

Cancers de l'ovaire persistants et récurrents au stade de carcinose péritonéale traités par chirurgie de cytoréduction et chimiohyperthermie intrapéritonéale :

étude rétrospective multicentrique portant sur 626 patientes

Peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for advanced ovarian carcinoma: a French multicentre retrospective cohort study of 626 patients

N Bakrin [1], JM Bereder [2], E Decullier [3], JM Classe [4], S Msika [5], G Lorimier [6], K Abboud [7], P Meeus [8], G Ferron [9], F Quenet [10], F Golfier [1] Olivier Glehen [1] membres du FROGHI (FRench Oncologic and Gynecologic HIPEC) Group

1. Centre Hospitalier Lyon sud - 2. Centre Hospitalo-universitaire de Nice - 3. Département des biostatistiques, Hospices civils de Lyon - 4. CLCC René Gauducheau, Nantes - 5. Hôpital Louis Mourier, Colombes - 6. CLCC Paul Papin, Angers - 7. Centre Hospitalo-universitaire de Saint Etienne - 8. CLCC Léon Bérard - 9. CLCC Claudius Regaud, Toulouse - 10. CLCC Val d'Aurelle, Montpellier

Mots clés

- ◆ Tumeur maligne de l'ovaire
- ◆ Chimio-Hyperthermie Intra-Péritonéale
- ◆ Tumeur du péritoine
- ◆ Résistance aux médicaments antinéoplasiques
- ◆ Hyperthermie

Résumé

Objectif. En dépit d'un taux de réponse élevé au traitement de première ligne, 70 % des patientes avec un carcinome ovarien rechutent dans les cinq ans. La prise en charge thérapeutique à visée curative est alors aléatoire et le pronostic réservé.

Depuis près de 20 ans, plusieurs équipes dans le monde ont développé un traitement combiné des Carcinomes Péritonéales (CP), associant une Chirurgie de Cyto-Réduction (CCR) complète à une Chimio-Hyperthermie Intra-Péritonéale (CHIP). Ce traitement est, de fait, proposé par certaines équipes françaises dans le traitement des CP d'origine ovarienne. L'objectif de cette étude est d'évaluer chez des patientes en rechute traitées par cette technique, la toxicité et l'efficacité en terme de survie.

Patients et méthodes. Nous avons mené une étude de cohorte rétrospective et multicentrique auprès du FROGHI Group. Toutes les patientes avec une carcinose péritonéale d'origine ovarienne traitées par CRS et HIPEC ont été incluses.

Résultats. L'étude comprenait 626 patientes traitées au cours de 666 procédures dans 13 centres français entre 1990 et 2010. Quatre cent soixante dix patientes (76,5 %) présentaient un cancer ovarien récurrent ou persistant au moment de la procédure. Nous avons distingué deux sous-groupes : les patientes chimiorésistantes dont la première récurrence apparaissait moins de six mois après le traitement initial et les patientes chimiosensibles dont la récurrence apparaissait au-delà de six mois. Les taux de morbidité de grade 3 et 4 étaient respectivement de 36,8 % et 25,8 % ($p > 0,05$) et les taux de mortalité étaient respectivement de 1,4 % et 0,8 % ($p > 0,05$).

Il n'y avait pas de différence significative de survie globale entre le sous-groupe chimiorésistant (médiane : 33,1 mois) et le sous-groupe chimiosensible (médiane : 41,3 mois). Les facteurs pronostics indépendants en analyse multivariée étaient une CRS complète et le stade ASA (American Society of Anesthesiology).

Conclusion. Les patientes qui présentent un carcinome ovarien récurrent ou persistant constituent une population au pronostic réservé. La CHIP, associée à une chirurgie de cytoréduction complète, donne des résultats de survie encourageants au prix d'une toxicité acceptable. Toutefois, la sélection des patientes éligibles à ce type de traitement doit être rigoureuse et la prise en charge réalisée par des équipes multidisciplinaires

Keywords

- ◆ Ovarian cancer
- ◆ Peritoneal neoplasm
- ◆ Hyperthermia
- ◆ Intraperitoneal chemotherapy
- ◆ Antineoplastic drug resistance

Abstract

Purpose. Despite a high response rate to front-line therapy, prognosis of Epithelial Ovarian Carcinoma (EOC) remains poor. Approaches that combine Cyto-Reductive Surgery (CRS) and Hyperthermic Intra-Peritoneal Chemotherapy (HIPEC) have been developed recently. The purpose of this study was to assess early and long-term survival in patients treated with this strategy.

Patients and methods. A retrospective-cohort multicentric study from French centers was performed. All consecutive patients with advanced and recurrent EOC treated with CRS and HIPEC were included.

Results. The study included 626 patients from 13 centers who underwent 666 procedures between 1991 and

Correspondance :

Naoual Bakrin

Centre Hospitalier de Lyon Sud, Chemin du Grand Revoyet 69495, Pierre-Bénite

E-mail : naoual.bakrin@chu-lyon.fr

2010. There were 161 patients with advanced EOC (first-line treatment), and 417 patients with recurrent EOC. A complete cytoreductive surgery was performed in 74,7 % of patients. Mortality and grades 3 to 4 morbidity rates were 1 % and 31 %, respectively. The median overall and recurrence-free survivals were 41,8 months and 12,8 months, respectively. There was no significant difference in overall survival between patients with chemosensitive and with chemoresistant recurrence. The positive independent prognostic factors were the complete cytoreductive surgery, a lower PCI and lower ASA (American Society of Anesthesiology) score.

Conclusion. For advanced and recurrent EOC, curative therapeutic approach combining optimal CRS and HIPEC should be considered if complete cytoreductive surgery is feasible. With limited mortality and morbidity rates, it may achieve long-term survival in patients with a severe prognosis disease, even in patients with chemoresistant disease.

Discussion en séance

Question de P Quandalle

Vous avez insisté sur la nécessité d'obtenir une cytoréduction complète chirurgicale. Cela nécessite parfois des résections intestinales larges ou multiples. Avez-vous des recommandations à faire en matière d'anastomoses digestives, sachant l'incidence dans ces interventions avec CHIP (Chimio Hyperthermie Intra Péritonéale) de complications digestives ?

Réponse

La chirurgie doit être macroscopiquement complète, condition sine qua none d'une survie prolongée, et préserver un confort digestif et urinaire indispensable à une vie sociale normale. On ne doit pas réaliser de résections digestives exposant le patient à un état nutritionnel précaire, nécessitant une nutrition parentérale d'appoint pérenne (grêle court, association d'une gastrectomie totale et d'une colectomie totale). En cas d'anastomose colorectale basse ou en présence de deux sutures digestives (colo-coliques, iléo-coliques), on protégera les sutures par la réalisation systématique d'une iléostomie de dérivation temporaire. Le rétablissement de continuité est réalisé par abord local dans un délai de 6 à 8 semaines.

Question de B Lobel

Félicitation pour ce travail qui développe une nouvelle utilisation de la chimiothérapie par voie intrapéritonéale.

1. Peut-on envisager un diagnostic plus précoce par des marqueurs et est-ce que la chirurgie précoce améliorerait le résultat qui demeure actuellement redoutable ?

2. Quelles sont les voies de recherches à propos d'un traitement systémique autre que les chimiothérapies déjà utilisées et très imparfaites ?

Réponses

1. Compte-tenu de ses caractéristiques épidémiologiques (faible fréquence) et de sa présentation clinique, le cancer de l'ovaire ne constitue pas une pathologie cible en terme de dépistage de masse.

Le cancer de l'ovaire reste longtemps asymptomatique, et près de 75% des diagnostics sont portés au stade de carcinose péritonéale. Des études ont été menées sur l'intérêt du dosage systématique du CA125, de l'échographie pelvienne transpéritonéale ou de l'échographie endovaginale. Ces examens ne permettent pas le diagnostic précoce ni la réduction du taux de mortalité par cancer de l'ovaire dans la population considérée.

Le stade initial de la maladie et la qualité de la chirurgie sont deux facteurs pronostics majeurs du cancer de l'ovaire. Un diagnostic plus précoce permettrait d'augmenter le taux de résections chirurgicales complètes et améliorerait effectivement le pronostic de cette maladie.

2. L'avastin a reçu tout récemment une AMM dans le traitement du cancer de l'ovaire avancé en première ligne (stades FIGO III B, III C et IV) et sa place se précise également en situation

de récurrence tardive sous réserve de définir un schéma de chimiothérapie associée adaptée.

Pour les patientes présentant des récurrences chimiosensibles (intervalle libre supérieur à 6 mois), l'olaparib (anti PARP oral) a montré son intérêt au cours d'une étude de phase II randomisée avec un bénéfice de survie sans récurrence de 2.6

mois dans la population traitée. Les données de survie globale ne sont pas encore disponibles.

Question de J Baulieux

Quelle est la place de la cœlioscopie dans le bilan d'une carcinose péritonéale d'origine ovarienne ?

Réponse

Les examens morphologiques préopératoires (Scanner, IRM, Pet-scanner), ne permettent pas de dépister avec certitude les critères d'irrésécabilité chirurgicale (carcinose micronodulaire extensive, rétraction mésentérique, envahissement du pédicule hépatique...). La cœlioscopie doit faire partie (en l'absence de contre-indications anesthésiques) du bilan lésionnel préthérapeutique de tout cancer de l'ovaire au stade de carcinose péritonéale. Cette étape préalable permet d'obtenir une preuve histologique, de décrire de façon exhaustive la carcinose péritonéale et de programmer dans un deuxième temps, une chirurgie d'exérèse.