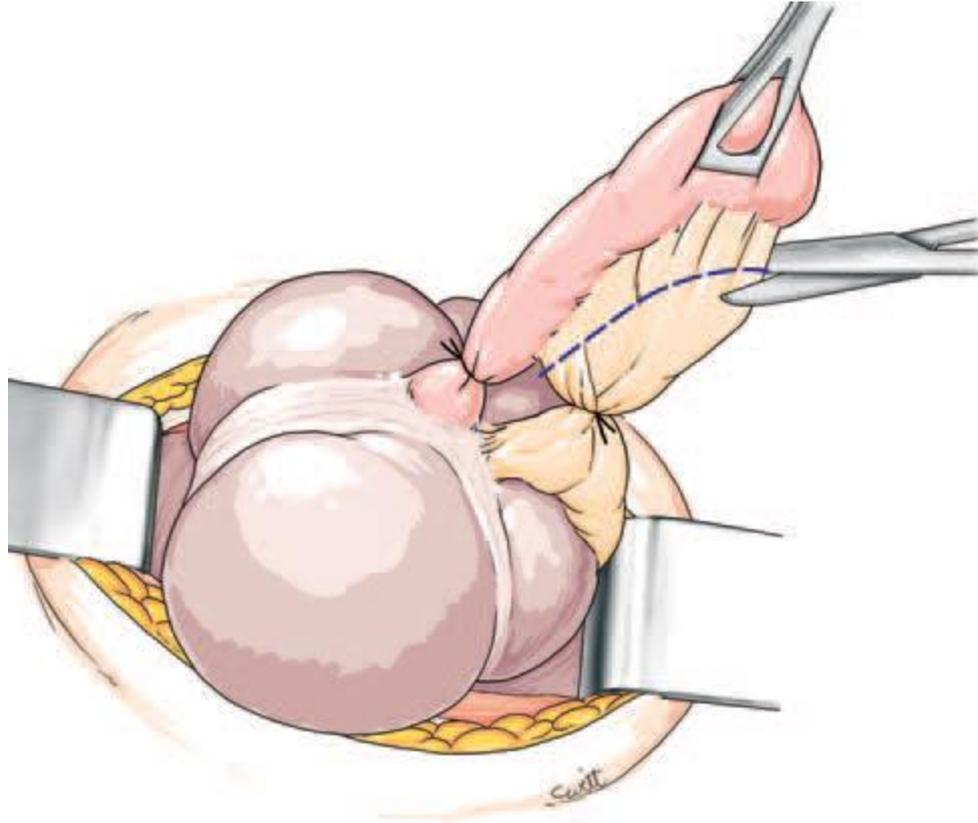
Stade I présumé



Omentectomie

15 à 30% de micrométastases épiploïques

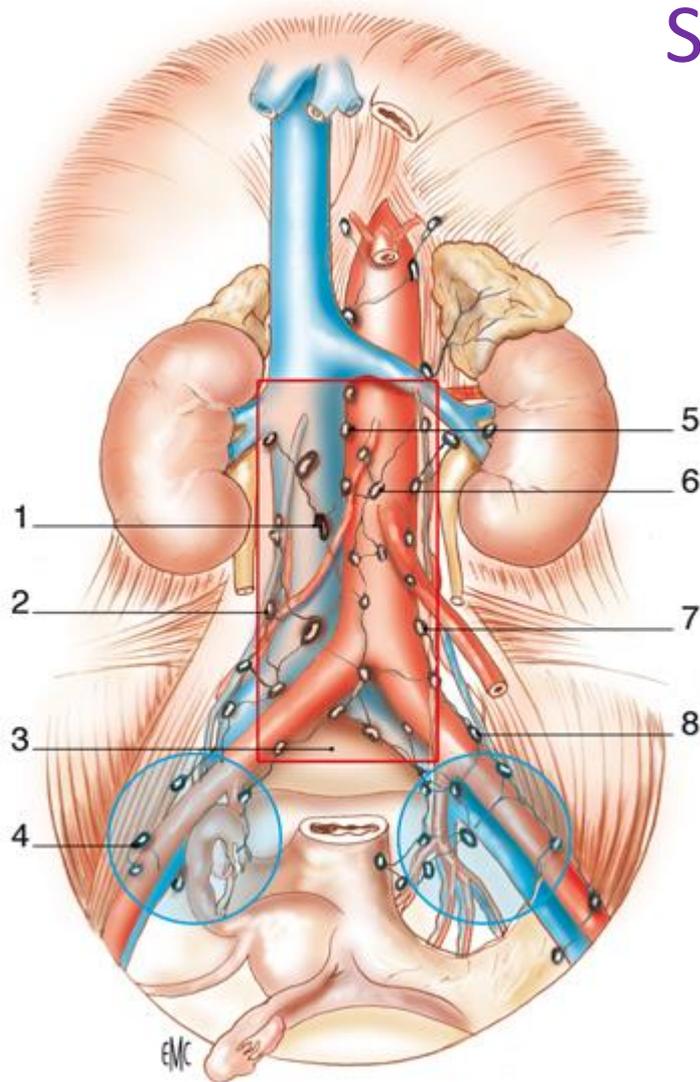
Chirurgie initiale temps 2 : *Exérèse tumorale* Stade I présumé



Appendicectomie

Chirurgie initiale temps 2 : *Exérèse tumorale*

Stade I



Voie de drainage lymphatique de l'ovaire

1 – précave

2 – latérocave

3 – promontoire ou présacré

4 – iliaque externe

5 – interaorticocave

6 – préaortique

7 – latéroaortique

8 - iliaque primitif

Taux d'envahissement

12 à 25 % stade I

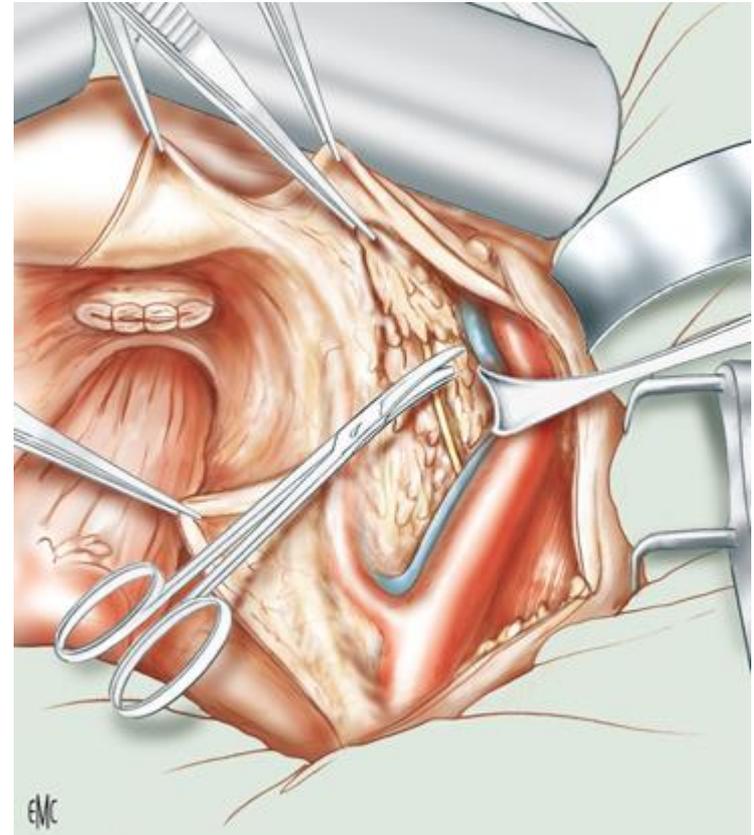
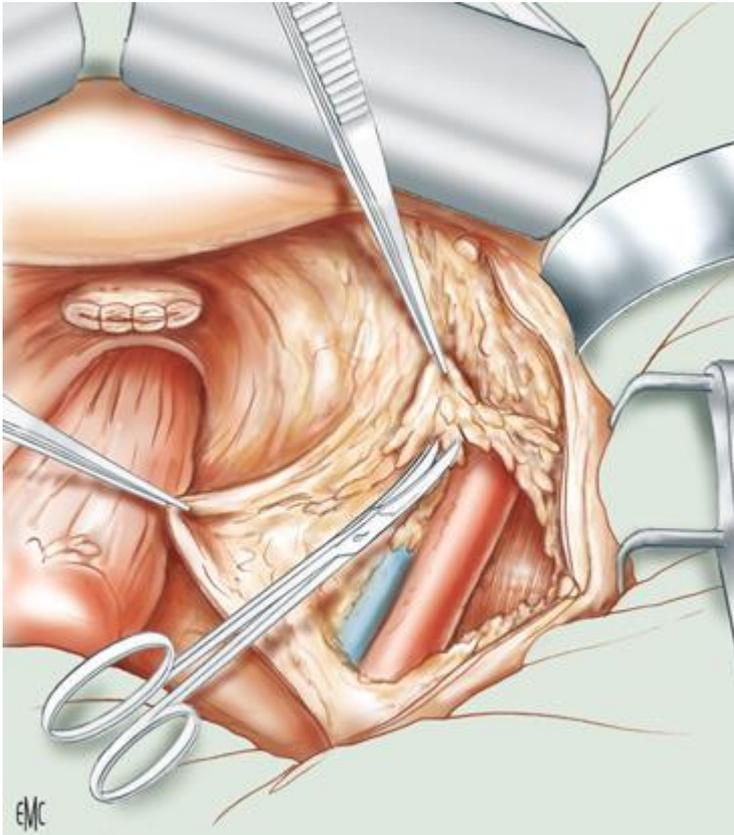
20 à 50 % stade II

12% atteinte ganglionnaire isolée

sans atteinte du péritoine

Lymphadénectomie pelvienne et lomboaortique

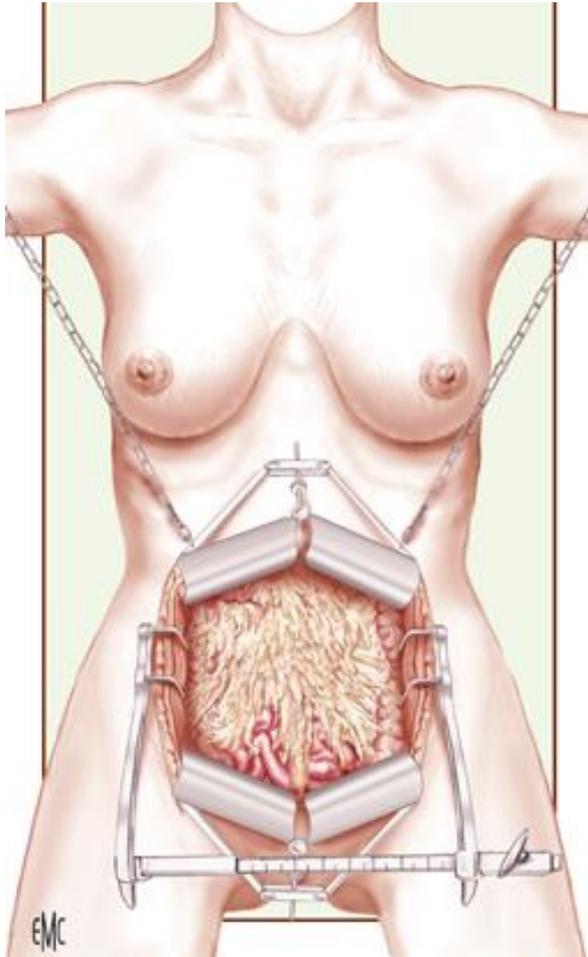
Chirurgie initiale temps 2 : *Exérèse tumorale* Stade I



Lymphadénectomie pelvienne

Chirurgie initiale temps 2 : *Exérèse tumorale*

Stade I présumé



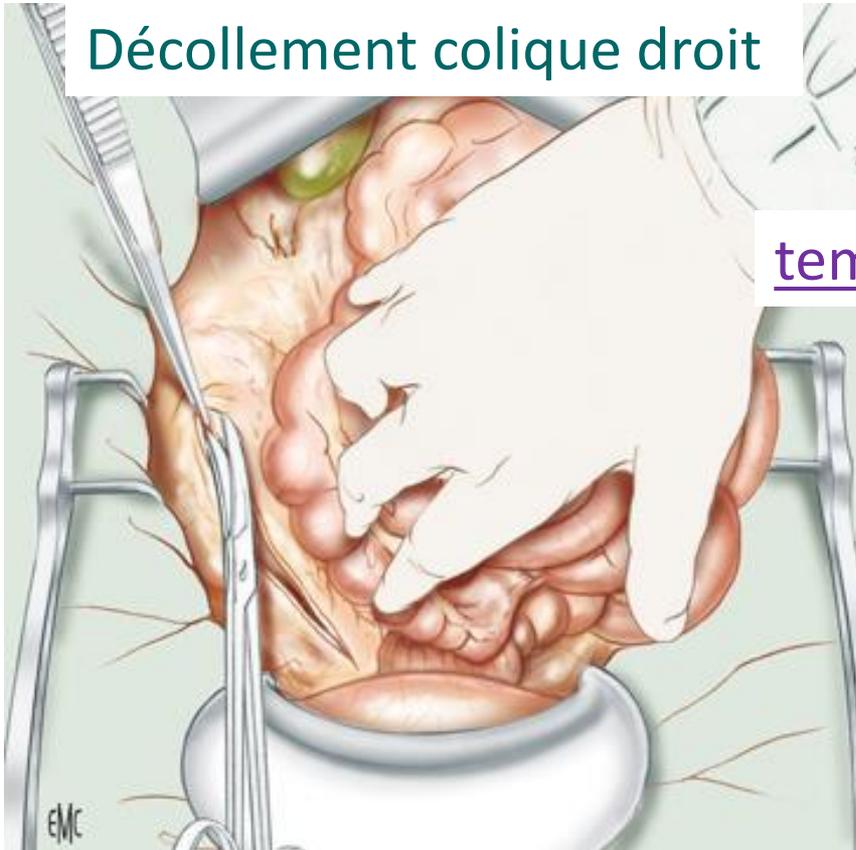
- 3 écarteurs autostatiques
- Ecarteur d'Olivier en haut
 - Ecarteur de Gosset
 - Ecarteur d'Olivier en bas

Lymphadénectomie lomboaortique

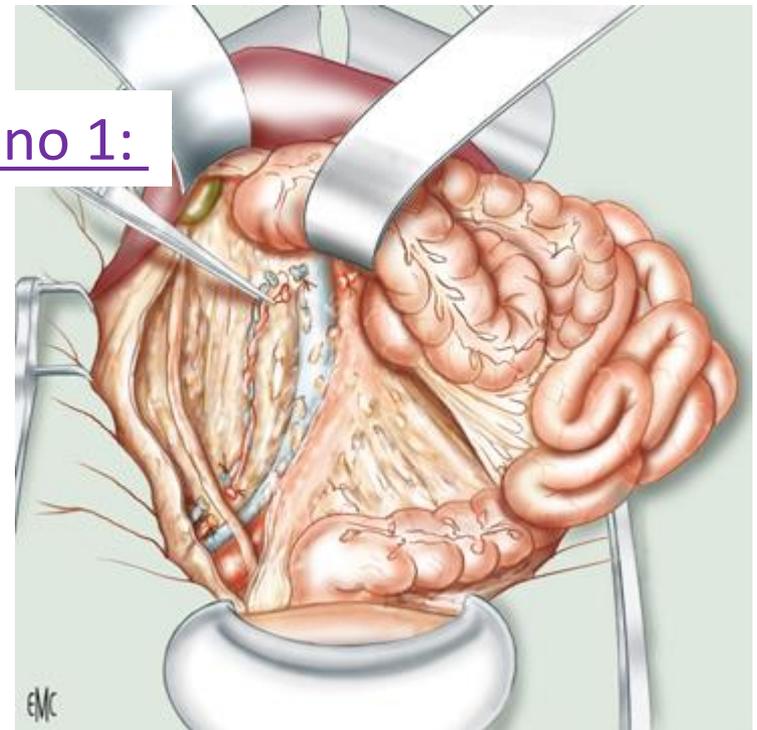
Chirurgie initiale temps 2 : Exérèse tumorale

Stade I présumé

Décollement colique droit



Décollement du fascia de Toldt

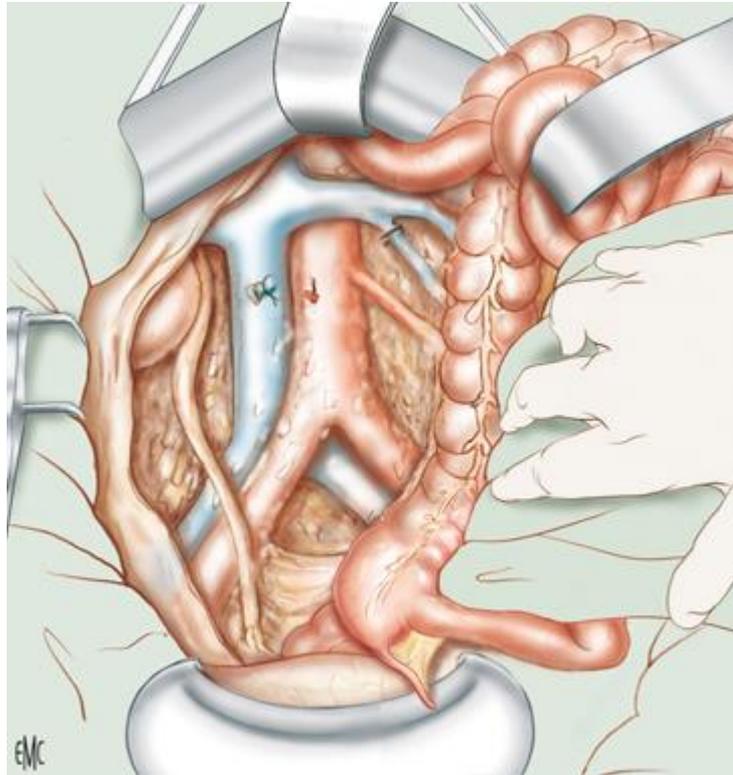


temps no 1:

Lymphadénectomie lomboaortique

Chirurgie initiale temps 2 : Exérèse tumorale

Stade I:



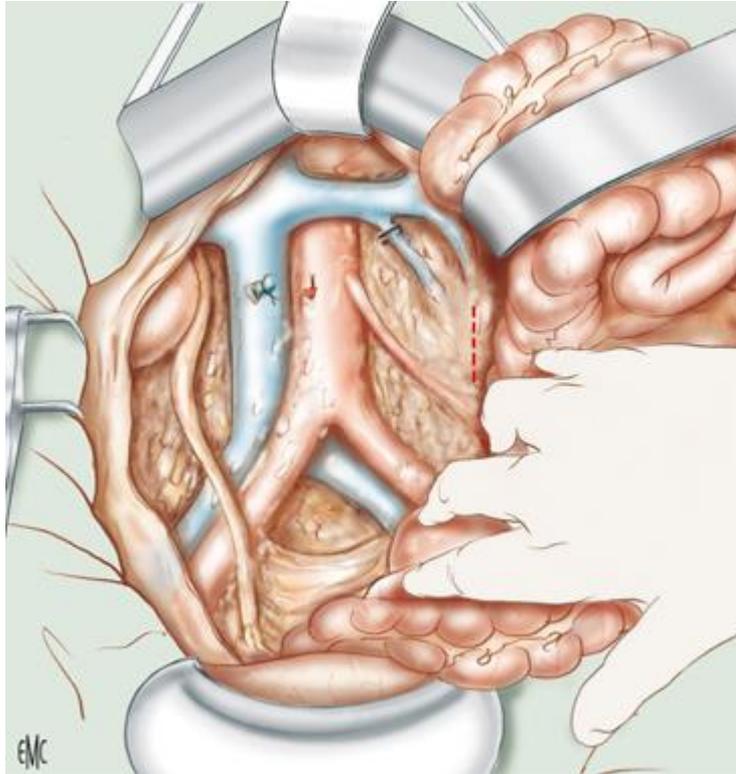
temps no 2:

Incision du mésentère

Lymphadénectomie lomboaortique

Chirurgie initiale temps 2 : Exérèse tumorale

Stade I



temps no 3

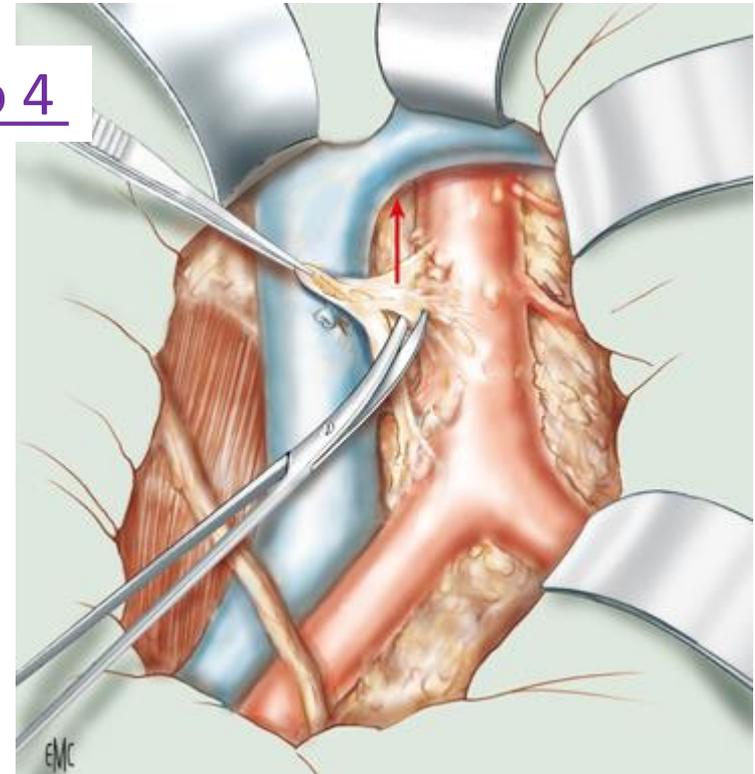
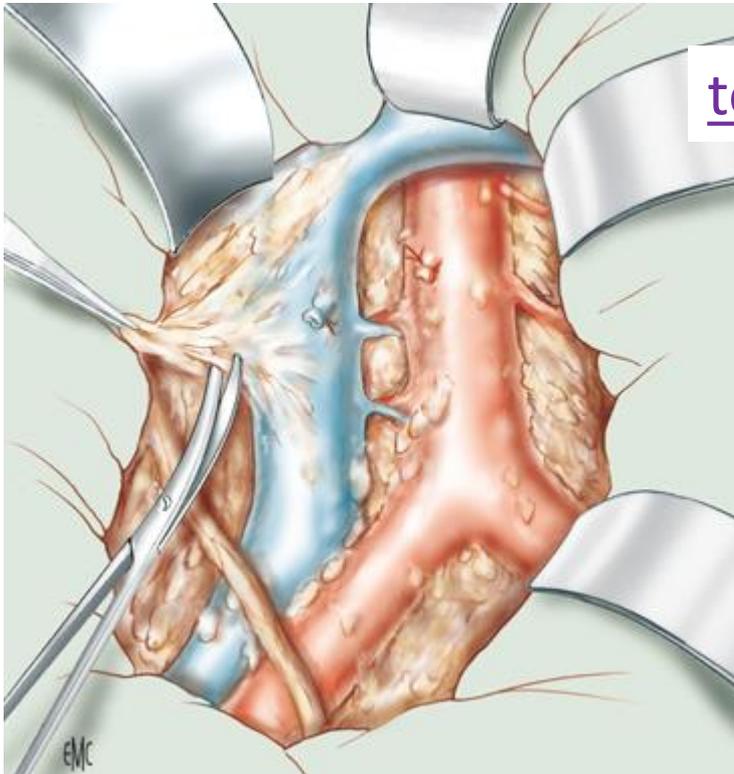
Découverte de la veine rénale gauche et ligature de la veine gonadique droite

Lymphadénectomie lomboaortique

Chirurgie initiale temps 2 : Exérèse tumorale

Stade I présumé

temps no 4

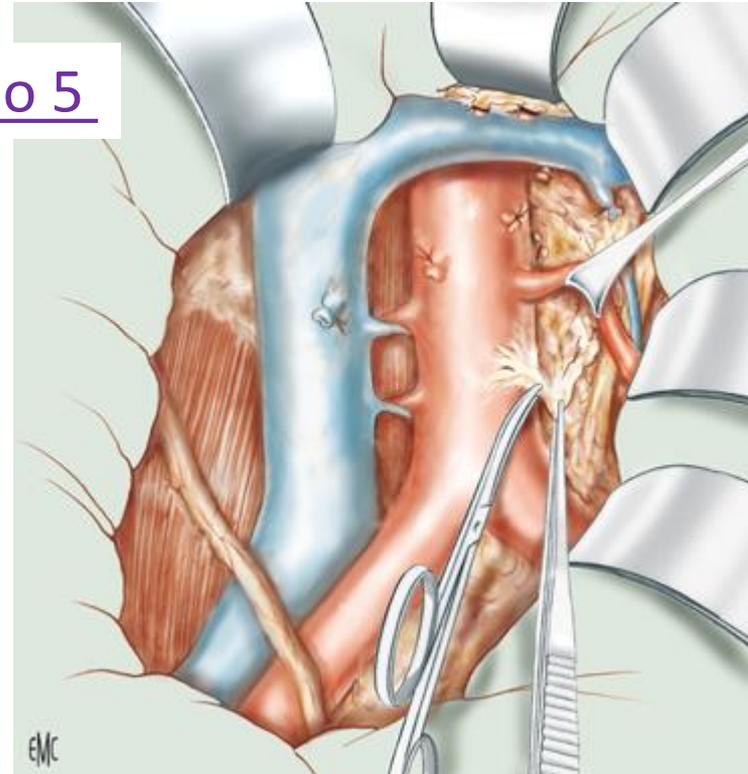
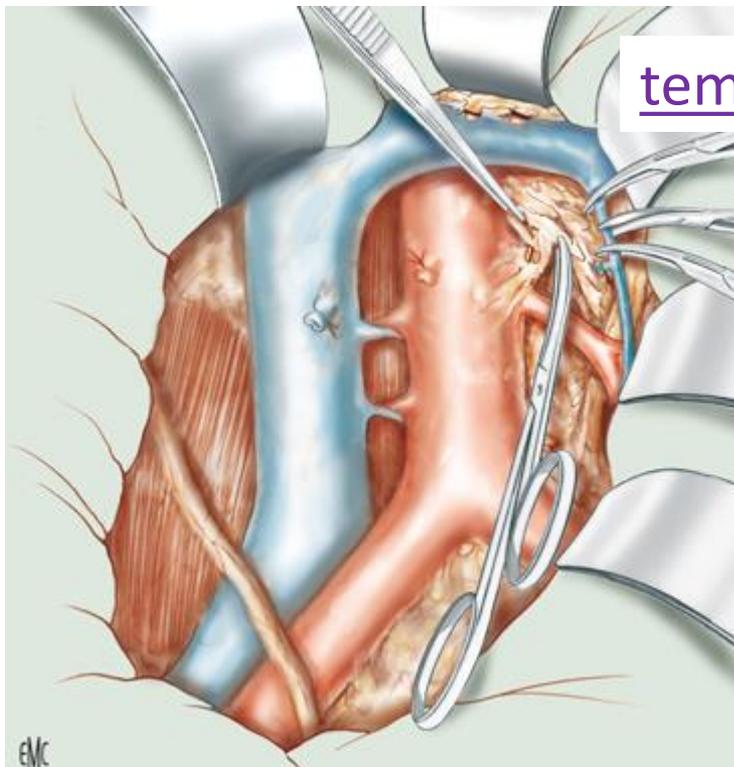


Exérèse des ganglions latérocave, précave et interaorticocave

Lymphadénectomie lomboaortique :

Chirurgie initiale temps 2 : Exérèse tumorale

Stade I présumé

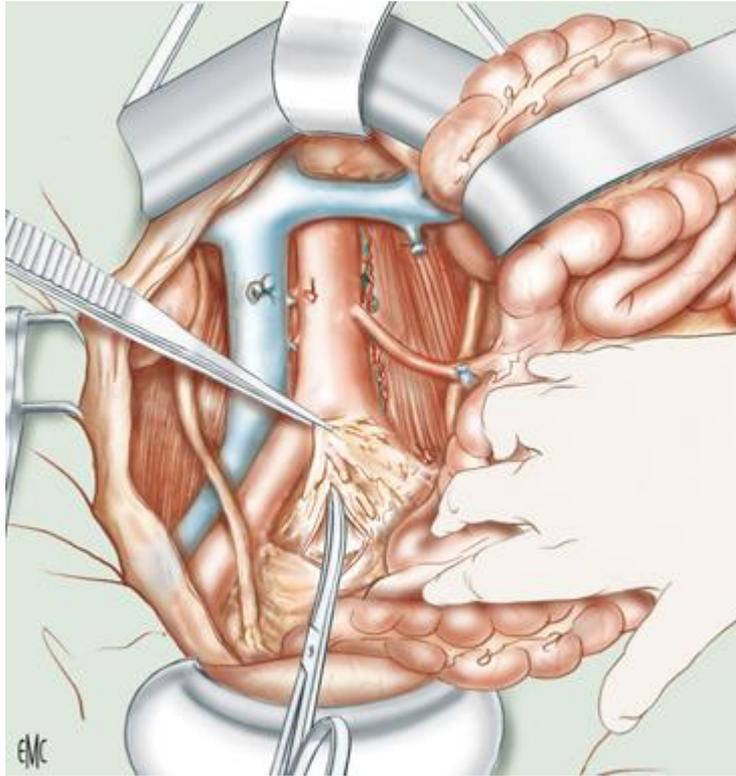


- Exérèse des lames préaortique et latéroaortique gauche

Lymphadénectomie lomboaortique :

Chirurgie initiale temps 2 : Exérèse tumorale

Stade I présumé



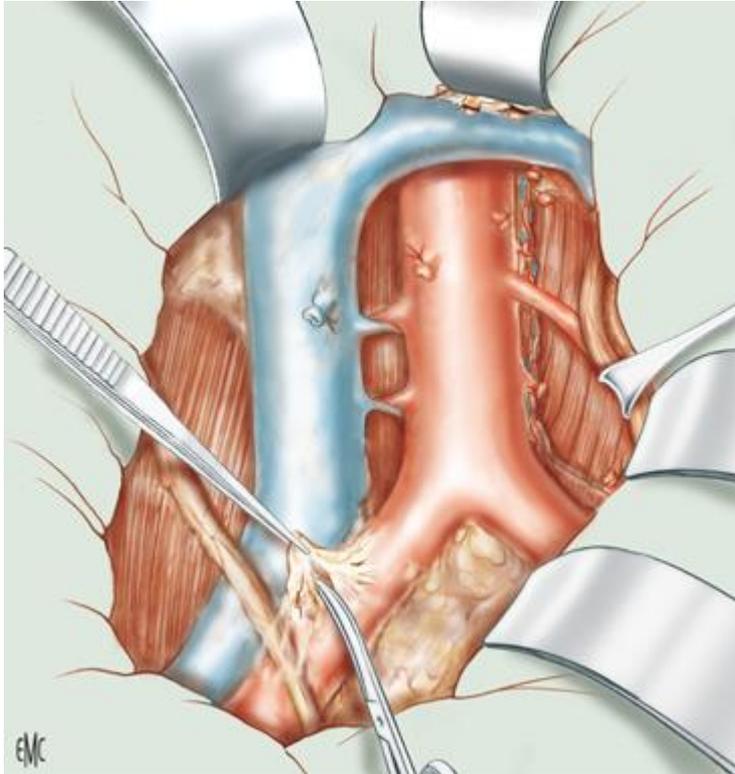
temps no 6

Exérèse des ganglions du
promontoire:

Lymphadénectomie lomboaortique

Chirurgie initiale temps 2 : Exérèse tumorale

Stade I présumé



temps no 7

Lymphadénectomie iliaque
primitive bilatérale

Lymphadénectomie lomboaortique

En option:

idem par laparoscopie si opérateur entraîné, tumeur < 5cm, sans adhérence, ni signes évocateurs d'atteinte extraovarienne; extraction protégée dans un sac.

Traitement conservateur si désir de grossesse, stade IA grade 1, et accepte une surveillance régulière:

Annexectomie unilatérale+/-biopsie ovaire controlatéral si anomalie.

Hystéroscopie-curetage+ stadification complète.

Stadification absente ou inadéquate :

réopérer ; par laparoscopie, seulement si équipe entraînée.

Si coelioscopie initiale: réséquer orifices de trocars si 2ème chirurgie.

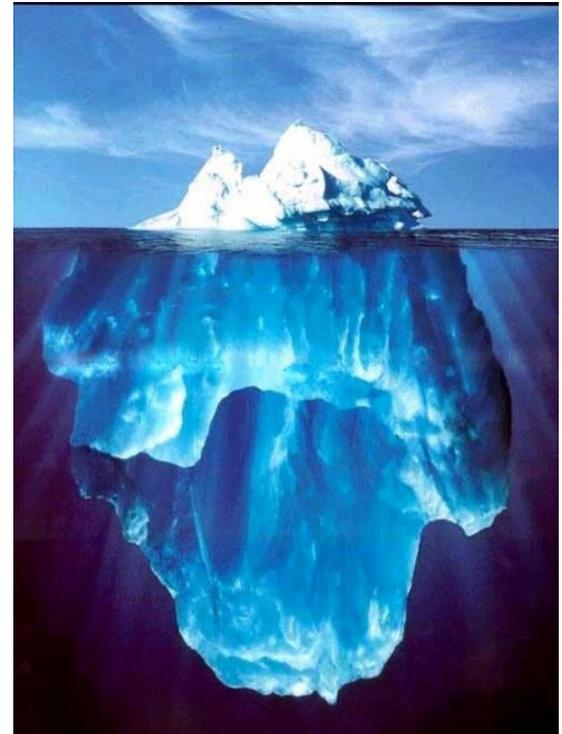
Pourquoi cancer précoce présumé ?

Cancer précoce

Cancer précoce présumé: upstaging

30% incidence de métastases
microscopiques dans les cancers
présumés précoces

Cytologie péritonéale	20 %
Epiploon	10 %
Diaphragme	15 %
Biopsies péritonéales	13 %
Ganglions para aortiques	15 %
Ganglions pelviens	8 %



Résultats de la restadification par laparotomie

Auteurs	No.	FIGO stage (initial)	% sur stadifié
Bagley 1973	5	I-II	60%
Young 1983	100	IA-IIB	31%
Helewa 1986	25	I	20-25%
Buchsbaum 1989	140	I-II	22,4%
Archer 1991	24	I-II	20,8%
Soper 1992	30	I-II	30%
Stier 1998	45	IA-IIB	16%
Leblanc 2000	28	I	21%



30% de restadification

=

Métastases occultes

Pourquoi toutes les patientes n'ont pas une stadification ou ou une restadification

- Le diagnostic de cancer n'est pas anticipé
- Les chirurgiens ne sont pas formés et/ou ont peu des complications
- Le résultat ne change pas le traitement mais le pronostic

Que faire si la stadification est incomplète ?

- Attendre et voir et traitement si rechute
- Restadification
- Chimiothérapie car possibilité de maladie avancée occulte

Cancer précoce : early épithélial cancer

Après une stadification complète, seule une minorité des patientes ont une forme localisée (FIGO stade 1)

Le traitement de ces formes est chirurgical

Les stades précoces sont subdivisés en bas et haut risque

Cancer précoce : early epithelial cancer

EOC précoce en bas et haut grade

Bas risque	Haut risque
Bas grade	Haut grade
Autre type que cellule claire	Cancers à cellules claires
Intact capsule	Capsule envahie
Pas de végétations externes	Des végétations externe
Pas d'ascite	ascite
Cytologie péritonéale négative	Cytologie péritonéale positive
Pas de rupture de la capsule	Rupture pré ou per opératoire
Pas d'adhésions denses	Adhérences denses
Tumeur diploïde	Tumeur aneuploïde

Chirurgie : traitement conservateur

RCP

Relecture des lames recommandée en cas de tumeur borderline, mucineuse et à cellules claires (centre de référence tumeurs rares)

Indication

- Femme de < 40 ans
- Désir avéré de grossesse,
- **Stade IA** avec stadification complète (y compris ganglionnaire), **Grade 1**
- Adénocarcinome de type séreux, mucineux ou endométrioïde
- Patiente compliant à une surveillance régulière et prolongée

Informations de la patiente sur

- La possibilité de ne pas pouvoir réaliser le traitement conservateur au temps opératoire,
- Les possibilités de récurrences,
- La possibilité d'une chirurgie en 2 temps,
- Une prise en charge en Procréation Médicalement Assistée (dosage bilan de réserve ovarienne) comprenant les alternatives de don d'ovocytes et de cryoconservation

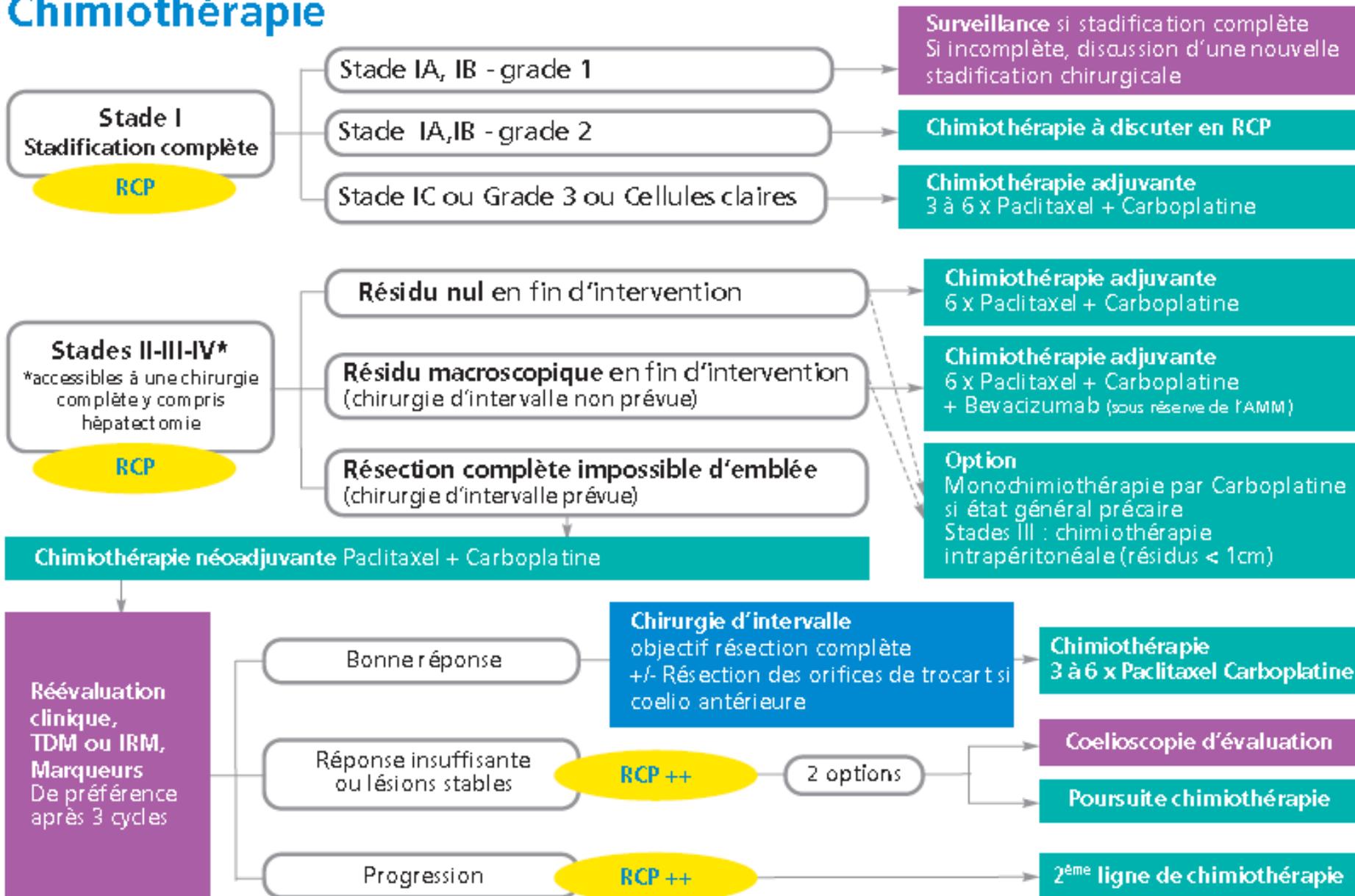
Gestes à réaliser = stadification complète

- Cytologie péritonéale
- Annexectomie unilatérale + curage lombo-aortique
- Inspection de l'ovaire controlatéral, biopsies seulement si lésion suspecte
- Conservation utérine : curetage endo-utérin +/- hystérocopie
- Biopsies péritonéales multiples (y compris coupes diaphragmatiques) + si suspect
- Omentectomie infracolique
- Lymphadénectomie pelvienne et para-aortique bilatérale sauf tumeur mucineuse grade 1

Surveillance

- Examen clinique incluant un examen gynécologique
- Marqueurs et imagerie systématique (échographie abdomino-pelvienne) régulière.
- **Option** : Annexectomie controlatérale +/- hystérectomie après l'obtention des enfants désirés ou > 40 ans
- **Peu de données** sur le traitement conservateur de l'utérus dans les tumeurs à cellules claires, les mucineux stade IC, les carcinomes grade 2, les stades IB grade 1

Chimiothérapie



Stade précoce

FIGO Ia-Ib, grade I
Autre que cellules claires
Stadification complète



Pas de traitement

FIGO Ia-Ib, grade II-III
FIGO Ic, all grades
tous stades cellules claires

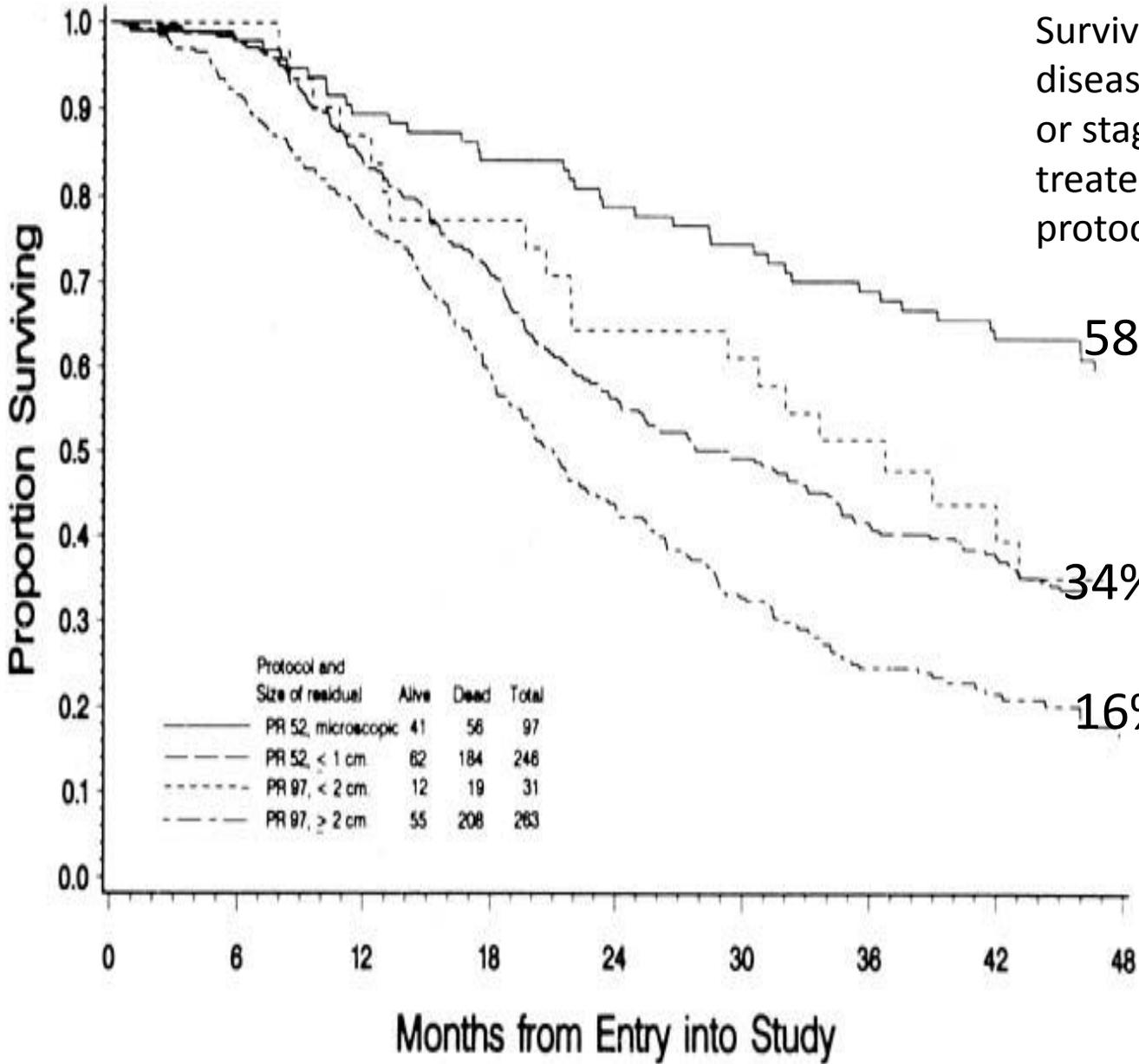


Chimiothérapie

chemotherapy = carboplatin +/- paclitaxel x 6 cycles

Stade avancé

Survival by size of residual disease in patients with stage III or stage IV ovarian cancer treated in accordance with GOG protocols 52 and 97.



58% résidu microscopique

34% résidu <2 cm

16% résidu >2 cm

Taux de survie en fonction des lésions résiduelles après chirurgie

Survie en mois selon le volume résiduel de tumeur

Auteur	Année	Optimale	Suboptimal
Pohl	1984	450	16
Conte	1985	25+	14
Posada	1985	30+	18
Louie	1986	240	15
Redman	1986	370	26
Neijt	1987	400	21
Hainsworth	1988	720	13
Piver	1988	480	21
Sutton	1989	450	23
Moyenne pondérée		410	18

Chirurgie : stades avancés IIB, III et IV

Coelioscopie première (si possible) :

- Diagnostique (Annexectomie ou Biopsies avec examen extemporané si possible)
- Évaluation de la carcinose (cf score de cotation, ex Sugarbaker)

Objectif : résection estimée complète avec séquelles limitées - Résection possible ?

Option : biopsies et chimiothérapie
l'option de chirurgie différée après chimiothérapie d'induction relève de cas particuliers à discuter en RCP*

OUI

NON

Laparotomie xyphopubienne*

- Cytologie péritonéale première
- Annexectomie bilatérale
- Hystérectomie totale
- Appendicectomie
- Omentectomie complète infragastrique
- Résection des lombo-ovariens D et G
- Biopsies péritonéales étagées (y compris coupes diaphragmatiques)
- Résection des orifices de trocart si coelio antérieure et suspicion de contamination

Exérèse de tout élément suspect

- +/- Exérèse en bloc du tractus génital et du rectosigmoïde
 - +/- Exérèse digestive
 - +/- Péritonectomie
 - +/- Résections diaphragmatiques
 - +/- Splénectomie
 - +/- Hépatectomie
- Curages ganglionnaires pelviens et lombo-aortiques si résidu nul et bonne tolérance en fin d'intervention

Cancer épithélial invasif non résécable d'emblée (risque chirurgical, séquelles excessives...)

Biopsies seules par coelioscopie

Résection incomplète : Résidu tumoral non nul en fin d'intervention

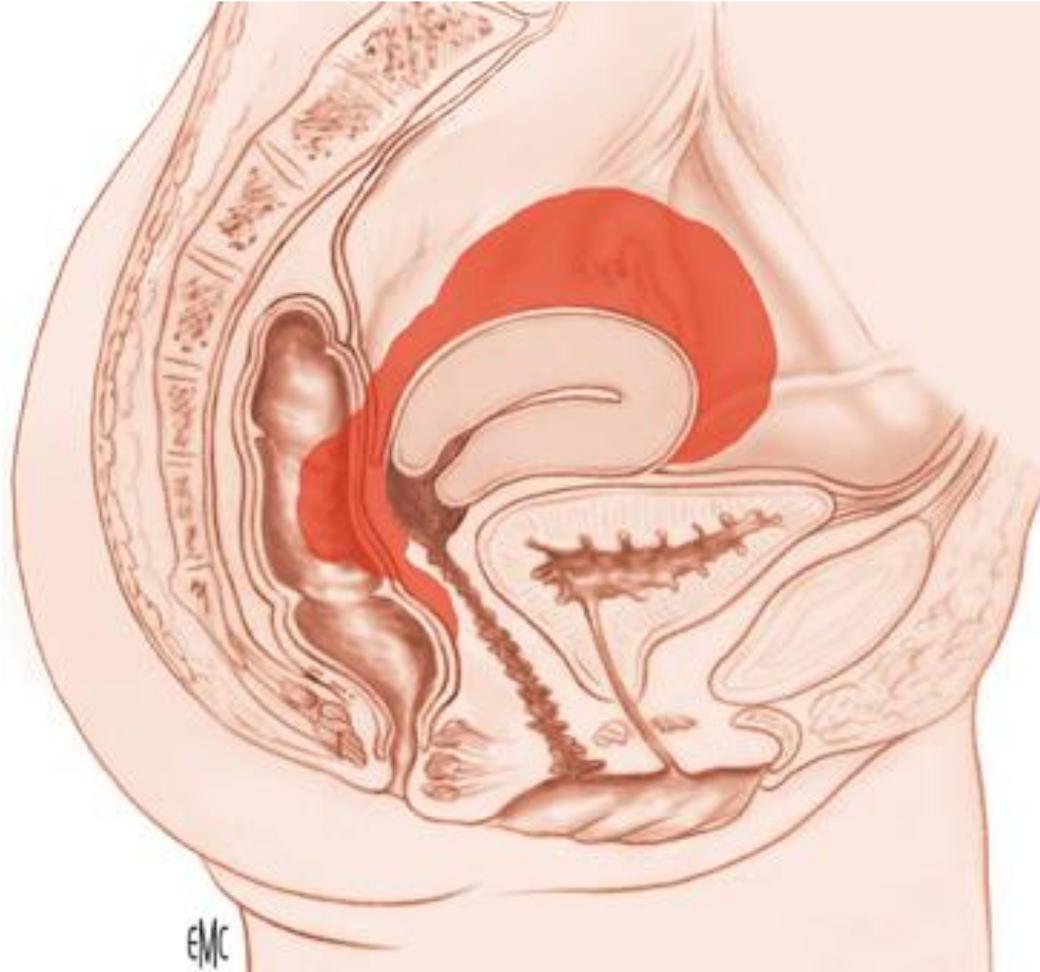
Résection complète Reliquat nul

Dans toutes les situations, le compte-rendu opératoire doit préciser l'état et la taille des lésions résiduelles

* Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, et al : What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage III/IV epithelial ovarian carcinoma (EOC) ? Gynecol Oncol 2006 ; 103 : 559-64 (Pubmed : 16714056)

** La laparotomie exclusivement exploratrice doit être évitée sauf urgence, masse symptomatique ou coelio impossible.

Chirurgie stade avancée



Forme avancée : Chirurgie lourde ou chimiothérapie néoadjuvante ?

But : 0 résidu en fin d'intervention
5-6h d'intervention
Pertes sanguines importantes 1000- ? Cc,
hospitalisation : 8-15j
Morbidity : 25% : hémorragies, fistules, troubles
du transit
Stomie digestive temporaire possible =>
expliquer

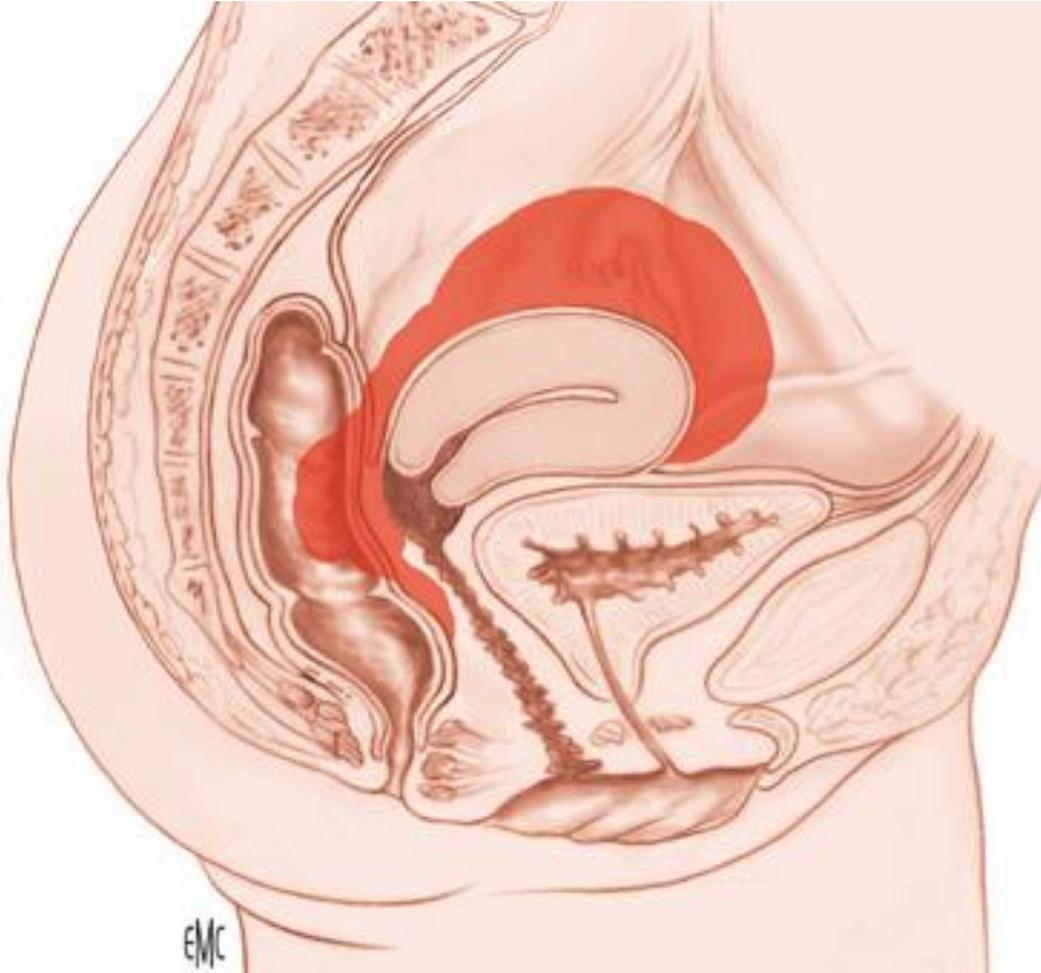
Pas toujours possible : :

0 résidu dans 30-90% des cas (70% en moyenne)
dépend de l' »expertise« du chirurgien

Si impossible: Chimiothérapie néoadjuvante
cytoréduction chimique avant chirurgie effectuée à 3 cures
(intervallaire) puis terminer la chimio à 6 cures.
90% : 0 résidus, morbidité plus faible

Chirurgie initiale temps 2 : Exérèse tumorale

Chirurgie des stades II

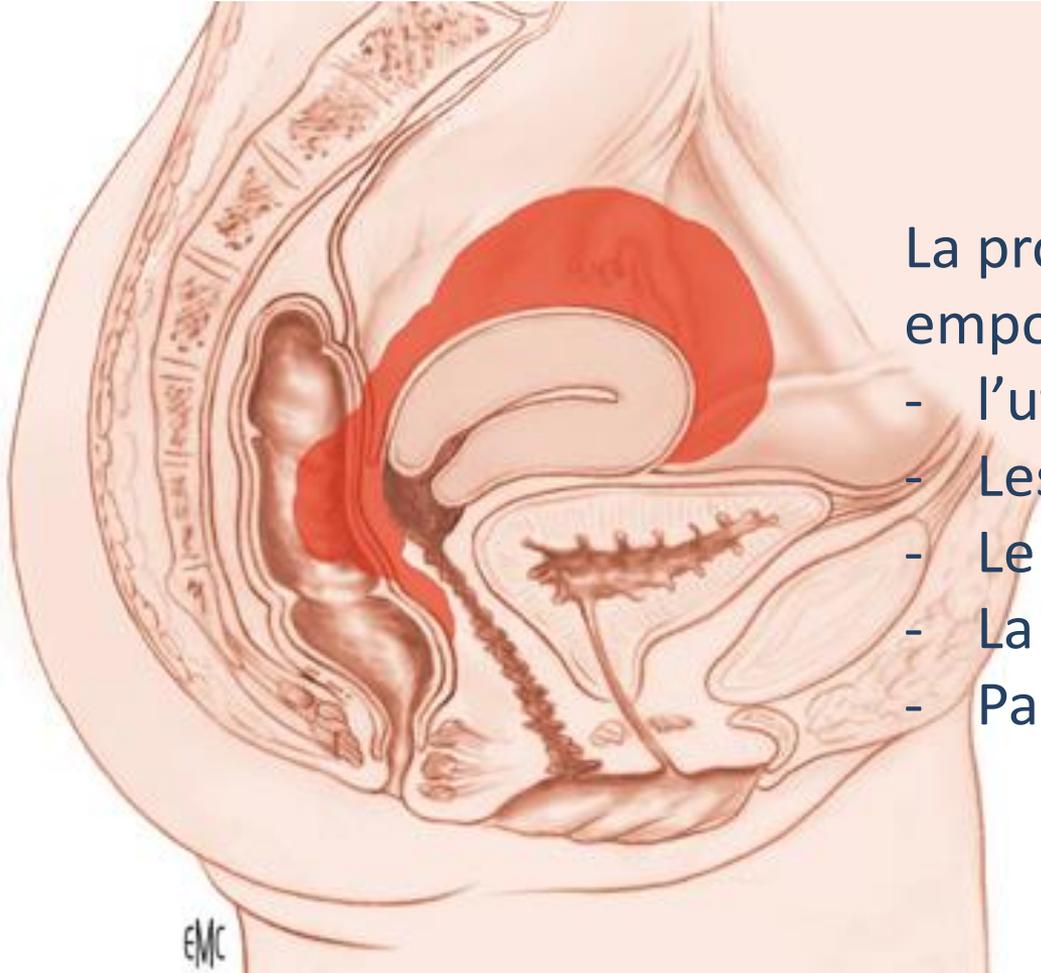


Tumeur ovarienne envahissant le cul-de-sac de Douglas et la charnière rectosigmoïdienne

Exérèse complète toujours possible avec la technique de Hudson. Donc pas d'indication à réaliser une chimiothérapie première

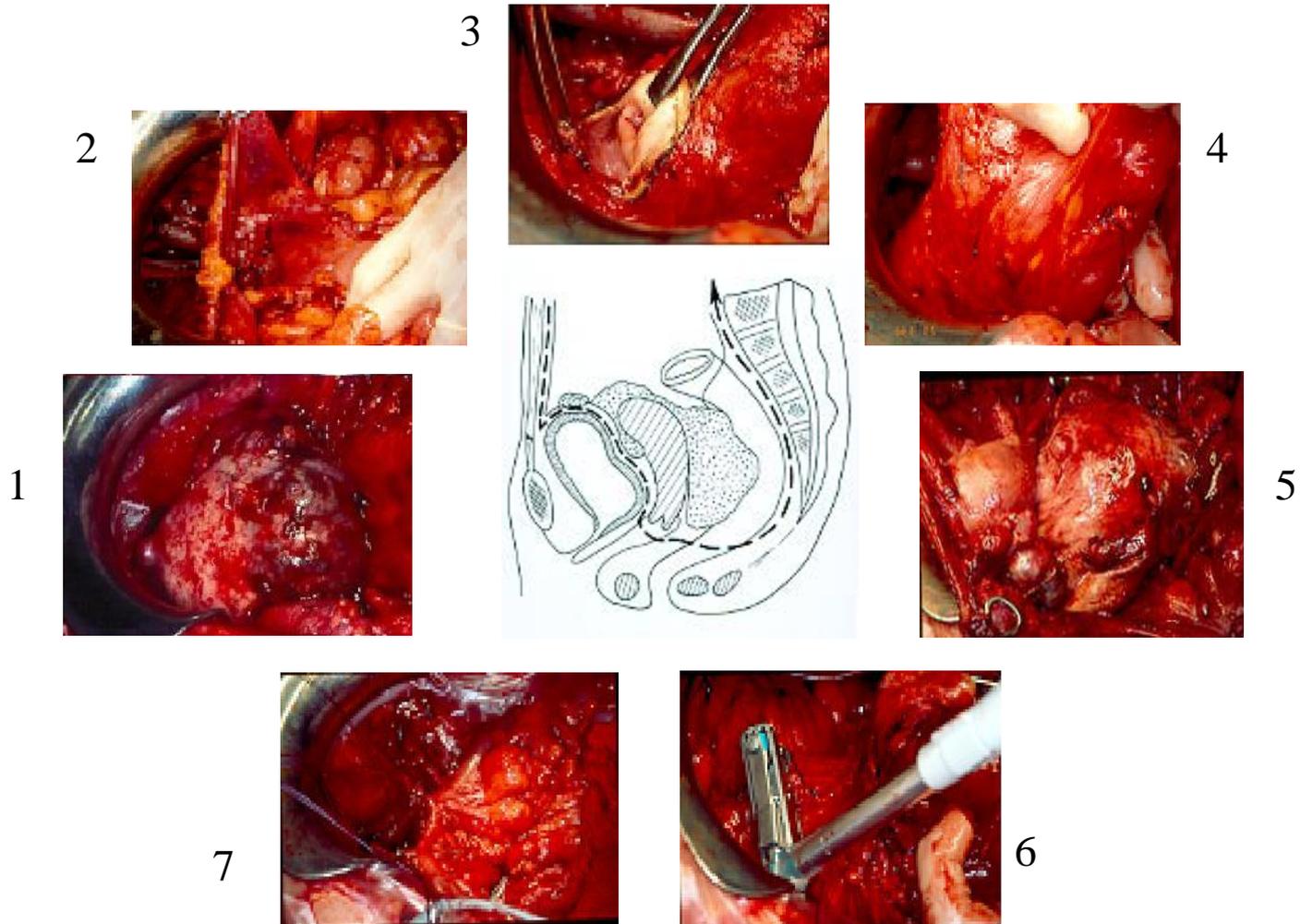
Chirurgie initiale temps 2 : Exérèse tumorale

Chirurgie des stades II



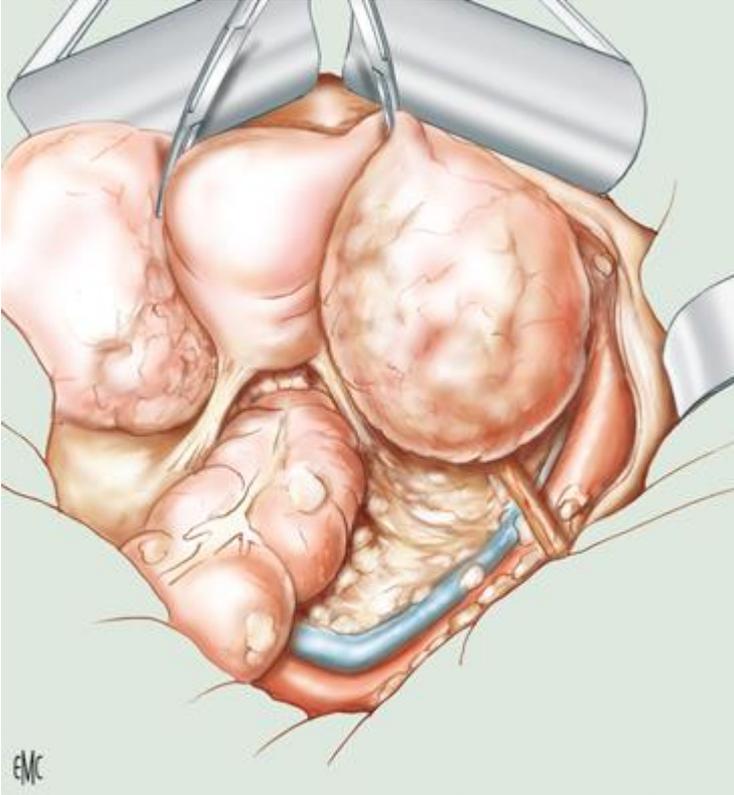
- La procédure de Hudson consiste à emporter en monobloc:
- l'utérus
 - Les deux ovaires
 - Le péritoine du cul-de-sac
 - La charnière recto sigmoïdienne
 - Parfois le péritoine vésico-utérin

La chirurgie des formes avancées : l'annexectomie radicale de Hudson



Chirurgie initiale temps 2 : Exérèse tumorale

Chirurgie des stades II

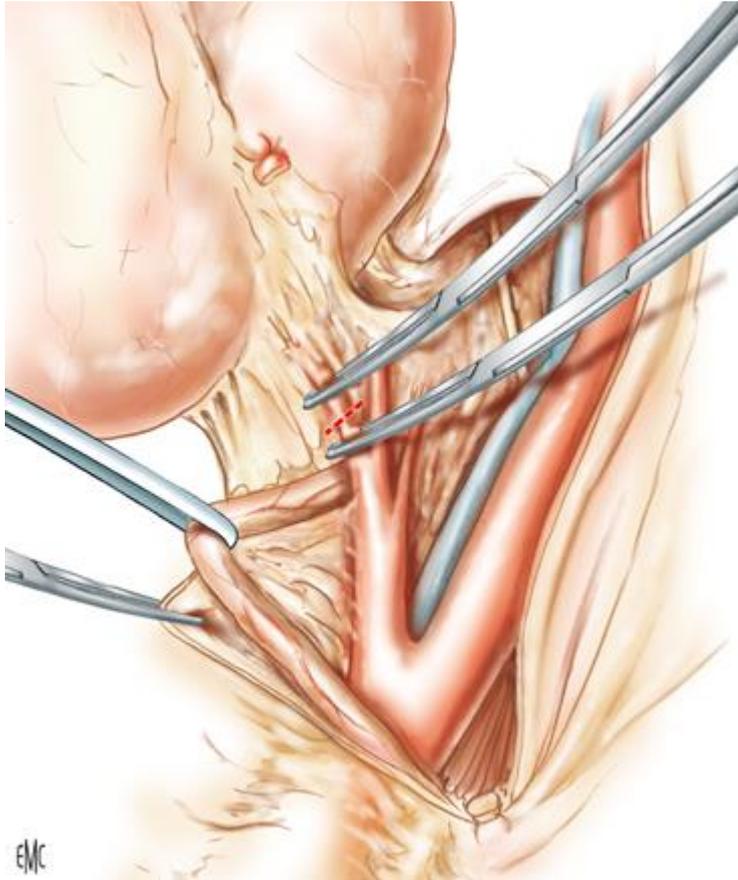


Ouverture du ligament large après ligature et section du ligament rond et ligature du pédicule lombo-ovarien

Temps pelvien

Chirurgie initiale temps 2 : Exérèse tumorale

Chirurgie des stades II

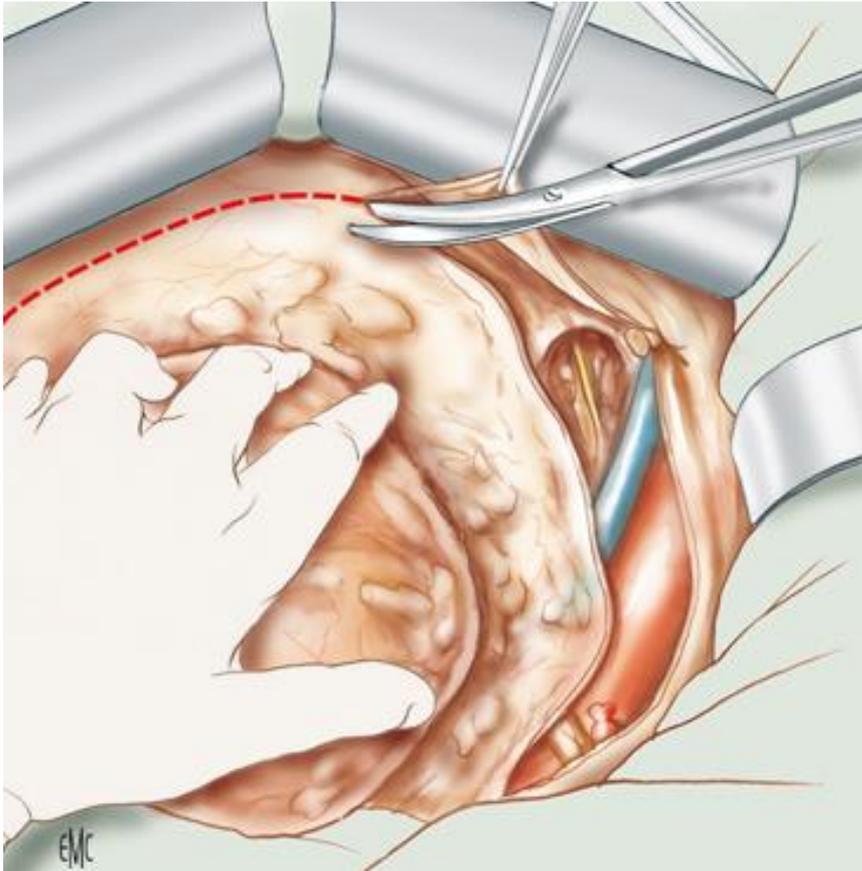


Ligature et section de l'artère utérine à son origine après avoir repéré l'uretère et réalisé la lymphadénectomie pelvienne

Temps pelvien

Chirurgie initiale temps 2 : Exérèse tumorale

Chirurgie des stades II

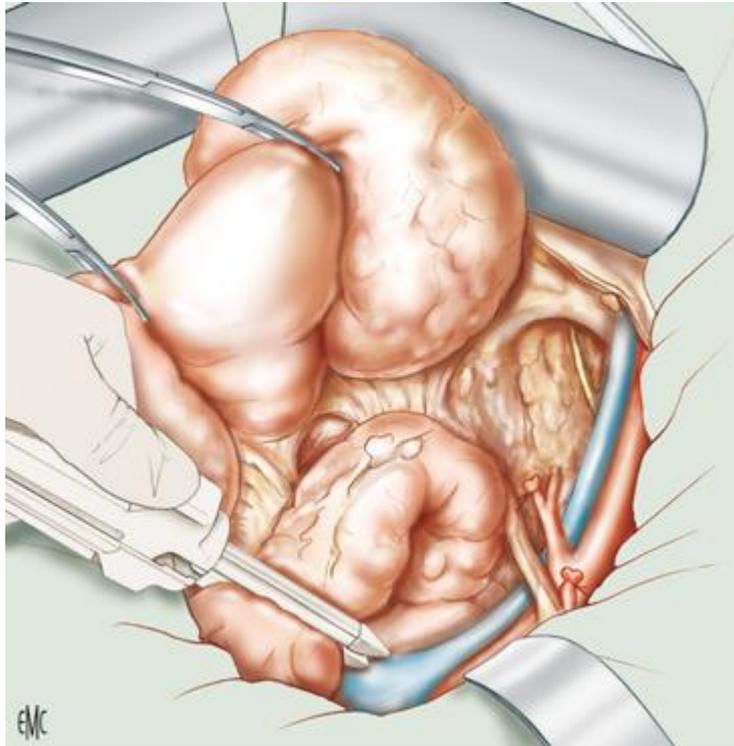


Décollement du péritoine vésical
antérieure

Temps pelvien

Chirurgie initiale temps 2 : Exérèse tumorale

Chirurgie des stades II

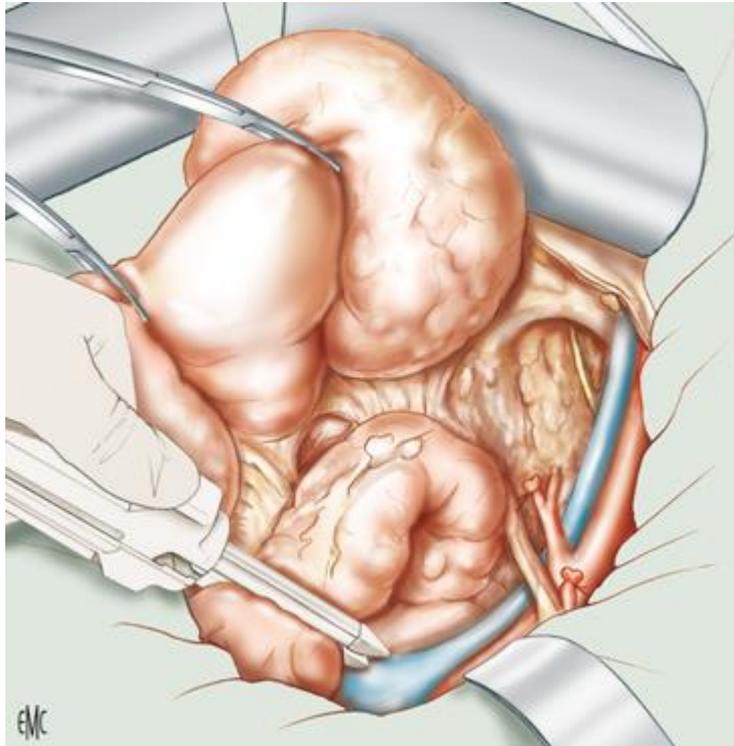


Section de l'anse sigmoïdienne en zone saine à la pince GIA après section du méso et ligature du pédicule hémorroïdaire supérieur

Temps pelvien

Chirurgie initiale temps 2 : Exérèse tumorale

Chirurgie des stades II

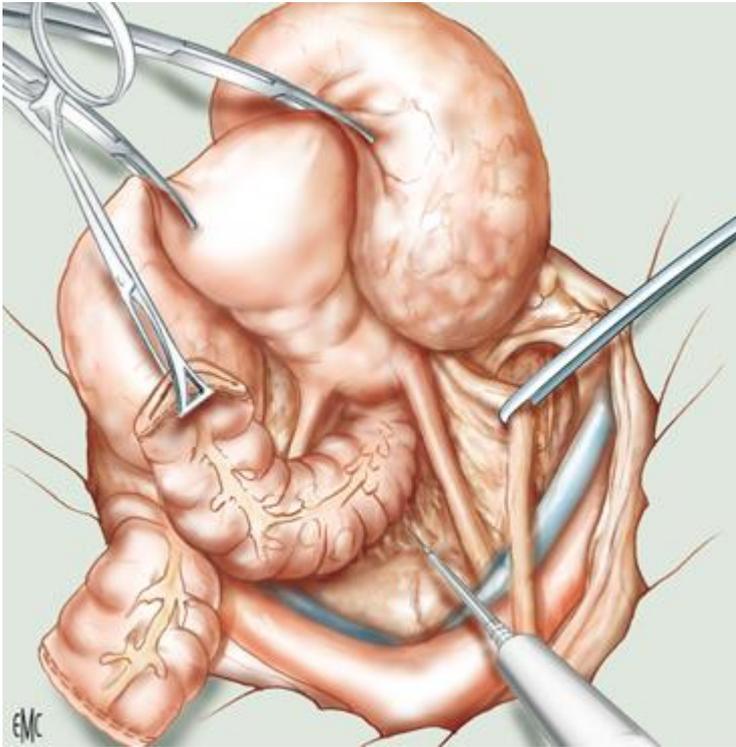


Section de l'anse sigmoïdienne en zone saine à la pince GIA après section du méso et ligature du pédicule hémorroïdaire supérieur

Temps pelvien

Chirurgie initiale temps 2 : Exérèse tumorale

Chirurgie des stades II

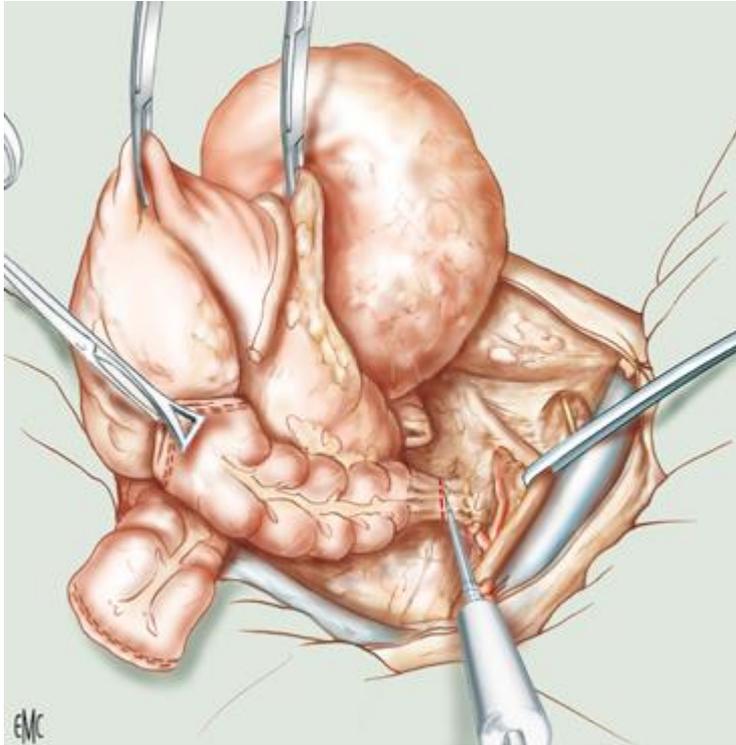


Décollement rectorectal

Temps pelvien

Chirurgie initiale temps 2 : Exérèse tumorale

Chirurgie des stades II

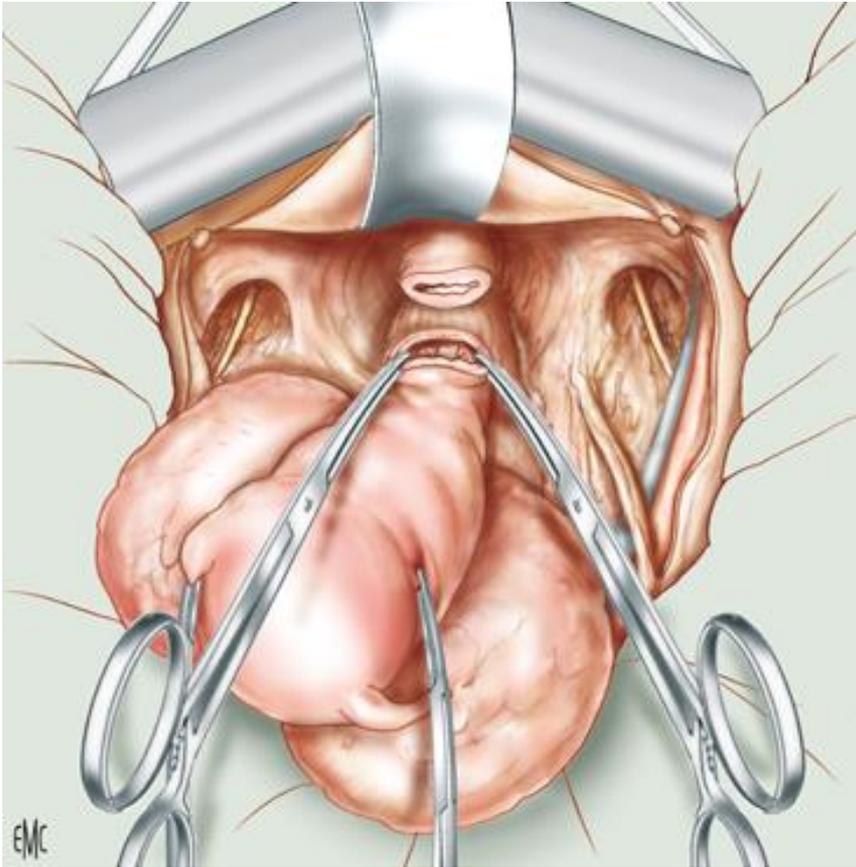


Ligature et section des ailerons latéraux
du rectum

Temps pelvien

Chirurgie initiale temps 2 : Exérèse tumorale

Chirurgie des stades II

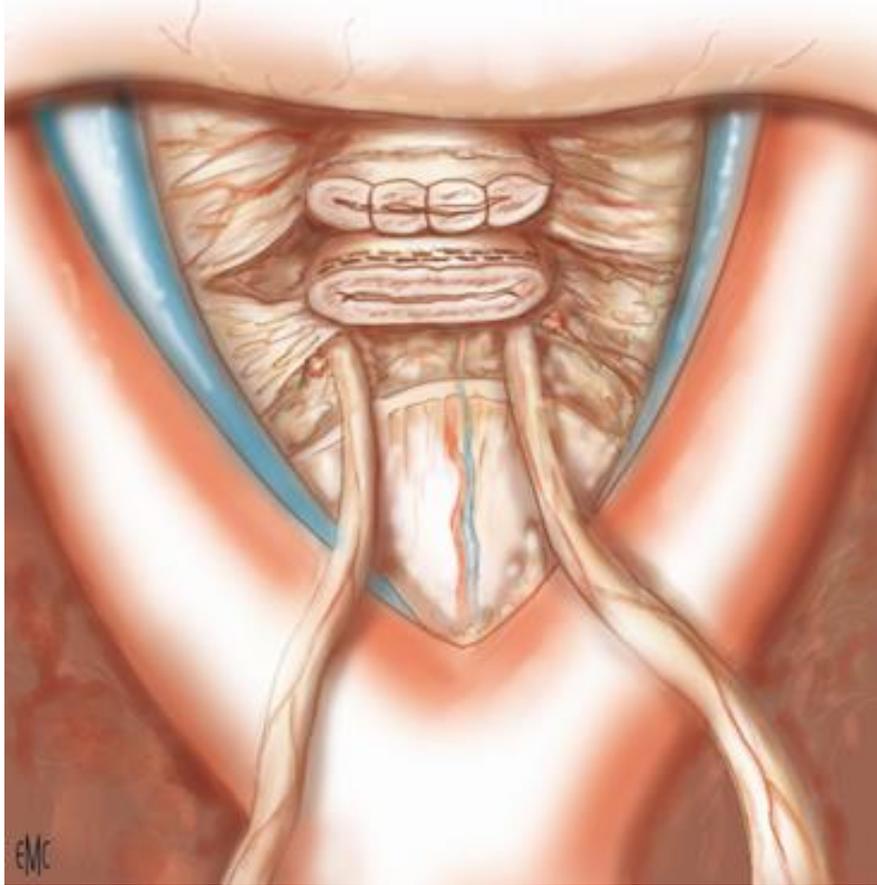


Colpotomie. Ouverture de la tranche vaginale antérieure au bistouri et section de la tranche vaginale postérieure aux ciseaux

Temps pelvien

Chirurgie initiale temps 2 : Exérèse tumorale

Chirurgie des stades II



Section du rectum avec une pince mécanique TA

Temps pelvien

Chirurgie initiale temps 2 : Exérèse tumorale

Chirurgie des stades II

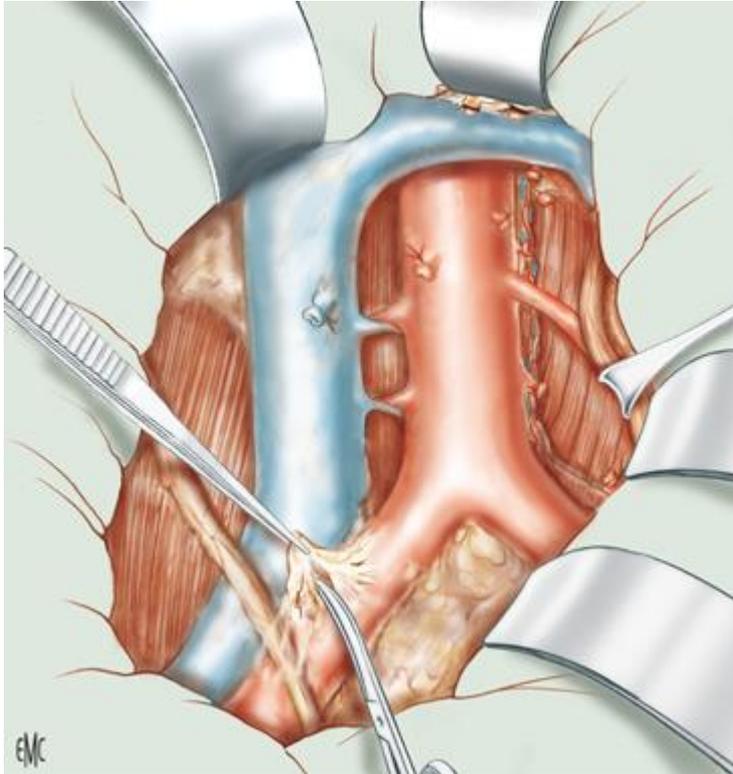


Anastomose colorectale

Temps pelvien

Chirurgie initiale temps 2 : Exérèse tumorale

Chirurgie des stades II



Lymphadénectomie iliaque primitive et lomboaortique

Omentectomie infragastrique

Exérèse des pédicules ovariens

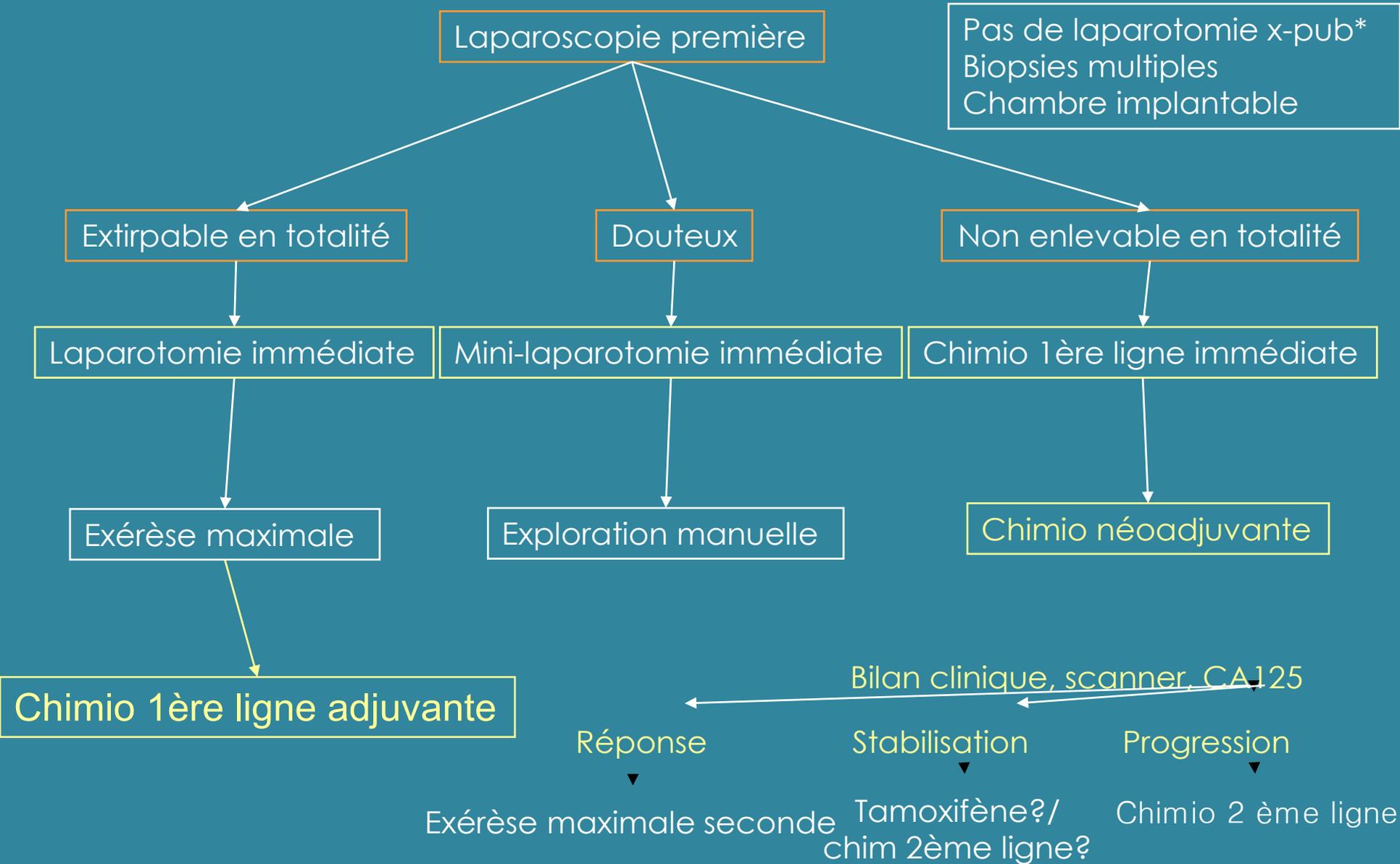
Prélèvements péritonéaux

Temps abdominal

Chirurgie initiale temps 2 : Exérèse tumorale

Chirurgie des stades avancés III et IV

Stades avancés (III-IV pleural)



Non enlevable en totalité

Pas de laparotomie
Biopsies multiples
Chambre implantable

Chimio néoadjuvante

A près trois o cures

Bilan clinique, scanner, CA125

Réponse

Exérèse maximale
seconde

Stabilisation

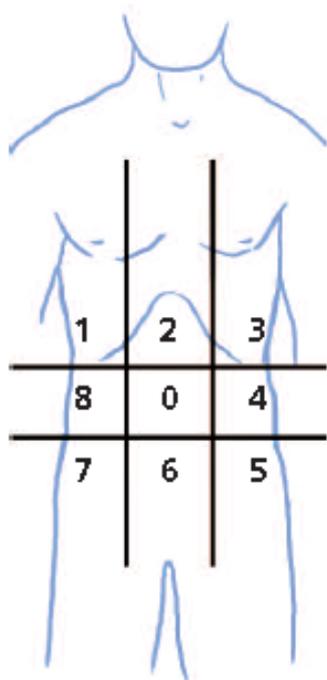
?
Surveillance
Tamoxifène
chimio 2ème
ligne?

Progression

Chimio 2 ème ligne

Évaluation de l'étendue de la carcinose

Peritoneal Cancer Index (PCI) de Sugarbaker



- 0 : Central
- 1 : Right upper
- 2 : Epigastrium
- 3 : Left upper
- 4 : Left flank
- 5 : Left lower
- 6 : Pelvis
- 7 : Right lower
- 8 : Right flank

Cotation par région

- 0 : pas de lésion
- 1 : L Ø 0,5 cm
- 2 : 0,5 cm < L Ø 5 cm
- 3 : L Ø > 5 cm

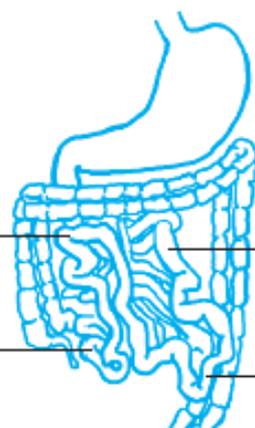
R11 : Iléon haut

R9 : Jéjunum haut

R12 : Iléon bas

R10 : Jéjunum bas

Régions du grêle



	Avant chirurgie	Après chirurgie
Région 0		
Région 1		
Région 2		
Région 3		
Région 4		
Région 5		
Région 6		
Région 7		
Région 8		
Région 9		
Région 10		
Région 11		
Région 12		
Totaux		

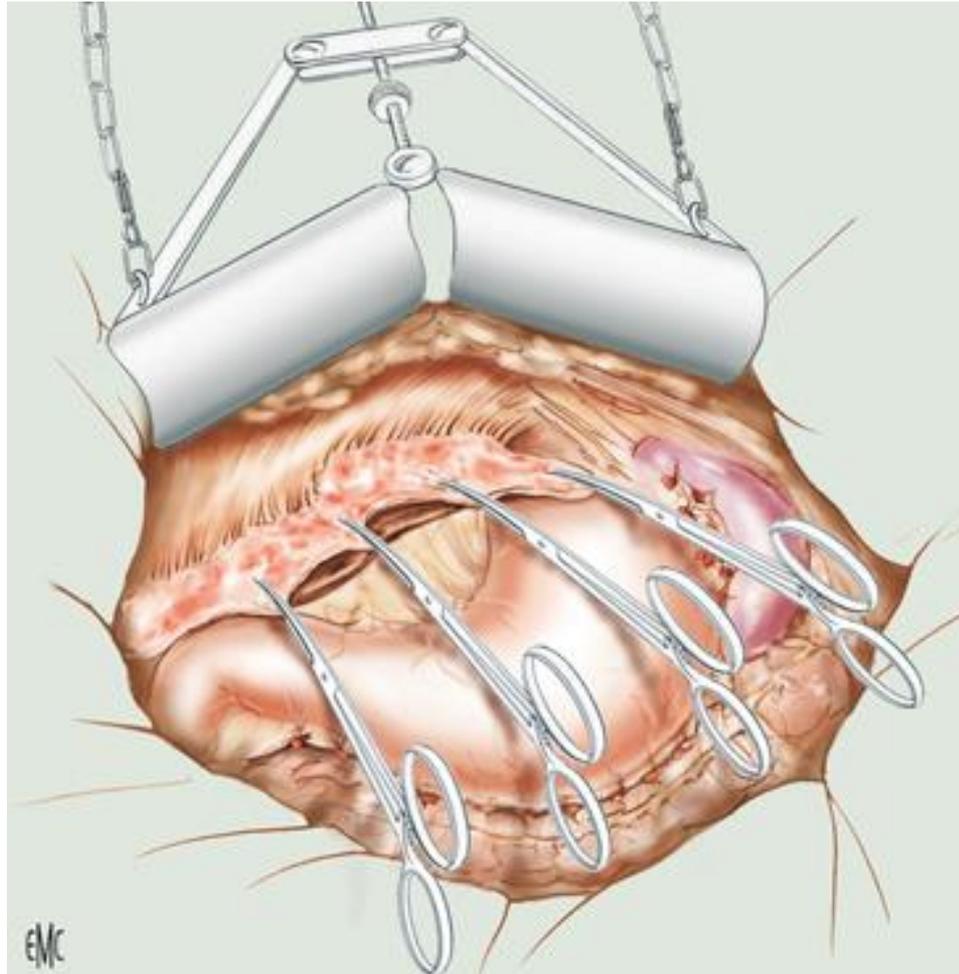
Trois sites sont stratégiques et limitant techniquement

1 – Les coupes diaphragmatiques: confluence cavo-hépatique

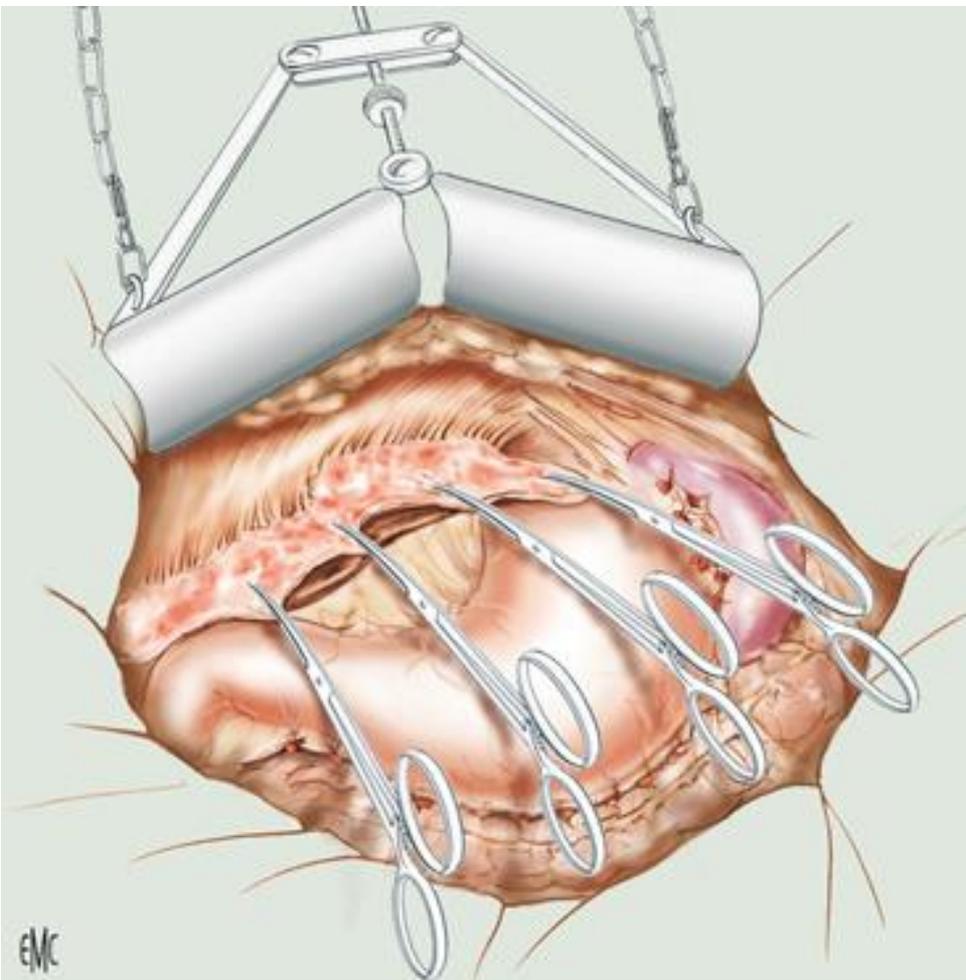
2 – Le pédicule hépatique

3 – L'intestin grêle et le mésentère

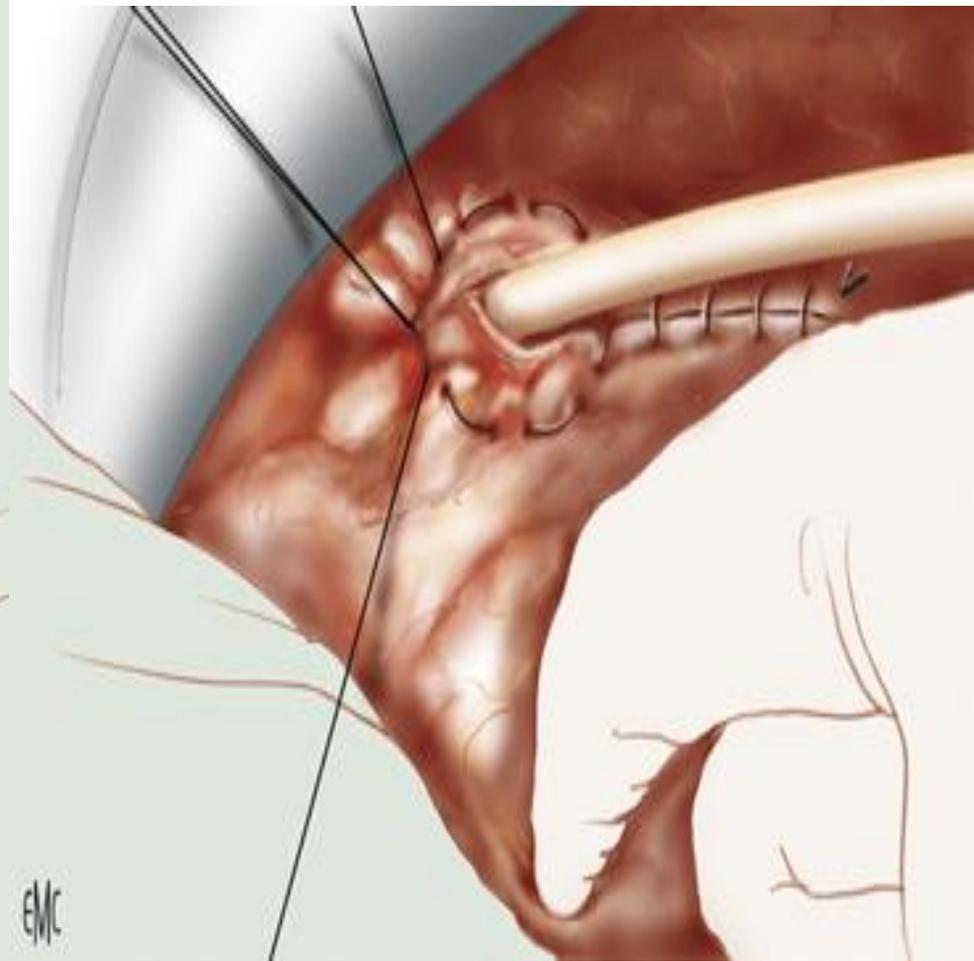
On débute donc par le temps abdominal



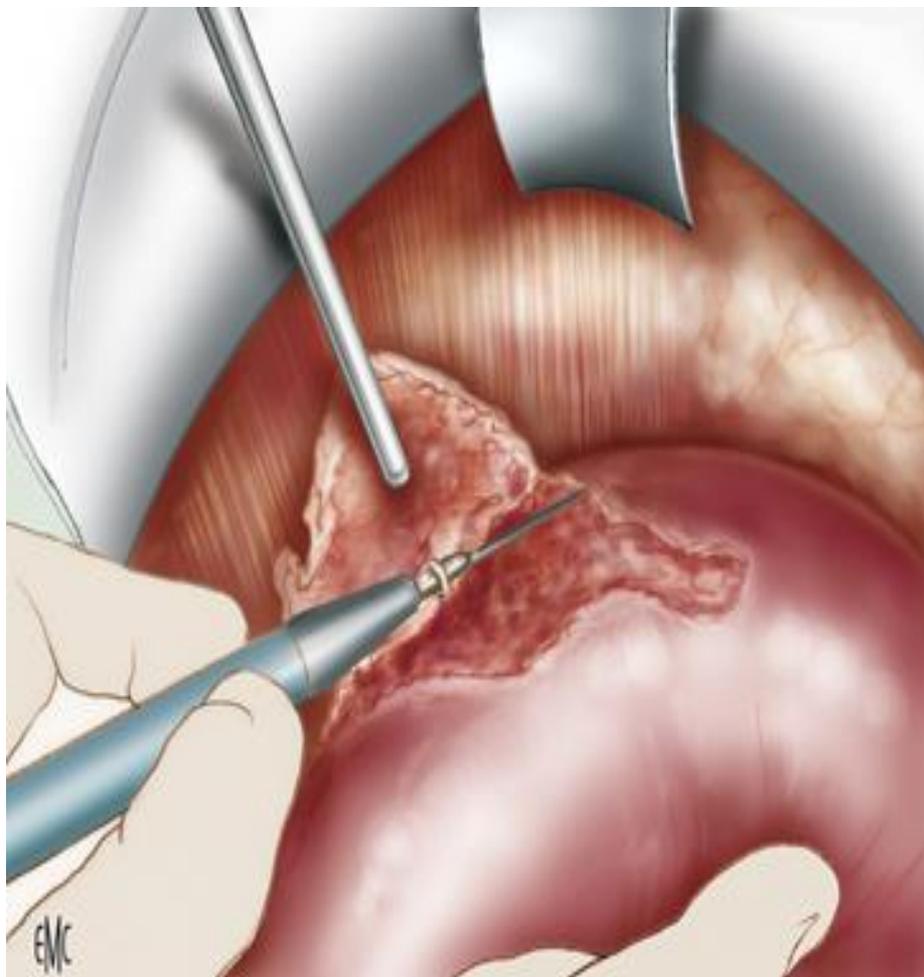
Dissection de la coupole diaphragmatique droite



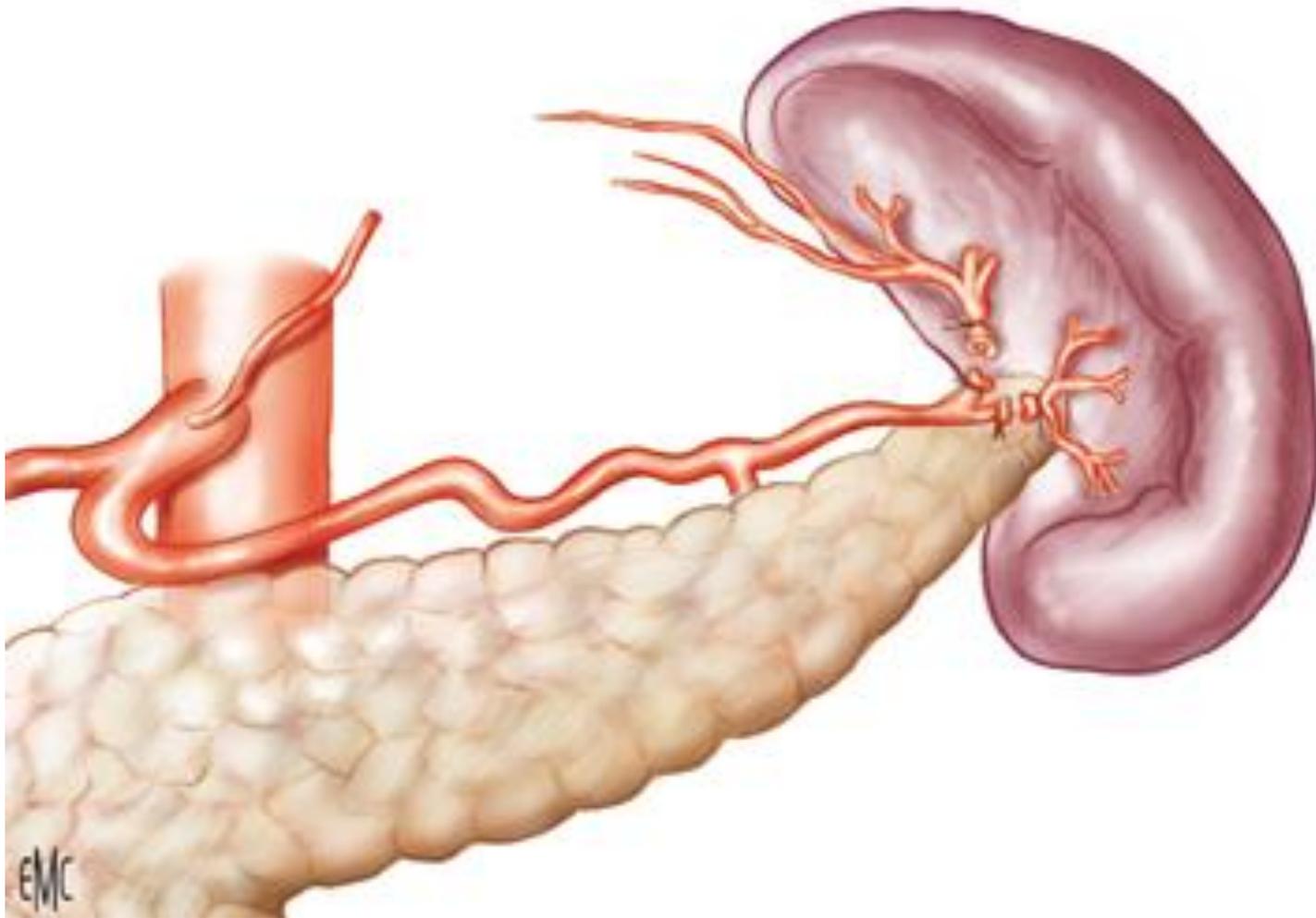
Dissection de la coupole diaphragmatique droite



Suture d'une plaie diaphragmatique



Lésion de la capsule de Glisson



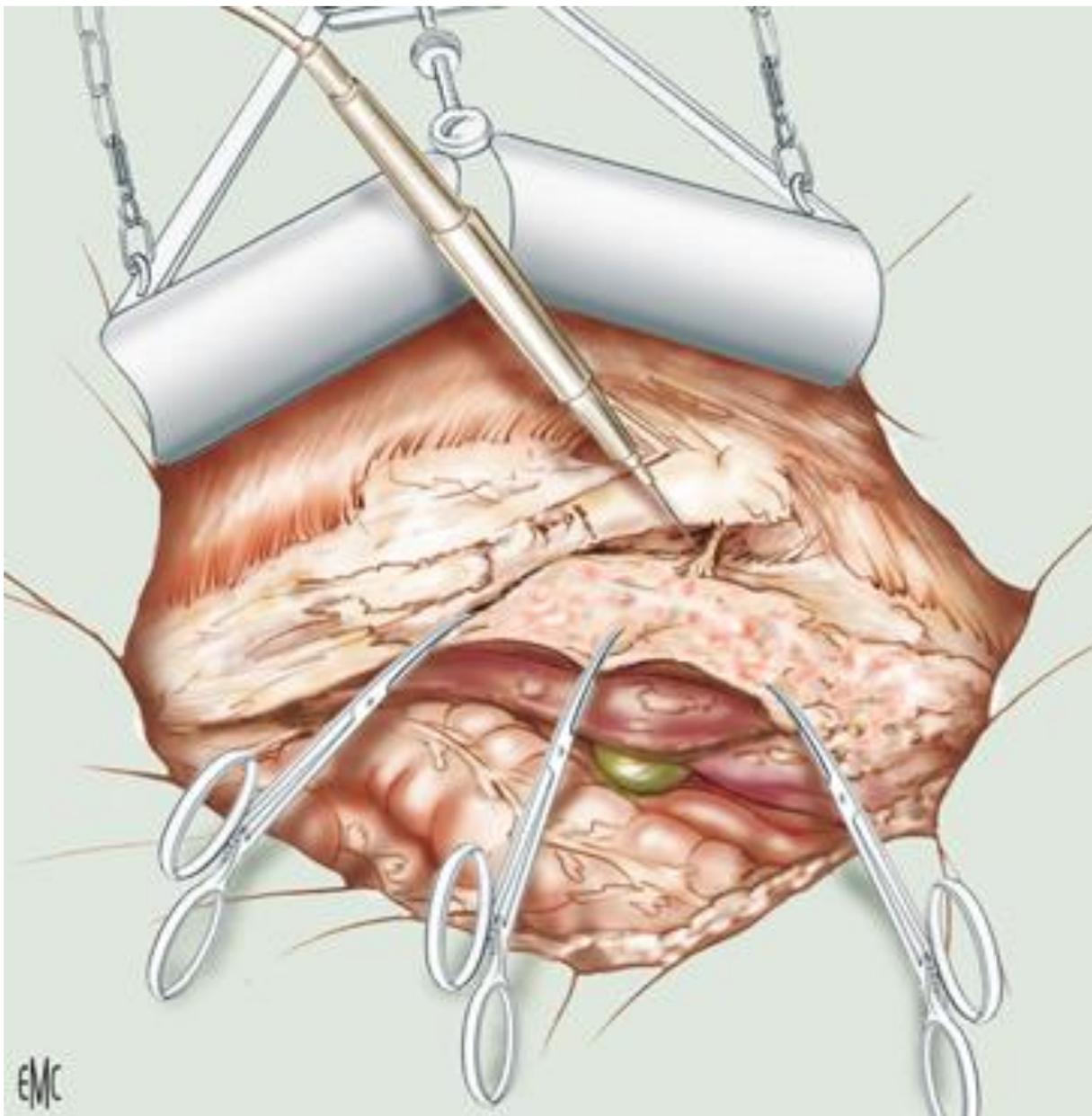
Traitement de l'hypocondre gauche

Traitement de l'intestin grêle et du mésentère

Traitement du colon

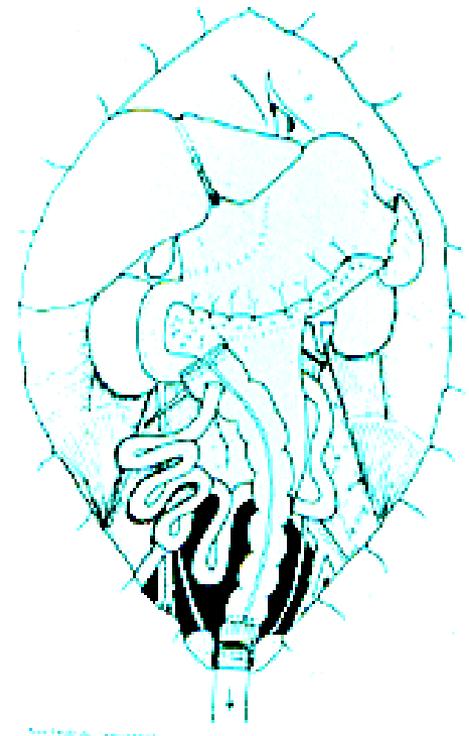
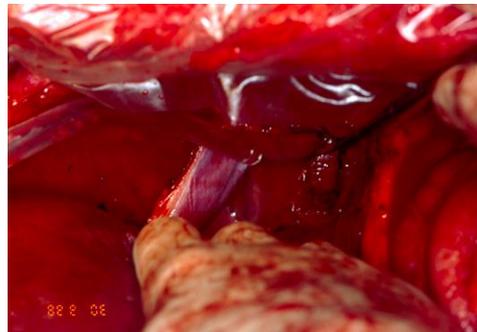
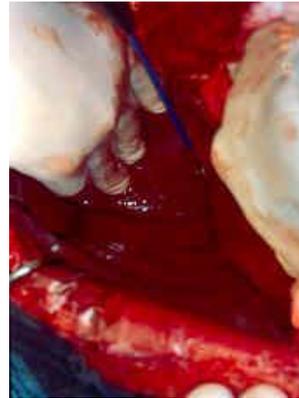
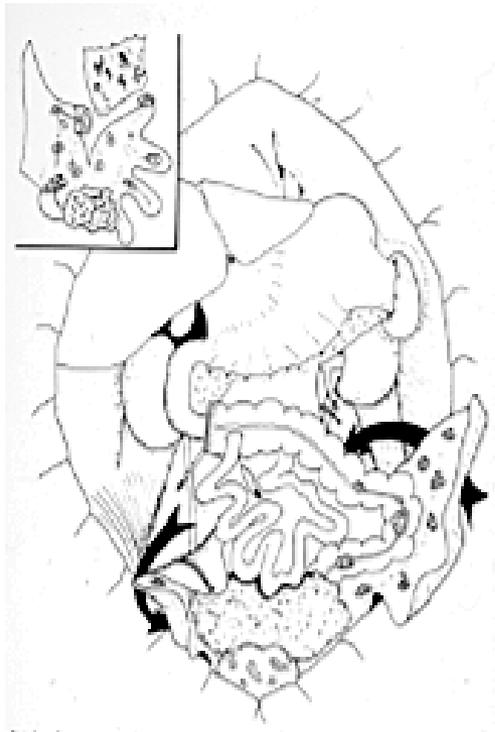
Traitement du péritoine abdominal

Lymphadénectomie lomboaortique



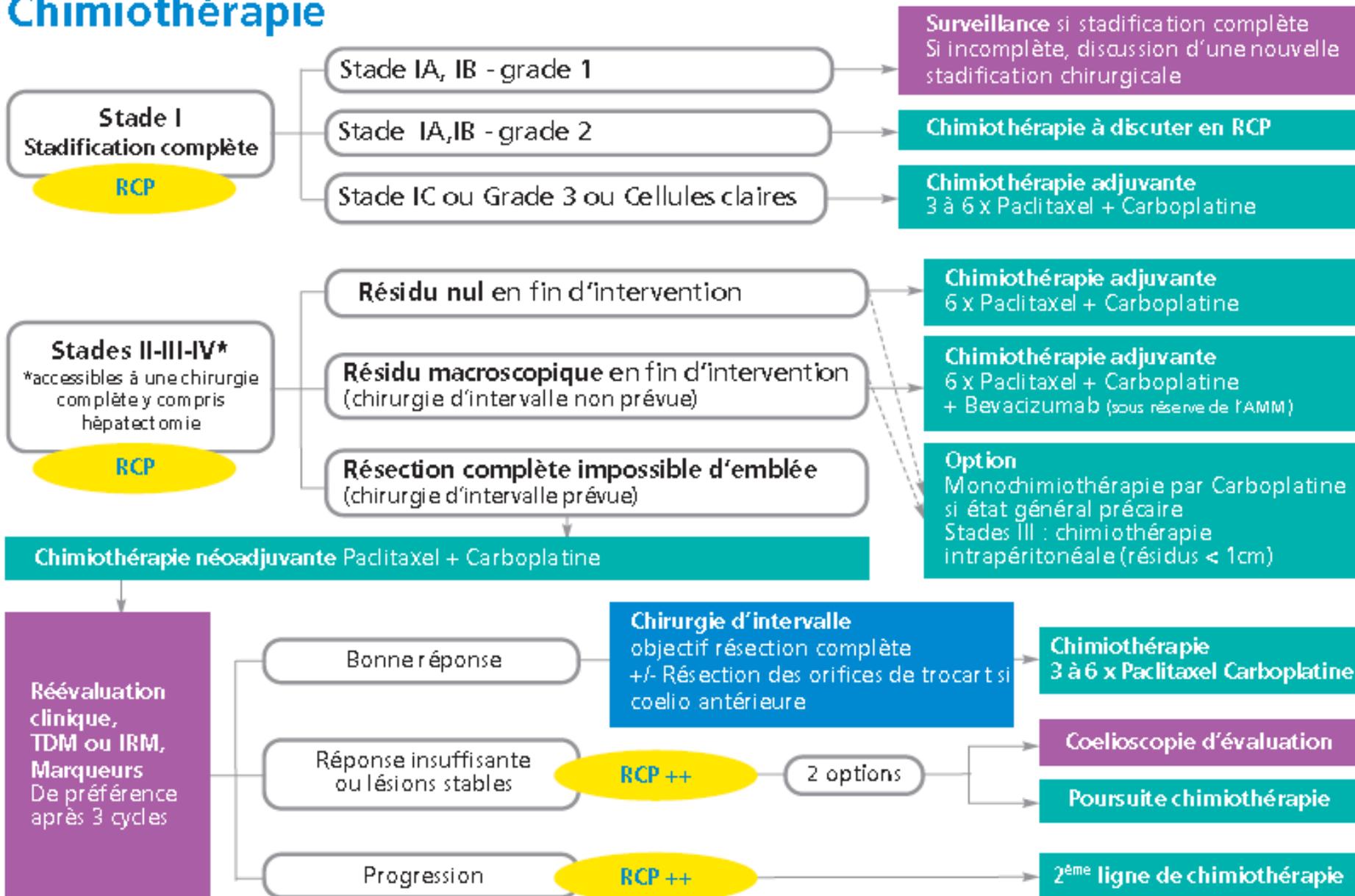
Traitement de l'hypocondre gauche

La chirurgie des formes avancées : les péritonectomies étendues de Griffiths



On termine par le temps pelvien
identique à celui des stades II

Chimiothérapie



Recommandations INCa OVAIRE 2009

Tumeur épithéliale maligne de l'ovaire stade IIA à IV sans résidu macroscopique – traitement adjuvant

Stade IIA

Standard :

chimiothérapie IV avec sels de platine au moins 3 cycles

Options : aller jusqu'à 6 cycles

Stades IIB-IIC

Standard :

chimiothérapie IV avec sels de platine, 6 cycles

Options : non

Stades III-IV

Standard : chimiothérapie IV carboplatine paclitaxel au moins 6 cycles

Options:

Possibilité de Carboplatine seul si association avec Paclitaxel impossible

Chimio IP mais avec sels de platine (type protocole GOG 172), équipe expérimentée patiente informée.

TDM TAP de fin de traitement (référence pour le suivi)

Recommandations INCa. OVAIRE 2009

Tumeur épithéliale maligne de l'ovaire stade IIA à IV avec résidu macroscopique – traitement adjuvant

- **Standard**
 - 6 cycles de chimiothérapie Carboplatine –Paclitaxel.
 - Pas de radiothérapie ni chimiothérapie IP.
 - Recherche de tumeur digestive si forme mucineuse.
- **Options**
 - 3 cycles de chimiothérapie supplémentaire.
 - Carboplatine seul si co-morbidité.
 - Possibilité de traitement néoadjuvant si, chirurgie complète d'emblée impossible (cf traitement chirurgical)
 - Inclusion dans un essai thérapeutique.

Récurrence et/ou Persistance

Le contrôle à long terme n'est pas atteint pour la plupart des patientes

Disease Stage	Relapse Risk, %
Limited (low risk)	10
Limited (high risk)	20
Advanced (small volume)	60-70
Advanced (large volume)	80-85

62 % des patientes auront soit une récurrence soit une persistance nécessitant un traitement complémentaire

SURVEILLANCE POST THERAPEUTIQUE Annexes

- La surveillance recommandée
 - **Traitement conservateur**
 - Surveillance clinique, biologique, échographique / 3-4 mois pendant 2 ans, blocage ovarien par OP normodosés, pas de grossesse avant 2 ans, si infertilité → PMA (≤ 3 stimulations)
 - Discuter complément d'exérèse si grossesses désirées accomplies ou âge > 40 ans.
 - **Traitement radical**
 - Scanner thoraco-abdomino-pelvien de fin de traitement (référence ultérieure)
 - Surveillance clinique seule tous les 3-4 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans.
 - Dosage du CA 125 facultatif, mais si élévation refaire dosage 1-2 mois plus tard.
 - Pas d'intérêt à débiter le traitement avant symptômes (ASCO 2009)
 - Imagerie sur signe d'appel clinique ou biologique.
- Tumeurs non épithéliales avec marqueurs positifs : surveillance par les mêmes marqueurs que pour le diagnostic
 - Traitement précoce et efficace de la récurrence possible.

Peut-on améliorer les résultats

Quelques voies d'améliorations ?

Prescription des Taxanes ?

Addition d'une troisième drogue ?

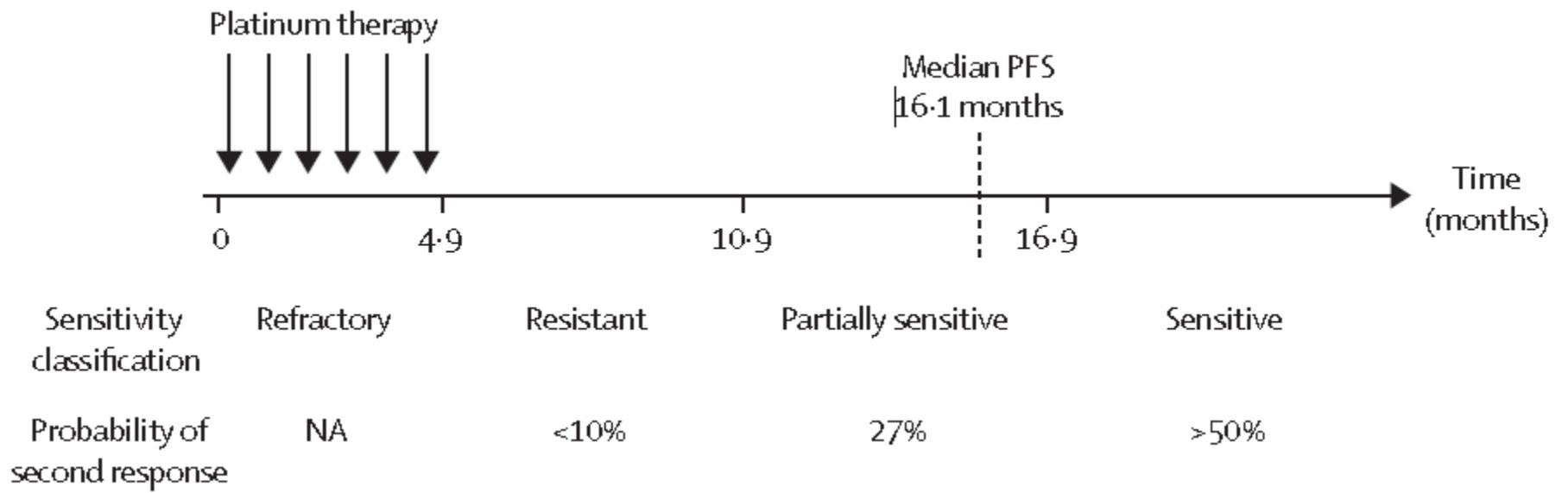
Chimiothérapie intrapéritonéale ?

Thérapie ciblée

Quelques voies infructueuses

1 – Chimiothérapie haute dose

2 – Irradiation abdominale



Récidive tumeur invasive

- **R > 12 mois** / fin de traitement et forme localisée (TEP) et/ou symptomatique : chirurgie : coelioscopie initiale (sauf occlusion) + laparotomie si pas de carcinose étendue.
- Sinon, en fonction des symptômes cliniques, des désirs de la patiente, du pronostic : pas de consensus.
 - Chimiothérapie
 - **R > 6 mois** = platine sensible: carboplatine +/- Taxol® ou Carbo-Caelyx®.
 - **R ≤ 6 mois** = platine résistant ->choix fonction efficacité / toxicité / qualité de vie.
 - » Topotécan (Hycamtin®) : hématotoxique, hebdo 3 sem/4.
 - » Doxorubicine liposomale (Caelyx®*) : main-pied 1 jour /cure/28j.
 - » Essai thérapeutique.
 - Dans tous les cas évaluer l'efficacité à 3 cures : clinique/marqueurs/TDM : arrêter si inefficace : discuter avec la patiente poursuite ou non d'un TT.
 - Refus de chimiothérapie :
 - Attente des symptômes avant traitement.
 - Discuter aussi la radiothérapie localisée à visée symptomatique.

Tumeurs frontières stade I

- **Diagnostic connu en per-opératoire (sur pièce d'ovariectomie)**
 - *Femme ne désirant pas de grossesse*
 - Annexectomie bilatérale + stadification péritonéale (omentectomie infracolique + prélèvements péritonéaux étagés + appendicectomie (si forme mucineuse)) +/- hystérectomie.
 - Pas de curage ganglionnaire mais adénectomie sélective si adénomégalie.
 - *Femme désirant une grossesse*
 - TT le plus conservateur possible chez la femme jeune (sinon AB sans hystérectomie + cryoconservation d'ovocytes ou d'embryons) + surveillance+++.
 - Si contraception souhaitée : préférer oestro-progestatifs normodosés.
 - Discuter annexectomie complémentaire après grossesse si TT conservateur.
- **Diagnostic non connu en per-opératoire mais doute**
 - faire «comme si» c'était une frontière : TT local idem + évaluation péritonéale seule (coelio // laparo)
- **Pas de traitement complémentaire sauf si implants péritonéaux invasifs**

Tumeurs frontières stade I: cas particulier

- **Patiente référée après traitement limité d'une tumeur frontière**
 - *conditions techniques initiales satisfaisantes* : pas de reprise chirurgicale.
 - *conditions techniques initiales non satisfaisantes* (rupture, kystectomie incomplète, pas d'exploration documentée, forme micro-papillaire)
 - Discuter reprise pour évaluation, complément thérapeutique adapté et stadification péritonéale (idéalement par laparoscopie)
- **Aspect évoquant un pseudomyxome péritonéal**
 - Indication d'exérèse tumorale maximale puis CHIP à réaliser si équipe spécialisée.
 - Sinon, limiter les exérèses au minimum pour le diagnostic: annexectomie + appendicectomie ++ puis adresser au centre spécialisé.

Tumeur frontière stade II-III

- Cytologie péritonéale.
- HT+AB+omentectomie+réséction de tous les implants visibles+appendicectomie.
 - si désir de grossesse : traitement conservateur + gestes péritonéaux idem
- Adénectomie des adénomégalies.
- Chimiothérapie à discuter si implants invasifs.
- Aspect évoquant un pseudomyxome péritonéal
 - Indication d'exérèse tumorale maximale puis CHIP à réaliser si équipe spécialisée
 - Sinon, limiter les exérèses au minimum pour le diagnostic: annexectomie + appendicectomie ++ puis adresser au centre spécialisé.

Récidive tumeur frontière

- Chirurgie itérative : modalités à moduler selon la localisation, l'âge et le désir de grossesse (traitement conservateur encore possible);
 - Prélèvements péritonéaux étagés itératifs.
 - chimiothérapie seulement si implants invasifs.



Merci de votre attention

GOG 111 et OV-10

Cisplatin+cyclophosphamide vs Cisplatin + Paclitaxel

Table 9–3. EPITHELIAL OVARIAN CANCER RANDOMIZED TRIALS OF CISPLATIN + CYCLOPHOSPHAMIDE VS CISPLATIN + PACLITAXEL

Result	GOG 111*		OV-10†	
	PAC/CIS	CYCLO/CIS	PAC/CIS	CYCLO/CIS
Response (%)	73	60	77	66
Clinical CR (%)	51	31	50	38
TTP (mo)	18	13	16	12
MS (mo)	38	24	35	25

CR = complete remission; CYCLO/CIS = cyclophosphamide plus cisplatin; MS = median survival; PAC/CIS = paclitaxel plus cisplatin; TTP = time to progression.

*Gynecologic Oncology Group trial III.

†Intergroup trial OV-10.

GOG 158 Cisplatine+paclitaxel vs Carboplatine + Paclitaxel

Ozols RF, et al. J Clin Oncol. 2003;21:3194-3200

EOC
Chirurgie
optimale <1cm
Stade III

T
i
r
a
g
e

a
u

s
o
r
t

Carboplatine
+
Paclitaxel

Toxicity	Cisplatin/ Paclitaxel	Carboplatin/ Paclitaxel
Myelosuppression	↑	—
Neurotoxicity	—	↑
Allergy	↑	—
Stomatitis	↑	—
Diarrhea	↑	—
Myalgia/arthralgia	—	↑

Cisplatine
+
Paclitaxel

Egalité d'efficacité mais moins de toxicité

Recommandation: 2011

- 1 - Cytoréduction maximale
- 2 - Chimiothérapie adjuvante
- 3 - Traitement de première ligne

Paclitaxel 175 mg/m²/3 hrs IV +

Carboplatin AUC 6-7.5 IV

Toutes les trois semaines 6 cycles



Administration de la chimiothérapie:

hôpital de jour

mise en place Port-a-cath

Carboplatine AUC 5 en 1h au J1/ tous les 21 jours

Paclitaxel (taxol®) 80mg/m² en 1h ceci au J1-8-15,
toutes les 3 semaines

!!!! PRÉMÉDICATION !!!!

corticostéroïdes (dexaméthasone 10mg) + anti-histaminique (fenistil), la veille au soir et le matin de la chimiothérapie

EFFETS SECONDAIRES:

- alopécie
- nausées, vomissements
- myélosuppression
- neurotoxicité
- arthralgies, myalgies
- réaction d'hypersensibilité
- asthénie,

Au total:

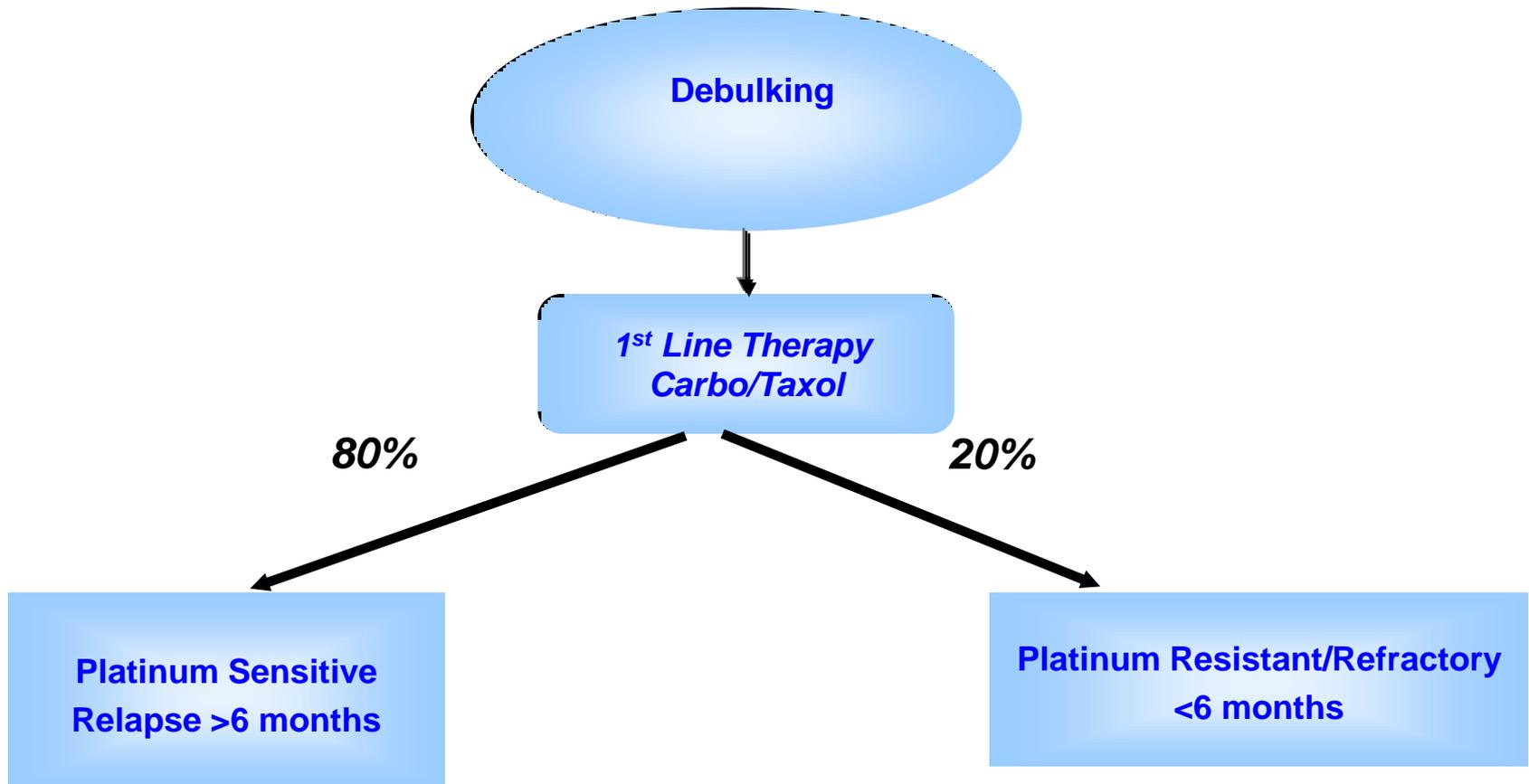
75 % des patientes seront en RC après chimiothérapie et chirurgie

La majorité des patientes auront une récurrence

Survie à 10 ans: **25 à 30 %**

Ozols 2003

Standard of Care: 2011



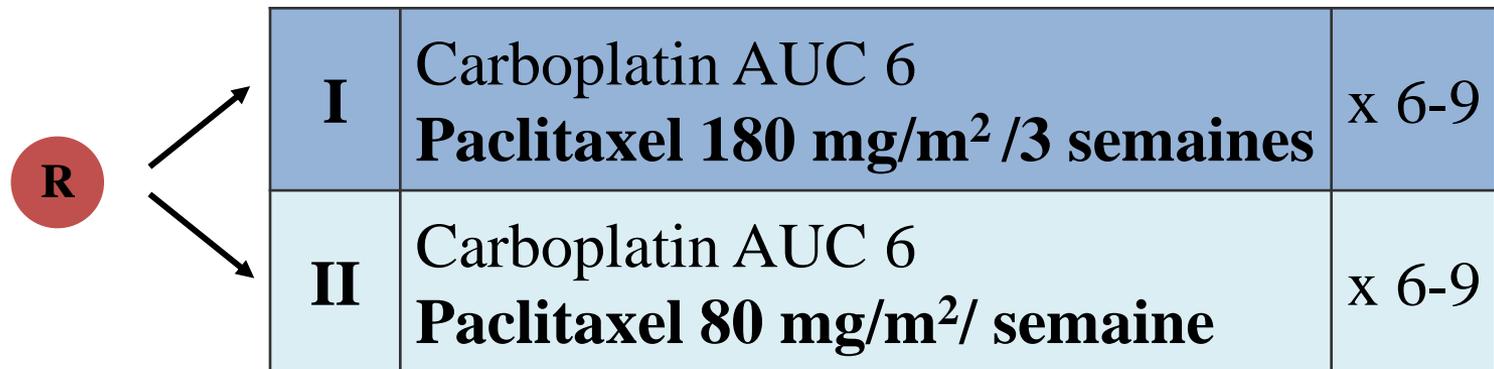
Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial



Noriyuki Katsumata, Makoto Yasuda, Fumiaki Takahashi, Seiji Isonishi, Toshiko Jobo, Daisuke Aoki, Hiroshi Tsuda, Toru Sugiyama, Shoji Kodama, Eizo Kimura, Kazunori Ochiai, Kiichiro Noda, for the Japanese Gynecologic Oncology Group*

Lancet 2009; vol 374; october 17; 1331-1338

JGOG: Dose-Dense Wkly Paclitaxel in Stage II-IV



I	Carboplatin AUC 6 Paclitaxel 180 mg/m² /3 semaines	x 6-9
II	Carboplatin AUC 6 Paclitaxel 80 mg/m² / semaine	x 6-9

Dose-dense paclitaxel associated with greater hematologic toxicity, and fewer patients completed all protocol therapy

Accrual: 637 patients (631 intent to treat)

Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial



Noriyuki Katsumata, Makoto Yasuda, Fumiaki Takahashi, Seiji Isonishi, Toshiko Jobo, Daisuke Aoki, Hiroshi Tsuda, Toru Sugiyama, Shoji Kodama, Eizo Kimura, Kazunori Ochiai, Kiichiro Noda, for the Japanese Gynecologic Oncology Group*

Lancet 2009; vol 374; october 17; 1331-1338

Survie à trois ans:

Heddomadaire: **72,1%**

Toutes des 3 semaines: **65,1%**

RR: 0.75 (95% CI: 0.57-0.98; $P = .03$)



	Dose-dense regimen group (n=312)	Conventional regimen group (n=314)	p value
Neutropenia	286 (92%)	276 (88%)	0.15
Thrombocytopenia	136 (44%)	120 (38%)	0.19
Anaemia	214 (69%)	137 (44%)	<0.0001
Febrile neutropenia	29 (9%)	29 (9%)	1.00
Nausea	32 (10%)	36 (11%)	0.70
Vomiting	9 (3%)	11 (4%)	0.82
Diarrhoea	10 (3%)	8 (3%)	0.64
Fatigue	15 (5%)	8 (3%)	0.14
Arthralgia	3 (1%)	5 (2%)	0.72
Myalgia	2 (1%)	4 (1%)	0.69
Neuropathy (motor)	15 (5%)	12 (4%)	0.56
Neuropathy (sensory)	21 (7%)	20 (6%)	0.87

Adverse events were graded according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 2.0.¹⁶

Introduction d'un troisième médicament

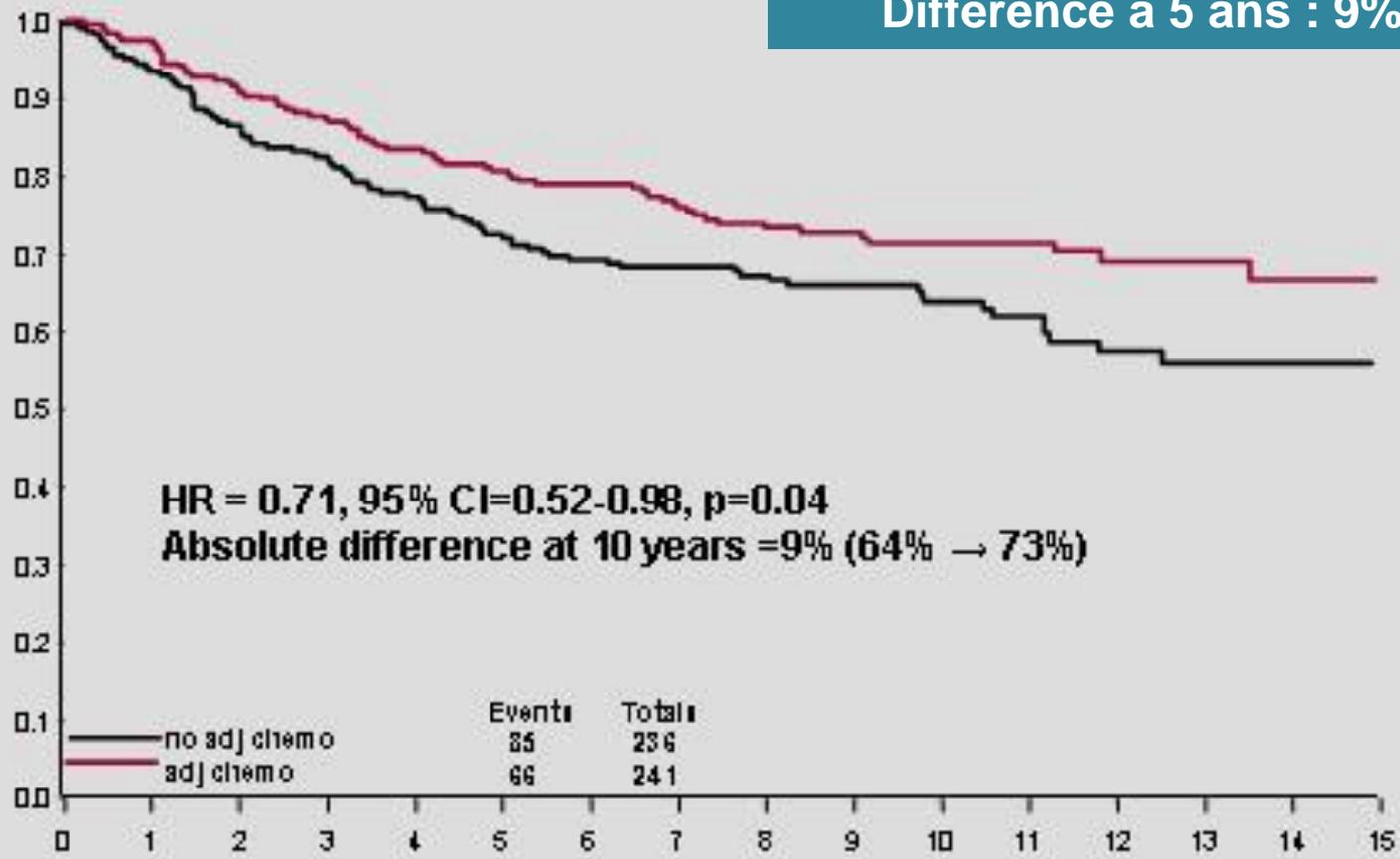
Group(s)	Standard Arm	Experimental Arm (s)	N	Benefit
AGO/GINECO ^[1]	Paclitaxel/carboplatin (TC)	TC epirubicin	128 2	NS
NSGO/EORTC NCIC CTG ^[2]	Paclitaxel/carboplatin (TC)	TC epirubicin	888	NS
Bolis ^[3]	Paclitaxel/carboplatin (TC)	TC topotecan	326	NS
AGO/GINECO ^[4]	Paclitaxel/carboplatin (TC)	TC → topotecan consolidation	130 8	NS
AGO/GINECO NSGO ^[5]	Paclitaxel/carboplatin (TC)	TC gemcitabine	174 2	NS
NCIC CTG EORTC/GEICO ^[6]	Paclitaxel/carboplatin (TC)	Cis topotecan → TC	819	NS

1. Du Bois A, et al. J Clin Oncol. 2006;24:1127-1135.
2. Kristensen G, et al. ASCO 2002. Abstract 805.
3. Scarfone G, et al. ASCO 2006. Abstract 5003.
4. Pfisterer J, et al. J Natl Cancer Inst. 2006;98:1036-1045.
5. Herrstedt J, et al. ASCO 2009. Abstract LBA5510.
6. Hoskins PJ, et al. ASCO 2008. Abstract LBA5505.

Qu'en est-il de chimiothérapie
intrapéritonéale ?

Overall Survival- all women

Différence à 5 ans : 9%



HR = 0.71, 95% CI=0.52-0.98, p=0.04
Absolute difference at 10 years = 9% (64% → 73%)

Events	Totals
85	236
66	241

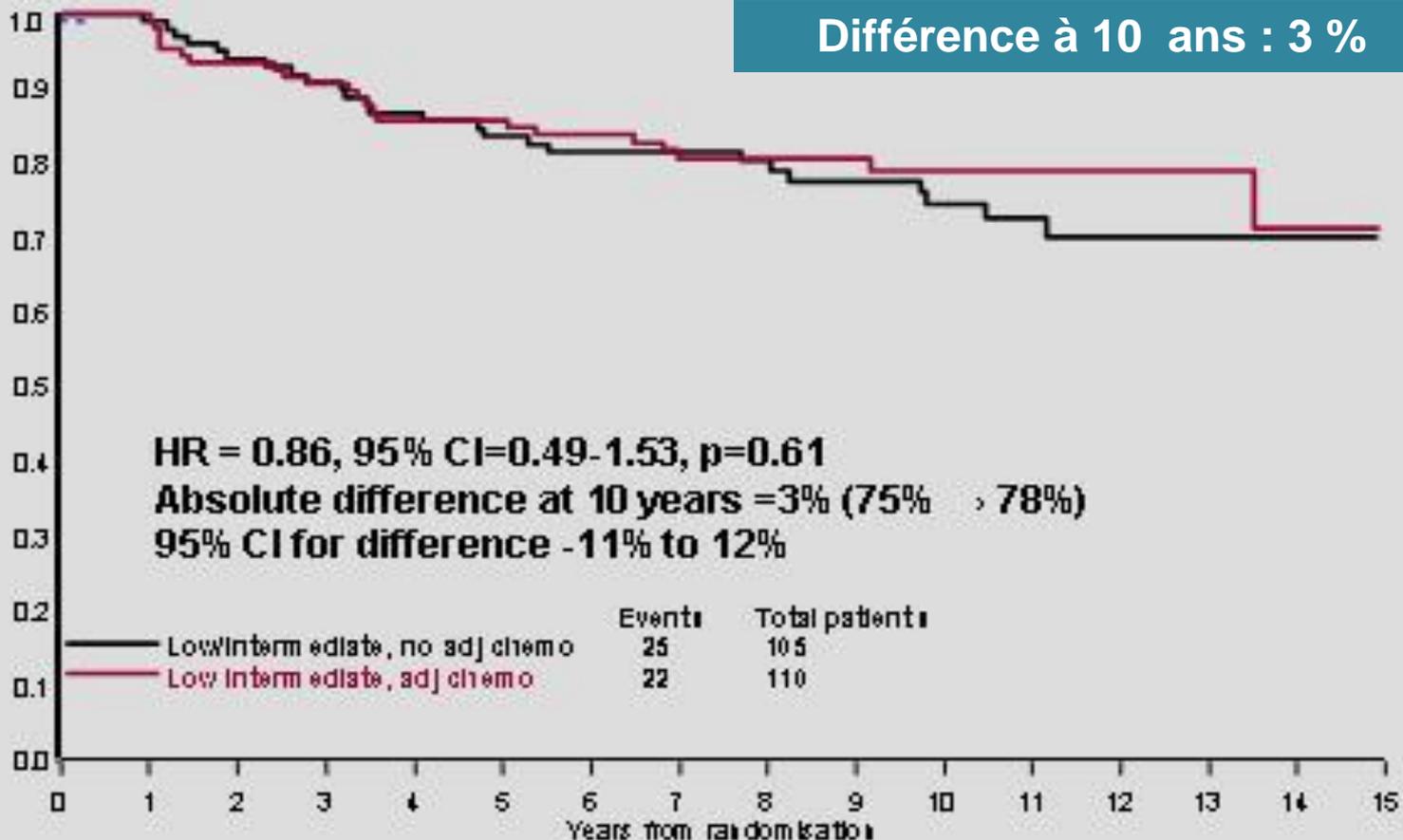
PATIENTS at Risk

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
no adj chemo	236	213	195	184	170	158	146	134	118	101	80	63	41	27	15	6
adj chemo	241	231	215	202	190	179	172	151	128	111	91	69	52	39	17	8

Overall survival: low/intermediate stage I risk group

Différence à 10 ans : 3 %

IA/B G1/2,
IC G1



HR = 0.86, 95% CI=0.49-1.53, p=0.61
 Absolute difference at 10 years =3% (75% vs 78%)
 95% CI for difference -11% to 12%

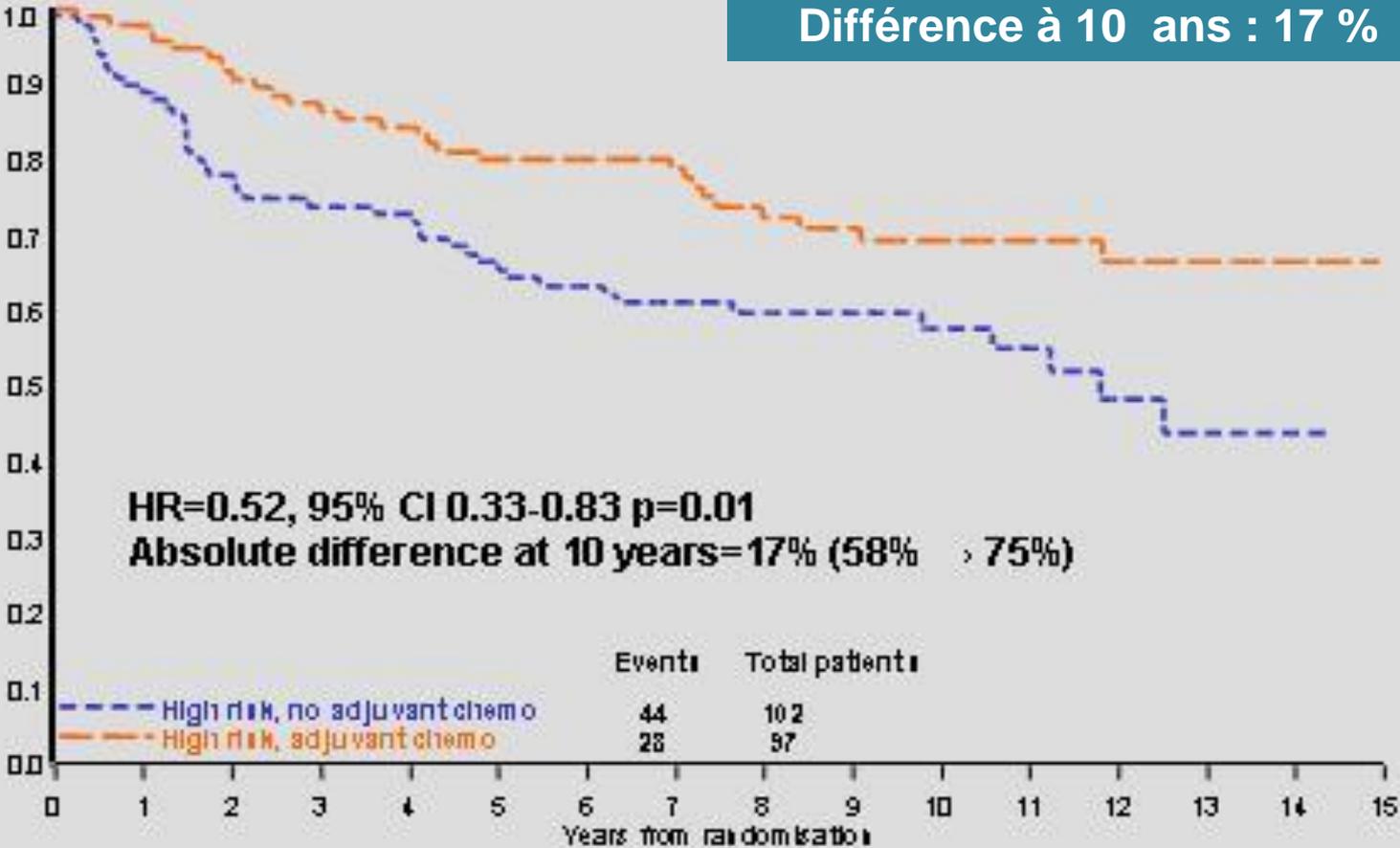
	Events	Total patients
Low/intermediate, no adj chemo	25	105
Low intermediate, adj chemo	22	110

PATIENTS at Risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
IA/B G1/2, IC G1, no ad		99		88		80		71		55		33		14		5
IA/B G1/2, IC G1, ad		107		96		86		70		55		31		14		1

Overall survival: high risk stage I risk group

Différence à 10 ans : 17 %

IA/B G3,
IC G2/3,
clear cell



HR=0.52, 95% CI 0.33-0.83 p=0.01
 Absolute difference at 10 years=17% (58% vs 75%)

PATIENTS at Risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
IA/B G3, IC G2/3, clear cell, no ad	89	73	63	50	34	19	7	0								
IA/B G3, IC G2/3, clear cell, ad	95	82	75	67	46	31	19	4								

Cancer précoce : chimiothérapie adjuvante

Résultats ICON1 + ACTION

Analyse par sous groupe tenant compte de

- L'âge des patientes
- Du stade FIGO
- Du type histologique
- Du degré de différenciation

Aucune différence d'effet sur le bénéfice observé n'a été mise en évidence dans cette analyse par sous groupes (mais peu de malades par groupes)

Cancer précoce : chimiothérapie adjuvante

Résultats ICON1 + ACTION

Analyse selon la chirurgie (ICON pas de données sur la chirurgie)

- Chirurgie optimale 151 (patientes '1/3)

Bras surveillance: chirurgie optimale vs non optimale

SG : RR 2,32 (IC à 95% 1,08 – 4,96) $p = 0,03$

SSR RR 1,81 (IC à 95 % 1,02 -2,34) $p = 0,04$

Bras chimio: pas de différence significative selon la chirurgie

Questions non résolues:

durée optimale du traitement ?

The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: An exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study

John K. Chan^{a,*}, Chunqiao Tian^b, Gini F. Fleming^c, Bradley J. Monk^d, Tl Daniel S. Kapp^f, Jeffrey Bell^g

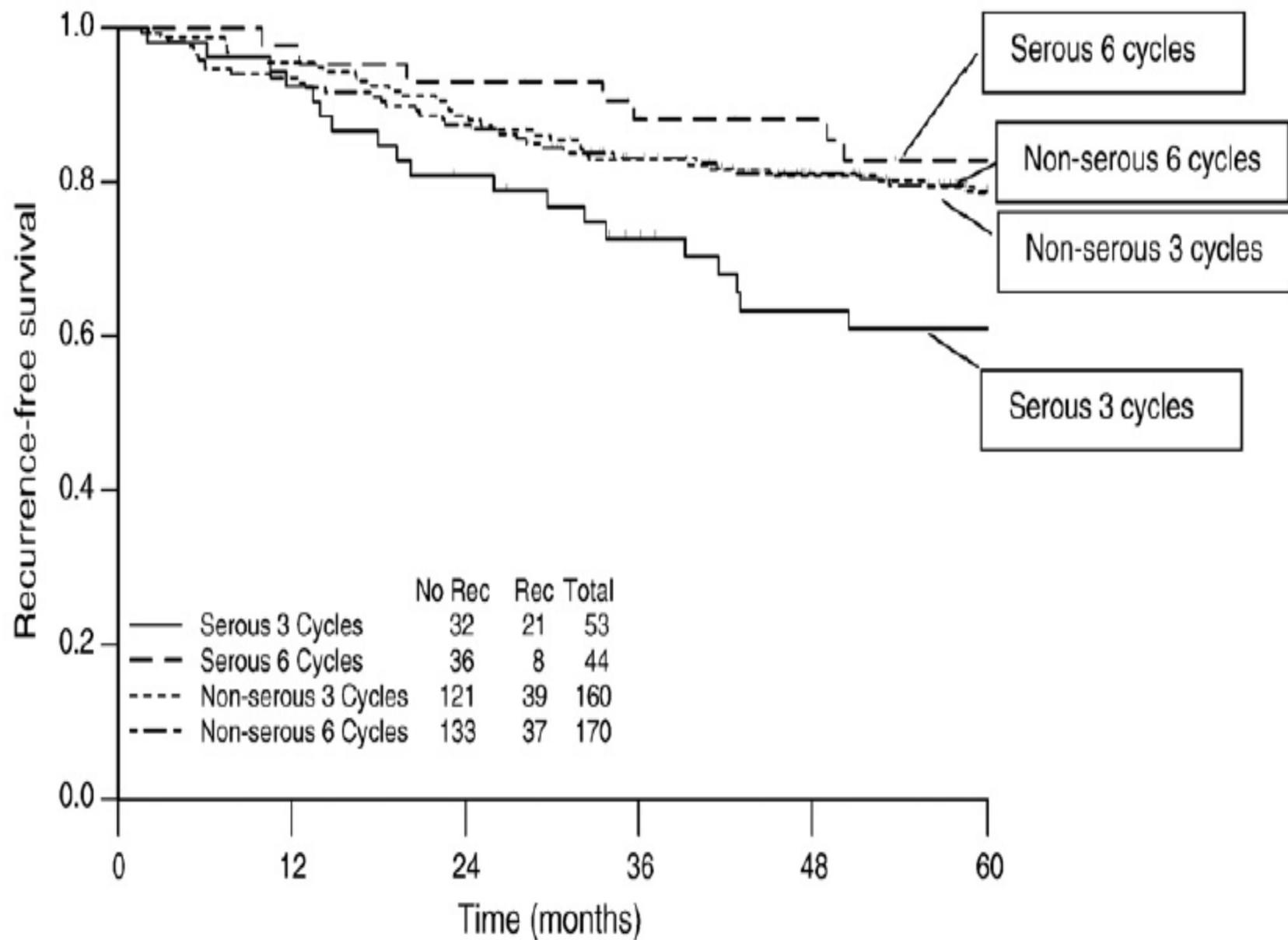
GOG157
Stade débutant

Table 3

Recurrence-free and overall survival for patients receiving six versus three cycles of chemotherapy for serous and non-serous ovarian cancers (n = 427).

	Recurrence-free survival			Overall survival		
	6 cycles	3 cycles	p ^a	6 cycles	3 cycles	p ^a
Serous						
2 years (%)	93.0	80.8	0.007	95.5	90.6	0.191
5 years (%)	82.7	60.4		85.6	73.2	
Non-serous						
2 years (%)	87.5	88.7	0.806	92.3	95.0	0.791
5 years (%)	78.7	78.6		83.0	84.1	

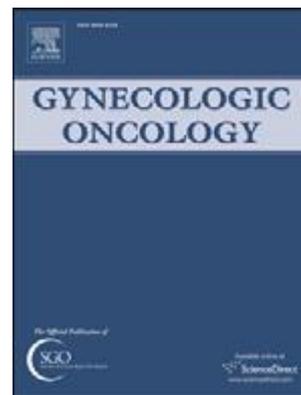
^a Log-rank test to compare the RFS or OS distributions between 6-cycle and 3-cycle arms.



Recurrence-free survival of serous and non-serous ovarian cancer patients treated with six versus three cycles of chemotherapy ($n = 427$).

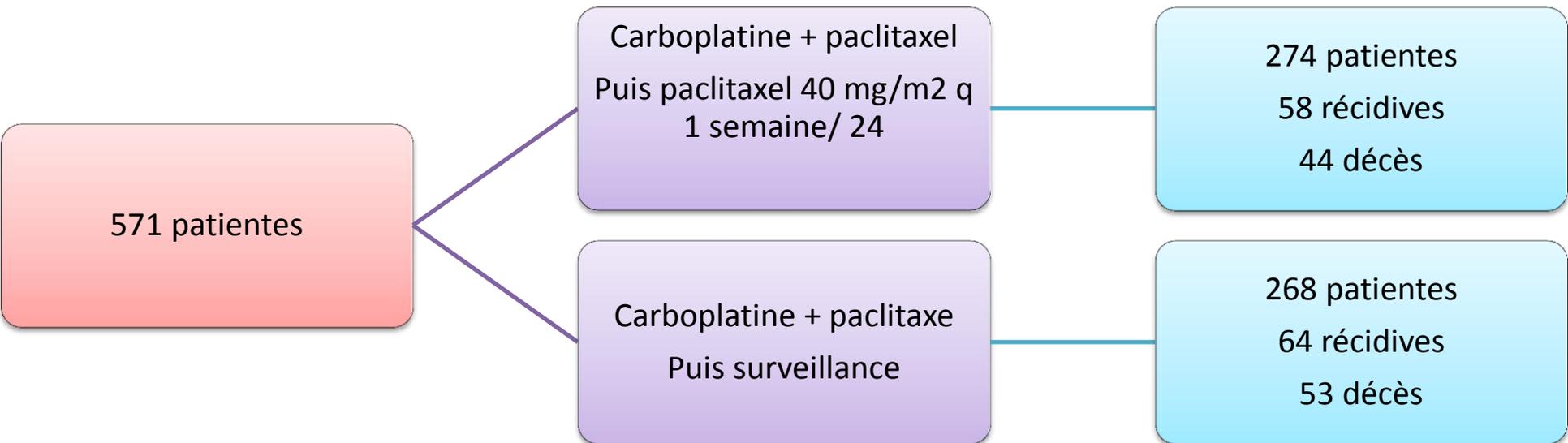
A randomized phase III trial of IV carboplatin and paclitaxel × 3 courses followed by observation versus weekly maintenance low-dose paclitaxel in patients with early-stage ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study[☆]

Robert S. Mannel ^{a,*}, Mark F. Brady ^b, Elise C. Kohn ^c, Parviz Hanjani ^d, Masamichi Hiura ^e, Roger Lee ^f, Koen DeGeest ^g, David E. Cohn ^h, Bradley J. Monk ⁱ, Helen Michael ^j

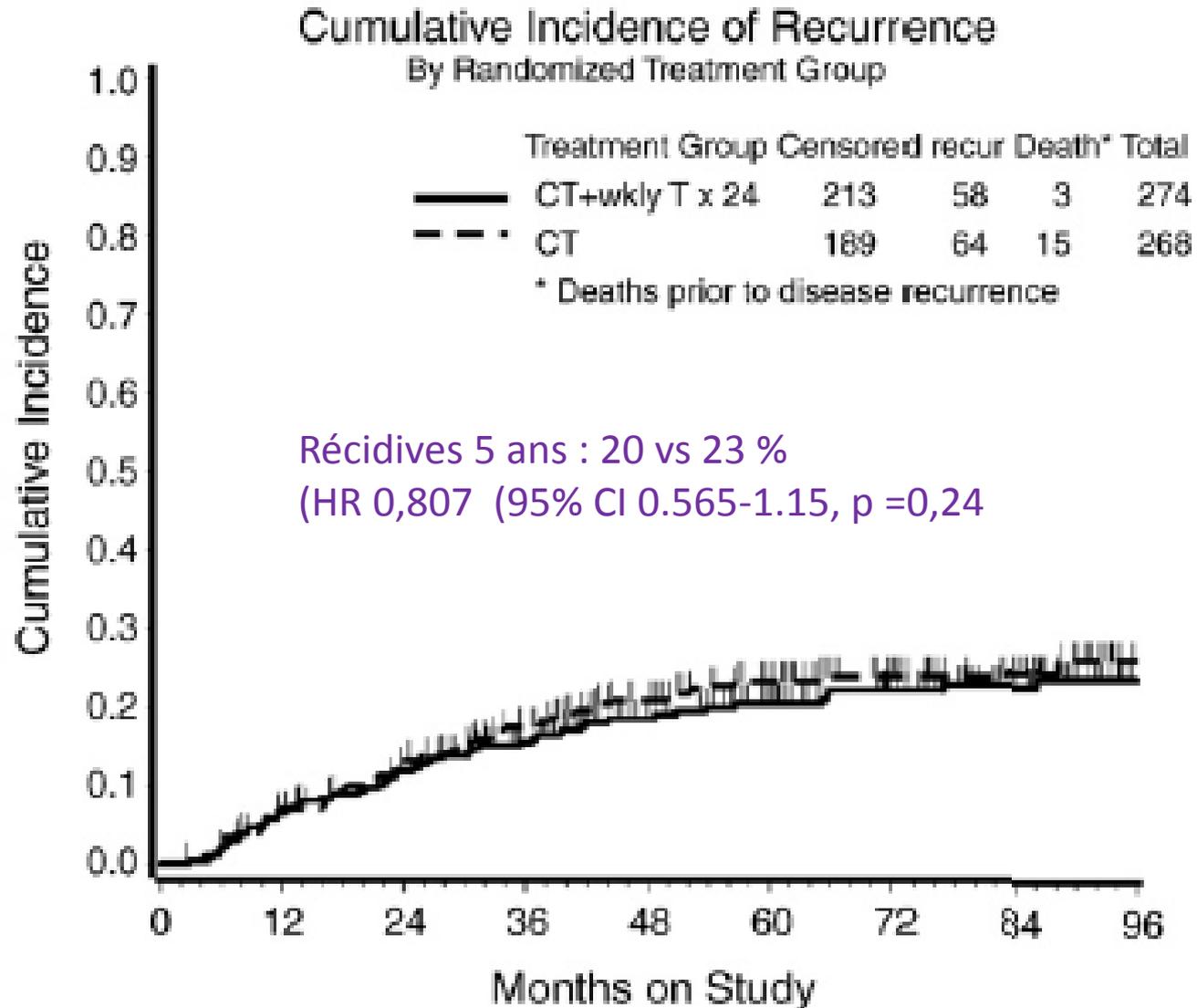


GOG -175 CONSORT

Stade débutant



GOG -175 CONSORT



C = carboplatin, T = paclitaxel, wkly = weekly

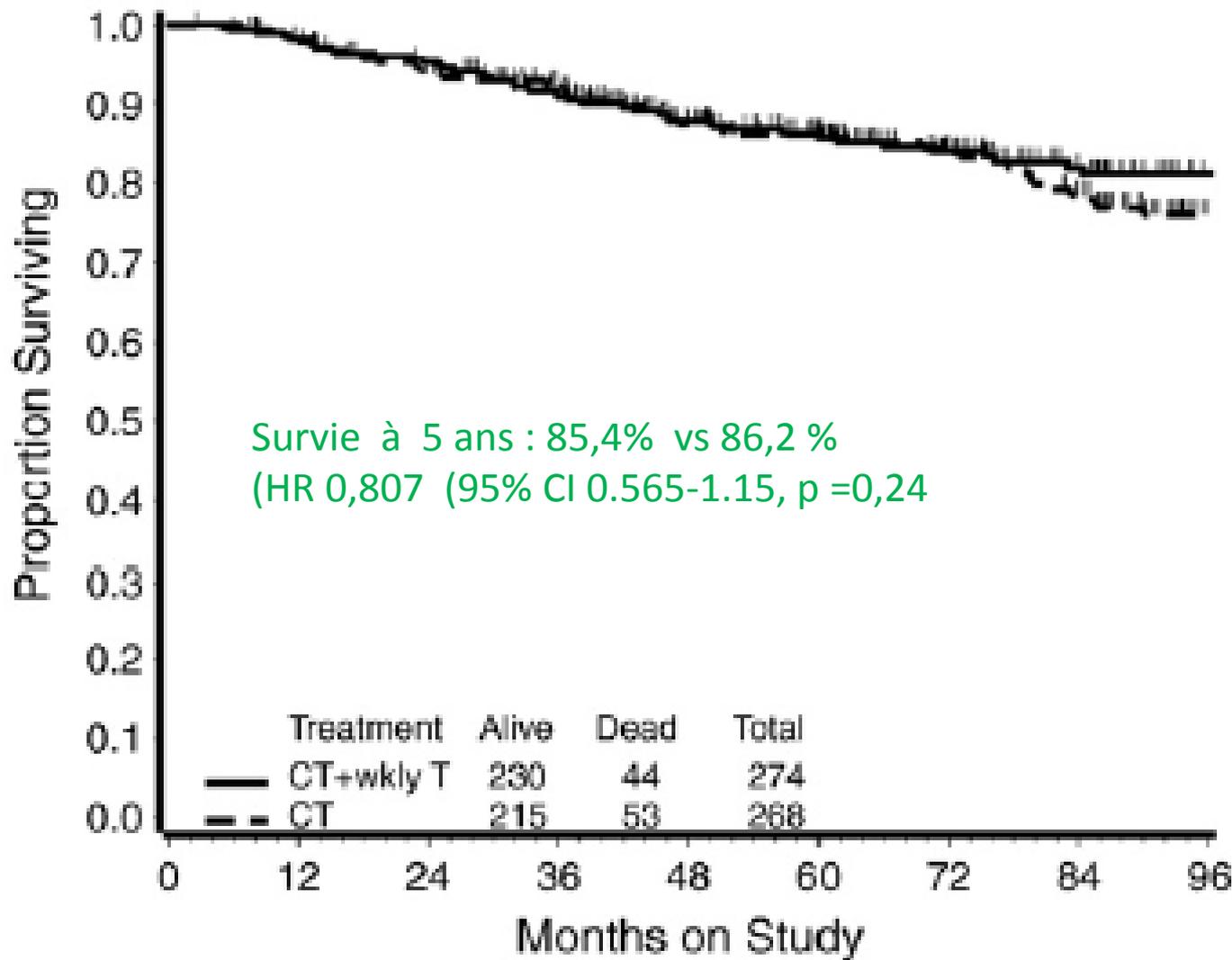
Fig. 2. Cumulative incidence of recurrence.

GOG -175 CONSORT

Overall Survival

By Randomized Treatment Group

Stade débutant



C = carboplatin, T = paclitaxel

Fig 3. Overall survival

Cancer précoce : chimiothérapie adjuvante

Bas risque (Stage IA/IB, G1-2)

GOG study : Melphalan vs observation

Survie à 5 ans : 94 vs 96%

Pas de traitement complémentaire

Haut risque (Stage IA/IB)

G3

Cytologie péritonéale positive

Indication de chimiothérapie

2 grands essais randomisés en phase 3

ICON 1, ACTION 1

Cancer précoce : chimiothérapie adjuvante

International Collaborative Ovarian Neoplasm Trial 1 and Adjuvant Chemotherapy In Ovarian Neoplasm Trial: Two Parallel Randomized Phase III Trials of Adjuvant Chemotherapy in Patients With Early-Stage Ovarian Carcinoma

International Collaborative Ovarian Neoplasm 1 (ICON1) and European Organisation for Research and Treatment of Cancer Collaborators–Adjuvant Chemotherapy In Ovarian Neoplasm (EORTC–ACTION)¹

Cancer précoce : chimiothérapie adjuvante

Résultats

ICON 1	ACTION
Survie globale à 5 ans 79 % vs 70 % RR : 0,66 (0,45 – 0,97) P=0,03	Survie globale à 5 ans 85 % vs 78 % RR : 0,69 (0,44 – 1,08) P=0,1
Survie sans récurrence à 5 ans 73 % vs 62 % RR : 0,65 (0,46 – 0,91) P=0,01	Survie sans récurrence à 5 ans 76 % vs 68 % RR : 0,65 (0,46 – 0,91) P=0,02

Au total

- La chimiothérapie adjuvante entraîne un bénéfice de survie globale (8 %) et de survie sans récurrence (11%) à 5 ans pour l'ensemble de patientes
- Pas de preuve que l'effet bénéfique soit plus important pour l'un ou l'autre sous groupe

Les suites opératoires

- (1) Normales
- (2) Complications précoces
- (3) Complications tardives

Complications précoces

Douleurs scapulaires ou épigastriques augmentées par la respiration :
pneumopéritoine

Problèmes de cicatrice : réadresser si infection sévère

Oedèmes/ ecchymoses sur orifices de coelioscopie

Léger gonflement abdominal : normal

douleurs +/- fièvre

augmentation de volume de l'abdomen ; douleurs lombaires
unilatérales: échographie - ECBU

Troubles digestifs : syndrome occlusif, péritonéal : réadresser

Complications tardives

Lymphoedème : doppler veineux puis kiné, bas de contention

Eventration : traitée > 6-12 mois

Problèmes de stomie (infirmière stomathérapeute)

Nodule sur cicatrice de trocart : implant ? => biopsie

Asthénie souvent prolongée

Quelle stratégie chirurgicale dans les cancers de l'ovaire de stade avancé ?
Chirurgie initiale ou « d'intervalle » ?

Idéalement il faut obtenir un résidu nul (taille définie par celle du plus petit nodule tumoral laissé en place)

On classe la qualité de la chirurgie réalisée :

Complète : 0 résidu

Optimale : résidu < 2 cm ou < 1 cm dans les séries récentes

Suboptimale : résidu > 1 ou 2 cm

Palliative : aucun geste ne peut être réalisé

Option : stadification incomplète lors d'une première intervention chirurgicale :

Restadification complémentaire ganglionnaire et péritonéale, option coeliochirurgicale ; option résection des trajets de trocart

Option : réduction tumorale incomplète lors d'une première intervention

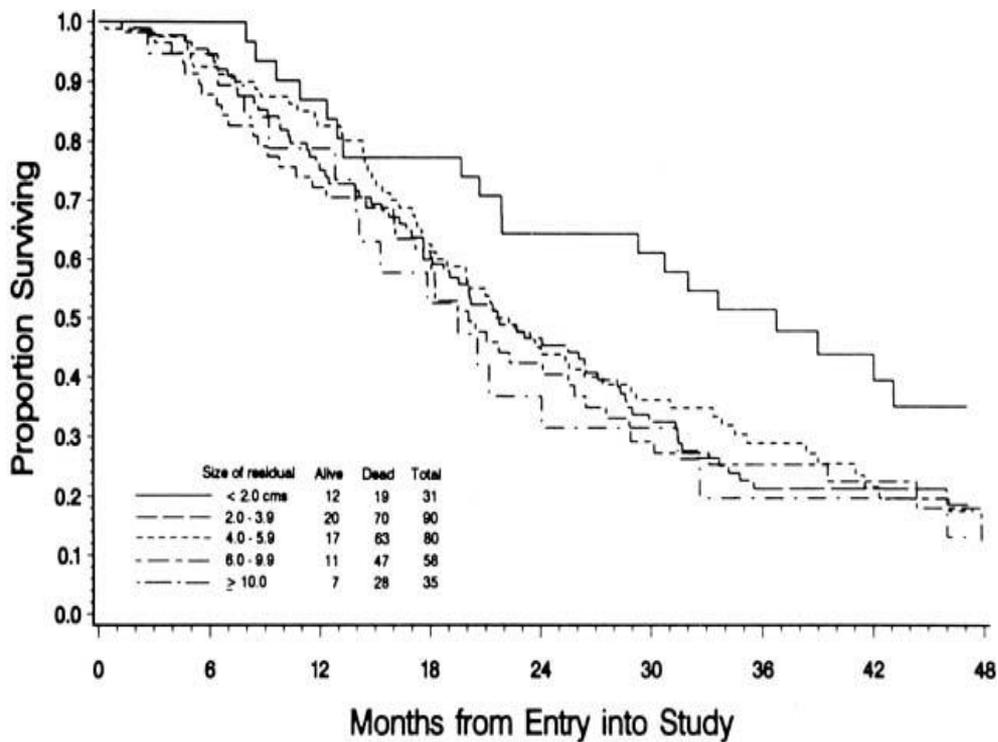
Reprise chirurgicale pour chirurgie complète avant ou en cours de chimiothérapie (après 3 ou 4 cures si réponse)

Option : traitement conservateur (annexectomie unilatérale)

Sous couvert d'une stadification péritonéale et ganglionnaire complète négative avec curetage utérin,

Sous condition : stade IA G1 ou G2 de la femme jeune désirant une grossesse ; carcinomes à cellules claires exclus ; proposer une annexectomie

Chimiothérapie de 1^{er} ligne pour les stades avancés



Effect of residual disease on survival in 458 patients with stage III or stage IV ovarian cancer with suboptimal residual disease (greater than 1 cm in diameter) treated in accordance with GOG protocol 97. Patients with residual disease 1–2 cm in diameter have a better survival than patients with residual disease greater than 2 cm

Hoskin et al Am J Obstet Gynecol 1994;170:974