

# La perfusion pelvienne sous circulation extra-corporelle dans les tumeurs pelviennes localement évoluées

## Pelvic perfusion for locally advanced tumours

Sylvie Bonvalot\*, Jane Muret\*\*, Thierry Debaere\*\*\*

\*Département de chirurgie, \*\*département d'anesthésie, \*\*\*département de radiologie interventionnelle. Institut Gustave Roussy, Villejuif.

### Mots clés

- ◆ Chimiothérapie régionale
- ◆ perfusion pelvienne
- ◆ TNF- $\alpha$
- ◆ Chirurgie

### Résumé

La perfusion isolée pelvienne sous circulation extra-corporelle est une technique qui permet d'obtenir des concentrations élevées de médicaments dans la cavité pelvienne. Cette technique s'est améliorée dans le temps, avec notamment l'adjonction d'une combinaison anti-G au dessus de la bifurcation iliaque et les abords vasculaires percutanés. C'est une approche potentiellement intéressante chez des patients présentant des récidives localement évoluées de carcinomes d'origine gynécologique ou digestive, en territoire souvent irradié. Le TNF- $\alpha$  (facteur de nécrose tumorale) en association à du melphalan semble apporter des taux de réponse comparables à ceux déjà obtenus dans les perfusions de membres. Une étude randomisée va débiter prochainement qui comparera la perfusion pelvienne avec de faibles doses de TNF- $\alpha$  à l'approche standard.

### Keywords

- ◆ Regional chemotherapy
- ◆ pelvic perfusion
- ◆ TNF- $\alpha$
- ◆ surgery

### Abstract

Isolated pelvic perfusion (IPP) is a method of intra-arterial local-regional treatment using a simplified balloon occlusion technique. It achieved high-dose drug concentration in pelvis with the minimal adverse effects. Recently, this approach was improved with the use of a pressure-suit placed above the level of aortic and caval stop flow. A better ratio between pelvic and systemic compartments was achieved. This stop flow technique with low dose TNF- $\alpha$  and melphalan has shown promise in palliation of resectability of advanced cancer in patients not amenable to treatment with conventional chemo radiation in a comparable proportion to those obtained with isolated limb perfusions. A randomized study will start soon.

Les carcinomes pelviens localement évolués et leurs récidives locales pariétales ou pré-sacrées exposent à des chirurgies mutilantes pouvant aboutir à des pelvectomies (1). Dans certains cas, la chirurgie est impossible ou inutile, exposant le patient à l'évolution locale de la maladie. Ces récidives locales sont peu chimiosensibles, car survenant en zones préalablement irradiées. De plus, les patients ont déjà reçu une ou plusieurs lignes de chimiothérapie. D'où l'idée de concentrer les médicaments par une voie d'administration locorégionale, en utilisant des molécules susceptibles de lever le mécanisme de résistance lié à la pression interstitielle élevée dans ces récidives. Contrairement aux perfusions de membres, les perfusions pelviennes sont encore du domaine de la recherche, mais avec des avancées récentes notables. L'objectif de cet article est de faire le point sur ces perfusions pelviennes en France.

## Perfusions anatomiques, doses « faibles » de TNF- $\alpha$ et melphalan

Les perfusions d'organes isolés ont été développées dans les années 60 (2). Ces techniques sont issues des progrès technologiques qui venaient d'être obtenus à l'époque en chirurgie cardiaque. L'isolation d'un segment anatomique (membre ou viscère) par une circulation extracorporelle, suivie d'un « lavage » avant le rétablissement du circuit vasculaire normal,

permet de réaliser des chimiothérapies à des doses 10 à 20 fois supérieures à ce qui est possible en systémique. Cette procédure se distingue donc de la chimiothérapie intra-arterielle « classique » qui permet un effet de concentration, mais n'autorise pas l'utilisation de doses supérieures à la dose maximale tolérable. En effet, malgré un effet de « premier passage », la majorité de la chimiothérapie repasse dans la circulation générale, exposant aux toxicités systémiques. Comme d'autres types d'interventions chirurgicales, les perfusions isolées se sont énormément perfectionnées en 40 ans,

### Correspondance :

Sylvie Bonvalot - Département de chirurgie.  
Institut Gustave Roussy, 39 rue Camille Desmoulins, 94805 Villejuif, France.  
Email : bonvalot@igr.fr

avec en particulier l'adjonction de l'hyperthermie (3), la simplification des circuits et les abords percutanés. Ces améliorations techniques successives ont permis d'utiliser dans des conditions strictes de sécurité le TNF- $\alpha$  (facteur de nécrose tumorale).

Le TNF- $\alpha$  a été découvert en 1975 (4). Son intérêt principal en cancérologie est qu'il transforme la tumeur en « éponge » en diminuant la pression interstitielle qui y est élevée, en particulier en terrain irradié, et en augmentant la perméabilité membranaire aux anti-mitotiques. Son autre mécanisme d'action est la nécrose des vaisseaux tumoraux ; il agit comme un anti-angiogénique (5-7). Ces actions combinées lèvent les facteurs de résistance concernant certains anti-mitotiques, en favorisant leur pénétration dans des tissus scléreux, puis en les aidant à franchir la membrane cellulaire.

Plusieurs études de phase I ont permis de déterminer la dose maximum tolérable (DMT) qui est située entre 150 et 200  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  (8). Plusieurs études de phase II ont été réalisées de 1985 à 1990 sur différents types tumoraux. Les taux de réponses objectives en monothérapie ne dépassant pas 10%, ce médicament a été progressivement abandonné par voie générale en monothérapie. C'était occulter le fait que le TNF- $\alpha$  n'agit pas seul, mais en association avec un antimitotique dont il potentialise l'action.

Cette notion d'association du TNF- $\alpha$  avec un anti-mitotique a d'abord été réhabilitée par voie locorégionale. En 1992, Lejeune et Liénard (9) rapportent sur des mélanomes et des sarcomes localement évolués, 89 % de réponses objectives en utilisant le TNF- $\alpha$  à fortes doses associé à du melphalan et initialement à de l'interféron gamma par voie sous-cutanée. L'idée était d'utiliser le TNF- $\alpha$  à fortes doses en utilisant la technique de perfusion de membre isolé sous circulation extra-corporelle et en l'associant au melphalan qui était le médicament le plus efficace et le mieux toléré par cette voie d'administration (10).

De façon empirique, la dose de TNF- $\alpha$  a été fixée à 4 mg pour le membre inférieur et 3 mg pour le membre supérieur, c'est-à-dire 10 fois la dose maximum tolérable. L'utilisation du TNF- $\alpha$  à hautes doses impose (en raison de la cardiotoxicité) un contrôle instantané isotopique des fuites de médicaments du membre vers la circulation générale afin de corriger les paramètres de la CEC si nécessaire.

En 1996, Eggermont (11) rapporte les résultats d'une étude multicentrique européenne portant sur 186 patients atteints d'un sarcome de membre et dont l'indication initiale avant perfusion était une amputation. Le taux de réponse objective était de 75%, dont 28% de réponses complètes. Ces réponses objectives ont permis une conservation des membres dans des proportions équivalentes, ce qui a contribué à l'obtention de l'AMM du TNF- $\alpha$  en avril 1999.

La technique de perfusion de membre isolé sous CEC était prometteuse quant à la possibilité de développer la conservation des membres atteints d'un sarcome localement évolué, ceci d'autant qu'il n'est pas démontré qu'une amputation améliore le pronostic vital (12). Mais sa mise en application était difficile à la fois pour des raisons réglementaires et en raison des risques liés aux fuites du TNF- $\alpha$ . Le fait que la dose optimale n'était pas définie a conduit à rechercher si des doses plus faibles pouvaient être aussi efficaces en termes de réponse, tout en étant moins risquées sur le plan systémique. Il existait déjà un rationnel en faveur d'une étude de diminution de doses. Lorsque des doses de 4 mg de TNF- $\alpha$  sont utilisées, des études pharmacocinétiques montrent qu'il existe dans le perfusé un plateau de l'ordre du microgramme de TNF- $\alpha$  pendant les 90 mn de perfusion, ce qui suggère une saturation des récepteurs au TNF- $\alpha$  (13). Dans une étude de désescalade de doses chez le rat, de Wilt a montré que la synergie entre le TNF- $\alpha$  d'origine humaine et le melphalan était perdue en dessous de la dose de 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (6). Cependant, le TNF- $\alpha$  d'origine humaine chez le rat ne se lie que sur un sous-ensemble des récepteurs et son activité est donc 5 à

10 fois inférieure à celle du TNF- $\alpha$  murin (6, 14). Or, le choix de la dose de TNF- $\alpha$  a été empiriquement 10 fois la dose efficace sur le rat, sans tenir compte du rapport d'activité du TNF- $\alpha$  murin et humain qui est d'un facteur 10. Ceci suggère que la dose de TNF- $\alpha$  utilisée habituellement en clinique (approximativement 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) peut être réduite 5 à 10 fois tout en maintenant les effets synergiques.

Quatre doses de TNF- $\alpha$  ont donc été comparées dans une phase II randomisée chez 100 patients porteurs d'un sarcome de membre localement évolué, de façon à vérifier s'il existait une équivalence en termes de réponse entre les doses faibles et fortes tout en diminuant la toxicité systémique. En 2005 (15), il a été montré que les doses faibles de TNF- $\alpha$  étaient suffisantes et donnaient les mêmes taux de réponses complètes que les doses fortes en association au melphalan. Le retentissement des fuites de TNF- $\alpha$  à pourcentage équivalent est moindre, ce qui permet d'alléger la technique et de limiter les risques. Dans cette étude, le taux de réponses complètes radiologiques est de 36% sans effet dose. Les taux de réponses complètes histologiques (0% de cellules viables) et de très bons répondeurs (moins de 10% de cellules viables) sont respectivement de 13% et 14%. Ces résultats ont été confirmés par une deuxième étude prospective incluant 100 patients qui ont reçu 1 mg de TNF- $\alpha$  (16). Ces résultats reproductibles ont permis de sécuriser et d'alléger la procédure et d'en diminuer les coûts.

Dans les indications de métastase en transit de mélanomes, la perfusion de membre est devenue une option efficace avec le melphalan seul à la dose de 10 mg/litre de membre perfusé ce qui permet d'obtenir des taux de réponse objective de l'ordre de 70% tout en évitant la neurotoxicité des autres médicaments (17). De même, l'utilisation du melphalan en association au TNF- $\alpha$  dans les perfusions de membre pour sarcomes permet d'obtenir environ 30% de RC, alors que le melphalan n'est pas une drogue habituellement efficace dans ces histologies. C'est l'association du TNF- $\alpha$  au melphalan qui permet de lever le mécanisme de résistance et d'envisager son utilisation dans d'autres modèles tumoraux, car c'est le médicament qui permet d'avoir le moins de toxicité locorégionale par voie locorégionale.

## Évolution des techniques de perfusion pelvienne

La technique du *stop-flow* pelvien consiste à canuler l'aorte et la veine cave en amont de la bifurcation iliaque (18). Cette technique permet de concentrer le médicament dans la cavité pelvienne, mais donne un taux élevé de fuites par les collatérales vasculaires (figure) [19, 20]. Plusieurs techniques destinées à augmenter la concentration et le temps de contact des médicaments ont été développées (21).

La première consiste à injecter la drogue en intra-artériel et de bloquer (*stop-flow*) le flux artériel d'amont pour éviter le *wash-out* (il s'agit alors d'une infusion aortique avec *stop-flow* aortique). La deuxième consiste à injecter en intra-artériel et de bloquer (*stop-flow*) le flux veineux d'aval pour retarder le relargage du médicament (il s'agit alors d'une infusion aortique avec *stop-flow* cave). La troisième consiste à bloquer à la fois le *wash-out* artériel d'amont et l'efflux veineux d'aval en réalisant un *stop-flow* aortique et cave (*hypoxic pelvic perfusion*). La quatrième solution est d'exclure complètement le circuit pelvien en clampant (par un ballonnet endovasculaire) l'aorte et la veine cave et d'installer une circulation extracorporelle (*isolated pelvic perfusion*, IPP). Des garrots sont placés à la racine des cuisses pour ne pas perfuser les membres. Comme les fuites sont importantes, certains ajoutent une hémofiltration du perfusé pour éliminer l'excès de drogue en fin de procédure.

## Mise au point d'une technique expérimentale de perfusion pelvienne chez l'animal

La dernière solution est d'isoler complètement le pelvis par la CEC, les garrots et une combinaison anti-G au dessus de la bifurcation aortique. Au cours d'une étude expérimentale de perfusion isolée pelvienne réalisée chez le veau (22), il a été mis au point une technique permettant de diminuer les fuites de la région perfusée vers le compartiment systémique grâce à l'adjonction d'une combinaison anti-G positionnée au dessus des canulations aortique et cave. L'objectif était d'améliorer les ratios de concentration de médicament entre la région pelvienne perfusée sous circulation extracorporelle et la circulation systémique.

Dans cette expérimentation, le veau a été choisi car il est proche de l'homme sur le plan hémodynamique et que la combinaison anti-G, qui était utilisée par un service de réanimation humaine, était adaptée en terme de taille. La combinaison anti-G est utilisée chez les pilotes de chasse en aéronautique pour limiter les gradients de pression vasculaire liés à l'accélération et en clinique humaine, en cas de choc hémorragique, au niveau abdominal et des membres inférieurs afin de créer un garrot veineux ou artériel et de favoriser la redistribution sanguine vers les organes nobles. Il s'agit en pratique d'une combinaison gonflable équipée d'un manomètre qui permet de mesurer la pression utilisée.

La combinaison anti-G a été placée au dessus des canulations aortico-cave et gonflée soit à basse pression (40 mmHg) soit à haute pression (125 mmHg). Après injection de la drogue, une étude pharmacocinétique a été effectuée dans les deux compartiments. Le ratio médian de concentration entre les deux compartiments était de 43. Après 30 minutes, ce ratio était de 4 et de 9,7 pour des pressions de 40 et 125 mmHg respectivement. Les ratios d'aires sous la courbe étaient de 5,92 et 14,93 pour des pressions de 40 et 125 mmHg respectivement. Les fuites de médicament d'un compartiment à l'autre étaient de 18% et 7% pour des pressions de 40 et 125 mmHg respectivement.

L'utilisation de la combinaison anti-G a donc augmenté significativement l'exposition aux médicaments dans le compartiment pelvien dans lequel était effectué le *stop-flow*. Cette amélioration technique a permis d'appliquer cette procédure dans des indications de tumeurs pelviennes chez l'homme en utilisant une dose faible de TNF- $\alpha$ .

## Technique de la perfusion pelvienne isolée avec G-suit chez l'homme

La technique combine la réalisation d'un *stop-flow* pelvien et l'utilisation de la combinaison anti-G. L'activité potentielle d'une dose faible de TNF- $\alpha$  a permis son utilisation dans ce système de perfusion pelvienne. Au début, les canulations étaient réalisées chirurgicalement. Rapidement, elles ont été réalisées par voie percutanée dans un objectif de simplification pour le patient.

On commence par la mise en place du G-suit au-dessus de l'ombilic qui est gonflé progressivement par paliers de 50 mmHg avec une surveillance hémodynamique par doppler œsophagien ou sonde de Swan-Ganz (SvO<sub>2</sub> et débit continu) et des pressions de ventilation par pression de crête. Ce test est effectué après l'induction et optimisation du remplissage afin de déterminer le niveau maximum de gonflage toléré par le patient (critères de tolérance : hémodynamiques et biologiques) et répété après le clampage aortico-cave et la mise en route de la CEC afin de déterminer le niveau de gonflage maximum toléré en présence du clampage et au moment de l'injection de TNF.

Les abords artériels et veineux sont obtenus par méthode de Seldinger où les axes artériels fémoraux droits et veineux fémoraux gauches sont ponctionnés en percutané avec une aiguille cathlon 18G sous guidage échographique. Une fois les introducteurs à valve mis en place, les ballons d'occlusion sont introduits sur guide rigide sous contrôle fluoroscopique. La taille des ballons varie de 13 à 33 mm et est adaptée aux diamètres de la terminaison aortique et de l'origine de la veine cave préalablement mesurées sur des imageries pré-opératoires (IRM ou scanner). Le circuit de retour veineux est raccordé après purge de la voie latérale de l'introducteur à valve. Le plus souvent, un ballon de 20 mm est utilisé pour occlusion aortique alors qu'un ballon de 27 mm est utilisé pour occlusion veineuse.

Avant de démarrer la CEC, les ballons d'occlusion aortiques et caves sont inflatés à l'aide de produit de contraste dilué à 50% avec du sérum physiologique. Cette inflation est contrôlée par fluoroscopie qui montre l'application exacte des parois du ballon à la paroi des vaisseaux. L'occlusion complète est vérifiée par injection dans la lumière interne du cathéter à ballonnet aortique qui montre l'arrêt complet de la circulation dans l'aorte basse. L'occlusion complète veineuse est

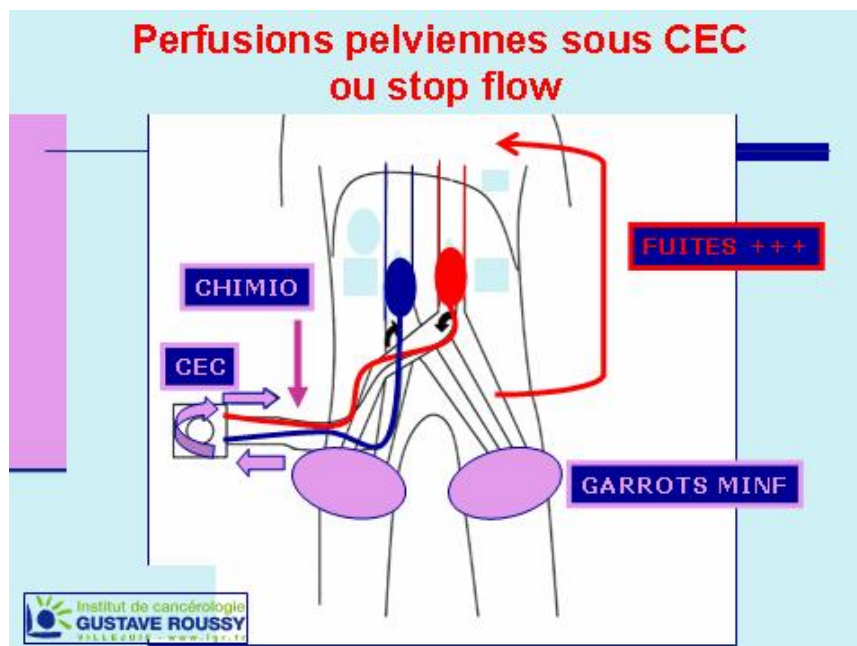


Figure. Perfusion pelvienne sous CEC ou stop-flow.

vérifiée par injection de produit de contraste à travers le désilet veineux pour démonstration d'absence de toute circulation vers la veine cave inférieure. La combinaison anti-G est alors regonflée et les garrots de membre sont gonflés à 45 mmHg.

Le circuit de CEC est raccordé aux deux lignes (veineuse et artérielle), avec un oxygénateur et deux échangeurs thermiques. Le CEC est démarrée après avoir gonflé les ballonnets aortique et cave, la combinaison anti-G et les garrots des membres inférieurs. En général, le débit de pompe est aux alentours de 150 ml/min.

Les médicaments sont alors injectés. À T0, injection du TNF- $\alpha$  (0,3 mg ; dose fixe). À T + 5 minutes, injection du melphalan (1,5 mg/kg de poids). Le temps de traitement total est de 30 min. Puis on effectue un lavage du circuit et de la cavité pelvienne. En fin de procédure, les ballons sont dégonflés et retirés à travers les introducteurs à valve qui sont ensuite retirés également. La voie d'abord veineuse est comprimée manuellement alors que la voie d'abord artérielle est endoliée à l'aide du système Proglide®.

### Perfusion pelvienne sous CEC chez l'homme : résultats (tableau)

L'étude la plus large (23) comporte 49 patients présentant un cancer colorectal localement évolué. Ils ont eu une IPP d'une heure avec les drogues suivantes : Paclitaxel 30 mg/m<sup>2</sup>; 5-Fluorouracil 5-FU 1500 mg/m<sup>2</sup>, cisplatine/oxaliplatine 60-130 mg/m<sup>2</sup> et mitomycine (15-20 mg/m<sup>2</sup>). Les rapports d'aires sous la courbe (AUC) des concentrations des drogues étaient d'un facteur 10. Une réponse objective a été observée chez 14 patients sur 26 chez lesquels ce traitement avait été effectué à visée néo-adjuvante. Dans le groupe palliatif, 17 des 23 patients (74%) ont eu une amélioration des symptômes. Des résultats similaires ont été retrouvés par d'autres (24-26), sur des patients en situation de récurrences localement évoluées et prétraitées, survenant le plus souvent en territoire irradié. Ces taux de réponses objectives de 25 à 36% sont donc encourageants, ceci d'autant que 60 à 80% des patients ont une bonne palliation de leurs douleurs.

Une étude de phase I/II a été réalisée en France dans le cadre d'un PHRC National de 2004 sur des carcinomes d'origine gynécologique (récidives de cancer du col) et digestive et des sarcomes localement évolués (27). Elle a associé cette technique de *stop-flow* avec une combinaison anti-G, en utilisant des doses « faibles » de TNF- $\alpha$  (0,3 mg) et le melphalan (1,5 mg/kg). La perfusion pelvienne sous CEC était réalisée en hyperthermie (38°C) avec garrots placés à la racine des membres et une combinaison anti-G gonflée progressivement à 90 mmHg. L'étude a inclus 25 patients évaluables. Il devait être conclu à l'efficacité du traitement en cas de RC  $\geq$  30% (soit 6 ou plus réponses complètes) et à son inefficacité en cas de RC inférieures à 10%. Les résultats sont très encourageants : le traitement est bien supporté sans complications chirurgicales et les complications ventilatoires ou hémodynamiques observées au cours de la procédure (augmentation du débit cardiaque, de la pression artérielle systémique et pulmonaire et diminution de la compliance pulmonaire) ont pu être jugulées grâce à la prise en charge au cours de l'anesthésie (28). Aucu-

ne séquelle post-opératoire n'a été observée. L'essentiel de la toxicité est représenté par la toxicité hématologique, corrigée si nécessaire par des transfusions. Des IRM pelviennes avec T1 dynamique après injection de produit ont été effectuées avant la perfusion et 2 mois après. Les critères suivants ont été utilisés pour apprécier la réponse : plus de 90% de nécrose = réponse complète ; plus de 50% de nécrose = réponse partielle ; moins de 50% de nécrose = stable ; augmentation de la taille = progression. Les résultats en termes de réponses complètes sont très intéressants puisque 7 des patients inclus ont présenté une réponse complète, ce qui permet déjà de conclure que le traitement est considéré comme efficace (plus de 6 RC). L'ensemble des résultats est actuellement en analyse. Certains patients ont évité des chirurgies mutilantes avec un gain en qualité de vie, comme ce fût le cas avec les perfusions de membres [29]. Le ratio médian d'AUC est de 14 soit 8% de fuites. Il est tout à fait notable que l'on observe le même taux de RC (environ 30%) que dans les perfusions de membres pour sarcomes. La différence par rapport aux autres études de perfusions pelviennes est donc probablement liée à l'adjonction du TNF et non au choix de l'antimitotique, qui a été décidé dans cette étude en raison d'une toxicité locorégionale faible.

### Étude de phase 3 de perfusions pelviennes dans les tumeurs pelviennes localement évoluées

Il est donc fondamental d'envisager dès maintenant la validation et le développement de cette technique médico-chirurgicale prometteuse. Les carcinomes d'origine gynécologique ou digestive sont de très bons candidats, car fréquents et exposant à des chirurgies aussi mutilantes que les sarcomes de membres. Il s'agit d'un essai multicentrique de phase III randomisé, stratifié sur la localisation (digestif vs gynécologique) financé par un PHRC National 2008. On comparera la perfusion isolée pelvienne avec injection de TNF- $\alpha$  0,3 mg et de melphalan 1,5 mg/kg au traitement standard associant chimiothérapie et /ou radiothérapie selon protocoles en vigueur +/- chirurgie palliative. L'objectif principal de cette étude sera d'apprécier l'impact de cette technique sur la survie globale. Parmi les objectifs secondaires, on évaluera la survie sans progression, la toxicité et la qualité de vie des patients. Le bénéfice de ces nouvelles stratégies peut en effet être défini par l'absence de progression (réponse objective (CR et PR) + réponse mineure + maladie stable) à un moment prédéfini, par exemple un an chez des patients qui avaient une maladie en progression [30]. Les patients qui seront inclus devront présenter des carcinomes épidermoïdes et adénocarcinomes ou autre tumeur pelvienne localement évoluées d'origine gynécologique (utérus, vagin) ou digestive (rectum ou canal anal). Ce seront des tumeurs en récurrence locale dont l'exérèse chirurgicale serait mutilante ou marginale (R1 ou R2) et/ou pour les cancers du col des tumeurs primitives non accessibles au traitement standard (radiochimio  $\pm$  curie + chirurgie) ou encore le refus de la chirurgie proposée (pelvectomie). Pour l'instant, 6 centres français participeront et 122 patients sont nécessaires à l'étude.

	Wanebo (Ann Surg Oncol 2008)	Pohlen (Anticancer Res 2007)	Strocchi (EJSO 2004)	Bonvalot (ASCO 2008°)
Médicaments	MMC : 11%	13%	DOXO : 7%	TNF 0,3 mg
Fuites	5FU : 12%		MMC : 4%	ET Melphalan 1,5 mg/kg
	OXALI : 14%			Ratio AUC : 14
	CDDP : 17%			8% de fuites
Réponses	54% PR (n = 26) pelvic	37% PR (n = 59) abdominal	1/10 CR 2/10 PR pelvic	30% CR

Tableau. Résultats.

## Conclusion

Comme pour la perfusion de membre, l'adjonction du TNF $\alpha$  a permis de transformer les résultats de la perfusion pelvienne avec 30% de RC chez des patients lourdement pré-traités avec une toxicité gérable. La technique est très simplifiée grâce à la radiologie interventionnelle. Un essai de phase 3 financé par un PHRC National de 540 000 euros va comparer ce traitement à ceux qui sont disponibles actuellement dans cette situation.

## Questions

**B Launois :** Je vous félicite de ce beau travail de recherche. En 1961, chez mon maître Robert Judet, on plaçait une broche dans le grand trochanter pour placer un garrot haut situé. Cela a été l'occasion de connaître Christian Cabrol faisant une circulation extracorporelle et la perfusion d'antimitotiques.

**Réponse :** Tout à fait. La technique d'isolation-perfusion d'un segment anatomique vient des progrès réalisés en chirurgie cardiaque et vasculaire dans les années 1960. Ces techniques se sont améliorées avec le temps, avec en particulier l'adjonction de l'hyperthermie et d'une combinaison anti-G au dessus des canulations aortique et cave, dans le cas des perfusions pelviennes. Ces améliorations successives permettent de limiter les fuites de médicament du segment perfusé vers la circulation systémique et d'utiliser des médicaments efficaces à des doses élevées avec un facteur de concentration très important.

**M Germain :** 1 000 fois bravo pour votre détermination ! Les perfusions de membres isolés permettent d'éviter 80% d'amputation. Pour les perfusions pelviennes, pourra-t-on les éviter ?

**Réponse :** L'essai de phase 2 qui vient de s'achever est prometteur, ce qui permet d'enchaîner avec un essai randomisé qui comparera cette technique aux traitements standard actuels qui comprennent les pelvectomies. Cet essai est financé par un PHRC National de 540 000 euros et l'institut Gustave Roussy en est promoteur. Notre objectif est de montrer que nous aurons la même survie avec une meilleure qualité de vie.

**D Grunenwald :** Il faut féliciter S Bonvalot pour ses excellents résultats et surtout son obstination à faire progresser ce programme depuis des années. Je voudrais savoir pourquoi la chimiothérapie utilisée pour ces perfusions pelviennes (melphalan associé au TNF- $\alpha$ ) reste la même, y compris dans la prochaine étape, alors qu'il existe des drogues beaucoup plus modernes en particulier dans le domaine de l'angiogénèse.

**Réponse :** Le principe actif du Beromun, le tasonermin, est une copie de la protéine humaine, le facteur onconécrosant-alpha 1a (TNF- $\alpha$ ). On ne connaît pas encore avec précision le mode d'action du TNF- $\alpha$  contre certains types de cancer, mais on pense qu'il peut détruire des cellules tumorales directement, ainsi que les vaisseaux sanguins irrigant les tumeurs et stimuler la réaction du système immunitaire contre ceux-ci. Le principe actif est produit selon une méthode appelée « technologie de la recombinaison de l'ADN » : il est fabriqué par une bactérie ayant reçu un gène (ADN) qui la rend apte à produire le TNF- $\alpha$ . Le TNF- $\alpha$  de remplacement agit donc de la même façon que la protéine produite naturellement. Il s'agit donc tout à fait de l'un de ces nouveaux médicaments anti-angiogéniques auxquels tu fais allusion, mais dont les applications sont moins fréquentes et moins connues, car il est utilisé par perfusion-isolation. La commission européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché dans toute l'Union européenne le 13 avril 1999, renouvelée le 13 avril 2004, ce qui est récent. Le melphalan est effectivement un médicament plus ancien ; mais la grande efficacité de son association avec le Beromun (30% de réponses complètes) et le peu de toxicité locale observée font qu'il sera très difficile de

faire une étude randomisée de supériorité, car les hypothèses statistiques de départ imposeraient un nombre trop élevé de patients.

## Références

1. Crowe PJ, Temple WJ, Lopez MJ, Ketcham AS. Pelvic exenteration for advanced pelvic malignancy. *Semin Surg Oncol* 1999;17:152-60.
2. Creech O, Kremenz ET, Ryan RF, Winblad JN. Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extra corporeal circuit. *Ann Surg* 1958;148:616-32.
3. Hahn GM. Potential for therapy of drugs and hyperthermia. *Cancer Res* 1979;39:2264-8
4. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci* 1975;72:3666-70.
5. de Wilt JH, ten Hagen TL, de Boeck G, van Tiel ST, de Bruijn EA, Eggermont AM. Tumour necrosis factor alpha increases melphalan concentration in tumour tissue after isolated limb perfusion. *Br J Cancer* 2000;82:1000-3.
6. De Wilt JH, Manusama ER, van Tiel ST, van Ijken MG, ten Hagen TL, Eggermont AM. Prerequisites for effective isolated limb perfusion using tumour necrosis factor alpha and melphalan in rats. *Br J Cancer* 1999;80:161-6.
7. Eggermont A, Schraffordt Koops H, Liénard J, Ouderik M. Destruction of tumor associated vessels by isolated limb perfusion with TNF: angiographic observations in sarcoma patients. *Eur J Surg Oncol* 1994;20:403-4.
8. Creagan ET, Kovach JS, Moertel CG, Frytak S, Kvols LK. A phase I clinical trial of recombinant human tumor necrosis factor. *Cancer* 1988;15;62:2467-71.
9. Lienard D, Ewalenko P, Delmotte JJ, Renard N, Lejeune FJ. High-dose recombinant tumor necrosis factor alpha in combination with interferon gamma and melphalan in isolation perfusion of the limbs for melanoma and sarcoma. *J Clin Oncol* 1992;10:52-60.
10. Thompson JF, Gianoutsos MP. Isolated limb perfusion for melanoma: effectiveness and toxicity of cisplatin compared with that of melphalan and other drugs. *World J Surg* 1992 ;16:227-33.
11. Eggermont AM, Schraffordt Koops H, Klausner JM, et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for limb salvage in 186 patients with locally advanced soft tissue extremity sarcomas. The cumulative multicenter European experience. *Ann Surg* 1996;224:756-64.
12. Stojadinovic A, Jaques DP, Leung DH, Healey JH, Brennan MF. Amputation for recurrent soft tissue sarcoma of the extremity: indications and outcome. *Ann Surg Oncol* 2001;8:509-18.
13. Vrouenraets BC, Kroon BB, Ogilvie AC, et al. Absence of severe systemic toxicity after leakage-controlled isolated limb perfusion with tumor necrosis factor-alpha and melphalan. *Ann Surg Oncol* 1999;6:405-12.
14. Broukaert P, Libert C, Everaerd B, Fiers W. Selective species specificity of tumor necrosis factor for toxicity in the mouse. *Lymphokine Cytokine Res* 1992;11:193-6.
15. Bonvalot S, Laplanche A, Lejeune F, et al. Limb salvage with isolated perfusion for soft tissue sarcoma: could less TNF-alpha be better? *Ann Oncol* 2005;16:1061-8.
16. Bedard, Vataire A, Desouche C, Le Péchoux C, Muret J, Vanel D, et al. A prospective database of 100 patients with locally soft tissue sarcoma treated by isolated limb perfusion with melphalan and TNF $\alpha$  1mg. *Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007:10010*
17. Fraker DL, Alexander HR, Andrich M, Rosenberg SA. Treatment of patients with melanoma of the extremity using hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan, tumor necrosis factor, and interferon gamma: results of a tumor necrosis factor dose-escalation study. *J Clin Oncol* 1996;14:479-89.
18. Aigner KR. Pelvic stop flow infusion and hypoxic pelvic perfusion with mitomycin and melphalan for recurrent rectal cancer. *Reg Cancer treatment* 1994;1:6-11.
19. Guadagni S, Aigner KR, Palumbo G, et al. Pharmacokinetics of mitomycin C in pelvic stopflow infusion and hypoxic pelvic perfusion with and without hemofiltration: a pilot study of patients with recurrent unresectable rectal cancer. *J Clin Pharmacol* 1998;38:936-44.
20. Wanebo HJ, Chung MA, Levy AI, Turk PS, Zezeridis MP, Belliveau JF. Preoperative therapy for advanced pelvic malignancy by isolated pelvic perfusion with the balloon-occlusion technique.

- Ann Surg Oncol 1996;3:295-303.
21. Begossi G, Belliveau JF, Wanebo HJ. Pelvic perfusion for advanced colorectal cancers. *Surg Oncol Clin N Am* 2008;17:825-42.
  22. Bonvalot S, Bonnay M, Drouard-Troalen L, et al. Pressure-suit combined with pelvic stop-flow: a feasibility study in a bovine model. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33:114-8.
  23. Wanebo HJ, DiSiena M, Begossi G, Belliveau J, Gustafson E. Isolated chemotherapeutic perfusion of pelvis as neoadjuvant or palliative therapy for advanced cancer of the rectum. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1107-16.
  24. Pohlen U, Rieger H, Kunick-Pohlen S, Berger G, Buhr HJ. Phase II study of regional chemotherapy using the hypoxic abdominal perfusion technique in advanced abdominal carcinoma. 5-FU pharmacokinetics, complications and outcome. *Anticancer Res* 2007; 27(1B):667-74.
  25. Strocchi E, Iaffaioli RV, Facchini G, et al. Stop-flow technique for loco-regional delivery of high dose chemotherapy in the treatment of advanced pelvic cancers. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:663-70.
  26. Maruo T, Motoyama S, Hamana S, et al. Percutaneous pelvic perfusion with extracorporeal chemofiltration for advanced uterine cervical carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2008;17:843-56.
  27. Bonvalot S, Muret J, Debaere T, et al. High response rates with isolated pelvic perfusion (IPP) with a pneumatic anti-shock garments (PASG) and low-dose TNF- $\alpha$  for locally advanced pelvic sarcomas and carcinomas: A phase II unicenter trial. *J Clin Oncol* 2008;26 suppl:10586.
  28. Muret J, Bonnet L, Bonvalot S, et al. Tolérance anesthésique, respiratoire et hémodynamique d'une perfusion isolée de pelvis avec injection de TNF-alpha et de melphalan dans le traitement de sarcomes évolués du pelvis et de la racine des membres. *Ann Fr Anesth Reanim* 2006, vol 25, R117.
  29. Bonvalot S. Soft tissue sarcoma: improved quality of life with new surgical approaches. *Bull Cancer* 2002;89:1045-52.
  30. Van Glabbeke M, Verweij J, Judson I, Nielsen OS. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Progression-free rate as the principal end-point for phase II trials in soft-tissue sarcomas. *Eur J Cancer* 2002;38:543-9.