
Traitement des carcinoses péritonéales par péritonectomie et CHIP : étude de phase II

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

Correspondance :

O GLEHEN
Service de chirurgie générale et thoracique
Centre hospitalo-Universitaire Lyon Sud
69495 Pierre Bénite cedex

Résumé

Le pronostic des carcinoses péritonéales (CP) est extrêmement grave, comme l'a démontré notre étude prospective EVOCAPE 1 (Cancer 2000). Depuis 1989, 216 patients ont été inclus dans des études de phase II et III, évaluant l'association du traitement chirurgical et de la chimiohyperthermie intrapéritonéale (CHIP) dans la prise en charge thérapeutique des CP. L'association d'une CHIP à une résection de la tumeur digestive primitive a permis d'obtenir un taux de survie actuarielle à 3 ans de 40 % pour les CP de stade 1 et 2 (granulations péritonéales inférieures à 5 mm). Ce bénéfice en terme de survie n'a pas été observé pour le CP de stade 3 et 4. C'est la raison pour laquelle nous réalisons depuis 1997 des gestes de péritonectomie, décrits par P Sugarbaker en 1995 (Annals of Surgery).

De janvier 1998 à septembre 2001, 56 patients (dont 35 femmes, d'un âge moyen de 49,3 ans) ont été inclus dans une étude de phase II et traités par l'association péritonectomies-CHIP (avec Mitomycine C à la dose 0,7 mg/kg et/ou Cisplatine à la dose de 1mg/kg) pour les CP d'origine colorectale (n=26), ovarienne (n=7), gastrique (n=6), pour des mésothéliomes malins (n=5), des pseudomyxomes (n=7) et autres lésions (n=5). Dans 36 cas, les CP étaient synchrones. Quatre patients avaient des métastases hépatiques au moment du traitement et 7 patients une ascite de plus d'un litre. A l'issue du geste chirurgical, la résection était considérée R0 ou R1 dans 27 cas et R2 dans 29 cas. Dans 4 cas, les patients conservaient une CP de stade 3 ou 4 (considérées comme échecs de "downstaging"). La CHIP était réalisée pendant 90 minutes à l'aide d'un circuit stérile fermé. Trente deux patients ont reçu une chimiothérapie systémique postopératoire palliative.

Les taux de mortalité et morbidité étaient respectivement de 1/56 et 16/56 dont 2 fistules digestives. En septembre 2001, 12 patients étaient décédés (1 de nécrose myocardique et 11 de récurrence de CP). Six des patients ayant une ascite importante étaient indemnes de récurrence ascitique après le traitement. Le taux de survie globale à 3 ans était de 38 %. Les médianes de survie des patients R0 et R2 étaient respectivement de 490 et 236 jours (p=0,002). L'association péritonectomies et CHIP peut permettre d'obtenir des survies prolongées pour des CP évoluées, lorsque la chirurgie de "downstaging" est possible. La sélection des patients doit rester stricte pour cette modalité thérapeutique agressive qui conserve une morbidité importante, même au sein d'une équipe expérimentée.

Mots clés : carcinoses péritonéales / péritonectomie / chimiohyperthermie intrapéritonéale

Abstract

Association of peritonectomy and intraperitoneal chemohyperthermia (IPCH) for the treatment of peritoneal carcinomatosis. A phase II study

Peritoneal carcinomatosis (PC) prognosis is extremely poor, as it was demonstrated by our prospective study EVOCAPE 1 (Cancer 2000). Since 1989, 216 patients have been included in phase II or III trials, evaluating the association of surgical treatment with intraperitoneal chemohyperthermia (IPCH) for the treatment of PC. The association of IPCH with surgical resection of primary tumor achieved a 3-year actuarial survival rate of 40% for stage 1 or 2 PC (malignant granulations less than 5 mm). But this beneficial effect was not observed for stage 3 or 4 PC. This is the reason why we have performed peritonectomy procedures described by P Sugarbaker since 1995 (Annals of Surgery)

From January 1998 to September 2001, 56 patients (including 35 women, mean age :49.3 years) were included in a phase II study and were treated by the combination of IPCH (with Mitomycin C at the dose of 0.7 mg/kg and/or Cisplatin at the dose of 1 mg/kg) with peritonectomy procedures, for colorectal PC (n=26), ovarian PC (n=7), gastric PC(n=6), mesothelioma (n=5), pseudomyxoma (n=7), and miscellaneous (n=5). In 36 cases, PC were synchronous. Four patients had liver metastasis at the time of surgery and 7 patients had more than 1 liter of ascitis. After the cytoreductive surgery, the resection was considered R0 or R1 in 27 cases and R2 in 29 cases. In 4 cases, the PC was stage 3 or 4 after the cytoreductive surgery and was considered as a failure of downstaging. IPCH was performed during 90 mn by the mean of a closed sterile circuit. Thirty two patients received palliative postoperative systemic chemotherapy.

The mortality and morbidity rates were 1/56 and 16/56, respectively, with 2 digestive fistula. In September 2001, 12 patients had died (1 myocardial necrosis and 11 from peritoneal recurrence). Six patients who had an important preoperative ascitis had no recurrence of ascitis after the treatment. The 3-year overall survival rate was 38%. Median survival of R0 patients and R2 patients were 490 and 236 days, respectively (p=0.002). The combination of peritonectomy procedures with downstaging surgery may achieve prolonged survival for important CP, when the cytoreductive surgery is possible. The selection of patients has to be strict for this aggressive therapeutic approach which retains an important morbidity, even when practised by experienced teams.

Key words: peritoneal carcinomatosis / peritonectomy / intraperitoneal chemohyperthermia

Les résultats de l'étude de phase III réalisés au Centre Hospitalier Lyon Sud évaluant les résultats de la CHIP dans les carcinomes péritonéaux digestifs ne montraient aucun bénéfice pour les carcinomes évolués de stade 3 et 4. Au vu des résultats publiés par P. Sugarbaker, grâce à l'association des techniques de chirurgie de cytoréduction et de péritonectomie dans le traitement des carcinomes péritonéaux, nous nous sommes demandés s'il n'était pas possible d'augmenter les résultats en terme de survie des stades 3 et 4 avec ces techniques de péritonectomie. Nous avons donc débuté une étude de phase II après la réalisation d'une étude de faisabilité (*Anticancer Research 1999*) chargée d'évaluer l'association de gestes de péritonectomie et d'une CHIP dans les carcinomes péritonéaux d'origines digestive et ovarienne.

Les gestes de péritonectomie ont été réalisés selon la technique décrite par P. Sugarbaker (*Annals of Surgery 1995*). Elles consistent à réaliser soit une résection d'organe lorsqu'il s'agit du péritoine viscéral (splénectomie, résection de grêle, colectomie, gastrectomie...), soit à réaliser un véritable "pelage" de la cavité intrapéritonéale lorsqu'il s'agit du péritoine pariétal (coupes diaphragmatiques, gouttières pariéto-coliques, culs de sacs de Douglas, péritoine pariétal antérieur...). La technique de CHIP utilisée restait une technique à circuit fermé. Lorsque les carcinomes étaient d'origine digestive, elles étaient réalisées avec la Mitomycine C (0,7 mg/kg). En cas d'origine ovarienne il était utilisé le Cisplatine (1 mg/kg). Lorsqu'il s'agissait d'une tumeur d'origine primitive, mésothéliome et pseudo-mixome, l'association Mitomycine (0,5 mg/kg) et Cisplatine (0,7 mg/kg) était utilisée.

Cinquante six patients ont été inclus dans cette étude de 1998 à 2001. Il est à noter que dans la même période 240 patients ont été vus en consultation ou proposés pour cette indication par nos confrères au téléphone, soulignant la stricte sélection qui a été réalisée. Le sex ratio se répartissait comme suit : 35 femmes pour 21 hommes. L'âge moyen était de 43,3 ans (25 – 65). Les tumeurs primitives étaient d'origine colo-rectale dans 26 cas, ovariennes dans 7 cas, gastriques dans 6 cas, entérales dans 3 cas, inconnues dans 2 cas. Il s'agissait de mésothéliomes dans 5 cas et de pseudo-mixomes dans 7 cas.

Dans 11 cas les tumeurs étaient peu différenciées. Dans 4 cas les patients avaient des métastases hépatiques découvertes en peropératoire après inclusion qui ont été résectionnées dans le même temps. La découverte de métastases hépatiques dans le bilan préopératoire était normalement un critère d'exclusion de notre étude. Les carcinomes étaient dans 40 cas des carcinomes évolués (12 stade 3 et 28 stade 4). Dans 36 cas les carcinomes étaient synchrones et dans 20 cas métachrones (4 – 46 mois) les **Figures VIII et IX** rapportent de manière exhaustive l'ensemble des anastomoses digestives, gestes de résection et péritonectomie qui ont été effectués. Il s'agit d'une chirurgie lourde et longue nécessitant l'intervention d'au moins deux chirurgiens seniors et deux anesthésistes. La durée du geste opératoire en excluant la durée de la CHIP est de 5 à 13,5 heures. Les gestes de péritonectomie les plus difficiles à réaliser sont la glissonectomie, très hémorragique, et la péritonectomie de l'arrière cavité des épiploons.

Nous n'effectuons pas de péritonectomie systématique mais des gestes centrés sur les localisations néoplasiques.

Les données de l'imagerie et de l'examen clinique sont souvent insuffisantes. Il est en effet très difficile de prévoir la résecabilité, notamment dans les carcinomes péritonéaux primitifs.

Dans 27 cas une résection macroscopiquement complète a pu être réalisée. Dans 29 cas cette résection n'a pu être complète. Ont été considérés comme échec complet de down-staging, 4 cas au cours desquels nous n'avons pu réaliser une réduction tumorale au moins en carcinome de stade 2 ou 1.

L'association de cette chirurgie lourde à la CHIP entraîne bien évidemment une surmorbidité, mortalité et morbidité résumées dans la **figure X**. Certaines complications ne sont dues qu'à la CHIP (leucopénie, insuffisance rénale). Mais la CHIP a certainement une influence sur les complications chirurgicales. Il est à noter que les fistules et abcès intra-péritonéaux surviennent plus tardivement qu'après une chirurgie classique sans CHIP. Les premiers résultats en terme de survie sont intéressants puisqu'en cas de résection macroscopiquement complète on retrouve un taux de survie de 40 % à trois ans (**Figure XI**).

En conclusion l'association CHIP péritonectomie et chirurgie de cyto-réduction est possible, au prix d'une augmentation de la morbidité. Les résultats de cet essai de phase II en terme de survie sont encourageants puisque l'on retrouve un taux de 40 % de survie à trois ans en cas de résection R 0. Ces résultats sont toutefois obtenus au sein d'une population de malades très sélectionnés pris en charge par une équipe spécialisée pluridisciplinaire. Toutes les études de phase II (USA, Japon, France, Italie, Pays-Bas...) trouvent dans des populations sélectionnées des taux de survie de 30 à 40 % à trois ans pour les carcinomes péritonéaux de stade 3 et 4 d'origine digestive en cas de résection R0 ou R1.

Nous attendons la publication des résultats de l'étude Hollandaise randomisée programmée en 2002 qui trouve un taux de survie de 45 % à trois ans pour les carcinomes péritonéaux R0 R1 d'origine colo-rectale traitées par CHIP, comparé à un groupe traité par chimiothérapie intraveineuse seule. Cette étude a été stoppée tant les différences de survie entre ces deux groupes étaient importantes.

On peut donc, sur des patients strictement sélectionnés, au sein d'une équipe multidisciplinaire autour du chirurgien, obtenir en associant des gestes de cyto-réduction et de péritonectomie à une CHIP des taux de survie de 30 à 40 % à trois ans pour des carcinomes péritonéaux d'origine digestive dont la survie médiane n'est que de 3,1 mois.

De nombreux progrès restent à effectuer. Tout d'abord dans la sélection des patients avant laparotomie. Nous avons débuté une étude de concordance chargée d'évaluer les données préopératoires de l'IRM et les données peropératoires, dans le but d'éviter certaines laparotomies exploratrices chez des patients non résecables. Nos deux limites sont représentées par la rétraction mésentérique et l'envahissement pelvien. D'autres études de phase II incorporant une chimiothérapie périopératoire sont également en voie d'élaboration.