

**PROGRES DANS LE TRAITEMENT CHIRURGICAL DES CARCINOSES
PERITONEALES
D'ORIGINE DIGESTIVE**

Docteur Dominique Elias

Chef du Département de Chirurgie Générale Carcinologique
Institut Gustave Roussy
39/53 rue Camille Desmoulins
9485 Villejuif
elias@igr.fr

Au cours des 15 dernières années s'est développé un traitement à visée curative de certaines carcinoses péritonéales (CP), et qui va à l'encontre de l'attitude classique consistant à traiter dans une optique palliative tous les patients par la chimiothérapie systémique.

Le principe de ce traitement à visée curative est de traiter la partie visible (supra-millimétrique) de la CP par résection chirurgicale et la partie résiduelle invisible (infra-millimétrique) par la chimio-hyperthermie intrapéritonéale (CHIP) (1,2). Cette chirurgie complète + CHIP nous a permis d'obtenir une survie à 5 ans de 48% et une survie sans récurrence à 5 ans de 34% chez les 30 patients porteurs d'une CP d'origine colorectale que nous avons traités il y a plusieurs années (3). Il faut souligner que ces résultats sont exactement similaires à ceux obtenus par les hépatectomies pour métastases d'origine colorectale. En d'autres termes, à la condition que l'on puisse faire le traitement adéquat, une carcinose péritonéale isolée et résécable a le même pronostic que des métastases hépatiques isolées et résécables

Toutefois il y a des limites et des règles à respecter :

Tous les patients porteurs d'une CP ne peuvent pas bénéficier de ce traitement

Ce traitement combiné (« package ») n'est possible que lorsque les patients 1) sont en bon EG, 2) ne présentent pas de localisations extrapéritonéales associées, 3) ne présentent pas une CP massive et diffuse, 4) ne présentent pas de signes d'occlusion ou une ascite persistante sous chimiothérapie. Soulignons l'importance extrême qu'il y a en 2007, lorsqu'un chirurgien rencontre de manière fortuite ou non une CP, de la décrire avec une grande minutie, principalement en ce qui concerne l'atteinte du grêle proprement dit. Cette description sera l'élément principal sur lequel on peut ou non proposer une chirurgie + CHIP dans un second temps. En effet l'étendue d'une CP est toujours très sous-estimée par la clinique et n'importe quel système d'imagerie.

La technique de CHIP doit être parfaite

La résection complète de la CP macroscopique est l'étape initiale primordiale et indispensable (4). Sans elle, la CHIP n'a plus de logique. Selon nous, la CHIP doit être réalisée à ventre ouvert (seul procédé qui permet de traiter la totalité des surfaces et d'avoir une homogénéité thermique), à une température (minimale) de 42°C minimum (5). La majorité des équipes utilisent de la mitomycine C. Pour notre part, nous utilisons de l'oxaliplatine plus de l'irinotécan (associés à une perfusion iv de fufol), à 43°C (6-7).

Les inconvénients de la CHIP

Ils sont représentés par sa mortalité (entre 4 et 6%), sa morbidité (voisine de 60%), et sa durée d'hospitalisation (médiane : 3 semaines dont une semaine en réanimation). Mortalité et morbidité élevées sont principalement liées aux volumineux pseudomyxomes du péritoine (entre 12 et 16 h d'intervention). Dès que l'on dépasse 10 h d'intervention (cas peu fréquent pour les CP d'origine colorectale), on observe quasi-systématiquement des complications. Une machine de CHIP dédiée est nécessaire. Le coût de ce traitement est élevé (entre 30 000 et 40 000€). Avec la T2A, l'hôpital n'est rémunéré qu'à hauteur de 20 000€, faute de cotation officielle de la CHIP.

Les avantages de la CHIP

Elle permet de guérir des patients qui sont condamnés avec les traitements classiques. Les 30 patients avec CP d'origine colorectale que nous avons traités à l'IGR entre 1998 et 2001 avec de l'oxaliplatine ip ont à 5 ans une survie globale de 48% et une survie sans récurrence de 34% (3). Leur médiane de survie est de 60 mois. A titre de comparaison, la médiane de survie était de 6 mois pour des patients non sélectionnés, porteurs d'une CP, traités par 5-FU (8), de 12 mois dans le bras contrôle des patients randomisés sans CHIP de l'étude hollandaise (9), traités par 5-FU puis par irinotécan iv, et de 24 mois dans une étude IGR (non encore publiée) de patients qui auraient pu être traités par CHIP (critères d'inclusion réunis), mais qui ne l'ont pas été. Ils ont tous reçus de 3 à 4 lignes de chimio iv. Une étude randomisée Hollandaise a comparé le traitement classique (chimio systémique et chirurgie de confort à la demande à un groupe opéré en vue de faire l'exérèse complète + CHIP avec de la Mitomycine C à 41°C pendant 90 min (9). Soulignons que environ 1/3 des patients du groupe CHIP n'ont pas pu avoir l'exérèse complète des lésions. En dépit de cela, la survie à 3 ans étaient près de 4 fois supérieure (36% vs 10%) dans le groupe traité par CHIP (p< 0.01).

Indications de la CHIP en 2006

Pour nous, son bénéfice est incontestable pour 3 pathologies :

- A. Les pseudomyxomes du péritoine,
- B. Les CP d'origine colorectale,
- C. Les mésothéliomes malins du péritoine.

Un groupe d'expert de l'ARH avait retenu ces trois pathologies comme pouvant relever d'une CHIP en dehors d'un essai thérapeutique.

L'avantage est bien moins clair pour les CP d'origine gastrique et grêliques. La CHIP a sûrement une place dans les CP débutantes et chimiosensibles d'origine ovarienne ; des essais sont en cours à ce propos.

La place d'une CHIP prophylactique pour prévenir l'apparition ultérieure d'une CP n'a pas encore été étudiée (étude randomisée multicentrique dans les cancers gastriques sur ce thème a fait l'objet de trois soumissions à un PHRC, mais n'a pas été retenue...).

Principales questions en suspend

- A la suite de l'étude randomisée hollandaise qui a clairement prouvé la supériorité de la CHIP sur le traitement standard des CP d'origine colo-rectale, la principale question est de savoir si, après résection chirurgicale complète de la CP (dont l'impact thérapeutique est majeur), la CHIP par elle-même apporte ou non un avantage par rapport à des chimiothérapies systémiques de qualité. Une étude randomisée multicentrique du groupe PRODIGE (qui regroupe la FNCLCC et la FFCD) va prochainement débiter. Elle comparera exérèse complète de la CP avec CHIP à une exérèse complète de la CP sans CHIP. Tous types de chimiothérapie systémique sera possible avant ou après ce geste dans les deux groupes.

- Le coût élevé de la procédure en l'absence de cotation CCAM est un réel problème pour les centres qui veulent offrir ce traitement à leurs patients..

- Les procédures actuelles peuvent encore être améliorées sur le plan technique. Les molécules ciblées y auront certainement une place.

- La sélection des patients, et la préservation des patients. La sélection des patients doit s'améliorer d'une part en demandant aux chirurgiens de décrire les PC de rencontre avec une grande précision, d'autre part en réalisant des progrès en terme d'imagerie fonctionnelle. Enfin une nouvelle culture chirurgicale doit se répandre, celle de la préservation du péritoine. « Respectez le péritoine » doit devenir l'un des mots d'ordre de tous chirurgien traitant un cancer. Le péritoine est la première ligne de défense contre l'extension tumorale. En conséquence en cas de CP avérée ou potentielle, on ne retirera plus une CP en pensant rendre service au patient et on ouvrira le minimum de plans de dissection, car ils seront colonisés par la carcinose. A ce prix, on limitera l'extension de la CP et on donnera au patient le maximum de chance de bénéficier ultérieurement d'une CHIP.

Conclusion

Les résultats des CHIP bien faites pour CP sont similaires à ceux des hépatectomies pour métastases hépatiques en matière de cancer du colon et du rectum. La CHIP est en passe de devenir le gold-standard du traitement des pseudomyxomes du péritoine et de celui des mésothéliomes du péritoine.

Références

1. Sugarbaker PH, Cuniffe W, Belliveau JF, de Bruin E, Graves T: Rationale for perioperative intraperitoneal chemotherapy as a surgical adjuvant for gastrointestinal malignancy. *Reg Cancer Treat* 1988; **1**: 66-79,.
2. Elias D, Ouellet JF: Intraperitoneal chemohyperthermia. Rationale, technique, indications and results. *Surg Oncol Clin North Am* 2001; **10**: 915-933.
3. Elias D, Raynard B, Farkhondeh F, Goéré D, Rouquié D, Ciuchendea R, Pocard M, Ducreux M. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. Long term results of intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin following complete cytoreductive surgery. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; **30**: 1200-4
4. Sugarbaker PH: Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995; **221**: 29-34,.
5. Elias D, Antoun A, Goharin A, El Otmány A., Puizillout JM, Lasser P: Research on the best chemohyperthermia technique for treatment of peritoneal carcinomatosis after complete resection. *Int J Surg Invest* 2000; **1**: 431-43,.
6. Elias D, Bonnay M, Puizillou JM, Antoun S, Demirdjian S, El Otmani A, et al. Heated intraoperative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics and tissue distribution. *Ann Oncol* 2002; **13**: 267-72.
7. Elias D, Matsuhisa T, Sideris L, Liberale G, Drouard-Troalen L, Raynard B, Pocard M, Puizillou JM, Billard V, Bourget P, Ducreux M. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin plus irinotecan after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics, tissue distribution and tolerance. *Ann Oncol* 2004; **15**: 1558-65

8. Jayne DG, Fook S, Loi C, Seow-Choen F. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg* 2002; 89; 1545-50.

9. Verwaal VC, van Ruth S, de Bree E, van Sloten GW, van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3737-43.