

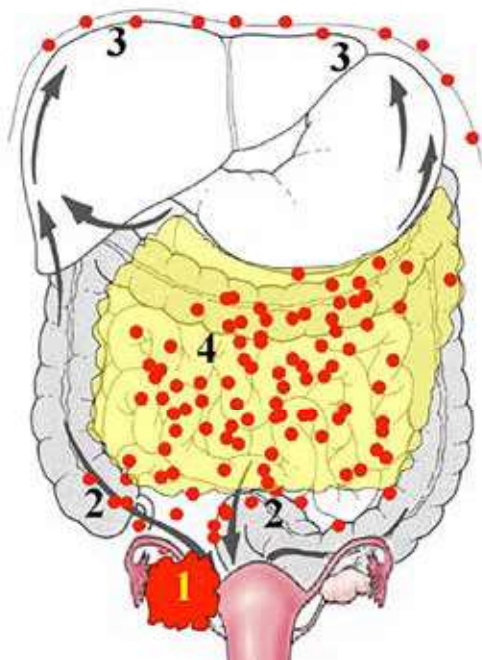
L'HIPEC: une avancée dans le traitement du cancer de l'ovaire

Valentine Verdin et Virginie Everaert, diététiciennes agréées, Dr Stefaan Mulier, chirurgien oncologique, Clinique du Parc Léopold à Bruxelles (Chirec), valentine.verdin@chirec.be, +32 471 05 19 89

Le cancer de l'ovaire: 1^{er} cause de décès des cancers gynécologiques

Le mauvais pronostic du cancer de l'ovaire est notamment dû à un diagnostic réalisé tardivement, à un stade avancé de la maladie. Le traitement généralement proposé repose sur l'association d'une chirurgie complète et d'une chimiothérapie intraveineuse (IV) à base de sels de platine et de taxane. Malgré un très fort taux de réponse initiale, la survie à 5 ans reste médiocre, de l'ordre de 20 à 30%. Les patientes décèdent en général de l'évolution de la maladie sous forme de carcinose péritonéale. Le cancer s'étend donc jusqu'au péritoine, cette membrane brillante qui couvre tous les organes de l'abdomen, ce qui peut entraîner une formation d'ascite ainsi qu'une occlusion intestinale.

via des cathéters laissés en place après avoir enlevé tous les foyers tumoraux visibles à l'oeil nu. Cette technique de résection des foyers est nommée cytoréduction ou encore débulking. La posologie de la chimiothérapie IV étant limitée par la toxicité, la voie IP a été explorée, permettant l'utilisation de doses beaucoup plus importantes via faible passage plasmatique. Trois essais randomisés ont été publiés, mettant en évidence un bénéfice en termes de survie en cas de chimiothérapie IP par rapport au traitement standard. Malgré ce bénéfice, le développement de la chimiothérapie IP a été freiné, notamment par les adhérences post-opératoires limitant la répartition des drogues et par le taux élevé de complications liées au cathéter.

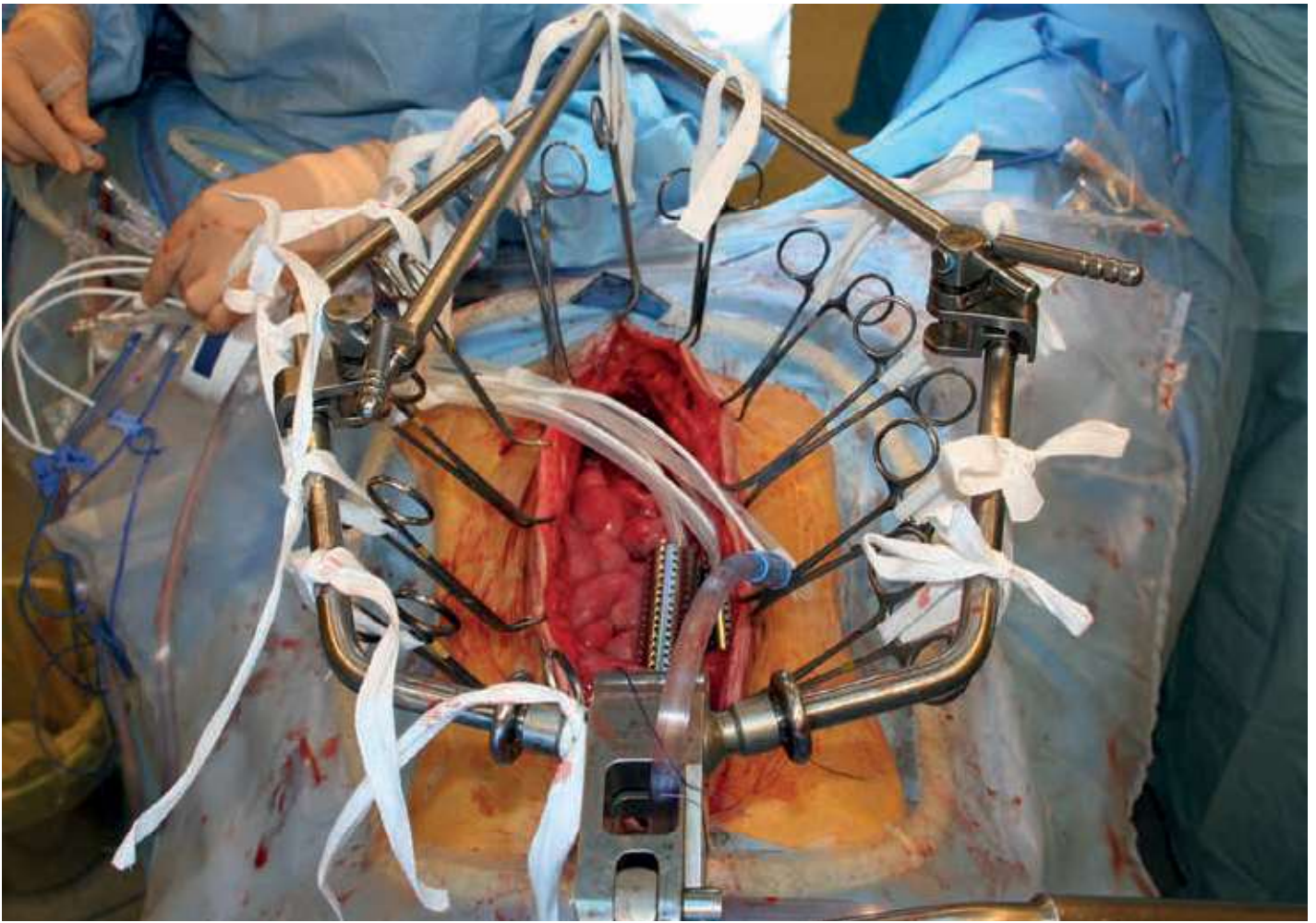


Cancer de l'ovaire droit (1) avec métastases péritonéales: sur les parties déclives de l'abdomen (2), contre le diaphragme (3) et sur l'épiploon (4)

Cet échec a motivé le développement de chimiothérapies intrapéritonéales (IP) postopératoires normothermiques,

“Les patientes décèdent en général de l'évolution de la maladie sous forme de carcinose péritonéale.”

C'est suite à ces limites qu'est née la chimiothérapie *hyperthermique intrapéritonéale* (CHIP) ou *hyperthermic intraperitoneal chemotherapy* (HIPEC) administrée en peropératoire. Elle permet, comme la chimiothérapie intrapéritonéale postopératoire, une très haute concentration intrapéritonéale. En plus, elle profite de l'effet synergétique avec l'hyperthermie (41°C), qui en soi peut être oncolytique, augmentant l'efficacité antitumorale et la profondeur de pénétration de la drogue. Elle permet également de résoudre le problème de la mauvaise répartition de la drogue suite aux adhérences postopératoires, comme elle est appliquée immédiatement à la suite d'un cytoréduction méticuleuse.



La suspension de la paroi abdominale permet l'irrigation de l'abdomen avec la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale.



Irrigation hyperthermique de l'abdomen par une machine à circulation extracorporelle par des drains 'IN' et 'OUT'.

L'HIPEC, traitement de référence dans le traitement de certaines carcinomatoses péritonéales

Depuis une dizaine d'années, le traitement par cytoréduction associé à l'HIPEC est devenu le traitement standard pour la carcinomatose péritonéale d'origine colorectale et appendiculaire, pour le pseudomyxome (maladie gélatineuse du péritoine) et pour le mésothéliome péritonéal (forme plus rare du cancer du péritoine), sur base d'études qui ont démontré une nette amélioration de la survie.

L'HIPEC, nouveau traitement de référence dans le traitement du cancer de l'ovaire, à la fois de premier abord et pour les récurrences

Cependant, l'application de l'HIPEC pour le cancer de l'ovaire a pris du retard par rapport à son application pour d'autres tumeurs, faute d'études randomisées.

Cela a récemment changé suite à la publication de deux études randomisées sur la valeur ajoutée de l'HIPEC dans le cancer de l'ovaire. Il existe deux situations: le traitement du cancer de l'ovaire dès qu'il a été diagnostiqué (traitement de premier abord) et le traitement de la récurrence du cancer de l'ovaire.

Traitement de premier abord

L'étude randomisée 'OVHIPEC' de 2017 du Nederlands Kanker Instituut du Prof Dr Willemien Van Driel a comparé l'HIPEC avec le traitement classique de premier abord des patientes atteintes d'une carcinomatose péritonéale d'origine ovarienne [1]. Dans cette étude OVHIPEC, 245 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire stade III, et ayant subi 3 cures de chimiothérapie néoadjuvante Carboplatine Taxol, ont été randomisées entre un bras debulking seul avec chimiothérapie intraveineuse versus un bras debulking avec HIPEC au Cisplatine (100 mg/m²) avec chimiothérapie intraveineuse. Après l'intervention ils recevaient de nouveau 3 cures de chimiothérapie Carboplatine Taxol. Dans le groupe HIPEC, la survie sans récurrence (15 vs. 11 mois, P=0.003), la survie globale médiane (48 vs. 34 mois, P = 0.01) et la survie globale à 5 ans (41% vs. 26%) étaient significativement plus hautes. Le nombre de complications de grade 3-4 était identique dans les deux groupes (28% vs. 24%).

Traitement d'une récurrence

L'étude randomisée de 2015 du Dr Spiliotis, chirurgien oncologue, a comparé l'HIPEC avec le traitement classique

des patientes atteintes d'une récurrence du cancer de l'ovaire [2]. Cette étude chez 120 patientes a démontré une augmentation significative de la survie moyenne (27 mois au lieu de 13) et de la survie à 3 ans (75 % vs. 18 %) pour le groupe cytoréduction plus HIPEC vs. cytoréduction seule (avec chimiothérapie intraveineuse dans les 2 groupes), soit une augmentation nettement significative de la survie des patientes.

“ Il existe deux situations: le traitement du cancer de l'ovaire dès qu'il a été diagnostiqué et le traitement de la récurrence du cancer de l'ovaire. ”



Une partie de la grande équipe de la Clinique du Péritoine (dont le Dr Mulier - chirurgien et les diététiciennes V.Verdin et V.Everaert).



L'HIPEC pratiquée en collaboration interdisciplinaire au sein des cliniques CHIREC

Le Dr Stefaan Mulier qui applique la technique de l'HIPEC depuis 2000 l'a introduite au CHIREC en 2008 sur le site de la Clinique du Parc Léopold. La technique a pu se développer avec succès grâce à une excellente collaboration multidisciplinaire médicale et paramédicale.

En mai 2015, cette collaboration agréable a été officialisée par la fondation de la Clinique du Cancer du Périgoine sous les auspices du CHIREC Cancer Institute. Elle rassemble tous les intervenants médicaux et paramédicaux de l'HIPEC en pré-, per- et post-opératoire.

Elle se réunit régulièrement pour des formations sur les dernières nouvelles scientifiques et pour échanger des expériences. Elle a édité une brochure informative pour les patients HIPEC. L'infirmière coordinatrice oncologique organise la 'consultation HIPEC' qui se tient environ un mois avant l'intervention. Le patient y rencontre la somme de 14 intervenants en 2 après-midis. Dès cette consultation le patient sera préparé physiquement (kiné), psychologiquement (psychologue) et au niveau nutritionnel (diététicienne) pour être en forme optimale au moment où il subit l'HIPEC, qui est une intervention lourde qui peut durer jusqu'à 12h. Ce concept unique de 'préhabilitation' permet de diminuer les risques de complications grâce à une meilleure préparation du patient. L'équipe HIPEC soutient le patient tout au long de l'hospitalisation et continue à le suivre après son retour à domicile jusqu'à ce qu'il ait retrouvé son ancien 'équilibre' préopératoire.

Quel est le rôle spécifique du diététicien lors d'une HIPEC

Le travail du diététicien consiste, 4 à 6 semaines avant l'opération, à aider les patients à atteindre un statut nutritionnel optimal pour l'intervention. Un dépistage de la dénutrition et/ou de troubles alimentaires est réalisé (via anamnèse, examen clinique et prise de sang avec dosage de l'albumine, de la préalbumine et CRP) et des conseils personnalisés sont rendus au patient.

En post-opératoire, le patient reste hospitalisé 3 à 4 semaines. Au départ, les apports nutritionnels sont assurés

par une alimentation parentérale, le temps de lever l'iléus intestinal et l'importante gastroparésie post-opératoire. Lorsque le chirurgien estime que le transit est régulé, il donne son feu vert pour une réalimentation per os.

La reprise de l'alimentation par la bouche se fait en fonction des organes touchés pendant l'intervention (résection colique, intestinale et/ou gastrectomie, présence et positionnement de stomie, etc.) et surtout, selon les tolérances du patient (nausées, perte d'appétit, peur de manger, douleurs, etc.). Un passage en chambre très régulier est assuré, et l'adaptation des repas est progressive, en partant d'une texture liquide vers une consistance solide. Afin d'assurer la couverture des besoins nutritionnels élevés des patients, un support nutritionnel par voie entérale ou parentérale est assuré en parallèle.

Une alimentation variée hypercalorique et hyperprotéinée est recommandée (l'aide des suppléments nutritionnels oraux est souvent indiquée lors du sevrage du support entéral ou parentéral), et un supplément en vitamines et minéraux est envisagé par le médecin.

Rassurer le patient sur le fait que l'appétit est diminué juste après l'opération est important, de même qu'ajuster les portions servies sur assiette, pour ne pas le décourager. Fractionner l'alimentation est donc opportun.

Lors du retour à domicile, le patient reçoit les conseils hygiéno-diététiques nécessaires, adaptés à sa situation propre et à son évolution, afin de pouvoir continuer le travail initié à l'hôpital.

Les coordonnées du service diététique sont communiquées pour toutes questions, remarques ou troubles éventuels. Il est conseillé au patient de se peser chaque semaine et de reprendre contact avec le diététicien en consultation si il perd du poids, ou si le chirurgien constate que l'alimentation reste difficile malgré les conseils donnés au cours de l'hospitalisation.

En dépit de toutes ces précautions, des prises de sang régulières sont effectuées pour permettre de détecter des carences éventuelles et de pouvoir les corriger.

Références:

- 1 Van Driel W, Sikorska K, Schagen van Leeuwen J, Schreuder H, Hermans R, de Hingh I, *et al.* A phase 3 trial of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for ovarian cancer. Présenté à l'ASCO, le 3 juin 2017 [http://abstracts.asco.org/199/AbstView_199_187460.html].
- 2 Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, Kalantzi N, Grivas A, Efstathiou E, *et al.* Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:1570-1575.