
Carcinomes péritonéaux. Douze années de recherche expérimentale et clinique

O Glehen, AC Beaujard, J Baulieux,
Y Francois, J Bienvenu, J Vignal, FN Gilly

Université Lyon I
Centre Hospitalier Universitaire Lyon Sud
E A 643, Faculté de Médecine de Lyon Sud

Correspondance :

FN GILLY
Service de chirurgie générale et thoracique
Centre hospitalo-Universitaire Lyon Sud
69495 Pierre Bénite cedex
E-Mail : francogi@lyon-sud.univ-lyon1.fr

Résumé

Les carcinomes péritonéaux (CP) digestives représentent la recherche thématique de notre service depuis 12 ans. Longtemps cette situation de diffusion métastatique a été considérée comme la phase terminale de la maladie cancérologique : seuls des traitements palliatifs et symptomatiques étaient proposés aux patients porteurs de CP

En 1988, nous réalisons expérimentalement la mise au point d'un procédé de chimiohyperthermie intrapéritonéale (CHIP) : ce procédé de CHIP ainsi que sa tolérance biologique et tissulaire, était évalué sur modèle canin.

Depuis 1989, cent soixante patients (100 CP digestives et 60 CP ovariennes) ont été inclus dans les essais de phase II et de phase III, conduits entre 1989 et 1997. La mortalité était de 3 % et la morbidité de 15 %. La survie globale à 3 ans était de 20 % ; la survie des stades 3 et 4 (granulations malignes de plus de 5 mm de diamètre) était nulle à un an, la survie des stades 1 et 2 (granulations malignes de diamètre inférieur à 5 mm) était de 40 % à 3 ans. Ce sont ces premiers résultats, encourageants dans les stades 1 et 2 et décevants dans les stades 3 et 4, qui nous ont poussés à évaluer, depuis 1998, un traitement associant les péritonectomies (décrites par P Sugarbaker en 1995) et la CHIP dans la prise en charge des CP.

Aujourd'hui, les CP digestives ne sont plus systématiquement considérées comme des contre-indications chirurgicales : d'autres centres en France et en Europe, développent ces techniques, et les études de phase II et de phase III viennent de se voir confirmées par l'essai randomisé hollandais de Franck Zoetmulder : comme il y a trente ans pour le foie et les métastases hépatiques, le péritoine n'est plus un site métastatique systématiquement inaccessible.

Mots clés : carcinomes péritonéaux / péritonectomie / chimiohyperthermie intrapéritonéale

Les carcinomes péritonéaux sont une diffusion métastatique intra-péritonéale des cancers digestifs ou gynécologiques et ont été longtemps considérées comme un stade terminal du cancer. Jusqu'au début des années 90 les traitements étaient uniquement symptomatiques et palliatifs. A la fin des années 80, sous l'impulsion des équipes japonaises, sont apparues des approches thérapeutiques plus agressives. Entre 1984 et 1988, S. Koga et S. Fujimoto

Abstract

Peritoneal carcinomatosis. Twelve years of experimental and clinical research.

Peritoneal carcinomatosis (PC) has been the main subject of research in our department for 12 years. This metastatic disease has been considered for a long time as a fatal clinical entity and as the terminal stage of the disease: patients with PC were given only symptomatic or palliative treatments.

In 1988, we evaluated a new device: the intraperitoneal chemohyperthermia (IPCH). Techniques, biological and tissular tolerance were evaluated experimentally on dogs.

Between 1989 and 1997, 160 patients (100 digestive PC and 60 ovarian PC) were included in phase II and phase III trials. The mortality rate was 3% and the morbidity rate 15%. The overall 3-year survival rate was 20% ; at 1 year no patient with stage 3 or 4 PC (malignant granulations more than 5 mm) was alive and 3-year survival rate of patients with stage 1 or 2 PC (malignant granulations less than 5 mm) was 40%. These survival results (interesting for stage 1 or 2, disappointing for stage 3 or 4) led us to evaluate since 1998, a new therapeutic approach combining peritonectomy procedures (described by P Sugarbaker in 1995) and IPCH for the treatment of PC.

Today, digestive PC are not systematically considered as a surgical contra-indication : other specialized teams in France and in Europe develop these approaches and phase II or phase III trials have just been confirmed by the randomized Dutch trial of Franck Zoetmulder : as the liver and the liver metastasis 30 years ago, the peritoneum is not an inaccessible metastatic site.

Key words : Peritoneal carcinomatosis / peritonectomy / intraperitoneal chemohyperthermia

ont notamment développé, mis au point, et réalisé pour la première fois chez l'homme des techniques de chimiothérapie intra-péritonéale et de chimio hyperthermie intrapéritonéale (CHIP).

Le rationnel pour la réalisation de ces techniques de CHIP repose sur trois notions importantes :

- les avantages pharmacocinétiques d'une chimiothéra-

pie intra-péritonéale permettant aux cellules néoplasiques de la carcinose d'être directement en contact avec les drogues de chimiothérapie, en association à des concentrations sériques de chimiothérapie faible et donc à toxicité hématologique, cardiaque et rénale moins importante qu'en cas de chimiothérapie systémique ;

- une cyto-toxicité de l'hyperthermie seule démontrée in vitro, à des températures de 42.5°C ;
- l'effet synergique température chimiothérapie démontré pour deux drogues : le Cisplatine et la Mitomycine C.

Nous avons débuté nos travaux sur la carcinose péritonéale en 1988 par la mise au point d'une technique de CHIP à circuit fermé sur un modèle animal canin, nous permettant une évaluation de la tolérance biologique, anastomotique et tissulaire de la technique.

La première CHIP chez l'homme a été réalisée en Europe par FN Gilly (Figure I). Il s'agit d'une technique à circuit fermé. A la fin du geste chirurgical deux drains en silicone in-flow sont introduits sous les coupoles diaphragmatiques et un drain out-flow mis en place dans le cul de sac de Douglas. Ces drains sont connectés à un circuit stérile fermé relié à une pompe électromagnétique et à un échangeur thermique permettant la circulation de quatre à cinq litres de perfusats contenant les produits de chimiothérapie (Mitomycine C et Cisplatine) à un débit de 500 cc par minute. La procédure dure 90 minutes. Les températures d'entrée vont de 44 à 48°C. Des sondes thermiques sont placées à différents endroits de la cavité intrapéritonéale pour vérifier la bonne homogénéité thermique.

Lors des dix dernières années plusieurs recherches expérimentales ont été effectuées : de 1992 à 1994 ont été étudiées les réponses immunitaires à la CHIP ; de 1993 à 1996 des études pharmacocinétiques sur l'utilisation de la Mitomycine C et du Cisplatine au cours des CHIP ont été réalisées ; de 1994 à 1996 la réalisation de CHIP avec Oxaliplatine, Taxotere et 5 F.U. a été testée sur modèle porcin ; de 1999 à 2001 la réalisation de chimiothérapie intra péritonéale avec le Thioampal a été testée sur modèle murin de carcinose péritonéale. Ces différentes études nous ont permis de démontrer que la CHIP stimule la production locale d'Interleukine 6 et de TNF alpha (Oncology 1993). Elles ont démontré également que dans les suites d'une CHIP les taux sériques de Mitomycine C et de Cisplatine sont faibles, que les taux de pénétration intracellulaires péritonéaux sont forts et que cette pénétration intracellulaire est thermo dépendante (Oncology 1993 et Med Tum Pharmacol 1995). Elles ont également permis de retrouver l'absence de synergie du 5 F.U et de la chaleur, la bonne tolérance du TAXOTERE et de l'Oxaliplatine (DEA Adaptation et Survie en Environnement Extrême). Enfin a été mise au point le Cavitherm, grâce à des fonds d'incitation au transfert de technologie en collaboration avec l'Université Claude Bernard Lyon I. Cette machine permet au cours de la CHIP une autorégulation du débit, de la pression intra-péritonéale, et de la température et facilite donc la réalisation de CHIP. Avant 1998 la réalisation de ces CHIP était faite grâce à l'association de plusieurs outils (pompes électromagnétiques,

échangeurs thermiques, lecteurs thermiques) de manière un peu "artisanale". Depuis 1998 cet assemblage a été réuni au sein d'une même machine, gage de sécurité et de standardisation.

A côté de cette recherche expérimentale ont été réalisés plusieurs protocoles de recherche clinique :

L'étude prospective multicentrique EVOCAPE I (Cancer 2000). Afin de réaliser l'évaluation de nouvelles thérapies agressives et du fait des difficultés de randomisation, il était important de colliger des données prospectives, cliniques et surtout pronostiques sur l'histoire naturelle des carcinoses péritonéales digestives. En effet la littérature médicale restait, jusqu'à il y a dix ans, très pauvre sur ce sujet. Cette étude a concerné vingt centres et inclus 427 patients. Elle a permis de confirmer le pronostic très péjoratif des carcinoses péritonéales d'origine digestive (médiane globale de survie de 3,1 mois ; 5,6 mois pour les CP d'origine colique ; 3,1 mois pour les CP d'origine gastrique ; 1,7 mois pour les CP d'origine pancréatique). Elle a permis également de valider une classification des carcinoses péritonéales (Hépatogastro-Enterology 1994). Cette classification (Figure II) sépare schématiquement les carcinoses en deux grands groupes : le 1er (stade 1 et 2) correspondant aux carcinoses peu évoluées avec granulations de moins de 5 mm et le 2ème (stade 3 et 4) correspondant aux carcinoses évoluées avec granulations de plus de 5 mm.

Etudes de phase III : carcinoses péritonéales digestives et CHIP (Cancer 2000). Cette étude a inclus 83 malades (47 hommes, 36 femmes) d'âge moyen 51 ans (extrêmes : 19 – 70). Quatre-vingt CHIP ont été ainsi réalisées soit dans le même temps que la résection de la tumeur primitive, soit retardées. Elles ont été réalisées avec de la Mitomycine C (10 mg/L pour une dose totale de 40 à 60 mg). L'origine primitive de la tumeur, les stades des carcinoses, les gestes chirurgicaux, le détail de la mortalité et de la morbidité sont résumés dans les Figures III, IV, V et VI.

Les résultats en terme de survie actuelle dans les cancers digestifs résécables (N = 53) permettent de constater qu'aucun patient n'était en vie à un an en cas de stade 3 ou 4 mais qu'en cas de stade 1 et 2 (granulations inférieures à 5 mm) le taux de survie était de 40 % à trois ans (Figure VII).

N'était-il donc pas possible de transformer chirurgicalement des stades 3 et 4 en stades 1 et 2 voire en stade 0 par l'utilisation des techniques de péritonectomie et de chirurgie de cyto-réduction afin d'améliorer les résultats des carcinoses péritonéales évoluées de stades 3 et 4 ?