

# CHIMIOThERAPIE HYPERThERMIQUE INTRAPERITONEAL

F.BEURRIER

TOURS

DESC ANGERS

JANVIER 2005

# INTRODUCTION

- ▶ La carcinose péritonéale grève l'évolution des tumeurs digestives et ovariennes dans 20 à 35% des cas en fonction du primitif
- ▶ L'évolution naturelle toutes origines confondus d'une CP se fait à 90% vers le décès en 6 à 8 mois.
- ▶ L'inefficacité des traitements par voie générale a conduit à développer de nouveaux traitements, dont la CHIP.

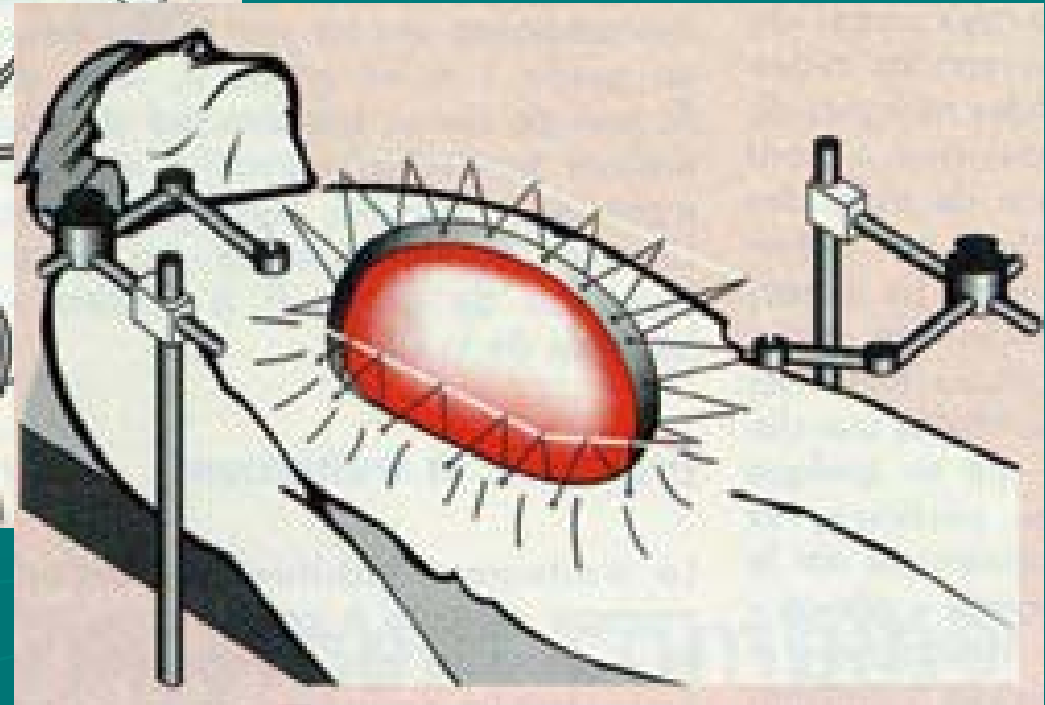
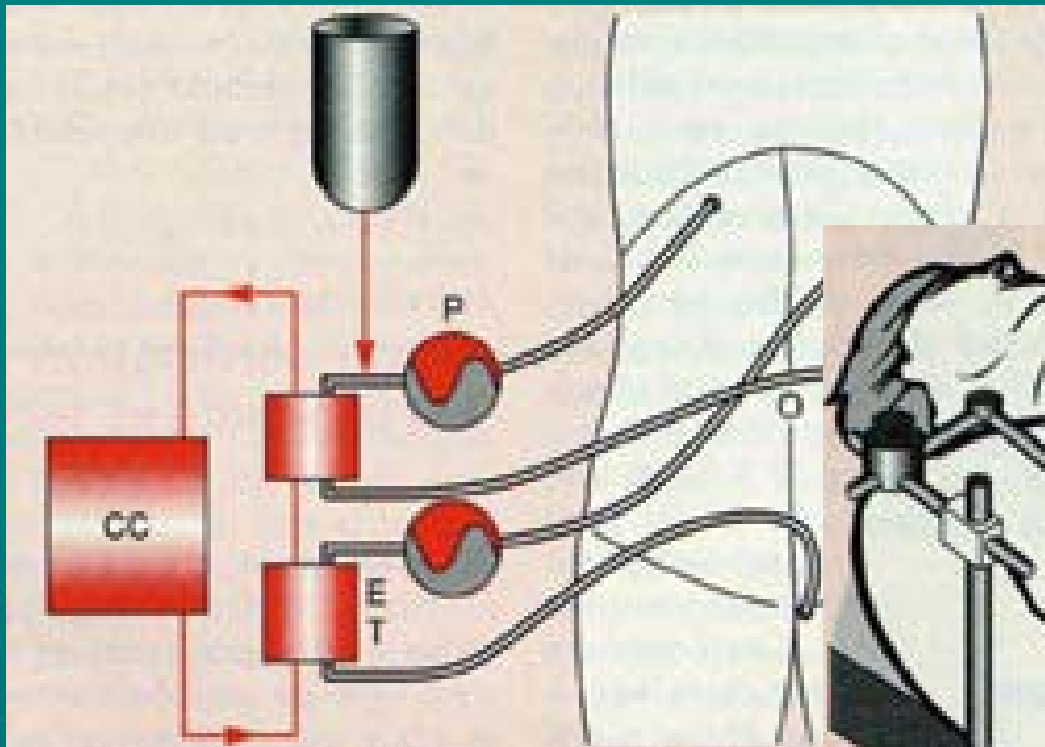
# METHODES

- ▶ **PRINCIPE:** chimiothérapie intra péritonéale directement au contact des tissus tumoraux et potentialisation de l'effet cytotoxique par la chaleur.
- ▶ **TECHNIQUE:**
  - La CHIP fait suite à une péritonectomie la plus complète possible.
  - Modalités:
    - circuits d'installation
    - procédure sur le péritoine
    - molécules utilisées
    - quantité de liquide et durée de la procédure

# METHODE

- ▶ En pratique exemple de l'IGR:
  - Suspension de paroi
  - Débit de perfusion 1l/min/pompe
  - Température: 42 à 43 degrés
  - Volume du perfusât adapté à la surface corporelle
  - Durée: 30 min
  - Molécules: mitomycine C et cisplatine
  - Fin d'intervention: rétablissement de continuité.

# METHODE



# CONTRE-INDICATIONS

- ▶ Age > à 60 ans
- ▶ Tares cardio-respiratoires ou rénales
- ▶ Carcinomes d'origine pancréatique ou biliaire
- ▶ Métastases extra abdominales
- ▶ Carcinomes étendus
- ▶ L'envahissement ganglionnaire rétro péritonéal et pelvien majeur
- ▶ Métastases hépatiques

# INDICATIONS

- ▶ CP d'origine ovarienne:
  - Dg au stades III et IV
  - La réponse de la CHIP est fonction de la cytoréduction chirurgicale:
    - ▶ microcarcinose: 41% de réponse
    - ▶ Carcinose <1cm: 25% de réponse
    - ▶ Carcinose >1cm: 5% de réponse
  - CHIP vs chimio IV pour stade III médiane de survie, 49 vs 41mois

# INDICATIONS

- ▶ CP d'origine ovarienne:
  - Résultats: légère augmentation de survie pour les stades III, surtout si résidus de petite taille
  - Indications:
    - ▶ Après cytoréduction chirurgicale
    - ▶ Après second look sans résidu T en consolidation
    - ▶ Après second look avec résidu T < 1cm si bonne réponse à la chimio IV



# INDICATION

Tableau 5  
Résultats carcinologiques de la CHIP dans les carcinoses péritonéales d'origine colorectale

Auteurs	Nombre de patients	Modalité de la CHIP	Molécule	Chirurgie de réduction tumorale	Médiane de survie	Recul médian	Survie à 1 an	Survie à 3ans
Beaujard et al. [19]	21	Fermée	MMC 10 mg/l	Limitée	12 mois	/	-	-
• Stade 1 et 2					26 mois		-	-
• Stade 3 et 4					7 mois		-	-
Rey et al. [40]	10	Fermée	MMC 10 mg/l	Étendue	29 mois	/	-	-
Shen et al. [39]	40	Fermée	MMC 5 mg/l	Étendue	14 mois	52 mois	60 %	25 %
Elias et al. [18]	56	Diverses	MMC-CDDP	Étendue (R0 résection)	36 mois	56 mois		47 %
Witkamp et al. [15]	29	Ouverte	MMC 35 mg/m <sup>2</sup>	Étendue	-	38 mois	82 %	23 %
Pestieau et al. [20]	99	Ouverte	MMC	Étendue				
• Résection R0	44				24 mois	40 mois		
• Résection R2	55				12 mois	12 mois		

MMC : mitomycine C ; CDDP : cisplatine ; R0 résection : chirurgie de cytoréduction macroscopiquement complète. R2 résection : chirurgie de cytoréduction macroscopiquement incomplète.

# INDICATIONS

## ▶ CP d'origine digestive:

### ▪ Gastrique

- ▶ Résultats en terme de survie encourageant... pour les Japonais
- ▶ Moins intéressant que pour les CP d'origine colorectale
- ▶ CHIP à but préventif après gastrectomie pour cancer invasif sans CP, 4 études Japonaises avec dif. Sign.

# INDICATIONS

Tableau 6  
Résultats carcinologiques de la CHIP dans les carcinoses péritonéales d'origine gastrique

Auteurs	Nombre de patients	Modalité de la CHIP	Molécule	Chirurgie de réduction tumorale	Médiane de survie	Recul médian	Survie à 1 an	Survie à 3ans	Survie à 5 ans
Sayag et al. [23]	42	Fermée	MMC 10 mg/l	Limitée	-	/			
• Stade 1 et 2					33 mois		80 %	41 %	-
• Stade 3 et 4					6 mois		10 %	0 %	-
Rey et al. [40]	6	Fermée	MMC 10 mg/l	Étendue	9 mois	/	-	-	-
Shen et al. [39]	19	Fermée	MMC 5 mg/l	Étendue	10 mois	52 mois	37 %	16 %	-
Yonemura et al. [41]	83	Fermée	MMC-CDDP-Etoposide	Étendue	-	46 mois	43 %	-	11 %
• Résection R0	28				14 mois		61 %	-	17 %
• Résection R2	55				7 mois		30 %	-	2 %
Fujimoto et al. [42]	48	Fermée	MMC 10 mg/l	Étendue	16 mois	-	54 %	41 %	31 %
Hirose et al. [50]	17	Fermée	MMC-CDDP-Etoposide	Étendue	11 mois	15 mois	44 %	-	-

MMC : mitomycine C ; CDDP : cisplatine ; R0 résection : chirurgie de cytoréduction macroscopiquement complète. R2 résection : chirurgie de cytoréduction macroscopiquement incomplète.

# INDICATIONS

## ▶ CP d'origine digestive:

### ▪ Pseudomyxome

- ▶ Pronostic relativement bon, mais histoire naturelle de ces T. mal connues
- ▶ 2 paramètres importants: grade histo, et qualité de la chir. de cytoréduction

### ▪ Mésothéliomes

- ▶ Médiane de survie à 5 ans supérieure que Pm.
- ▶ meilleur pronostic chez la femme

# INDICATIONS

Tableau 7

Résultats carcinologiques de la CHIP dans les pseudomyxomes et les mésothéliomes péritonéaux

Auteurs	Nombre de patients	Modalité de la CHIP	Molécule	Chirurgie de réduction tumorale	Médiane de survie	Recul médian	Survie à 3 ans	Survie à 5 ans
<i>Pseudomyxomes</i>								
Witkamp et al. [38]	46	Ouverte	MMC 15-40 mg/m <sup>2</sup>	Étendue	NA	12 mois	81 %	
Sugarbaker et al. [45]	385	Ouverte	MMC	Étendue	–	38 mois	–	60 %
• Résection complète	250	(205 patients traités par CHIP)						80 %
• Résection incomplète	135							20 %
<i>Mésothéliomes</i>								
Ma et al. [47]	10	Fermée	CDDP 120mg/ml	Étendue	NA	10 mois	80 % à 1 an	–
Park et al. [48]	18	Fermée	CDDP	Étendue	NA	19 mois	80 %	–
Sugarbaker et al. [46]	51	Ouverte	CDDP-Doxorubicine	Étendue	56 mois	–	60 %	42 %

MMC : mitomycine C ; CDDP : cisplatine ; NA : non atteint

# Morbidité et mortalité

## ► Mortalité:

- Varie de 0 à 9,3%
- Fonction de l'âge

## ► Morbidité post-op.

- Chirurgicale: -fistules, perforation digestive, hémorragie intra péritonéale, pancréatite aigue, éviscération, gastroparésies...
  - dépends de l'étendu de la chir., le nbr d'anastomoses, la durée de la chir., le sexe masculin.
- Médicale: hématologique (grade 3 à 4)++++  
pulmonaires, cardiaques et digestives

# Morbidité et mortalité

Tableau 3  
Résultats postopératoires immédiats de la CHIP dans les carcinomes péritonéaux.

Auteurs	Tumeur primitive	Nombre de patients	Modalité de la CHIP	Molécule	Chirurgie de réduction tumorale	Mortalité	Morbidité globale	Morbidité chirurgicale	Morbidité médicale
Jacquet et al. [36]	Colon -Appendice	60	Fermée	MMC 10 mg/l	Étendue	5 %	35 %	27 %	8 %
Stephens et al. [37]	Cancers digestifs	183	Ouverte	MMC	Étendue	1,5 %	27 % (complications grade 3-4)	34 %	12,5 %
Beaujard et al. [19]	Cancers digestifs	83	Fermée	MMC 10 mg/l	Limitée	3,6 %	10 %	6 %	4 %
Rey et al. [40]	Cancers digestifs	35	Fermée	MMC 10 mg/l	Étendue	2,8 %	?	8,5 %	8,5 %
Witkamp et al. [15]	Colon-rectum	29	Ouverte	MMC 35 mg/m <sup>2</sup>	Étendue	0 %	17 % de réinterventions	38 %	31 %
Elias et al. [18]	Colon-rectum	64	Diverses	MMC± CDDP	Étendue	9,3 %	?	45,3 %	56 % (pulmonaire)
Shen et al. [39]	Divers	109	Fermée	MMC 5 mg/l	Étendue	8 %	36 %	?	21 %
Glehen et al. [14]	Divers	56	Fermée	MMC+/-CDDP	Étendue	1,8 %	28,6 %	23,2 %	5,4 %
Yonemura et al. [41]	Estomac	18	Fermée	MMC+Etoposide+ CDDP	Étendue	1,2 %	?	3,6 % de perforation digestive	3,6 %
Fujimoto et al. [42]	Estomac	48	Fermée	MMC10 mg/l	Étendue	?	?	?	?
Witkamp et al. [38]	Pseudomyxome péritonéal	46	Ouverte	MMC 15-40 mg/m <sup>2</sup>	Étendue	9 %	39 %	30 %	25 %
Ma et al. [47]	Mésothéliome	10	Fermée	CDDP 120 mg/l	Étendue	0 %	?	?	?
Park et al. [48]	Mésothéliome	18	Fermée	CDDP	Étendue	0 %	?	22 %	5 %

MMC : mitomycine C ; CDDP : cisplatine.

# conclusion

- ▶ La CP était considérée comme l'évolution terminale du processus tumoral. L'apparition de la CHIP tend à considérer la CP comme une métastase péritonéale, au même titre que les méta. Hépatiques et pulmonaires potentiellement curables.
- ▶ Un travail de standardisation de la technique reste à faire pour une meilleure reproductibilité.

# conclusion

- ▶ Les facteurs indépendants de survie prolongée sont: l'origine appendiculaire de la CP, la chirurgie de cytoréduction R0 ou R1, et l'absence de méta à distance.
- ▶ Les indications en fonction de l'origine de la CP s'affinent, mais elles restent à préciser par des études de phase III, prospective, randomisée
- ▶ La morbidité et la mortalité sont élevées face à ce triple ttt, ceci n'est acceptable qu'avec un gain de survie significatif et une bonne qualité de vie.

# Bibliographie

- ▶ ELIAS D, ANTOUN S, RAYNARD B, PUIZILLOUT JM, SABOURIN JC, DUCREUX M, LASSER P. Traitement des carcinomes péritonéaux par exérèse complète et chimiothérapie intrapéritonéale. Etude de phase I-II permettant de définir la meilleure procédure technique. *Chirurgie* 1999; 124: 380-389
- ▶ DUBE P, LASSER Ph, ELIAS D. Traitement de la carcinome péritonéale d'origine colorectale. *J. CHIR.* 1997, 134, n 5-6, p233-236
- ▶ FRANCOIS Y, GRANDCLEMENT E, SAYAG-BEAUJARD AC, SADEGHI-LOOYEH B, BIENVENU J, PEYRAT PP, GARBIT FI, VIGNAL J, GILLY FN. Carcinome péritonéale. Chimiohyperthermie intrapéritonéale avec mitomycineC dans les cancers de l'estomac avec carcinome péritonéale. *J. CHIR.* 1997; 134, No 5-6, p 237-242
- ▶ GLEHEN O, BEAUJARD AC, ARVIEUX C, HUBER O, GILLY FN. Les carcinomes péritonéaux. Traitement chirurgical, péritonectomies et chimiohyperthermie intrapéritonéale. *GCB* 2002; 26:210-215
- ▶ SLIM K, GLEHEN O, GILLY FN. Chimiohyperthermie pour carcinomes péritonéaux primitives et d'origine digestive. *Annales de chir.* 128 2003 p 580-589
- ▶ ELIAS D, LIBERALE G, MANGANAS D, LASSE P, POCARD M. Traitement chirurgical des carcinomes péritonéaux: 2-la chimiohyperthermie. *Annales de chir.* 129 2004 p 530-533
- ▶ GLEHEN O, KWIATKOWSKI F, SUGARBAKER PH, ELIAS D, LEVINE EA, DE SIMONE M, BARONE R, YONEMURA Y, CAVALIERE F, QUENET F, GUTMAN M, TENTES AAK, LORIMIER G, BERNARD JL, BEREDER JM, PORCHERON J, GOMEZ-PORTILLA A, SHEN P, DERACO M, RAT P. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *Journal of clinical oncology* 2004 v 22 No 16
- ▶ ELIAS D, LAURENT S, ANTOUN S, DUVILLARD P, DUCREUX M, POCARD M, LASSER P. Pseudomyxomes péritonéaux traités par exérèse complète et chimiothérapie intrapéritonéale immédiate. *GCB* 2003
- ▶ ELIAS D, LASSE P, REYNARD B, DUCREUX M, POCARD M. Traitement des carcinomes péritonéaux par résection suivi de chimiothérapie intrapéritonéale, aspects pratiques. *J. CHIR.* 2003, 140, No 5
- ▶ STEPHENS AD, ALDERMAN R, CHANG D, EDWARDS GD, ESQUIVEL J, SEBBAG G, STEVES MA, SUGARBAKER PH. Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique. *Annals of surgical oncology* 1999, 6(8):790-796
- ▶ SADEGHI B, ARVIEUX C, GLEHEN O, BEAUJARD AC, RIVOIRE M, BAULIEUX J, ET AL. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000;88:358-63
- ▶ ZOETMULDER F, VERWAAL V, RUTH S. Hyperthermic intra peritoneal chemotherapy with mitomycinC significantly improves survival in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origine. *ASCO* 2002 Abstract No586
- ▶ HUANG Y, HAGIWARA A, WANG W, SU G, QI X, MA D, ET AL. Local injection of M-CH combined with i.p. hyperthermic hypo-osmolar infusion is an effective therapy in advanced gastric cancer. *Anticancer drugs* 2002;13:431-5