

CHIMIOHYPERTHERMIE INTRAPERITONEALE DANS LES CARCINOSES PERITONEALES D'ORIGINE DIGESTIVE

Simon Msika

Hôpital Louis Mourier
178 rue des Renouillers 92701 Colombes

Malgré les apparences d'une chirurgie habituellement curative, 20 à 30% des malades porteurs d'un cancer digestif développeront un jour une récurrence loco-régionale, et en particulier une carcinose péritonéale. Le pronostic d'un malade atteint de carcinose péritonéale (CP) d'origine digestive (CPD) est défavorable à court terme. La survie moyenne est de 6 mois (1), et la médiane de survie est habituellement de 3 mois (1,2), en fonction de l'étiologie initiale, et peut être à la source de morbidité (occlusions en particulier) dans certaines étiologies. Des constatations cliniques laissent penser que dans certains cancers en particulier ovariens ou mésothéliaux, la maladie reste longtemps confinée à la cavité péritonéale et pourrait être accessible à un traitement local parfois efficace, sachant que pendant longtemps seuls des traitements palliatifs, voire aucun traitement chirurgical n'a pu être proposé à ces malades. Des données expérimentales puis cliniques ont suggéré un effet positif de la chimio-hyperthermie intrapéritonéale (CHIP) avec cytoréduction chirurgicale sur la progression locale de la carcinose, mais aussi sur la survie (3,4). Ces mêmes données expérimentales ont montré un effet synergique entre l'hyperthermie et la chimiothérapie. Bien que la monothérapie soit restée longtemps la plus souvent utilisée (5), l'association de deux antimétabolites ait été proposée (6), afin d'agir à la fois sur les tissus mal oxygénés (mitomycine) et sur les tissus bien oxygénés (cisplatine). La méthode de la CHIP a été utilisée pour la première fois en 1980 par Spratt (7) pour traiter un pseudomyxome péritonéal (maladie gélatineuse). Actuellement, dans la mesure où certaines études randomisées ont montré l'efficacité de ce procédé pour prévenir certaines carcinoses péritonéales (en particulier gastrique), la CHIP a non seulement été proposée pour traiter les carcinoses péritonéales avérées, mais aussi pour les prévenir.

I Principes thérapeutiques de l'hyperthermie et de la chimiothérapie intrapéritonéale :

A/ Effets de l'hyperthermie :

Ses effets anti-tumoraux sont connus depuis de nombreuses années (1893). L'effet anti-tumoral débute à 41°C ; au-delà de 43°C, l'effet est comparable à celui des radiations ionisantes. La sensibilité des tumeurs solides à l'hyperthermie est probablement en rapport avec le milieu local et ses conditions : pH bas, concentration basse en O₂, en glucose, et une perte de l'adaptation vasodilatatrice en réponse à la chaleur.

Les effets biochimiques de l'hyperthermie sont une dénaturation des protéines membranaires, et une perméabilité vasculaire accrue.

B/ Effets de la chimiothérapie associée à l'hyperthermie :

Il existe de nombreuses preuves cliniques et expérimentales de l'augmentation de l'efficacité locale de la chimiothérapie par l'hyperthermie (8,9). La raison principale de cette synergie est en rapport avec une augmentation de la perméabilité de la membrane cellulaire. Dans la plupart des travaux, les drogues le plus souvent utilisées ont été la Mitomycine C (MMC) et les sels de platine. In vitro, l'administration de MMC à des cellules tumorales hypoxiques à 43°C augmente de 40 fois l'effet cytotoxique du produit par rapport à cette même administration à 37°C . De plus, l'absorption intra-péritonéale rapide du produit entraîne des concentrations plasmatiques et intra-tissulaires très élevées. En ce qui concerne les sels de platine, les constatations sont similaires, mais les mécanismes sont différents : augmentation de l'alkylation de l'ADN, de l'activité du produit à des pH bas (<6.5) ; de plus , il existe une augmentation de production des radicaux oxygène libres. D'autres cytotoxiques ont été utilisés, en particulier l'irinotécan, et la gemcitabine.

II Technique de la CHIP:

Elle est réalisée en fin d'intervention après que tous les gestes d'exérèses et/ou de débridements abdominaux aient été réalisés. La CHIP peut être réalisée dans un deuxième temps, en raison de problème de tolérance per-opératoire ou en raison de la lourdeur du geste d'exérèse. La CHIP utilise la potentialisation de la chimiothérapie locale par la chaleur. Il est indispensable que la technique utilisée respecte plusieurs principes : l'agent cytolytique exerce son action par voie locale; il importe donc que la CHIP s'effectue

après une réduction tumorale maximum et une libération complète de la cavité abdominale pour permettre un contact de tout le tissu tumoral avec le bain actif. Conformément aux données expérimentales, la température du perfusé doit se maintenir entre 42° et 45° au plus. Les médicaments utilisés doivent avoir une action sur toutes les phases du cycle cellulaire, compte tenu de la durée limitée du temps de contact entre les drogues et le tissu tumoral. La CHIP peut être réalisée à ventre ouvert ou à ventre fermé. Dans le dernier cas, le plus souvent utilisé dans notre expérience, l'intérêt était de prévenir de la toxicité de certaines drogues le personnel soignant environnant. Il semble cependant que la technique à ventre ouvert avec un cadre de suspension métallique associé à une « bâche en caoutchouc » soit assez diffusée dans d'autres équipes, sans que pour autant il n'ait été décrit de toxicité pour le personnel avoisinant (technique dite du « coliseum » de Sugarbaker)

Gestes chirurgicaux précédant la CHIP

La cavité abdominale doit être libérée au maximum pour éviter toute zone cloisonnée où le bain ne pourrait agir. Il faut largement ouvrir l'arrière cavité des épiploons et, en cas de ré-intervention, pouvoir disséquer les coupoles, l'arrière cavité, le grêle et le petit bassin, ces gestes n'étant pas toujours réalisables. La tumeur primitive ou la récurrence éventuelle sont extirpées en totalité à visée curative.

Préparation du matériel avant ou pendant les gestes chirurgicaux

Dans notre expérience, le matériel nécessaire est constitué de :

1 séroconditionneur (ou un chauffe sérum) dans lequel les flacons sont totalement immergés 2 heures avant le début de la CHIP pour les amener à une température optimale

1 perfuseur type Jouvelet

1 tubulure de Jouvelet et 5 prolongateurs de tubulure

1 robinet à trois voies

2 raccords universels type urologie

2 drains d'irrigation (drains thoraciques de 30 par exemple)

2 drains d'aspiration (Sondes de Salem ou drains thoraciques de 30 par exemple) et un manomètre d'aspiration pour contrôler la dépression ; 2 ou 3 raccords en T ou mieux en Y adaptés aux drains d'irrigation et d'aspiration

1 ou 2 capteurs thermiques type "probe bleue" Schiley

1 moniteur thermique type "Schiley", sinon sur le moniteur d'anesthésie.

12 litres de dialysat et les antimitotiques

Lunettes protectrices pour les chirurgiens et les infirmières

La préparation des flacons démarre 30 minutes au plus avant le début de la CHIP. La difficulté majeure est d'avoir une température suffisante à l'entrée (43°) avec les appareils de bain marie (séro-conditionneur ou chauffe sérum). Le bain marie sert plus à conserver la température des flacons à 48° qu'à chauffer et il faut compter sur une chute de 5 degrés dans les tuyaux d'irrigation.

Mise en place du matériel

Dans la technique dite « fermée », pour obtenir une température homogène et un minimum de zones exclues, il faut placer, avant la fermeture pariétale : un drain d'irrigation entre le foie et la coupole droite, un drain d'irrigation dans l'arrière cavité des épiploons, un drain d'aspiration dans l'une des deux gouttières pariéto-coliques, muni de prise d'air et un drain d'aspiration dans le cul de sac de Douglas, muni de prise d'air. Les drains sont fixés à la peau en prenant soin d'assurer l'étanchéité des orifices d'entrée et de sortie. Une sonde thermique est placée dans la cavité péritonéale, soit directement soit par l'intermédiaire d'un raccord en T dans le circuit d'irrigation, mais à condition qu'elle pénètre dans la cavité abdominale au delà du drain. Pour assurer l'insertion et l'étanchéité, il faut d'abord préparer le raccord urologique à la base de la sonde, puis passer la sonde dans le raccord en T puis seulement glisser la sonde dans le drain.

La CHIP proprement dite

L'utilisation de cycles discontinus d'irrigation -temps de contact- aspiration est déconseillée, car la température intra-péritonéale ne peut alors être maintenue suffisamment haut.

L'injection du produit doit être continue pour éviter les écarts de température intra abdominale; on utilise le Jouvelet en pré-reglant le débit sur 135 ml/mn ce qui assure en théorie un bain de 90 minutes pour 12 litres de dialysat. L'aspiration est discontinue, toutes les quinze minutes environ. Pour assurer une température constante, on peut modifier le débit de l'irrigation et de l'aspiration : sous réserve que les flacons soient à bonne température, on élève la température en accélérant le débit de perfusion; pour diminuer la température, on peut ralentir le débit de perfusion ou aspirer plus précocement

Les drogues à utiliser dépendent du protocole. Dans les essais actuellement en cours, les six premiers litres contiennent 120 mg d'amétycine (Mitomycine C) et les six derniers litres 200mg/m² de Cisplatine. Les deux drogues ont une action complémentaire, la

première étant surtout active au contact de tissus mal oxygénés et la seconde au contact de tissus bien oxygénés. La toxicité du cisplatine impose de l'administrer sous couvert de thiosulfate qui forme avec le cisplatine un produit soluble non toxique. Ce thiosulfate est injecté par voie veineuse dès le début de l'instillation de cisplatine à la dose de 7.5g/m² en deux heures.

En fin de procédure, un drain est laissé en place dans le cul de sac de Douglas pendant deux jours au plus afin de récupérer le reste du dialysat. Les autres drains sont retirés et les orifices fermés.

III Expérience du service de chirurgie du CHU Louis Mourier à Colombes

Patients

De juin 1992 à juin 2000, 100 patients présentant une CP ont été pris en charge dans le service de chirurgie digestive de l'hôpital Louis Mourier, Colombes. Le cancer primitif était digestif dans 82 cas, ovarien dans 12 cas et autre dans 6 cas. Sur les 82 patients présentant une CPD, 9 patients présentaient une contre-indication à une CHIP (ASA IV, Karnovsky C, insuffisance rénale). Les 73 patients restants ont été traités par CHIP.

Méthodes

Tous les patients ont eu un staging peropératoire de leur carcinose (taille des nodules : micro ou macronodules ; extension : localisée ou diffuse ; score de Gilly (2) côté de 1 à 4 puis simplifié : I : 1-2 ; II :3-4), une confirmation histologique de l'origine digestive de la CP, un bilan d'extension intra et extra-abdominal). A chaque fois que cela était possible une viscérolyse complète et une réduction tumorale maximale étaient réalisées. En fin d'intervention un dispositif de lavage-aspiration intra-abdominal associé à une sonde thermique était installé puis l'abdomen fermé. Douze litres de CHIP était perfusé à température intra-abdominale comprise entre 42 et 44°C (6 litres de mitomycine puis 6 litres de cisplatyl).

Les résultats statistiques descriptifs sont présentés en moyenne \pm écart type ou pourcentages. L'analyse de survie a été réalisée selon la méthode de Kaplan-Meier et les comparaisons à l'aide du test du Logrank .

Résultats

Cinquante-trois hommes et 20 femmes âgés de 58 ± 16 ans (extrêmes : 24-90 ans) ont été inclus dans cette étude. Le cancer primitif était colique dans 32 cas, gastrique dans 23 cas et d'autre origine digestive 18 cas. La carcinose était de découverte synchrone au cancer primitif dans 45 cas, métachrone dans 28 cas. Une ou plusieurs localisations métastatiques non péritonéales était présente dans 29 cas. La présence à l'admission d'une ascite ou d'une occlusion était trouvée respectivement dans 30 et 11 cas. L'état général des patients a été apprécié à l'admission à l'aide des scores d'ASA et de Karnovsky dont la répartition était respectivement de ASA I (33 cas), ASA II (27 cas), ASA III (10 cas) et Karnovsky A (43 cas), Karnovsky B (27 cas).

Le staging opératoire montrait des micronodules dans 16 cas et des macronodules dans 57 cas avec une CP localisée dans 21 cas et diffuse dans 52 cas ; le score pronostique simplifié de Gilly montrait la répartition suivante : I (15 cas) et II (58 cas). Une réduction tumorale partielle ou totale a pu être réalisée dans 31 cas et une omentectomie dans 34 cas. Des sutures digestives (résection-anastomose ou dérivation interne) étaient réalisées dans le même temps opératoire que la CHIP dans 37 cas. Une monochimiothérapie (mitomycine) a été réalisée chez les 19 premiers patients de cette série et une bi-chimiothérapie (mitomycine et cisplatyl) chez les 53 patients suivants.

La mortalité postopératoire a été de 9 cas (12%) avec un risque significativement supérieur chez les patients ASA II ou III ($p=0.016$).

La morbidité globale était de 41% (34 cas). Une cause chirurgicale était présente dans 18 cas (25%) dont 9 cas de fistules (12%), imposant une ré-intervention dans 11 cas (15%). Une cause médicale était notée dans 22 cas (30%) dont 8 cas d'insuffisance rénale aiguë et 3 cas d'aplasie médullaire. Sur les 64 patients vivants, 15 des 26 patients qui présentaient une ascite préopératoire n'avaient pas d'ascite à la date des dernières nouvelles (58%).

Les facteurs améliorant significativement la survie dans cette série étaient un cancer primitif d'origine colique ($p=0.0005$), un traitement par bi-CHIP ($p=0.0012$), une réduction tumorale ($p=0.0021$), l'absence de métastases non péritonéales ($p=0.05$). Aucun des scores de staging de la carcinose utilisés n'a montré, dans cette série, une valeur pronostique significative : extension péritonéale ($p=0.6$), score de Gilly simplifié ($p=0.12$), taille des nodules ($p=0.07$).

IV Les essais a visée curative dans le cancer colique :

A / Les essais prospectifs non randomisés de phase II :

Ils sont nombreux (10-18), et montrent que globalement la mortalité varie de 0% à 2% en post-opératoire. La morbidité globale avoisine 30%, avec un taux de fistules de 5% et de pancréatite de 2%. Il y a en moyenne 25% de complications médicales en rapport avec la toxicité de la chimiothérapie (grade II ou IV). La durée de l'alimentation parentérale est de 2 à 4 semaines post-opératoires

Literature Review of Nonrandomized Data on Patients With Peritoneal Carcinomatosis Treated by Cytoreduction and Intraoperative Hyperthermic Chemotherapy

| Study | Year | No. of Patients | Median Survival (months) | Survival | |
|----------------------|------|-----------------|--------------------------|------------------|---------------|
| | | | | Duration (years) | % of Patients |
| Shen et al* | 2002 | 109 | 16 | 3 | 33 |
| Piso et al | 2001 | 17 | 39 | 4 | 75 |
| Elias et al | 2001 | 64 | 36 | 5 | 27 |
| Witkamp et al | 2001 | 29 | NA | 2 | 45 |
| Beaujard et al | 2000 | 21 | 12 | 1 | 50 |
| Cavaliere et al | 2000 | 14 | NR | 2 | 64 |
| | 2000 | 22† | 31 | 2 | 52 |
| Loggie et al | | 38‡ | 15 | 2 | 39 |
| Rey et al | 2000 | 26 | NA | 2 | 12 |
| Sugarbaker and Chang | 1999 | 161 | NA | 5 | 30 |
| Fujimara et al | 1999 | 14 | 10 | 2 | 21 |
| Schneebaum et al | 1996 | 15 | 6 | NA | |

Abbreviations: NA, not available; NR, not reached.

*Mixed patient group.

†Appendiceal cancer.

‡Colorectal cancer.

B/ Il y a eu un essai randomisé (19) comparant la cytoréduction maximale avec CHIP à la thérapeutique standard associant la chimiothérapie systémique à une chirurgie palliative ou non.

Dans cet essai, 105 patients ont été randomisés au total (51 dans le groupe standard et 54 dans le groupe expérimental) ; sur une période de suivi médian de 21.6 mois, la survie médiane a pratiquement été doublé dans le groupe expérimental (12.6 mois vs 22.3 mois ; $p=0.032$) ; parallèlement la mortalité a été de 8% et la morbidité par fistule digestive de 15%. Ce premier essai montre cependant la voie dans l'amélioration de la survie après CP.

V Les essais préventifs dans le cancer colique

Dans le cancer colo-rectal, le risque de CP est de l'ordre de 50%. Dès 1985, Sugarbaker avait montré l'effet du 5FU intrapéritonéal dans la prévention de la CP des cancers coliques. Un essai contrôlé (20) comparant le 5FU systémique au 5FU intra-péritonéal avait montré une réduction de l'incidence de la CP, sans cependant que la survie à distance en soit modifiée. Mais le protocoles de Chimiothérapies systémiques ont évolué et cette étude est un peu ancienne.

Un essai de phase I du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (21) a testé la toxicité immédiate du Fudr + Leucoverin en intra-péritonéal après exérèse à visée curative de cancers coliques. Il a montré que la toxicité était faible (aucun décès, aucune morbidité abdominale accrue, 2 cas de toxicité hémato grade 3), même quand associée à une chimiothérapie systémique par 5FU. Cette étude a permis de fixer les doses maximales de produit. Un essai randomisé d'Uppsala (22) a conclut dans le même sens quant à la toxicité avec le 5FU en intra-péritonéal.

L'essai de l'équipe Viennoise (23,24) s'est déroulé en 2 parties. Avant 1990, l'essai avait comparé dans des stades III et II à haut risque (T4N0M0) de cancers coliques l'effet du 5FU + Leucoverin en IP et IV simultané vs rien. Il a été montré une tendance en faveur du groupe traité mais à la limite de la signification (survie globale :78% vs 63% $p=0.05$; survie sans récurrence: 75% vs 58% $p=0.06$). Après 1990, le groupe contrôle comprenait 5FU + Lévamisolé et les résultats sur un plus grand nombre de malades (241) devenaient

plus probants: amélioration nette de la survie globale ($p=0.0005$) et de la survie sans récurrence ($p=0.0014$) avec une réduction de mortalité de 43% et surtout une diminution significative de récurrences loco-régionales et/ou de CP. Une autre étude randomisée récente française confirme cette tendance (25).

VI Les essais préventifs dans le cancer gastrique

D'une manière générale, la plupart des essais portant sur la CHIP et le cancer gastrique, n'ont été réalisés que de manière préventive. Il y a eu à ce jour 7 essais contrôlés sur l'intérêt de la CHIP ou de la CIP dans le cancer gastrique à titre préventif (26-32). Tous émanent d'écoles Japonaises ou chinoise, à l'exception de l'essai de Yu qui a été réalisé par des Coréens en collaboration avec le Washington Cancer Institute (26).

Le premier essai réalisé en 1988 (27), portant sur le cancer gastrique avec extension séreuse (S+), a montré pour la première partie de l'essai une survie à 3 ans dans le groupe traité (38 malades) supérieure à celle du groupe témoin (55 malades) (73.7% vs 52.7%: $p<0.04$). La morbidité après CHIP (Mitomycine C (MMC) employée seule) n'était pas plus élevée.

L'essai de Hagiwara (28) avait la particularité de ne pas comporter de chauffage, mais la MMC employée seule là aussi, était adsorbée sur des particules de charbon qui devenait activé, ce qui permettait une distribution retardée du produit et une absorption par les ganglions. Là aussi la survie semblait améliorée à 3 ans de manière significative, sans pour autant qu'il y ait des effets secondaires postopératoires particuliers !

L'essai de Hamazoe (29) randomisait 82 malades au total; dans le groupe traité une CHIP était réalisée avec de la MMC seulement, mais selon les mêmes modalités que les nôtres. La survie à 5 ans n'était pas significativement différente dans les deux groupes mais avec un avantage pour le groupe traité cependant (64.2% vs 52.5%). Il n'y a eu par ailleurs dans cette étude aucune désunion anastomotique ou péritonite liée à la chimiothérapie. Les auteurs concluaient que cette approche thérapeutique était efficace car le taux de décès par récurrence péritonéale était plus important dans le groupe contrôle que dans le groupe traité.

L'essai de Fujimura (30) évaluait l'effet de l'hyperthermie de la chip en comparant deux groupes de malades ayant une chimiothérapie intra-péritonéale par MMC et Cisplatyl avec ou sans hyperthermie, ainsi qu'un groupe contrôle avec chirurgie seule. La survie à 3 ans était respectivement de 68%, 51%, et 23% (Hyperthermie, Normothermie, Contrôle)($p < 0.01$).

L'essai de Yu (26) a comparé les effets d'une méthode particulière de Chimiothérapie intrapéritonéale: l'EPIC (Early Postoperative Intraperitoneal Chemotherapy) développée par P. Sugarbaker dans le traitement des carcinomes péritonéales. Il n'y avait pas d'hyperthermie dans cet essai et le traitement était commencé le lendemain de l'intervention par un cathéter laissé en place en postopératoire. Les drogues utilisées ont été le 5FU et la MMC. Le nombre de malades est important: 248 malades répartis en deux groupes: chirurgie+ EPIC vs Chirurgie seule (125 et 123 respectivement). Globalement, tous stades confondus, il n'y avait pas de différence significative de survie à 5 ans mais cependant une tendance à la supériorité de l'EPIC (38.7% vs 29.3%). En revanche, dans le sous groupe des malades Stade III, la survie à 5 ans a été significativement meilleure dans le groupe EPIC (49.1% vs 18.4%; $p = 0.011$). Par contre une attention particulière a été portée sur la morbidité et la mortalité de cette technique, puisque elle a fait l'objet d'une publication séparée (33). En effet, le taux de complications attribuables à l'EPIC est de 37.6%, incluant un ileus prolongé, une leucopénie et d'importantes douleurs. Il est constaté que l'incidence d'hémorragies intrapéritonéales ($p = 0.002$) et des sepsis intra-abdominaux sans désunions anastomotiques ($p = 0.008$) est significativement plus fréquent dans le groupe EPIC. Enfin la mortalité postopératoire a été plus élevée dans le groupe EPIC (6.4%) que dans le groupe contrôle (1.6%) mais de manière non significative ($p = 0.10$). Les auteurs concluent à l'intérêt de la méthode dans la prévention de la carcinose du cancer gastrique, mais pour des populations sélectionnées (Stade III). Quant à la morbidité, les auteurs évoquent une amélioration dans le temps, suggérant un effet de learning curve.

Dans l'essai récent de Fujimoto (31) les cancers gastriques stade II et III étaient randomisés en deux groupes chirurgie seule vs chirurgie + CHIP. Aussi bien la survie à long terme que le taux de récurrence péritonéale étaient améliorés de manière significative par la CHIP. De plus, la morbidité de 3 % n'était pas augmentée par la CHIP.

L'essai de Liang (32) a porté sur 124 patients porteurs d'un cancer gastrique sévère+ ayant reçu pour moitié le traitement expérimental comprenant Mitomycine C adsorbée sur des particules de charbon ; les auteurs montrent une amélioration de la survie sans

récidive à 3 et 5 ans sur une période d'observation de 8 mois (70.2% et 44.5% vs 27.1% et 14.5% ; $p < 0.01$)

Deux autres essais non contrôlés (34,35) aboutissent aux mêmes conclusions que les précédents essais

La morbidité importante notée dans notre série tient au fait que des exérèses étendues et/ou élargies ont été réalisées en particulier dans le groupe CHIP à visée préventive, ce qui a été décrit (36). En effet, la morbidité et la mortalité est d'autant plus élevée que les gestes d'exérèses sont importants, que l'hyperthermie et la durée de l'intervention ont été longues.

Conclusions

Dans les cancers digestifs et en particulier dans les cancers gastriques et colo-rectaux, la CHIP semble intéressante, aussi bien à titre préventif qu'à visée curative. Cependant, les CP d'origine colique ont un pronostic moins sévère surtout en l'absence de métastases associées et si une réduction tumorale est possible. Aussi on peut penser que lorsque la CP est avérée, la CHIP sera probablement plus efficace si le primitif est colo-rectal que s'il est gastrique.

Ses modalités restent à préciser car les protocoles varient d'une équipe à l'autre (méthode ouverte ou fermée). Le rationnel de l'hyperthermie semble sûr, mais il n'y pas d'accord sur la date de la Chimiothérapie intra-péritonéale postopératoire (immédiat ou postopératoire précoce). Un essai randomisé semble montrer la supériorité de la cytoréduction associée à la CHIP. La morbidité est surtout fonction de l'étendue des gestes d'exérèses, de la durée de l'hyperthermie et de l'intervention, et de l'effet de sommation des drogues. En effet, les morbidités les plus importantes sont notées dans les essais où plus d'un antimitotique est utilisé, ce qui laisse penser que l'association CHIP immédiate +EPIC ne semble pas recommandable.

Les auteurs semblent enfin relever un effet "learning curve" dans la morbidité. De nouveaux essais contrôlés semblent utiles pour apprécier l'effet sur la survie à distance et la diminution de l'incidence de la carcinose péritonéale.

Références

1. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000 ;88:358-63.
2. Chu et al. Peritoneal carcinomatosis in non gynecologic malignancy. *Cancer* 1989 ;63 :364-7.
3. Koga et al. Treatment of implanted peritoneal cancer in rats by continuous hyperthermic peritoneal perfusion in combination with anticancer drugs. *Cancer Res* 1984;44:1840-2.
4. Fujimoto et al. Intraperitoneal hyperthermic perfusion combined with surgery effective for gastric cancer patients with peritoneal seedings. *Ann Surg* 1988;208:36-41.
5. Beaujard et al. Intraperitoneal chemohyperthermia with mitomycin C for digestive tract cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer* 2000;88:2512-2519.
6. Kuzuya et al. Pharmacokinetic characteristics of 5-fluorouracil and MMC in intraperitoneal chemotherapy. *J Pharm Pharmacol* 1994;46:685-9.
7. Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, Sherill W, MacKweonJ. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res* 1980; 40:256-60.
8. Hahn GM. Potential for therapy of drugs and hyperthermia. *Cancer Res* 1979;39:2264-8.
9. Jacquet P, Averbach A, Stuart OA, Chang D, Sugarbaker PH. Hyperthermic intraperitoneal doxorubicin: pharmacokinetics, metabolism, and tissue distribution in a rat model. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998;41:147-54
10. Cavaliere F, Perri P, Di Filippo F, et al: Treatment of peritoneal carcinomatosis with intent to cure. *J Surg Oncol* 74:41–44, 2000
11. Elias D, Blot F, El Otmany A, et al: Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 92:71–76, 2001

12. Loggie BW, Fleming RA, McQuellon RP, et al: Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for disseminated peritoneal cancer of gastrointestinal origin. *Am Surg* 66:561–568, 2000
13. Piso P, Bektas H, Werner U, et al: Improved prognosis following peritonectomy procedures and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from appendiceal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 27:286–290, 2001
14. Rey Y, Porcheron J, Talabard JN, et al: Peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia. *Ann Chir* 125:631–642, 2000
15. Schneebaum S, Arnold MW, Staubus A, et al: Intraperitoneal hyperthermic perfusion with mitomycin C for colorectal cancer with peritoneal metastases. *Ann Surg Oncol* 3:44–50, 1996
16. Shen P, Levine EA, Hall J, et al: Factors predicting survival after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C after cytoreductive surgery for patients with peritoneal carcinomatosis. *Arch Surg* 138:26–33, 2003
17. Sugarbaker PH, Chang D: Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy. *Ann Surg Oncol* 6:727–731, 1999
18. Witkamp AJ, de Bree E, Kaag MM, et al: Extensive cytoreductive surgery followed by intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin-C in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Eur J Cancer* 37:979–984, 2001
19. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, Zoetmulder FA. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21:3737-43.
20. Sugarbaker Ph, Gianola FJ, Speycer JC, Wesley R, Barofsky I, Meyers CE. Prospective, randomized trial of intravenous versus intraperitoneal 5-fluorouracil in patients with advanced primary colon or rectal cancer. *Surgery* 1985;98:414-22
21. Kelsen DP, Saltz L, Cohen AM, Yao TJ, Enker W, Tong W, Tao Y, Bertino JR. A phase I trial of immediate postoperative intraperitoneal floxuridine and leucovorin

- plus systemic 5-fluorouracil and levamisole after resection of high risk colon cancer. *Cancer* 1994;74:2224-33
22. Graf W, Westlin JE, Pahlman L, Glimelius B. Adjuvant peritoneal 5-fluorouracil and intravenous leucovorin after colorectal cancer surgery: a randomized phase II placebo-controlled study. *Int J Colorectal Dis* 1994;9:35-9
 23. Scheithauer W, Kornek G, Rosen H, Sebesta C, Marczell A, Kwasny W, Karall M, Depisch D. Combined intraperitoneal plus intravenous chemotherapy after curative resection for colonic adenocarcinoma. *Eur J. Cancer* 1995;31A:1981-6.
 24. Scheithauer W, Kornek G, Marczell A, Karner J, Salem G, Greiner R, Burger D, Stoger F, Ristchel J, Kovats E, Vischer HM, Schneeweiss B, Depisch D. Combined intravenous and intraperitoneal chemotherapy with fluorouracil + leucovorin vs fluorouracil + levamisole for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *Br J Cancer* 1998;77:1349-54
 25. Vaillant JC, Nordlinger B, Deuffic S, Arnaud JP, Pélissier E, Favre JP, Jaeck D, Fourtanier G, Grandjean JP, Marre P, Letoublon C. Adjuvant intrapéritoneal 5-fluorouracil in high-risk colon cancer: a multicenter phase III trial. *Ann Surg* 2000;231:449-56
 26. Yu W, Whang I, Suh I, Averbach A, Chang D, Sugarbaker P. Prospective randomized trial of early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant to resectable gastric cancer. *Ann Surg* 1998;228:347-354.
 27. Koga S, Hamazoe R, Maeta M, Shimizu N, Murakami A, Wakatsuki T. Prophylactic therapy for peritoneal recurrence of gastric cancer by continuous hyperthermic peritoneal perfusion with mitomycin C. *Cancer* 1988;61:232-237.
 28. Hagiwara A, Takahashi T, Kojima O et al. Prophylaxis with carbon-adsorbed mitomycin against peritoneal recurrence of gastric cancer. *Lancet* 1992;339:629-631.
 29. Hamazoe R, Maeta M, Kaibara N. Intraperitoneal thermochemotherapy for prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer. Final results of a randomized controlled study. *Cancer* 1994;73:2048-2052.
 30. Fujimura T, Yonemura Y, Muraoka K et al. Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer: randomized controlled study. *World J Surg* 1994;18:150-155.

31. Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, Kobayashi K, Toyosawa T. Successful intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion for the prevention of postoperative peritoneal recurrence in patients with advanced gastric carcinoma. *Cancer* 1999;85:529-34.
32. Liang H, Wang P, Wang XN et al. Prospective randomized trial of prophylaxis of postoperative peritoneal carcinomatosis of advanced gastric cancer intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C bound to activated carbon particles. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2003 ;41:274-7.
33. Yu W, Whang I, Averbach A, Chang D, Sugarbaker Ph. Morbidity and mortality of early postoperative intraperitoneal chemotherapy as adjuvant therapy for gastric cancer. *Am Surg* 1998;64:1104-8.
34. Ikegushi M, Kondou A, Oka A, Tsujitani S, Maeta M, Kaibara N. Effects of continuous hyperthermic peritoneal perfusion on prognosis of gastric cancer with serosal invasion. *Eur J Surg* 1995;161:581-6
35. Yonemura Y, Ninomiya I, Kaji M, Sugiyama K, Fujimura K, Sawa T et al. Prophylaxis with intra-operative chemohyperthermia against peritoneal recurrence of serosal invasion-positive gastric cancer. *World J Surg* 1995;19:450-5
36. Jacquet P, Stephens AD, Averbach AM, Chang D, Ettinghausen SE, Dalton RR et al. Analysis of morbidity and mortality in 60 patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 96;77:2622-39.

**CYTOREDUCTION CHIRURGICALE (CC) ASSOCIEE A LA
CHIMIOHYPERTHERMIE INTRAPERITONEALE (CHIP) POUR CARCINOSE
PERITONEALE (CP) D'ORIGINE COLORECTALE AVEC OU SANS
METASTASES HEPATIQUES (MH): UNE PRISE EN CHARGE MULTIMODALE.**

Le traitement des CP reste un challenge thérapeutique. Le seul traitement permettant d'améliorer la survie de ces malades est l'association d'une CC complète à une CHIP. Cette étude apporte les résultats d'une prise en charge agressive, multidisciplinaire et unicentrique des malades ayant une CP d'origine colorectale avec ou sans MH.

De 1996 à 2005, 132 malades ont eu 170 CC+CHIP pour une CP d'origine digestive ou ovarienne. Parmi eux, 43(17F/26H) ont eu 54 CC+CHIP pour une CP d'origine colorectale (pseudomyxomes, Tum-NEndocrine, GIST exclus). La CC comportait l'exérèse des nodules macroscopiques, une omentectomie, une péritonectomie ± étendue au coupes diaphragmatiques suivi d'une CHIP (Mitomycine:120mg, Cisplatine:200mg/m², 12L/2h à 40-43°). L'âge moyen était de 53±15ans. La CP était synchrone (<3mois) de la tumeur primitive chez 18 (42%) et 16 malades (37%) avaient des MH. Le délai médian entre la 1ère CC+CHIP et l'exérèse du cancer primitif était de 10 mois (0-60). 32 malades (75%) avaient reçu une chimiothérapie pour leur cancer primitif. Chez 11 malades (25%), la CP était découverte à l'occasion d'une occlusion.

Le nombre moyen de CC+CHIP par malade était de 1,23 et 11 malades avaient eu un 2d look systématique. La CP était classée «Gilly 3» (atteinte diffuse+nodules 5-2cm) dans 12% et «Gilly 4» (atteinte diffuse+nodules >2cm) dans 65% des cas. Une ascite était présente chez 12 malades (28%). Une exérèse digestive était effectuée chez 65% des malades. Il y a eu 34 gestes d'exérèses digestives, 49 anastomoses et 4 stomies.

La CC était considérée comme macroscopiquement complète (CCR0) ou laissant des résidus < 5mm (CCR1) chez 30 malades(70%). Chez 23% des malades, la CHIP était à ventre ouvert. Sept malades ont eu une exérèse hépatique concomitante et trois une exérèse différée (2 hépatectomies droites). Il y a eu un seul décès(2,3%) par péritonite après une 4ème CC+CHIP. 17 malades (39%) ont présenté une ou plusieurs complications (morbidity globale par intervention = 31%). Les complications les plus fréquentes étaient: abcès profond n=6, pariétal n=5, épanchement pleural n=5, fistule digestive n=4, occlusion n=4 et insuffisance rénale n=3. Deux malades ont nécessité une réintervention(3,6%), 1 pour collection profonde, l'autre pour péritonite. La médiane de séjour était de 15 jrs(8-61). Après CC+CHIP, 75% des

malades ont reçu une ou plusieurs lignes de chimiothérapie. La médiane de survie a été de 38,4 mois (intervalle de confiance:32.8-43.9). La survie (Kaplan-Meier) a été de 72 % à 2 ans et de 44% à 4 ans. La survie n'était pas significativement différente qu'il y ait ou non des métastases hépatiques. L'étude multivariée a montré que le seul facteur pronostic était le caractère complet de la cytoréduction chirurgicale.

L'association de la CC (traitant la maladie macroscopique) et la CHIP (traitant la maladie microscopique) dans un cadre multidisciplinaire, permet d'obtenir, avec une morbidité acceptable, des taux de survie encourageants chez les malades ayant une CP d'origine colorectale. De plus, la présence de MH en l'absence d'atteinte extradiigestive ne doit pas faire recuser la perspective d'une chirurgie oncologique ces malades.