

**Guide sur le traitement de la carcinomatose péritonéale
par cytoréduction chirurgicale et chimiothérapie
hyperthermique intrapéritonéale peropératoire**

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie
(CÉPO)

Février 2006

Direction de la lutte contre

le cancer



Ce guide constitue un outil d'aide à la décision clinique fondé sur les données probantes. Il a été élaboré par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie en partenariat avec des cliniciens experts. Son contenu n'engage que ses auteurs.

Guide sur le traitement de la carcinomatose péritonéale par cytoréduction chirurgicale et chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale peropératoire

RÉSUMÉ

La carcinomatose péritonéale (CP) est présente au diagnostic chez environ 5 % à 15 % des patients atteints d'un cancer du côlon ou du rectum et 10 % à 35 % des patients présentant une récurrence ont une maladie péritonéale isolée. La survie médiane des patients atteints d'une CP non traitée d'origine colorectale est de cinq à neuf mois. Le traitement standard de la CP, qui consiste en une chimiothérapie systémique palliative, peut prolonger la survie médiane jusqu'à environ 21,5 mois. Néanmoins, il demeure rare de voir des survivants à cinq ans parmi les témoins historiques.

Partant de la prémisse que la CP est le fruit d'une implantation régionale plutôt que d'un envahissement d'emblée systémique, la thérapie intrapéritonéale a été conçue. Cette thérapie consiste premièrement en une cytoréduction complète, sinon maximale, des implants tumoraux qui recouvrent la cavité péritonéale, puis en un traitement de chimiothérapie intrapéritonéale péri-opératoire. Initialement, la chimiothérapie intrapéritonéale était administrée en perfusant le médicament durant la période postopératoire. Cette technique a été nommée chimiothérapie intrapéritonéale postopératoire immédiate (CIPPI). Parallèlement à ce nouveau concept thérapeutique, la potentialisation de l'efficacité et de la pénétration des agents cytotoxiques par l'adjonction de chaleur a été démontrée. Des études subséquentes ont démontré qu'une technique de chimiothérapie intrapéritonéale dite « ouverte », c'est-à-dire effectuée par brassage manuel de la chimiothérapie, à ventre ouvert pendant l'intervention chirurgicale, permettait une meilleure répartition du médicament dans la cavité abdominale qu'une technique dite « fermée » comme la CIPPI. C'est donc à la suite de ces diverses observations que la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale peropératoire (CHIP) a été développée.

Une revue de la littérature scientifique a été effectuée en utilisant les mots clés *Colonic Neoplasms* (MeSH), *Rectal Neoplasms* (MeSH), *Colorectal Neoplasms* (MeSH), *Appendiceal Neoplasms* (MeSH), *Stomach Neoplasms* (MeSH), *Gastrointestinal Neoplasms* (MeSH), *Pseudomyxoma Peritonei* (MeSH), *peritoneal carcinomatosis*, *peritoneal mesothelioma*, *peritonectomy*, *debulking*, *cytoreduction*, *intraperitoneal chemotherapy*, *hyperthermic* et *chemohyperthermia* dans l'outil de recherche *PubMed*. Seule la CP secondaire aux cancers colorectaux, de l'appendice, de l'estomac, au mésothéliome du péritoine ainsi qu'aux pseudomyxome du péritoine a été retenue comme indication. La période couverte s'est étendue de janvier 1990 jusqu'à janvier 2006, inclusivement. La recherche de la documentation scientifique s'est limitée aux essais cliniques prospectifs minimalement de phase II et aux organismes effectuant des recommandations pour la pratique clinique selon les données probantes ou selon un regroupement d'experts.

Vingt-six études ont été recensées. Parmi celles-ci, une seule est de phase III. Bien que certaines de ces études ont démontré un bénéfice de cette intervention quant à la survie des patients, la CHIP demeure une procédure complexe pour laquelle il n'existe aucune certitude quant à son utilisation optimale. Compte tenu de la morbidité et de la mortalité rattachées à ce traitement, cette procédure requiert une grande expertise.

Considérant les données probantes disponibles à ce jour, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CÉPO) recommande :

- 1) que l'approche thérapeutique particulière qu'est la cytoréduction complète suivie de la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale peropératoire (CHIP) soit utilisée en **contexte de recherche clinique seulement**, préférablement en présence d'une carcinomatose péritonéale

isolée secondaire à un cancer colorectal, un cancer de l'appendice, un pseudomyxome du péritoine ou un mésothéliome du péritoine ;

- 2) que les études ne soient menées que dans des **centres spécialisés** ayant l'expertise et les ressources techniques pour le faire.

1. QUESTION

Déterminer la valeur clinique de la cytoréduction chirurgicale suivie d'une chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale peropératoire pour le traitement de la carcinomatose péritonéale secondaire aux cancers colorectaux, de l'appendice, de l'estomac ainsi qu'au pseudomyxome et au mésothéliome du péritoine.

2. INTRODUCTION

La carcinomatose péritonéale (CP) est présente au diagnostic chez environ 5 % à 15 % des patients atteints d'un cancer du côlon ou du rectum. Par contre, 10 % à 35 % des patients présentant une récurrence ont une maladie péritonéale isolée (1-5). Ces chiffres se rapprochent du nombre de patients qui développent des métastases hépatiques et pour lesquels une option chirurgicale est considérée.

Les survies moyenne et médiane des patients atteints d'une CP non traitée d'origine colorectale sont respectivement de six à sept mois et de cinq à neuf mois (6, 7). Le traitement standard de la CP consiste en une chimiothérapie systémique palliative. La combinaison de 5-fluorouracile (5-FU) et de leucovorin a longtemps été le traitement le plus utilisé. L'ajout d'irinotécan ou d'oxaliplatine à cette combinaison s'avère toutefois être plus efficace en termes de taux de réponse et de survie lorsque l'on considère les cancers colorectaux de stade IV dans leur ensemble. Les patients atteints de cancer colorectal métastatique peuvent maintenant espérer une survie médiane d'environ 16 à 21,5 mois lorsqu'ils sont traités avec ces combinaisons thérapeutiques (8-11). Néanmoins, malgré tous ces progrès, il demeure rare de voir des survivants à cinq ans parmi les témoins historiques.

Le pseudomyxome du péritoine (PP) est quant à lui une maladie rare, qui se caractérise par d'importantes quantités d'ascite mucineuse intra-abdominale avec implants péritonéaux et épiploïques (12). L'incidence du PP est évaluée à un cas par million par année ou à deux cas par 10 000 laparotomies (13). Contrairement à ce que l'on croyait initialement, cette affection touche autant les hommes que les femmes (14). Il existe trois types histologiques de PP. La forme la plus fréquente et la plus bénigne correspond au DPAM (*disseminated peritoneal adenomucinosis*). La forme la plus maligne correspond au PMCA (*peritoneal mucinous carcinomatosis*). Il existe également une forme intermédiaire, laquelle regroupe des caractéristiques histologiques communes aux deux formes précédemment mentionnées. Il est reconnu que les patients atteints de la forme intermédiaire ou du PMCA ont un moins bon pronostic que ceux présentant la forme la plus bénigne (15-18). Le traitement du PP est avant tout chirurgical, la chirurgie consistant à l'ablation de la tumeur primaire et des implants péritonéaux ainsi qu'à l'évacuation de l'ascite gélatineuse. La chirurgie est également le traitement de choix dans les cas de récurrences. Toutefois, en raison de la rareté de la maladie et du nombre restreint de cas répertoriés dans les études cliniques, des protocoles standards pour le traitement du PP sont difficiles à établir. Actuellement, l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante n'est pas clairement démontrée.

Partant de la prémisse que la CP est le fruit d'une implantation régionale plutôt que d'un envahissement d'emblée systémique, Paul H. Sugarbaker a conçu la thérapie intrapéritonéale (19, 20). Cette thérapie consiste premièrement en une cytoréduction complète, sinon maximale, des implants tumoraux qui recouvrent la cavité péritonéale, puis en un traitement de chimiothérapie intrapéritonéale péri-opératoire. Les observations suivantes ont été à la base du développement de cette approche :

-  les cellules tumorales colonisent précocement et massivement les surfaces cruentées en période péri-opératoire ;

- suivant la chirurgie, la cavité abdominale se scelle rapidement avec l'apparition d'adhérences fibrineuses, empêchant ainsi une distribution optimale de la chimiothérapie intrapéritonéale administrée en période postopératoire. Les logettes ainsi formées agissent par conséquent comme des sanctuaires pour les cellules malignes ;
- la chimiothérapie intrapéritonéale pénètre les tissus sur une distance de moins de 3 mm, d'où l'intérêt de combiner la cytoréduction chirurgicale complète à la chimiothérapie intrapéritonéale ;
- la chimiothérapie intrapéritonéale permet l'obtention d'un gradient de dose péritoine / sang de l'ordre de 20 / 1 à 1400 / 1 selon le type de chimiothérapie utilisée (21).

Initialement, la chimiothérapie intrapéritonéale était administrée en perfusant le médicament durant la période postopératoire. Un cathéter péritonéal était laissé en place et de la mitomycine C (MMC) et du 5-FU étaient perfusés quotidiennement dès le lendemain de la chirurgie et ce, durant cinq jours. Cette technique a été nommée chimiothérapie intrapéritonéale postopératoire immédiate (CIPPI). Parallèlement à ce nouveau concept thérapeutique, la potentialisation de l'efficacité et de la pénétration des agents cytotoxiques par l'adjonction de chaleur a été démontrée (22). L'ajout de l'hyperthermie permet aux agents de chimiothérapie de pénétrer les tissus sur plus de 3 mm (23). Des études subséquentes ont démontré qu'une technique de chimiothérapie intrapéritonéale dite « ouverte », c'est-à-dire effectuée par brassage manuel de la chimiothérapie, à ventre ouvert pendant l'intervention chirurgicale, permettait une meilleure répartition du médicament dans la cavité abdominale qu'une technique dite « fermée » comme la CIPPI (24). C'est donc à la suite de ces diverses observations que la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale peropératoire (CHIP) a été développée. Cette technique a maintenant remplacé la CIPPI dans la majorité des centres intéressés par cette modalité. Par conséquent, la procédure qu'est la cytoréduction chirurgicale maximale suivie de la CHIP sera seule l'objet de ce guide de pratique.

3. MÉTHODE

Une revue de la littérature scientifique a été effectuée en utilisant les mots clés *Colonic Neoplasms* (MeSH), *Rectal Neoplasms* (MeSH), *Colorectal Neoplasms* (MeSH), *Appendiceal Neoplasms* (MeSH), *Stomach Neoplasms* (MeSH), *Gastrointestinal Neoplasms* (MeSH), *Pseudomyxoma Peritonei* (MeSH), *peritoneal carcinomatosis*, *peritoneal mesothelioma*, *peritonectomy*, *debulking*, *cytoreduction*, *intraperitoneal chemotherapy*, *hyperthermic* et *chemohyperthermia* dans l'outil de recherche *PubMed*. Seule la CP secondaire aux cancers colorectaux, de l'appendice, de l'estomac, au mésothéliome du péritoine ainsi qu'aux PP a été retenue comme indication. Les articles où plusieurs types histologiques de tumeurs primaires étaient regroupés n'ont été retenus que pour l'évaluation de la morbidité rattachée à la procédure.

La période couverte par cette revue de la littérature s'est étendue de janvier 1990 jusqu'à janvier 2006 inclusivement. La recherche de la documentation scientifique s'est limitée aux essais cliniques prospectifs minimalement de phase II, dont les résultats ont été rapportés soit en français soit en anglais. Les études portant sur dix patients ou moins, les abrégés de communication et les études à caractère économique n'ont pas été retenus. La bibliographie des articles sélectionnés a permis de compléter la revue de la documentation scientifique.

Les publications des organismes effectuant des recommandations pour la pratique clinique selon les données probantes ou selon un regroupement d'experts ont également été prises en compte. Les sites Internet des organismes internationaux et agences de cancer suivants ont été consultés : l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO), le *National Comprehensive Cancer Network*, la *National Guideline Clearinghouse*, le *National Institute for Clinical Excellence*, la *British Columbia Cancer Agency*, le *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* et *Cancer Care Ontario*.

Les niveaux de données probantes et grades de recommandations utilisés par l'ASCO et l'*European Society for Medical Oncology* ont servi de référence pour l'évaluation de la validité des études et la gradation des recommandations émises dans ce guide (Annexe I).

4. RÉSULTATS

4.1. Résultats de la recherche documentaire

Vingt-six études ont été recensées. Parmi celles-ci, une seule est de phase III (25). Une série de quatre études portant sur le traitement du cancer colorectal a quant à elle recruté des patients à partir d'études prospectives de phases I, II et III (26-29). Toutes les autres études sont des études de phase II (17, 30-49).

Lorsque les études sont regroupées selon l'origine de la tumeur primaire, neuf portent sur le traitement de la CP secondaire à un cancer colorectal (25-33), une sur la CP secondaire à un cancer de l'appendice (36), cinq sur la CP secondaire à un cancer de l'estomac (37-40, 47), trois sur la CP secondaire au PP (17, 34, 35) et deux sur la CP secondaire à un mésothéliome du péritoine (48, 49). Par ailleurs, six études portant sur le traitement de la CP secondaire à des tumeurs primaires variées ont été recensées dans le seul but d'évaluer la morbidité rattachée à l'utilisation combinée de la cytoréduction et de la CHIP (41-46).

Deux guides de procédés d'intervention ont été publiés en 2004 et 2005 par le *National Institute of Clinical Excellence*. Ces guides portent respectivement sur la CP (50, 51) et le PP (52, 53). Celui portant sur le PP s'est notamment appuyé sur les conclusions d'une revue systématique effectuée par le *NHS Health Technology Assessment Programme* (54, 55). Cette revue n'a toutefois retenu que cinq études rétrospectives.

4.2. Résultats de la revue de données probantes

4.2.1. Tumeur primaire d'origine colorectale (Annexe II)

4.2.1.1. Étude de phase III

L'équipe de Zoetmulder a publié en 2003 la seule étude randomisée de phase III comparant un traitement par cytoréduction chirurgicale et CHIP à un traitement systémique administré par voie intraveineuse pour le traitement de la CP secondaire à un cancer colorectal (données probantes de niveau II) (25). Pour être admissibles à l'étude, les patients devaient avoir une maladie métastatique péritonéale d'origine colorectale ou une cytologie positive à la ponction d'ascite. Le diagnostic de CP pouvait être fait soit à la présentation initiale soit à la récurrence du cancer colorectal. Les patients ayant des métastases hépatiques ou pulmonaires ont été exclus. Initialement, l'étude prévoyait l'exclusion des patients ayant reçu du 5-FU dans les 12 mois précédant la randomisation. Un amendement au protocole a toutefois été fait dans la première année de l'étude afin d'inclure ces patients.

Cent cinq patients ont été inclus dans cette étude. Les patients du groupe témoin (n = 51) ont subi une chirurgie seulement en cas d'obstruction intestinale. Ces patients ont commencé un traitement intraveineux de chimiothérapie après la randomisation ou après la chirurgie. La chimiothérapie a été administrée hebdomadairement pendant 26 semaines (5-FU à 400 mg/m² et leucovorin à 80 mg/m²). Toutefois, les patients qui avaient reçu du 5-FU dans les 12 mois précédant l'étude ont reçu de l'irinotécan (350 mg/m²), administré aux trois semaines pendant six mois. Les 54 patients constituant le groupe intervention ont quant à eux subi une cytoréduction chirurgicale de même qu'une résection de l'épiploon. Lorsque nécessaire, une résection de certains viscères a également été pratiquée. La cytoréduction a été classée R-1 lorsqu'aucune tumeur résiduelle n'était présente, R-2a lorsque le diamètre tumoral était inférieur à 2,5 mm et R-2b lorsqu'il était d'au moins 2,5 mm. Après la cytoréduction, la technique du Colisée a été utilisée

afin de procéder à la CHIP. La température du perfusat a été maintenue à 40°C et la perfusion intrapéritonéale de MMC s'est effectuée durant 90 minutes. Une dose de départ de 17,5 mg/m² de MMC a été administrée, à laquelle 8,8 mg/m² ont été ajoutés à toutes les 30 minutes. La dose totale de MMC ne devait cependant pas dépasser 70 mg. Les patients du groupe intervention ont également reçu une thérapie systémique adjuvante semblable à celle administrée aux patients du groupe témoin.

L'âge médian des 105 patients était de 54 ans (28 à 70 ans). Le siège tumoral primaire était soit l'appendice (17,1 %), le rectum (11,4 %) ou le côlon (71,4 %). La CP était présente chez 55,2 % des patients dès la présentation du cancer primaire. La quasi-totalité des patients (97,1 %) avaient un cancer de grade 3 ou 4 et 32,7 % présentaient un cancer peu différencié. Pour tous les patients présentant un cancer de grade 1 ou 2, la CP a été mise en évidence à la récurrence et non à la première présentation du cancer. Parmi les patients du groupe intervention, 18 ont eu une cytoréduction classée R-1, 21 une R-2a et 10 une R-2b.

L'objectif premier de cette étude était d'évaluer la survie, définie comme étant le temps entre la randomisation et le décès (toutes causes confondues). Le suivi médian des 105 patients a été de 21,6 mois. Au moment du suivi médian, la survie était de 39,2 % pour le groupe témoin et de 55,6 % pour le groupe intervention. Il a été démontré que la combinaison de la cytoréduction avec la CHIP diminue significativement le risque de décès comparativement à l'utilisation d'un traitement systémique (*hazard ratio* de 0,55 [0,32-0,95], $p = 0,032$). Les patients du groupe intervention ont obtenu une survie médiane plus élevée que les patients du groupe témoin (22,4 mois *versus* 12,6 mois, $p = 0,032$). Parmi les patients du groupe intervention, ceux ayant de zéro à cinq régions abdominales affectées par la CP ont obtenu une meilleure survie que ceux qui avaient six ou sept régions affectées (plus de 29 mois *versus* 5,4 mois, $p < 0,0001$). De plus, une cytoréduction complète (R-1) est associée à un taux de décès plus bas qu'une cytoréduction incomplète (5,6 % *versus* 66,7 % pour R-2a ou *versus* 70 % pour R-2b, $p < 0,0001$).

Des données de morbidité relatives à l'intervention ont été rapportées. Le pourcentage de mortalité opératoire a été de 3,8 % : 1,9 % pour complications postopératoires et 1,9 % pour sepsis abdominal. Les principales toxicités et complications graves (grades 3 et 4) reliées à l'intervention ont été les suivantes : leucopénie (17 %), fistule gastro-intestinale (15 %), hémorragie (14 %), défaillance cardiaque (12 %), désordres psychologiques (10 %), fièvre (6 %), anurie (6 %) et infection du cathéter (6 %). Seule une toxicité de la moelle osseuse serait réellement attribuable à la MMC (14 % de grade 3 et 5 % de grade 4).

4.2.1.2. Études de phase II

L'équipe de Zoetmulder avait précédemment publié une série d'études prospectives portant sur le traitement par cytoréduction chirurgicale et CHIP de la CP secondaire à un cancer colorectal (données probantes de niveau III) (26-29). Tous les patients de ces études ont été soumis exactement au même protocole que celui décrit dans l'étude de phase III publiée par cette même équipe (voir la première étude décrite dans cette section) (25). Ce sont entre 102 et 117 patients qui ont été inclus dans ces quatre études. Les patients provenaient soit d'études prospectives de phases I et II ($n = 35-36$), d'une étude de phase III ($n = 48-49$) ou ont été recrutés après que l'étude de phase III ait été complétée ($n = 18-33$).

L'âge médian de tous les patients recrutés était de 53 ans. Pour chacune des études, entre 78 et 95 des patients avaient une tumeur primaire située au niveau du côlon, 15 au niveau de l'appendice et cinq au niveau du rectum. La CP était présente chez 48,7 % à 58,8 % des patients au diagnostic du cancer primaire. Une seule étude mentionnait le grade tumoral (26). Dans cette étude, 96,6 % des patients présentaient une tumeur de grade 3 ou 4. Entre 26,5 % et 27,4 % des patients avaient un cancer peu

différencié. Parmi tous les patients, entre 49 % et 50,9 % ont eu une cytoréduction classée R-1, entre 34,9 % et 37,6 % une R-2a et entre 12 % et 14,7 % une R-2b.

Le suivi médian a varié de 41,6 à 47,5 mois. La survie médiane s'est quant à elle échelonnée sur une période variant entre 19,9 mois et 21,8 mois. Parmi un groupe de 117 patients, ceux ayant de zéro à cinq régions abdominales affectées par la CP ont obtenu une survie médiane de 25,5 mois comparativement à 11,2 mois pour les patients qui avaient six ou sept régions affectées (26). Parmi les patients ayant subi une cytoréduction complète (R-1), ceux qui présentaient une atteinte de l'intestin grêle avant la chirurgie ont vu leur survie diminuée. La classification de la cytoréduction a également influencé significativement la survie médiane (42,9 mois si R-1, 17,4 mois si R-2a et 5,0 mois si R-2b ; $p < 0,0001$). De même, lors de récurrences, les patients ayant eu une cytoréduction initiale complète ont eu une survie médiane post-récidive plus élevée que les patients ayant eu une cytoréduction incomplète (11,1 mois si R-1, 5,9 mois si R-2a et 3,7 mois si R-2b). Il a été démontré qu'un court intervalle entre le traitement initial et la récurrence corrèle avec une diminution de la survie après la récurrence (*hazard ratio* de 0,94 [0,91-0,98]) (27).

Le grade histologique de la tumeur de même que l'âge des patients ont été rapportés comme étant des facteurs pronostiques (27). De plus, une analyse univariée a démontré que la différenciation cellulaire, le type histologique, le nombre de régions péritonéales atteintes, le score *simplified peritoneal cancer* (SPC) et la présence de tumeurs résiduelles sont tous des facteurs qui contribuent à un mauvais pronostic de la maladie (28). Une analyse multivariée a par la suite déterminé que le nombre de régions péritonéales atteintes est un puissant facteur pronostique.

Six pour cent de décès reliés à l'intervention, dont 2,6 % dans le cas de cytoréduction de type R-2b, ont été rapportés dans une étude portant sur 117 patients (26). Une seconde étude a rapporté quant à elle huit décès (7,8 %) parmi un groupe de 102 patients (29). Parmi ce nombre, trois décès sont survenus dans les 30 jours suivant l'intervention (un par hémorragie postopératoire et deux par sepsis abdominal). Les cinq autres décès sont survenus plus d'un mois suivant l'intervention (un par embolie pulmonaire et quatre par sepsis abdominal). Les principales toxicités et complications graves (grades 3 et 4) reliées à l'intervention touchaient principalement le tractus gastro-intestinal (21,6 %), la moelle osseuse (18,6 %), les poumons (9,8 %), le cœur (6,9 %) et les reins (4,9 %) (29). De plus, 14,7 % d'infections de grades 3 ou 4 ont été rapportées. Par ailleurs, certains facteurs ont été reliés au risque de complications postopératoires. Parmi ceux-ci se retrouvent la présence de CP lors de la récurrence ($p = 0,009$), l'atteinte de six ou sept régions péritonéales ($p = 0,044$), un score SPC d'au moins 13 ($p = 0,012$), la présence de tumeurs résiduelles ($p = 0,035$), la quantité de pertes sanguines ($p = 0,028$) et le nombre d'anastomoses effectuées ($p = 0,018$) (29). À cet égard, 83 % des patients ayant une atteinte majeure à l'intestin grêle sont à risque de développer des complications postopératoires. Par ailleurs, bien que le temps de chirurgie ne soit pas un facteur de risque de complications ($p = 0,067$), une augmentation importante du nombre de complications a été observée après dix heures de chirurgie. Aucune mention de toxicité directement reliée à la CHIP n'a été faite dans toutes ces études.

Les résultats préliminaires d'une étude de phase II ont été publiés en 2004 par Elias *et al.* (données probantes de niveau III) (30, 31). Cette étude portait sur le traitement de la CP par CHIP à base d'oxaliplatine. Les principaux critères d'admissibilité à l'étude étaient une maladie péritonéale d'origine colorectale, l'absence d'extension extra-abdominale et l'absence d'obstruction intestinale ou d'ascite importante. Les patients devaient être âgés de moins de 65 ans. Trente patients ont été recrutés, mais seulement 24 ont été évalués. Puisque qu'une cytoréduction complète était une obligation du protocole, six patients ont été exclus car ils n'ont pas satisfait à ce critère. La CHIP a été effectuée par technique ouverte.

La température du perfusat a été maintenue entre 42°C et 44°C et la perfusion intrapéritonéale d'oxaliplatine s'est effectuée durant 30 à 35 minutes. L'oxaliplatine a été administrée à raison de 460 mg/m² dans une solution iso-osmotique de dextrose 5 % perfusée à deux litres par mètre carré. Les patients ont reçu un traitement adjuvant de chimiothérapie systémique une heure avant le début de la CHIP (5-FU à 400 mg/m² et leucovorin à 20 mg/m²). Ce traitement adjuvant a également été administré après la CHIP pendant trois à six mois aux patients qui avaient présenté une réponse objective (> 50 %) à la chimiothérapie préopératoire.

L'âge moyen des patients recrutés était de 50 ans. Suivant la cytoréduction, le diamètre moyen de la tumeur résiduelle était de 0 mm chez 15 patients, de 1 mm chez huit patients et de 2 mm chez un patient. L'index péritonéal moyen¹ était de 16,9 (médiane de 13,9 [4 à 35]). En moyenne, neuf régions péritonéales étaient impliquées (médiane de 10 [2 à 13]).

Chaque patient a été suivi au moins pendant 18 mois, le suivi moyen étant de 27,4 mois (18,3 à 49,6 mois). Quatre patients ont subi une résection hépatique, mais jamais plus du tiers du foie n'a été enlevé. Le temps moyen séparant la résection de la tumeur primaire de la CHIP a été de 11,2 mois. La survie globale a été de 83 % à un an, 74 % à deux ans et 65 % à trois ans. La survie sans maladie a quant à elle été de 61 % à un an et de 50 % à deux et trois ans. Un décès par suicide a été rapporté huit mois après l'intervention. Sept patients ont présenté une récurrence extra-péritonéale (trois au niveau hépatique, trois au niveau pulmonaire et un au niveau des ganglions hilaires). L'incidence de récurrences péritonéales a été de 11 % à un an et de 32 % à deux et trois ans. Il a été démontré qu'un index péritonéal supérieur à 24 est un facteur pronostique positif pour la récurrence (p = 0,005). Le pourcentage de mortalité opératoire a été de 8,3 %. Ces deux décès ont été dus à une hémorragie cérébrale. Au total, 41,6 % des patients ont été touchés par des complications postopératoires de grade 2 ou 3 (complications abdominales chez 25 % des patients et extra-abdominales chez 37,5 % d'entre eux). Finalement, aucune toxicité directement liée à l'utilisation d'oxaliplatine n'a été rapportée.

Glehen *et al.* ont publié en 2004 les résultats d'une étude de phase II (données probantes de niveau III) (32). Cinquante-trois patients ont été recrutés pour cette étude. Les principaux critères d'admissibilité à l'étude étaient la présence d'un adénocarcinome colorectal primaire et l'absence de métastase extra-abdominale ou hépatique. Les patients devaient être âgés de moins de 70 ans. Le diagnostic de CP pouvait être fait soit à la présentation initiale soit à la récurrence du cancer colorectal. Tous les patients ont subi une cytoréduction chirurgicale. La cytoréduction était jugée complète et classée CCR-0 lorsqu'aucune tumeur résiduelle n'était présente, alors qu'elle était jugée incomplète et classée soit CCR-1 lorsque le diamètre tumoral était d'au plus 5 mm ou CCR-2 s'il était supérieur à 5 mm. La CHIP a été effectuée par technique fermée. La température d'entrée du perfusat a été de 46°C à 48°C et la perfusion intrapéritonéale de MMC s'est déroulée sur une période de 90 minutes. La concentration de MMC administrée a été de 10 mg/l, diluée dans un perfusat administré à un débit de 500 ml/minute. La quantité totale de MMC a été de 40 à 60 mg. Certains patients (n = 36) ont reçu une chimiothérapie systémique postopératoire à base de 5-FU, d'oxaliplatine ou d'irinotécan.

L'âge moyen des 53 patients était de 48,6 ± 13,2 ans (20 à 70 ans). Le siège tumoral primaire était le côlon (90,6 %) ou le rectum (9,4 %). La CP était présente chez 71,7 % des patients dès la présentation du cancer primaire. Une grande majorité des patients (92,5 %) avaient un cancer de grade 3 ou 4 et 64,2 %

¹ Consulter l'annexe VIII pour une description de l'index péritonéal selon Sugarbaker.

présentaient un cancer peu différencié. Vingt-trois patients ont eu une cytoréduction complète (CCR-0) et 30 une cytoréduction jugée incomplète (11 une CCR-1 et 19 une CCR-2).

Le suivi médian a été de 59,5 mois et la survie médiane totale de 12,8 mois. Aucun patient n'a été perdu au suivi. La survie globale a quant à elle été de 55 % à un an, de 32 % à deux ans et de 11 % à cinq ans. Les patients ayant eu une cytoréduction classée soit CCR-0 ou CCR-1 ont obtenu une meilleure survie que les patients dont la cytoréduction a été classée CCR-2 ($p < 0,001$). De même, les patients ayant une CP de stade 1 ou 2 ont eu une survie significativement plus élevée comparativement aux patients ayant une CP de stade 3 ou 4 ($p < 0,001$). Des analyses univariées ont démontré que la différenciation cellulaire, le stade de la CP et le degré de complétion de la cytoréduction sont des facteurs pronostiques de survie. Par ailleurs, seul le degré de complétion de la cytoréduction a été mis en évidence comme facteur pronostique de la survie par une analyse multivariée.

Le pourcentage de mortalité opératoire a été de 3,8 %. Ces deux décès ont été attribués à un sepsis. Des complications postopératoires majeures ont été observées chez 22,6 % des patients. Aucun effet indésirable relié à l'intervention n'a été décrit.

Une dernière étude de phase II, publiée en 1996 par Schneebaum *et al.*, a été recensée (données probantes de niveau III) (33). Quinze patients ont été recrutés pour cette étude. Les seuls critères d'inclusion à l'étude étaient la présence d'une carcinomatose péritonéale secondaire à un cancer colorectal récidivant en l'absence de métastases extra-abdominales. Les patients chez lesquels une résection des métastases hépatiques avait été pratiquée ont été inclus au départ puis exclus de l'étude par la suite. Chez tous les patients, on avait noté une progression de leur maladie à la suite d'un traitement antérieur de chimiothérapie. Lors de leur entrée dans l'étude, tous avaient un statut de performance situé entre 0 et 2 sur l'échelle de Zubrod.

Une cytoréduction a été pratiquée. La tumeur résiduelle ne devait pas dépasser 1 cm. La CHIP a été effectuée par technique fermée. La température du perfusé a été maintenue entre 41°C et 42°C et la perfusion intrapéritonéale de MMC s'est déroulée sur une période de 60 minutes. La concentration de MMC administrée a été de 10 mg/l, diluée dans trois litres de solution « Plasmolyte^{MC} ». Après 30 minutes, un litre de perfusé a été remplacé par un litre de nouvelle solution contenant 30 mg de MMC. Les 15 patients avaient une cytologie positive avant la perfusion de MMC. Après la CHIP, tous avaient une cytologie négative pour la présence de cellules cancéreuses intra-abdominales.

Les patients ont été suivis pendant 15 mois. La récurrence a été définie comme étant une augmentation de la concentration de l'antigène carcino-embryonnaire (*carcinoembryonic antigen*, CEA). Treize patients (87 %) ont eu une récurrence, dont 12 à l'intérieur de huit mois. Une dépression respiratoire ainsi qu'une atteinte sévère de la moelle osseuse ont été observées chez un patient. Aucune mention portant soit sur la survie soit sur les effets indésirables n'a été faite.

4.2.2. Tumeur primaire originaire de l'appendice (Annexe III)

Une seule étude, publiée par Piso *et al.* en 2001, a été recensée (données probantes de niveau IV) (36). Dix-sept patients ont été évalués dans cette étude de phase II. Afin d'être admis dans l'étude, les patients devaient avoir une CP secondaire à un carcinome de l'appendice et ne devaient avoir aucune métastase systémique. Les patients ont subi une cytoréduction maximale suivie d'une CHIP administrée par la technique du Colisée. Le perfusé a été maintenu entre 41°C et 42°C pendant 90 minutes. Le cisplatine a été administré à raison de 150 mg/m², perfusé dans un litre et demie à trois litres de perfusé.

L'âge médian des patients était de 58 ans (30 à 65 ans). Un seul patient avait préalablement été traité par chimiothérapie. Quatorze patients avaient un statut de performance de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 0 ou 1. Lors de l'intervention, des implants péritonéaux ont été retrouvés et excisés dans une médiane de quatre régions péritonéales afin d'obtenir une résection tumorale macroscopiquement complète. Douze patients ont obtenu une cytoréduction jugée complète, alors que les cinq autres patients présentaient un résidu tumoral d'au plus 3 mm de diamètre. Le temps opératoire médian a été de neuf heures.

La survie globale moyenne a été de 39 ± 4 mois et le taux de survie à quatre ans, de 75 %. Une amélioration significative de la survie a été observée pour les patients ayant eu une cytoréduction complète comparativement aux patients n'ayant pas eu de cytoréduction complète (92 % *versus* 40 %, $p = 0,02$). Le pourcentage de mortalité opératoire a été de 11,8 %. Les deux décès répertoriés ont été causés par une péritonite secondaire à une perforation intestinale et par la combinaison d'une pneumonie, d'une septicémie et de toxicités de la moelle osseuse. La morbidité totale a été de 64,7 %. Des complications chirurgicales (fistules, saignements, perforation intestinale ou occlusion intestinale), pulmonaires et neurologiques ont été rapportées. Une médiane de six unités de sang a été transfusée par patient. Des toxicités hématologiques (35,3 %) et rénales (41,1 %) ont été attribuées au traitement de chimiothérapie intrapéritonéale.

4.2.3. Tumeur primaire d'origine gastrique (Annexe IV)

Une première étude de phase II, publiée par Glehen *et al.* en 2004, a porté sur le traitement de 49 patients atteints d'une CP secondaire à une tumeur d'origine gastrique (données probantes de niveau III) (37). Les patients devaient être atteints d'un adénocarcinome gastrique avec maladie péritonéale consécutive à la tumeur primaire. Les patients atteints d'un adénocarcinome de l'œsophage ont été exclus de l'étude, de même que ceux présentant des métastases extra-abdominales ou hépatiques. Les patients ont subi une cytoréduction. Cette cytoréduction a été jugée considérable lorsqu'une résection dans plus de deux régions péritonéales ont été effectuées. La CHIP a été effectuée par technique fermée. La température d'entrée du perfusât a été maintenue entre 46°C et 48°C et la perfusion intrapéritonéale de MMC (10 mg/ml) s'est déroulée sur une période de 90 minutes. La MMC a été diluée dans quatre à six litres de perfusât, atteignant ainsi une dose totale variant entre 40 et 60 mg. Le perfusât a été administré à raison de 500 ml par minute. Un traitement adjuvant de chimiothérapie ou de radiothérapie a été permis selon la condition générale du patient. Environ 40 % des patients ont eu une chimiothérapie systémique adjuvante à base de 5-FU, de cisplatine ou d'oxaliplatine, alors que 18,4 % d'entre eux ont eu un traitement de radiothérapie (44 à 46 Gy). Vingt-huit patients ont eu la cytoréduction et la CHIP au moment de la résection de la tumeur primaire alors que les autres patients ont subi l'intervention après la résection de la tumeur primaire.

Les patients étaient âgés en moyenne de 53,7 ans (27 à 70 ans). Quarante patients avaient une tumeur de grade 3 ou 4 et la résection de la tumeur primaire n'a pas été complétée pour dix patients. La majorité des patients ($n = 35$) avaient un cancer peu différencié. Dix-huit patients avaient une CP de stade² 1 ou 2. Une cytoréduction jugée incomplète a été observée chez 24 patients.

Le suivi médian a été de 99,6 mois (1 à 160 mois). Un seul patient a été perdu au suivi. La survie médiane totale a été de 10,3 mois alors que la survie globale a été de 48,1 % à un an, 19,9 % à deux ans et 16 % à cinq ans. Des différences significatives ont été observées au niveau des survies médianes lorsque les patients ont été regroupés selon l'état de leur cytoréduction ou le stade de leur CP. La survie médiane des

² Consulter l'annexe VIII pour une description du stade de la CP selon la classification de Gilly.

patients ayant eu une cytoréduction jugée complète a été de 21,3 mois comparativement à 6,6 mois pour les autres ($p < 0,001$). De même, une augmentation significative de la survie a été observée parmi les patients ayant une CP de stade 1 ou 2 comparativement aux patients avec une CP de stade 3 ou 4 (19 mois *versus* 6,6 mois, $p = 0,004$). Il a été démontré que le stade de la CP, la résection de la tumeur primaire, la présence d'ascite en période préopératoire et la complétion de la cytoréduction sont tous des facteurs prédictifs de survie (analyses univariées et multivariées).

Le pourcentage de mortalité opératoire a été de 4,1 %. Un patient est décédé d'embolie pulmonaire, alors qu'un second est décédé de défaillances multiples. Des complications graves ont été rapportées : pleurite (6,1 %), occlusion (6,1 %), fistule iléocolique (4,1 %), abcès de paroi (2 %), fistule pancréatique (2 %), péritonite biliaire (2 %), péritonite (2 %) et abcès intrapéritonéal (2 %). Trois patients ont subi des complications à long terme : un patient a eu des troubles sexuels après six mois, un autre une hernie incisionnelle après deux ans et un dernier une sténose du cholédoque après 11 ans. Le temps opératoire moyen, excluant la durée de la CHIP, a été de 5,2 heures (1,5 à 9,5 heures). Aucune mention portant sur les effets indésirables reliés à l'utilisation de la CHIP n'a été faite.

Une seconde étude de phase II non randomisée, publiée par Hall *et al.*, a comparé la cytoréduction et la CHIP à la gastrectomie radicale (données probantes de niveau III) (38). Soixante-quatorze patients ont été recrutés : 40 ont été attribués au groupe témoin et ont subi une gastrectomie radicale sans dissection ganglionnaire et 34 ont subi une gastrectomie radicale jumelée à une cytoréduction et suivie d'une CHIP. Les patients du groupe témoin ont été recrutés rétrospectivement. La présence d'ascite n'était pas un critère d'exclusion pour l'admissibilité à l'étude. Par contre, la présence de métastases extra-abdominales ou hépatiques, de maladie cardiovasculaire, d'infection active, d'ulcère gastrique, de diabète non contrôlé ou de maladies pulmonaires obstructive ou restrictive étaient des critères d'exclusion. Les patients du groupe intervention ont subi une CHIP par technique fermée. La température d'entrée du perfusé a été maintenue entre 38,5°C et 41°C et la perfusion intrapéritonéale de MMC (30 mg au départ puis 10 mg après 60 minutes) s'est déroulée sur une période de 120 minutes. La MMC a été diluée dans trois litres de lactate Ringer, atteignant ainsi une concentration de 10 µl/ml. Le perfusé a été administré à raison de 800 ml à 900 ml par minute.

Les patients du groupe témoin étaient en moyenne plus âgés que ceux du groupe intervention ($67,2 \pm 12,1$ ans *versus* $54,5 \pm 14$ ans, $p < 0,001$). Vingt-neuf patients du groupe intervention avaient une CP de stade 4 comparativement à neuf patients du groupe témoin ($p < 0,001$). De plus, moins de résections tumorales jugées complètes ont été observées parmi le groupe intervention que dans le groupe témoin (12 patients *versus* 25 patients, $p = 0,0177$).

Aucune différence significative entre les deux groupes n'a été notée quant à la survie médiane et à la survie globale à un, deux et cinq ans et ce, que ce soit pour les groupes entiers ou lors d'analyses de sous-groupes de patients classés selon le stade de la CP ou le degré de complétion de la chirurgie. La survie médiane a été de 7,8 mois pour le groupe témoin et de huit mois pour le groupe intervention. Pour le groupe témoin, la survie globale a été de 41 % à un an, de 28 % à deux ans et de 17 % à cinq ans. Pour le groupe intervention, ces valeurs ont été de 27 % à un an, 23 % à deux ans et 6 % à cinq ans. Une seule différence significative en terme de survie a été observée parmi les patients du groupe intervention : une amélioration de la survie médiane a été observée chez les patients ayant subi une cytoréduction jugée complète comparativement aux patients ayant eu une cytoréduction jugée incomplète (11,2 mois *versus* 3,3 mois, $p = 0,015$). L'étude a démontré que le statut de résection est la seule variable qui corrèle positivement avec une amélioration de la survie pour les deux groupes ($p = 0,018$).

Le pourcentage de mortalité opératoire a été de 15 % pour le groupe témoin et de 2,9 % pour le groupe intervention. Pour le groupe témoin, les principales complications ont été une fistule anastomotique (7,5 %), un sepsis (7,5 %) et une assistance respiratoire prolongée (2,5 %). La morbidité totale du groupe témoin s'est élevée à 17,5 %. Pour le groupe intervention, les principales complications répertoriées ont été les suivantes : sepsis (14,7 %), fistule anastomotique (11,8 %), infection de la plaie (8,8 %), leucopénie (8,8 %), infarctus du myocarde (2,9 %), embolie pulmonaire (2,9 %) et fibrillation auriculaire (2,9 %). Pour ce groupe, la morbidité totale a été de 35,3 %. Aucune mention portant sur les effets indésirables reliés à l'utilisation de la CHIP n'a été faite.

Rossi *et al.* ont également publié en 2003 les résultats d'une étude de phase II portant sur l'évaluation d'une cytoréduction jugée complète suivie d'une CHIP (données probantes de niveau III) (39). Treize patients ont été recrutés. Afin d'être admissibles, tous les patients devaient avoir une tumeur primaire d'origine gastrique et une confirmation histologique du diagnostic de CP. Seuls les patients âgés entre 18 et 72 ans ont été inclus dans l'étude. Tous les patients ont subi une cytoréduction jugée complète (tumeur résiduelle d'au plus 3 mm). La CHIP a été administrée selon une technique ouverte. La température du perfusat a été maintenue entre 41°C et 42,5°C. La perfusion intrapéritonéale combinée de MMC (3,3 mg/m²) et de cisplatine (25 mg/m²) s'est déroulée sur une période de 90 minutes. Les agents antitumoraux ont été dilués dans quatre à cinq litres de solution physiologique et ce perfusat a été administré à raison de 500 ml à 1000 ml par minute.

L'âge médian des patients était de 49 ans (20 à 72 ans). L'exérèse de la tumeur primaire a été effectuée au même moment que la cytoréduction chez neuf patients, alors que les quatre autres patients présentaient une CP récidivante. Une chimiothérapie systémique néo-adjuvante a été administrée chez 53,8 % des patients (n = 7).

Le suivi médian des patients a été de 15 mois (6 à 20 mois). À la suite de cette période médiane, 69,2 % de décès ont été observés : 38,5 % dû à une récurrence locorégionale et 30,8 % dû à une récurrence systémique. La survie médiane totale a également été de 15 mois, alors que la survie médiane sans progression locale a été de dix mois. La mortalité opératoire a été de 0 %. Les principales complications reliées à la procédure ont été un épanchement pleural (30,8 %) et une septicémie (7,7 %). Les toxicités survenant dans les 30 jours suivants la procédure ont été considérées comme étant reliées à la CHIP. Des toxicités locorégionales de grades 1, 2 et 3 ont été observées chez 38,5 %, 46,2 % et 15,4 % des patients, respectivement. Également, les toxicités de grade 2 suivantes ont été rapportées : une fièvre persistante (53,8 %) et des toxicités hématologiques (30,8 %).

Fujimoto *et al.* ont publié en 1997 les résultats d'une étude de phase II non randomisée évaluant l'efficacité de la cytoréduction seule ou combinée à une CHIP (données probantes de niveau III) (40). Des 66 patients recrutés, 18 constituent le groupe témoin et 48 le groupe intervention. Outre la présence d'un carcinome gastrique, aucun critère d'inclusion ou d'exclusion n'a été décrit dans l'étude. Tous les patients ont subi une cytoréduction maximale combinée à la résection de la tumeur gastrique primaire. Les patients du groupe témoin ont reçu une chimiothérapie systémique ou intrapéritonéale à base de MMC (dose totale de 35 mg à 50 mg) et de OK-432, un immunostimulant dérivé de *Streptococcus* (dose totale de 40 KE à 60 KE). Suivant la cytoréduction, les patients du groupe intervention ont eu une CHIP effectuée par technique fermée. La température du perfusat a été maintenue entre 43°C et 45°C et la perfusion intrapéritonéale de MMC s'est effectuée durant 120 minutes. La dose de MMC a été de 10 µl/ml, diluée dans trois à quatre litres de solution *Maxwell 1S*. Le perfusat a été administré à un débit situé entre 500 ml et 3000 ml par

minute. Tous les patients ont reçu de la MMC et du OK-432 en traitement adjuvant aux dosages équivalents à ceux utilisés pour le groupe témoin.

Tous les patients étaient atteints d'un carcinome gastrique de grade 3 ou 4 et la majorité de ces cancers étaient peu différenciés. Les variables démographiques et histopathologiques étaient, selon les auteurs, semblables en début d'étude pour les deux groupes, exception faite de l'âge des patients (témoins plus âgés). Aucun patient n'a eu de cytoréduction complète.

L'ajout d'un traitement de CHIP à la cytoréduction a permis d'améliorer significativement la survie des patients ($p = 0,0017$). Tous les patients du groupe témoin sont décédés avant 494 jours alors que la survie a été de 54 % à un an, 41,5 % à trois ans, 31 % à cinq ans et 25,4 % à huit ans pour les patients du groupe intervention. Lorsque les patients de cette étude sont regroupés selon le stade de maladie péritonéale résiduelle³, une amélioration significative de la survie est observée chez les patients du groupe intervention comparativement aux patients du groupe témoin ($p = 0,0008$ pour un stade P₁ et $p = 0,0094$ pour un stade P₂). Parmi les patients du groupe intervention, une diminution de la survie est observée chez les patients ayant une maladie péritonéale résiduelle de stade P₃ comparativement aux patients atteints d'une maladie résiduelle de stade P₁ ($p = 0,0005$) ou P₂ ($p = 0,0033$).

La presque totalité des patients du groupe témoin (94,4 %) est décédée à la suite de récidives péritonéales comparativement à 27,1 % parmi le groupe intervention ($p < 0,00001$). Aucun épanchement abdominal n'a été rapporté parmi les patients du groupe intervention, alors que 94,4 % des patients du groupe témoin ont subi une telle complication. Une cytologie positive a été observée chez tous les patients du groupe témoin à la suite de la chirurgie contre seulement 4,2 % des patients dans le groupe intervention. Aucune mention portant sur les effets indésirables reliés à l'utilisation de la CHIP n'a été faite.

Yonemura *et al.* ont présenté les résultats d'une étude de phase II portant sur l'efficacité de la cytoréduction combinée à une CHIP (données probantes de niveau III) (47). Quarante et un patients ont été recrutés. Les seuls critères de sélection mentionnés ont été la présence d'une tumeur primaire d'origine gastrique et la confirmation d'un diagnostic de CP par examen histologique. Tous les patients ont initialement subi une cytoréduction maximale combinée à une CHIP. Seize patients ont subi une chirurgie de « *second-look* ». Parmi ces patients, quatre ont subi une deuxième cytoréduction et 13, une deuxième CHIP. La CHIP a été effectuée par technique ouverte avec extenseur de la cavité abdominale. La température du perfusé a été maintenue entre 41°C et 43°C. La perfusion intrapéritonéale combinée de MMC (5 µg/ml) et de cisplatine (30 µg/ml) s'est déroulée sur une période de 40 à 60 minutes. Les agents antitumoraux ont été dilués dans dix litres de solution physiologique et ce perfusé a été administré à raison de 100 à 300 ml par minute.

L'âge médian des patients était de 56 ans. Aucun des patients ne présentait de métastase hépatique. Trente-quatre patients ont eu une cytoréduction jugée incomplète et 16 d'entre eux avaient une dissémination péritonéale importante. Une atteinte ganglionnaire a été observée chez 15 patients et 36 patients présentaient un carcinome gastrique peu différencié.

Le suivi médian des patients a été de 41,6 mois (12 à 72 mois). Les résultats de survie ont inclus tous les patients, y compris ceux ayant eu des procédures répétées de cytoréduction et de CHIP. La survie médiane globale a été de 14,6 mois (1 à 64,2 mois), alors que le taux de survie à trois ans a été de 28,5 %.

³ Consulter l'annexe VIII pour une description du stade de la CP selon la classification de la *Japanese Research Society for Gastric Cancer*.

Les patients ayant subi une seule CHIP ont obtenu une survie médiane de 12,2 mois. Cette survie a été similaire à celle obtenue par les patients ayant subi une deuxième CHIP (12,1 mois, $p =$ non significatif).

Parmi les patients qui ont subi une chirurgie de « *second-look* », la réponse au traitement a pu être évaluée chez 14 patients. Quatre patients ont eu une réponse complète, trois une réponse partielle, un une stabilisation de la maladie et six ont vu leur maladie progresser. Un avantage de survie a toutefois été noté pour les patients ayant eu une réponse complète comparativement aux patients qui n'ont pas répondu au traitement ($p < 0,05$).

Aucune mention de mortalité opératoire ou de morbidité reliée à l'intervention n'a été rapportée. Les principales toxicités attribuables à la CHIP ont été les suivantes : nausées et vomissements (75,6 %), toxicité rénale (4,9 %), granulocytopenie (4,9 %) et perforation intestinale (2,4 %).

4.2.4. *Pseudomyxome peritonei (Annexe V)*

Loungnarath *et al.* ont publié en 2005 les résultats d'une étude de phase II portant sur 27 patients (données probantes de niveau III) (17). Les seuls critères d'inclusion décrits ont été des fonctions rénale et cardio-pulmonaire satisfaisantes et une absence de métastase viscérale intra-abdominale ou thoracique. Une cytoréduction a été pratiquée et une technique fermée de CHIP a été utilisée. La température du perfusat a été maintenue entre 42°C et 42,5°C et la perfusion intrapéritonéale de MMC (0,5 mg/kg) et de cisplatine (0,7 mg/kg) s'est déroulée sur une période de 90 minutes. La MMC et le cisplatine ont été dilués dans quatre à six litres de perfusat et perfusés à raison de 500 ml par minute. Onze patients ont également reçu une chimiothérapie systémique adjuvante à base de 5-FU et leucovorin, de FOLFOX ou de FOLFIRI.

L'âge médian des 27 patients était de 58 ans (28 à 72 ans). Le PP était originaire de l'appendice dans tous les cas à l'exception d'un cas où une origine ovarienne a été présumée. Huit patients avaient un PP de grade 1 (DPAM), dix un PP de grade 2 (grade intermédiaire) et neuf un PP de grade 3 (PMCA). Vingt et un patients avaient une CP de stade 3 ou 4 selon la classification de Gilly (56)⁴. Seuls sept patients ont eu un traitement systémique de chimiothérapie avant leur entrée dans l'étude. Onze patients ont eu une cytoréduction jugée complète et 16, une cytoréduction jugée incomplète.

Le suivi moyen des patients a été de 23 mois. La survie médiane totale n'a pas été atteinte et la survie actuarielle a été de 100 % à un an, 88 % à deux ans, 78 % à trois ans et 52 % à cinq ans. Lorsque les résultats ont été stratifiés en fonction du stade de la CP, la survie médiane n'a pas été atteinte pour les patients avec une CP de stade 0 à 2, alors qu'elle a été de 51 mois pour les patients avec une CP de stade 3 ou 4. De même, la survie médiane des patients ayant eu une cytoréduction complète n'a pas été atteinte, alors qu'elle a également été de 51 mois pour les patients ayant eu cytoréduction incomplète. La survie actuarielle a été de 100 % à cinq ans pour les patients avec un PP de grade 1. Pour les patients avec un PP de grade 2 ou 3, la survie actuarielle a été de 100 % à un an, 80 % à deux ans, 64 % à trois ans et 32 % à cinq ans.

Aucun décès péri-opératoire n'a été observé. Des complications postopératoires ont été rapportées pour 12 patients, ce qui confère à l'étude un taux de morbidité totale de 44,4 %. Les complications de grade 3 ou 4 répertoriées ont été les suivantes : fistule anastomotique (11,1 %), épanchement pleural (7,4 %) et abcès intrapéritonéal (3,7 %). L'étude a démontré que le grade histopathologique du PP est un facteur prédictif

⁴ Consulter l'annexe VIII pour une description du stade de la CP selon la classification de Gilly.

significatif de la survie et de la morbidité. Aucune mention portant sur les effets indésirables reliés à la CHIP n'a été faite.

Une seconde étude de phase II a été publiée en 2004 par Deraco *et al.*, 2004 (données probantes de niveau III) (34). Trente-trois patients ont été inclus dans cette étude. Seuls les patients ayant un statut de performance de l'OMS inférieur ou égal à 2 et âgés de moins de 75 ans étaient admissibles à l'étude. Une cytoréduction a été pratiquée et elle a été jugée complète dans la majorité des cas (91,2 %). La CHIP a été effectuée par technique fermée. Le perfusat a été maintenu à 42,5°C pendant 60 minutes. Un mélange de MMC (3,3 mg/m²/l) et de cisplatine (25 mg/m²/l) a été perfusé à raison de 600 ml par minute.

L'âge moyen des patients était de 53 ans (24 à 76 ans). Un peu plus de la moitié des patients (54,5 %) avaient un statut de performance de l'OMS égal à 0. Tous les patients présentaient une ascite mucineuse et un patient a subi deux chirurgies pour cause de maladie récidivante. Vingt-huit patients avaient un PP catégorisé DPAM (grade 1) et cinq un PP de grade intermédiaire (grade 2). Parmi tous les patients, dix avaient préalablement reçu un traitement systémique de chimiothérapie.

Le suivi moyen des patients a été de 28,6 mois (0,4 à 72 mois). Au cours de cette période, 75,8 % des patients étaient sans maladie péritonéale. La survie globale a été de 96 % à cinq ans. La survie sans maladie a été de 43 % à cinq ans avec une médiane de 57,9 mois. La survie sans maladie locale a été de 59 % à cinq ans.

Un seul décès a été rapporté (mortalité opératoire de 3 %). La morbidité totale a été de 33,3 %. Les complications de grade 2 ont été deux fistules postopératoires (6,1 %), une fistule biliaire (3 %), un iléus prolongé (3 %) et un épanchement pleural (3 %). Les complications de grade 3 ont été les suivantes : fistule anastomotique (6,1 %), saignement abdominal (3 %) et perforation intestinale (3 %). Le temps opératoire moyen, incluant la durée de la CHIP, a été de 12,6 heures (5 à 21 heures). Le tiers des patients (33,3 %) ont eu des effets indésirables de grade 2 attribués au traitement de CHIP. Aucune toxicité de grade 3 ou 4 n'a été rapportée.

Witkamp *et al.* ont également publié les résultats d'une étude de phase II portant sur le traitement de la CP secondaire à un PP (données probantes de niveau III) (35). Quarante-six patients ont été recrutés. Ces patients devaient avoir une tumeur opérable et une absence de métastase abdominale ou thoracique. Les patients ont subi une cytoréduction maximale suivie d'une CHIP effectuée par la technique du Colisée. Le perfusat a été maintenu entre 40°C et 41°C pendant 90 minutes. La MMC a été administrée en trois doses. La dose initiale était située entre 15 mg/m² et 40 mg/m², mais 82,6 % des patients ont eu une dose initiale de 35 mg/m². Le perfusat a été administré à raison de 1000 ml par minute. Les patients du groupe intervention ont également reçu une thérapie systémique adjuvante consistant en un traitement hebdomadaire de 26 semaines à base de 5-FU (400 mg/m²) et de leucovorin (80 mg/m²). Cette thérapie adjuvante a été commencée entre six à 12 semaines après la CHIP.

Parmi tous les patients, 21 ont été recrutés à la suite d'une maladie récidivante. L'âge moyen des patients était de 56 ans. Quarante patients ont eu une cytoréduction jugée optimale (tumeur inférieure à 2,5 mm). Le temps de CHIP a dû être écourté à 60 minutes chez un patient pour cause de saignements diffus importants. Un patient avait eu antérieurement un traitement intrapéritonéal à base de cisplatine. Sept patients avaient quant à eux reçu avant l'étude un traitement systémique de chimiothérapie et deux avaient eu un traitement de radiothérapie. La concentration intrapéritonéale de MMC était variable d'un patient à l'autre, allant de 3,6 g/ml à 25,8 g/ml.

Le suivi médian des patients a été de 12 mois (1 à 43 mois). Au cours de ce suivi, 87 % des patients étaient en vie et 69,6 % n'avaient pas de signe de maladie. La survie actuarielle des 46 patients a été de 91 % à deux ans et 81 % à trois ans. Le pourcentage de mortalité opératoire a été de 8,7 %. Trois patients sont décédés de choc septique et un patient d'embolie pulmonaire. La morbidité totale a été de 39,1 %. Les complications majeures ont été les suivantes : perforations gastrique ou intestinale (21,7 %), fistule intestinale (13 %), neuropathie périphérique (10,9 %), abcès abdominal (8,7 %), pneumonie (6,5 %), embolie pulmonaire (6,5 %) et pancréatite (2,2 %). Le temps opératoire moyen a été de dix heures. Les pertes sanguines moyennes ont été de 13 litres par patient.

Aucune toxicité à long terme n'a été rapportée, bien qu'une prolongation de la parésie gastrique ait été observée (moyenne de 16 jours). Une thrombocytopénie a été observée chez quatre patients (8,7 %). Vingt-deux (22) patients ont eu une leucopénie : grade 1 ou 2 chez 12 patients (26,1 %) et grade 3 ou 4 chez dix patients (21,7 %). Le traitement adjuvant de chimiothérapie a dû être arrêté chez cinq patients soit pour toxicité (n = 4) soit pour progression de la maladie (n = 1).

4.2.5. Mésothéliome du péritoine (Annexe VI)

Deraco *et al.* ont publié les résultats d'une étude de phase II portant sur le traitement de la CP secondaire à un mésothéliome du péritoine (données probantes de niveau III) (48). Dix-neuf patients ont été recrutés pour cette étude. L'un d'eux a subi l'intervention à deux reprises. Les analyses de morbidités et de toxicités rapportées dans l'étude portent par conséquent sur 20 interventions. Afin d'être admis dans l'étude, les patients devaient avoir un statut de performance de Karnofsky d'au moins 70. Les patients de plus de 75 ans et ceux présentant une comorbidité clinique importante, une extension pleurale ou une néoplasie concomitante, une fonction hématologique ou hépatique anormale ont été exclus. Les patients ont subi une cytoréduction maximale suivie d'une CHIP effectuée par technique fermée. Le perfusé a été maintenu entre 42°C et 43°C pendant 60 à 90 minutes. Les patients ont reçu une dose de 25 mg/m²/l de cisplatine jumelée à l'un ou l'autre de ces deux agents : MMC (3,3 mg/m²/l) ou doxorubicine (7 mg/m²/l). Le tout a été perfusé à raison de 600 ml par minute. Treize des 19 patients avaient antérieurement reçu une thérapie systémique. De ces patients, six n'avaient jamais reçu de chimiothérapie. Ceux-ci ont reçu un traitement systémique à base d'épirubicine et d'ifosfamide. Les sept autres patients ont reçu diverses combinaisons de traitements systémiques à base notamment de cisplatine, d'interféron, de carboplatine, de vinblastine, de gemcitabine, de 5-FU et d'oxaliplatine.

L'âge moyen des patients était de 49 ans (24 à 66 ans). Huit patients ont eu une cytoréduction jugée complète et 11 une incomplète. Quinze patients présentaient un mésothéliome malin. Parmi ces patients, 13 étaient atteints d'un mésothéliome épithélioïde, un d'une forme intermédiaire et un autre d'un mésothéliome fibrosarcomateux. Les quatre autres patients avaient soit un mésothéliome papillaire bien différencié (n = 2) soit un mésothéliome multikystique (n = 2). L'intervention a permis à l'ascite de se résorber chez 17 des 18 patients qui en présentaient avant l'intervention.

Le suivi médian des patients a été de 27 mois (1 à 65 mois). La survie à trois ans a été de 69 % et la survie sans maladie de 66 %. Cinq patients (26,3 %) sont décédés des suites de leur maladie. Aucune mortalité reliée à l'intervention n'a été rapportée. Le taux de morbidité totale de grade 2 ou 3 a été de 25 %. Les complications chirurgicales ont été les suivantes : fistule intestinale (15 %), infection postopératoire (5 %) et arrêt cardiaque au huitième jour suivant l'intervention (5 %).

Des toxicités rénales de grade 3 (5 %) et gastro-intestinales de grade 1 (5 %) et 2 (10 %) ont été décrites. Un patient a également présenté des signes d'insuffisance rénale chronique. Aucune toxicité cardiaque, neurologique ou hématologique n'a été rapportée.

Loggie *et al.* ont également publié les résultats d'une étude de phase II portant sur le traitement du mésothéliome du péritoine par cytoréduction et CHIP (données probantes de niveau III) (49). Douze patients ont été recrutés. Les seuls critères d'admissibilité à l'étude étaient la confirmation histologique du diagnostic, des fonctions hématopoïétique, hépatique et rénale normales, ainsi que l'absence de pathologie hépatique et de métastase. Les patients ont subi une cytoréduction suivie d'une CHIP effectuée par technique fermée. La température d'entrée du perfusat a été maintenue entre 38,5°C et 40,5°C et la perfusion intrapéritonéale de MMC (30 mg au départ puis 10 mg après 60 minutes) s'est déroulée sur une période de 120 minutes. La MMC a été diluée dans trois litres de lactate Ringer.

L'âge moyen des patients était de 51,1 ± 13,7 ans (31 à 72 ans). Un seul patient a eu une cytoréduction jugée complète. La tumeur résiduelle était inférieure à 5 mm chez quatre patients, située entre cinq et 20 mm chez deux patients et supérieure à 20 mm chez quatre autres patients. Cinq patients (41,7 %) avaient antérieurement reçu un traitement systémique et huit avaient déjà subi une chirurgie. Aucun ne présentait une maladie pleurale antérieure ou concomitante.

Le suivi médian des patients a été de 45,2 mois et la survie médiane de 34,2 mois. Au moment de la publication de l'étude, trois patients étaient en vie. Parmi ces patients, l'un ne présentait aucune récurrence six ans après l'intervention. L'intervention a permis à l'ascite de se résorber chez les sept patients qui en présentaient avant l'intervention. Aucune mortalité opératoire n'a été décrite. Les complications liées à l'intervention ont été les suivantes : une perforation du grêle (8,3 %), une fistule anastomotique (8,3 %) de même que des complications multiples chez un même patient (sepsis, insuffisance rénale et dysphagie ; 8,3 %). Les seules toxicités décrites ont été d'ordre hématologique : neutropénie de grade 1 (25 %) et thrombocytopenie de grade 1 (41,7 %) et grade 2 (8,3 %).

4.3. Évaluation de la morbidité liée à l'utilisation combinée de la cytoréduction et de la CHIP (Annexe VII)

Dix-neuf études ont rapporté le pourcentage de mortalité opératoire liée à l'utilisation combinée d'une cytoréduction et d'une CHIP (17, 25, 26, 28-32, 34-38, 41-46). Qu'elles soient regroupées selon le siège tumoral primaire ou non, les études ont démontré un pourcentage de mortalité opératoire variant de 0 % à 11,8 %. Parmi les 56 décès répertoriés, 25 (44,6 %) ont été attribuables à un sepsis ou à une infection (pulmonaire, intra-abdominale ou autre). Outre l'infection, les principales autres causes de décès ont été l'embolie pulmonaire (n = 6, 10,7 %) et la détresse respiratoire (n = 4, 7,1 %).

Les taux rapportés de morbidité ont varié de 9,6 % à 67,5 % (17, 30, 31, 34-36, 38, 41-43, 45). Les principales complications graves (grade 3 ou 4) ont été les suivantes : les fistules anastomotiques et abcès intra-abdominaux, les perforations intestinales, les pancréatites et autres infections (incluant les sepsis), les hémorragies, les embolies pulmonaires, les troubles respiratoires et les toxicités hématologiques telle la leucopénie. Des complications de grade 2, telles que fistules biliaires, iléus prolongé et épanchement pleural, ont également été rapportées (34). Deux études ont observé des complications à long terme (37, 43). Ces complications étaient principalement des troubles sexuels, une éventration médiane ainsi qu'une sténose du canal cholédoque. Finalement, les pertes sanguines occasionnées par l'intervention ont varié de 0,2 litre à 30 litres (25, 28-31, 35, 36, 41, 42).

Des facteurs liés aux complications chirurgicales ont été décrits (28, 29). Ces facteurs ont été les suivants : la présence d'une CP à la récurrence de la tumeur primaire, la présence de six ou sept régions péritonéales affectées, un score SPC d'au moins 13, la présence de tumeur résiduelle, les pertes sanguines et le nombre d'anastomoses effectuées en cours de chirurgie. Également, le grade

histopathologique de la tumeur a été identifié comme étant un facteur prédictif de morbidité reliée à l'intervention (17).

Finalement, très peu d'études ont rapporté des toxicités directement reliées à la CHIP. Les principales toxicités décrites ont été hématologiques ou rénales (25, 35, 36, 39, 47).

4.4. Résultats de la revue des recommandations pour la pratique clinique

4.4.1. National Institute for Clinical Excellence

L'efficacité et la sécurité de la procédure a été évaluée par le *National Institute of Clinical Excellence* pour le traitement de la CP (50, 51) et du PP (52, 53). Dans les deux cas, le *National Institute of Clinical Excellence* conclut qu'il y a trop peu de données probantes disponibles afin de statuer sur l'efficacité et la sécurité de la procédure. Il est également mentionné dans ces deux guides de procédés d'intervention que le médecin traitant doit s'assurer que le patient comprend bien l'incertitude entourant cette procédure. Il est de plus indiqué que la sélection des patients est très importante, que cette procédure requiert une équipe multidisciplinaire et que les chirurgiens oncologues doivent avoir l'expérience de cette technique.

5. DISCUSSION

Une seule étude de phase III a été réalisée comparant la CHIP à un traitement systémique pour le traitement de la carcinomatose péritonéale (CP) localisée d'origine colorectale (25). Cette étude a démontré un réel bénéfice de la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale peropératoire (CHIP) par rapport au traitement systémique conventionnel quant à la survie de patients atteints de CP secondaire à un cancer colorectal. Bien que non randomisée, une étude comparative de phase II a également rapporté une amélioration statistiquement significative de la survie chez les patients ayant eu une CHIP comparativement à ceux ayant eu une cytoréduction sans CHIP (40). Ajoutés à ces résultats, ceux des autres études de phase II suggèrent qu'une chirurgie agressive combinée à la CHIP améliore la survie médiane des patients, que ceux-ci présentent une tumeur de l'appendice, une tumeur colorectale ou un PP. Par ailleurs, il ressort des études que le PP semble être la pathologie pour laquelle l'utilisation de la CHIP combinée à une chirurgie de cytoréduction maximale donne les résultats les plus prometteurs. Ces résultats reflètent probablement le fait que le PP a une biologie moins agressive que celles des autres pathologies évaluées. À l'inverse, les études portant sur le traitement d'une CP secondaire à un cancer gastrique sont celles où la CHIP semble démontrer le moins d'efficacité, les survies médianes rapportées dans ces études étant les plus faibles observées (37-40). Le cancer gastrique a une biologie particulière et peu de données sont actuellement disponibles pour évaluer les résultats pour ce type histologique. Quant au cancer de l'appendice et au mésothéliome du péritoine, le peu d'études publiées sur le sujet ne permettent pas de tirer des conclusions valables quant à l'utilité de cette intervention pour le traitement de ces pathologies. En revanche, dans les études répertoriées, le cancer de l'appendice a souvent été considéré comme étant similaire au cancer colique.

Par contre, bien que l'étude de phase III ait rapporté des résultats positifs pour le traitement de la CP secondaire à un cancer colorectal, seulement 105 patients ont été recrutés ($n = 54$ pour le bras expérimental). Les critères de sélection de ces patients ont été très peu décrits : seuls les patients âgés de 70 ans et moins, jugés comme étant en bonne condition générale avec des indicateurs hématologiques normaux et des fonctions rénale et hépatique normales étaient admissibles à l'étude. De plus, cette étude n'étant pas multicentrique, une seule équipe a effectué la procédure. Étant donné que cette équipe est devenue très expérimentée dans la réalisation de cette procédure, il devient alors difficile d'extrapoler les résultats de cette étude à d'autres équipes. Les conclusions tirées de cette étude doivent donc tenir compte de ces biais potentiels. Par ailleurs, une des grandes lacunes de cette étude est la comparaison avec un groupe témoin qui ne représente pas le standard actuel. L'utilisation combinée de 5-FU et de leucovorin n'étant plus le standard pour le traitement du cancer colorectal métastatique, l'analyse de cette étude doit tenir compte de ce facteur.

Très peu d'études ont été recensées et, à l'exception de cette seule étude de phase III, toutes les autres sont des études de phase II. Seules trois études ont évalué la CHIP dans le traitement du PP (17, 34, 35) et quatre se sont attardées au traitement du cancer de l'estomac (37-40). Aussi, parmi les neuf études portant sur le traitement de la CP d'origine colorectale (25-33), cinq ont été effectuées par la même équipe (25-29). Également, toutes les études de phase II répertoriées possèdent certains biais, notamment ceux de sélection. La sélection des patients en période préopératoire et pendant l'intervention elle-même induit automatiquement des biais quant aux résultats finaux. On note toutefois que les complications rapportées dans les études plus récentes sont moins nombreuses qu'auparavant, ce qui peut être la résultante d'une meilleure sélection des patients et d'une amélioration de l'expertise des équipes. De plus, toutes les études diffèrent par plusieurs autres variables, ce qui complique l'interprétation des conclusions. Par exemple, l'étendue de la CP varie grandement d'une étude à l'autre et plusieurs traitements ont souvent été utilisés

simultanément (p. ex. : chimiothérapie systémique néo-adjuvante ou adjuvante, radiothérapie). Finalement, très peu de résultats portant sur la survie sans maladie et la qualité de vie ont été rapportés.

Même si certaines études se sont intéressées à la question, il demeure qu'aucune certitude ne peut être tirée quant à l'agent idéal à utiliser, au dosage de cet agent, à la durée et au débit de perfusion, au volume du perfusé et à la température optimale de perfusion. On ne connaît par conséquent que peu de détails concernant l'utilisation optimale de la CHIP et ce, tant d'un point de vue thérapeutique que d'un point de vue de santé et sécurité des professionnels qui effectuent cette procédure. Également, les traitements de chimiothérapie varient entre les études, mais parfois à l'intérieur d'une même étude également. Par contre, les études ont démontré que lorsqu'on entreprend cette technique, il semble préférable d'effectuer une technique dite « ouverte » (ou du Colisée) avec brassage manuel du perfusé que de faire une technique dite « fermée » n'utilisant que des drains seuls. Il a été mis en évidence, notamment à l'aide d'études évaluant la distribution de bleu de méthylène à l'intérieur de la cavité péritonéale à la fois en période peropératoire et postopératoire, que l'utilisation d'une technique dite « ouverte » favorise une distribution plus uniforme non seulement des agents cytotoxiques, mais également de la chaleur (24). Toutefois, aucune étude randomisée n'a comparé l'efficacité de ces deux techniques. En contrepartie, Stuart *et al.* ont évalué la sécurité de la technique du Colisée, sans toutefois la comparer à une technique fermée (57). Il a été démontré dans cette étude que l'exposition du personnel de la salle d'opération et du chirurgien est un point à prendre en considération lorsque de telles procédures sont entreprises.

Cette hétérogénéité de patients, de pathologies et de traitements rend par conséquent difficile la comparaison entre les différentes études répertoriées et les témoins historiques. S'ajoute également l'hétérogénéité des résultats concernant les pourcentages de mortalité opératoire et de morbidité reliés à la procédure. Les contributions relatives de la sélection des patients, de l'approche chirurgicale ou de l'exposition à diverses doses de chimiothérapie demeurent quelques-uns des nombreux éléments à éclaircir. Par ailleurs, l'amélioration constante des traitements systémiques et de la performance chirurgicale, de même que le raffinement des techniques contre lesquelles la CHIP doit être comparée doit également être pris en compte. Toute cette problématique reflète que cette procédure est extrêmement ardue à réaliser et qu'elle ne doit être entreprise que dans les centres où l'expertise est présente.

Parmi les témoins historiques, rares sont les survivants à cinq ans, alors que l'utilisation de la chirurgie de cytoréduction combinée à la CHIP a permis à plusieurs patients de survivre au-delà de cette période. Il apparaît donc nécessaire de continuer à développer et à tester cette approche particulière dans le cadre d'études cliniques. Étant donné la complexité du traitement et les hauts niveaux de mortalité et de morbidité reliées à cette procédure, ces études cliniques se doivent d'être faites dans des centres spécialisés ayant l'expertise, les ressources et l'intérêt pour ces procédures complexes. La sélection des patients est également un critère primordial à considérer. Il s'agit d'un traitement qui semble efficace chez des patients en bon état général et qui sont atteints d'une CP isolée d'origine colorectale (appendice inclus). L'absence de métastase viscérale est une condition essentielle pour envisager la cure et une histologie de haut grade est le plus souvent un signe d'une maladie non curable. Il faut garder en mémoire que, bien qu'aucune certitude ne puisse être obtenue quant à l'utilisation optimale de cette procédure, il n'en demeure pas moins qu'un certain pourcentage des patients traités de cette façon obtient tout de même une survie à cinq ans, ce qui n'est pas le cas avec un traitement standard de chimiothérapie systémique.

6. CONCLUSION

Très peu d'études, dont une seule étude de phase III, ont évalué la cytoréduction jumelée à la CHIP comme combinaison thérapeutique dans le traitement de la CP isolée. Certaines d'entre elles ont démontré un bénéfice de cette intervention quant à la survie des patients. Toutefois, la CHIP est une procédure complexe pour laquelle il n'existe aucune certitude quant à son utilisation optimale. Compte tenu de la morbidité et de la mortalité rattachées à ce traitement, cette procédure requiert une grande expertise.

7. RECOMMANDATIONS

Considérant les données probantes disponibles à ce jour, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CÉPO) recommande :

- 1) que l'approche thérapeutique particulière qu'est la cytoréduction complète suivie de la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale peropératoire (CHIP) soit utilisée en **contexte de recherche clinique seulement**, préférablement en présence d'une carcinomatose péritonéale isolée secondaire à un cancer colorectal, un cancer de l'appendice, un pseudomyxome du péritoine ou un mésothéliome du péritoine ;
- 2) que les études ne soient menées que dans des **centres spécialisés** ayant l'expertise et les ressources techniques pour le faire.

8. RÉFÉRENCES

1. Minsky, BD, Mies, C, Rich, TA, Recht, A, and Chaffey, JT. Potentially curative surgery of colon cancer: patterns of failure and survival. *J Clin Oncol*, 1988. 6(1):106-118.
2. Brodsky, JT and Cohen, AM. Peritoneal seeding following potentially curative resection of colonic carcinoma: implications for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum*, 1991. 34(8):723-727.
3. Dawson, LE, Russell, AH, Tong, D, and Wisbeck, WM. Adenocarcinoma of the sigmoid colon: sites of initial dissemination and clinical patterns of recurrence following surgery alone. *J Surg Oncol*, 1983. 22(2):95-99.
4. Tong, D, Russell, AH, Dawson, LE, Wisbeck, WM, Griffin, TW, Laramore, GE, *et al.* Adenocarcinoma of the cecum: natural history and clinical patterns of recurrence following radical surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1983. 9(3):357-360.
5. Russell, AH, Tong, D, Dawson, LE, Wisbeck, WM, Griffin, TW, Laramore, GE, *et al.* Adenocarcinoma of the retroperitoneal ascending and descending colon: sites of initial dissemination and clinical patterns of recurrence following surgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1983. 9(3):361-365.
6. Chu, DZ, Lang, NP, Thompson, C, Osteen, PK, and Westbrook, KC. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer*, 1989. 63(2):364-367.
7. 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(2):358-363.
8. Comella, P, Massidda, B, Filippelli, G, Palmeri, S, Natale, D, Farris, A, *et al.* Oxaliplatin plus high-dose folinic acid and 5-fluorouracil i.v. bolus (OXAFUFU) versus irinotecan plus high-dose folinic acid and 5-fluorouracil i.v. bolus (IRIFUFU) in patients with metastatic colorectal carcinoma: a Southern Italy Cooperative Oncology Group phase III trial. *Ann Oncol*, 2005. 16(6):878-886.
9. Douillard, JY, Cunningham, D, Roth, AD, Navarro, M, James, RD, Karasek, P, *et al.* Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet*, 2000. 355(9209):1041-1047.
10. de Gramont, A, Figuer, A, Seymour, M, Homerin, M, Hmissi, A, Cassidy, J, *et al.* Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2000. 18(16):2938-2947.
11. Tournigand, C, Andre, T, Achille, E, Lledo, G, Flesh, M, Mery-Mignard, D, *et al.* FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*, 2004. 22(2):229-237.
12. Hinson, FL and Ambrose, NS. Pseudomyxoma peritonei. *Br J Surg*, 1998. 85(10):1332-1339.
13. Mann, WJJ, Wagner, J, Chumas, J, and Chalas, E. The management of pseudomyxoma peritonei. *Cancer*, 1990. 66(7):1636-1640.
14. Esquivel, J and Sugarbaker, PH. Clinical presentation of the Pseudomyxoma peritonei syndrome. *Br J Surg*, 2000. 87(10):1414-1418.
15. Elias, D, Laurent, S, Antoun, S, Duvillard, P, Ducreux, M, Pocard, M, *et al.* Pseudomyxomes péritonéaux traités par exérèse complète et chimiothérapie intrapéritonéale immédiate. *Gastroenterol Clin Biol*, 2003. 27(4):407-412.
16. Sugarbaker, PH and Chang, D. Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy. *Ann Surg Oncol*, 1999. 6(8):727-731.

17. Loungnarath, R, Causeret, S, Bossard, N, Faheez, M, Sayag-Beaujard, AC, Brigand, C, *et al.* Cytoreductive surgery with intraperitoneal chemohyperthermia for the treatment of pseudomyxoma peritonei: a prospective study. *Dis Colon Rectum*, 2005. 48(7):1372-1379.
18. Ronnett, BM, Yan, H, Kurman, RJ, Shmookler, BM, Wu, L, and Sugarbaker, PH. Patients with pseudomyxoma peritonei associated with disseminated peritoneal adenomucinosis have a significantly more favorable prognosis than patients with peritoneal mucinous carcinomatosis. *Cancer*, 2001. 92(1):85-91.
19. Sugarbaker, PH. Intraperitoneal chemotherapy for treatment and prevention of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Dis Colon Rectum*, 1994. 37(Suppl 2):S115-S122.
20. Sugarbaker, PH. Mechanisms of relapse for colorectal cancer: implications for intraperitoneal chemotherapy. *J Surg Oncol Suppl*, 1991. 2:36-41.
21. Elias, DM and Ouellet, JF. Intraperitoneal chemohyperthermia: rationale, technique, indications, and results. *Surg Oncol Clin N Am*, 2001. 10(4):915-933, xi.
22. Murakami, A, Koga, S, and Maeta, M. Thermochemosensitivity: augmentation by hyperthermia of cytotoxicity of anticancer drugs against human colorectal cancers, measured by the human tumor clonogenic assay. *Oncology*, 1988. 45(3):236-241.
23. van de Vaart, PJ, van der Vange, N, Zoetmulder, FA, van Goethem, AR, van Tellingen, O, ten Bokkel Huinink, WW, *et al.* Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: pharmacokinetics and cisplatin-DNA adduct formation in patients and ovarian cancer cell lines. *Eur J Cancer*, 1998. 34(1):148-154.
24. Elias, D, Antoun, S, Goharin, A, Otmány, AE, Puizillout, JM, and Lasser, P. Research on the best chemohyperthermia technique of treatment of peritoneal carcinomatosis after complete resection. *Int J Surg Investig*, 2000. 1(5):431-439.
25. Verwaal, VJ, van Ruth, S, de Bree, E, van Sloothen, GW, van Tinteren, H, Boot, H, *et al.* 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(20):3737-3743.
26. Verwaal, VJ, van Ruth, S, Witkamp, A, Boot, H, van Slooten, G, and Zoetmulder, FAN. Long-term survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol*, 2005. 12(1):65-71.
27. Verwaal, VJ, Boot, H, Aleman, BM, van Tinteren, H, and Zoetmulder, FA. Recurrences after peritoneal carcinomatosis of colorectal origin treated by cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: location, treatment, and outcome. *Ann Surg Oncol*, 2004. 11(4):375-379.
28. Verwaal, VJ, van Tinteren, H, van Ruth, S, and Zoetmulder, FA. Predicting the survival of patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin treated by aggressive cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Br J Surg*, 2004. 91(6):739-746.
29. Verwaal, VJ, van Tinteren, H, Ruth, SV, and Zoetmulder, FA. Toxicity of cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy. *J Surg Oncol*, 2004. 85(2):61-67.
30. Elias, D, Sideris, L, Pocard, M, Ede, C, Ben Hassouna, D, Ducreux, M, *et al.* Efficacy of intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin in colorectal peritoneal carcinomatosis. Preliminary results in 24 patients. *Ann Oncol*, 2004. 15(5):781-785.
31. Elias, D, Pocard, M, Sideris, L, Ede, C, Ducreux, M, Boige, V, *et al.* Preliminary results of intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin in peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Br J Surg*, 2004. 91(4):455-456.
32. Glehen, O, Cotte, E, Schreiber, V, Sayag-Beaujard, AC, Vignal, J, and Gilly, FN. Intraperitoneal chemohyperthermia and attempted cytoreductive surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Br J Surg*, 2004. 91(6):747-754.

33. Schneebaum, S, Arnold, MW, Staubus, A, Young, DC, Dumond, D, and Martin, EWJ. Intraperitoneal hyperthermic perfusion with mitomycin C for colorectal cancer with peritoneal metastases. *Ann Surg Oncol*, 1996. 3(1):44-50.
34. Deraco, M, Baratti, D, Inglese, MG, Allaria, B, Andreola, S, Gavazzi, C, *et al.* Peritonectomy and intraperitoneal hyperthermic perfusion (IPHP): a strategy that has confirmed its efficacy in patients with pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol*, 2004. 11(4):393-398.
35. Witkamp, AJ, de Bree, E, Kaag, MM, van Slooten, GW, van Coevorden, F, and Zoetmulder, FA. Extensive surgical cytoreduction and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with pseudomyxoma peritonei. *Br J Surg*, 2001. 88(3):458-463.
36. Piso, P, Bektas, H, Werner, U, Schlitt, HJ, Kubicka, S, Bornscheuer, A, *et al.* Improved prognosis following peritonectomy procedures and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from appendiceal carcinoma. *Eur J Surg Oncol*, 2001. 27(3):286-290.
37. Glehen, O, Schreiber, V, Cotte, E, Sayag-Beaujard, AC, Osinsky, D, Freyer, G, *et al.* Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer. *Arch Surg*, 2004. 139(1):20-26.
38. Hall, JJ, Loggie, BW, Shen, P, Beamer, S, Douglas Case, L, McQuellon, R, *et al.* Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for advanced gastric cancer. *J Gastrointest Surg*, 2004. 8(4):454-463.
39. Rossi, CR, Pilati, P, Mocellin, S, Foletto, M, Ori, C, Innocente, F, *et al.* Hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy for peritoneal carcinomatosis arising from gastric adenocarcinoma. *Suppl Tumori*, 2003. 2(5):S54-S57.
40. Fujimoto, S, Takahashi, M, Mutou, T, Kobayashi, K, Toyosawa, T, Isawa, E, *et al.* Improved mortality rate of gastric carcinoma patients with peritoneal carcinomatosis treated with intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion combined with surgery. *Cancer*, 1997. 79(5):884-891.
41. Elias, D, Raynard, B, Boige, V, Laplanche, A, Estphan, G, Malka, D, *et al.* Impact of the extent and duration of cytoreductive surgery on postoperative hematological toxicity after intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol*, 2005. 90(4):220-225.
42. Shen, P, Levine, EA, Hall, J, Case, D, Russell, G, Fleming, R, *et al.* Factors predicting survival after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C after cytoreductive surgery for patients with peritoneal carcinomatosis. *Arch Surg*, 2003. 138(1):26-33.
43. Glehen, O, Mithieux, F, Osinsky, D, Beaujard, AC, Freyer, G, Guertsch, P, *et al.* Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancers with peritoneal carcinomatosis: a phase II study. *J Clin Oncol*, 2003. 21(5):799-806.
44. Loggie, BW, Fleming, RA, McQuellon, RP, Russell, GB, and Geisinger, KR. Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for disseminated peritoneal cancer of gastrointestinal origin. *Am Surg*, 2000. 66(6):561-568.
45. Beaujard, AC, Glehen, O, Caillot, JL, Francois, Y, Bienvenu, J, Panteix, G, *et al.* Intraperitoneal chemohyperthermia with mitomycin C for digestive tract cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer*, 2000. 88(11):2512-2519.
46. Rey, Y, Porcheron, J, Talabard, JN, Szafnicki, K, and Balique, JG. Carcinomes péritonéales traités par chirurgie de réduction tumorale et chimiohyperthermie intrapéritonéale. *Ann Chir*, 2000. 125(7):631-642.
47. Yonemura, Y, Fujimura, T, Fushida, S, Takegawa, S, Kamata, T, Katayama, K, *et al.* Hyperthermo-chemotherapy combined with cytoreductive surgery for the treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination. *World J Surg*, 1991. 15(4):530-536.

48. Deraco, M, Casali, P, Inglese, MG, Baratti, D, Pennacchioli, E, Bertulli, R, *et al.* Peritoneal mesothelioma treated by induction chemotherapy, cytoreductive surgery, and intraperitoneal hyperthermic perfusion. *J Surg Oncol*, 2003. 83(3):147-153.
49. Loggie, BW, Fleming, RA, McQuellon, RP, Russell, GB, Geisinger, KR, and Levine, EA. Prospective trial for the treatment of malignant peritoneal mesothelioma. *Am Surg*, 2001. 67(10):999-1003.
50. National Institute for Clinical Excellence. Complete cytoreduction and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy (Sugarbaker technique) for peritoneal carcinomatosis. Interventional procedure guidance. <http://www.nice.org.uk/pdf/ip/IPG116guidance.pdf>, consulté en ligne le 19 septembre 2005. 2005:2 p.
51. National Institute for Clinical Excellence. Interventional procedures overview of complete cytoreduction and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy (Sugarbaker technique) in patients with peritoneal carcinomatosis. Interventional procedures programme. <http://www.nice.org.uk/pdf/ip/ip256overview.pdf>, consulté en ligne le 19 septembre 2005. 2005:14 p.
52. National Institute for Clinical Excellence. Complete cytoreduction for pseudomyxoma peritonei (Sugarbaker technique). Interventional procedure guidance. <http://www.nice.org.uk/pdf/IPG056guidance.pdf>, consulté en ligne le 19 septembre 2005. 2004:2 p.
53. National Institute for Clinical Excellence. Interventional procedures overview of complete cytoreduction (Sugarbaker technique) for pseudomyxoma peritonei. Interventional procedures programme. <http://www.nice.org.uk/pdf/ip/079overview.pdf>, consulté en ligne le 19 septembre 2005. 2004:11 p.
54. Bryant, J, Clegg, AJ, Sidhu, MK, Brodin, H, Royle, P, and Davidson, P. Clinical effectiveness and costs of the Sugarbaker procedure for the treatment of pseudomyxoma peritonei. *Health Technol Assess*, 2004. 8(7):iii, 1-54.
55. Bryant, J, Clegg, AJ, Sidhu, MK, Brodin, H, Royle, P, and Davidson, P. Systematic review of the Sugarbaker procedure for pseudomyxoma peritonei. *Br J Surg*, 2005. 92(2):153-158.
56. Gilly, FN, Carry, PY, Sayag, AC, Brachet, A, Panteix, G, Salle, B, *et al.* Regional chemotherapy (with mitomycin C) and intra-operative hyperthermia for digestive cancers with peritoneal carcinomatosis. *Hepatogastroenterology*, 1994. 41(2):124-129.
57. Stuart, OA, Stephens, AD, Welch, L, and Sugarbaker, PH. Safety monitoring of the coliseum technique for heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C. *Ann Surg Oncol*, 2002. 9(2):186-191.
58. Cook, DJ, Guyatt, GH, Laupacis, A, and Sackett, DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of anti-thrombotic agents. *Chest*, 1992. 102(4 Suppl):305S-311S.
59. Sugarbaker, PH. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin Surg Oncol*, 1998. 14(3):254-261.
60. Kajitani, T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Part I. Clinical classification. *Jpn J Surg*, 1981. 11(2):127-139.

9. ANNEXE I : Niveaux de données probantes et échelle de recommandations traduits de l'ASCO¹

Niveaux de données probantes

Niveau	Type de preuve
I	Preuve obtenue par méta-analyse de multiples essais cliniques, contrôlés et bien conçus. Essais avec répartition aléatoire (randomisés) présentant un faible taux de résultats faussement positifs et faussement négatifs (puissance élevée).
II	Preuve obtenue au moyen d'au moins un essai expérimental bien conçu. Essai avec répartition aléatoire présentant un taux élevé de résultats faussement positifs ou négatifs (faible puissance).
III	Preuve obtenue au moyen d'essais quasi-expérimentaux bien conçus tels, essais sans répartition aléatoire (non-randomisés), avec simple témoin, avant-après, de cohortes, chronologiques, ou encore essais cas-témoins appariés.
IV	Preuve obtenue au moyen d'essais observationnels bien conçus tels essais comparatifs et descriptifs corrélatifs ainsi qu'études de cas.
V	Preuve issue de rapport de cas et d'exemples cliniques.

Échelle de recommandations

Grade	Recommandation
A	Preuves de type I ou observations concordantes provenant de multiples essais de types II, III ou IV.
B	Preuves de types II, III ou IV et observations généralement concordantes.
C	Preuves de types II, III ou IV mais observations non concordantes.
D	Peu, sinon aucune preuve empirique systématique.

¹ Adapté de Cook *et al.*, 1992 (58)

10. ANNEXE II : Études portant sur le traitement de la carcinomatose péritonéale secondaire à un cancer colorectal

Auteurs	Étude	n	Chirurgie	Chimiothérapie	Critères d'inclusion / exclusion	Survie	Morbidité liée à l'intervention	Effets indésirables (≥ 5% des cas)
Verwaal <i>et al.</i> , 2003 (25)	Phase III Randomisée	105 A) 51 B) 54	A) Témoin : <i>bypass</i> ou stomie si obstruction intestinale B) Intervention : cytoréduction + résection de l'épiploon de routine + résection de certains viscères si nécessaire R-1 (≠ T) : 33,3 % (18/54) R-2a (T < 2,5 mm) : 38,9 % (21/54) R-2b (≥ 2,5 mm) : 18,5 % (10/54)	A) Témoin : 5-FU (400 mg/m ² , i.v.) + leucovorin (80 mg/m ² , i.v.) x 26 sem (1 fois / sem) ou irinotecan (350 mg/m ²) aux 3 sem x 6 mois si 5-FU dans les 12 mois précédant l'étude B) Intervention : CHIP – technique du Colisée : 40°C, 90 min, MMC (17,5 mg/m ² + 8,8 mg/m ² aux 30 min – dose totale ≤ 70 mg) + idem que A (début entre 6 sem à 3 mois postchirurgie)	<u>Inclusion</u> : M péritonéale d'origine colorectale ou cytologie positive pour ascite, Dx à la 1 ^{re} présentation ou récurrence <u>Exclusion</u> : M hépatique ou pulmonaire, > 71 ans, incapable de subir une Cx majeure Initialement, exclusion si 5-FU dans les 12 mois précédant l'étude, mais amendement dans la 1 ^{re} année de l'étude pour inclusion	<u>Suivi médian</u> : 21,6 mois → survie de 20/51 (39,2 %) pour A et 30/54 (55,6 %) pour B ⇒ la cytoréduction + CHIP ↓ le risque de décès (HR 0,55 [0,32-0,95], p=0,032) <u>Survie médiane</u> : A = 12,6 mois et B = 22,4 mois (p=0,032) <u>Parmi B</u> : survie médiane de 5,4 mois si 6-7 régions abdominales affectées vs > 29 mois si 0-5 régions abdominales affectées (p<0,0001) <u>Parmi B</u> : 1/18 (5,6 %) décès si R-1, 14/21 (66,7 %) décès si R-2a et 7/10 (70 %) décès si R-2b (p<0,0001)	<u>Décès</u> : n=2 pour complications postopératoires et n=2 pour sepsis abdominal <u>Toxicités et complications graves</u> (grades 3-4) : leucopénie (17 %), fistule gastro-intestinale (15 %), hémorragie (14 %), défaillance cardiaque (12 %), désordres psychologiques (10 %), fièvre (6 %), anurie (6 %) et infection du cathéter (6 %) <u>Temps opératoire et perte sanguine</u> : B = 485 min (315-765) / 3,9 L (0,5-30)	B) Grade 3 : toxicité de la moelle osseuse (14 %) B) Grade 4 : toxicité de la moelle osseuse (5 %)
Verwaal <i>et al.</i> , 2005 (26)	Prospective	117 ¹	Tous les patients ont reçu exactement le même protocole que les patients du groupe Intervention (B) dans l'étude de phase III de Verwaal <i>et al.</i> , 2003 (25) R-1 (≠ T) : 50,4 % (59/117) R-2a (T < 2,5 mm) : 37,6 % (44/117) R-2b (≥ 2,5 mm) : 12 % (14/117)	Idem que Verwaal <i>et al.</i> , 2003 (27)	<u>Suivi médian</u> : 46 mois <u>Survie médiane</u> : 21,8 mois (95 % IC: 19,0-25,5) Probabilité de survie : 0,75 (95 % IC: 0,65-0,82) à 1 an, 0,28 (95 % IC: 0,18-0,38) à 3 ans, 0,19 (95 % IC: 0,10-0,29) à 5 ans Survie médiane de 11,2 mois (95 % IC: 5,0-20,8) si 6-7 régions abdominales affectées vs 25,5 mois (95 % IC: 19,7-33,4) si 0-5 régions abdominales affectées <u>Survie médiane</u> : 42,9 mois (95 % IC: 22,8-non atteinte) si R-1, 17,4 mois (95 % IC: 12,0-20,8) si R-2a et 5,0 mois (95 % IC: 2,7-9,5) si R-2b (p<0,0001) <u>Parmi R-1</u> : l'affection du petit intestin avant la Cx corrèle avec une ↓ de la survie (HR 5,7 [95 % IC: 1,7-23,7])	<u>Décès</u> : n=7/117 (6 %) reliés à l'intervention (dont n=3 R-2b)	Aucune mention	
Verwaal <i>et al.</i> , 2005 (26)	Prospective	106 ²	Tous les patients ont reçu exactement le même protocole que les patients du groupe Intervention (B) dans l'étude de phase	Idem que Verwaal <i>et al.</i> , 2003 (27)	<u>Suivi médian</u> : 47,5 mois (1,3-	Aucune mention	Aucune mention	

CÉPO 2006-02

Auteurs	Étude	n	Chirurgie	Chimiothérapie	Critères d'inclusion / exclusion	Survie	Morbidité liée à l'intervention	Effets indésirables (≥ 5% des cas)
2004 (27)			III de Verwaal <i>et al.</i> , 2003 (25)		(28, 29)	88,3) ⇒ récidive chez 69/106 (65,1 %) <u>Temps médian avant la récurrence</u> : 13,7 ± 1,0 mois si R-1, 10,8 ± 1,7 mois si R-2a et 4,8 ± 0,4 mois si R-2b <u>Survie médiane après la récurrence</u> : 11,1 ± 0,9 mois si R-1, 5,9 ± 0,8 mois si R-2a et 3,7 ± 0,3 mois si R-2b ⇒ un court intervalle entre le tx initial et la récurrence corrèle avec une ↓ de la survie après la récurrence (HR 0,94 [95 % IC: 0,91-0,98]) <u>Facteurs de risque pour la survie</u> : type histologique (HR 3,5 ± 1,6) et âge (HR 1,0 ± 0,02)		
Verwaal <i>et al.</i> , 2004 (28, 29)	Prospective	102 ³	Tous les patients ont reçu exactement le même protocole que les patients du groupe Intervention (B) dans l'étude de phase III de Verwaal <i>et al.</i> , 2003 (25) R-1 (≠ T) : 49 % (50/102) R-2a (T < 2,5 mm) : 36,3 % (37/102) R-2b (≥ 2,5 mm) : 14,7 % (15/102)		Idem que Verwaal <i>et al.</i> , 2003 (30, 31)	<u>Suivi médian</u> : 41,6 mois (2,7-83,2) <u>Survie médiane</u> : 19,9 mois (95 % IC: 17,0-24,4) <u>Facteurs pronostiques – analyse univariée</u> : faible différenciation cellulaire (HR 1,73 [95 % IC: 1,04-2,88]), type histologique (HR 2,24 [95 % IC: 1,21-4,16]), nombre de régions péritonéales impliquées (HR 1,38 [95 % IC: 1,20-1,59]), score SPC (HR 1,19 [95 % IC: 1,12-1,26]) et T résiduelle postchirurgie (R-2a : HR 3,55 [95 % IC: 1,93-6,55], R-2b : HR 8,54 [95 % IC: 4,01-18,18]) <u>Facteurs pronostiques – analyse multivariée</u> : nombre de régions péritonéales impliquées	<u>Décès < 30j</u> : n=1 pour hémorragie postopératoire et n=2 pour sepsis abdominal <u>Décès > 30j</u> : n=1 pour embolie pulmonaire et n=4 pour sepsis abdominal <u>Toxicités et complications graves</u> (grades 3-4) : gastro-intestinales (21,6 %), de la moelle osseuse (18,6 %), infectieuses (14,7 %), pulmonaires (9,8 %), cardiaques (6,9 %) et rénales (4,9 %) <u>Facteurs reliés aux complications Cx</u> : CP à la récurrence (p=0,009), 6-7 régions affectées (p=0,044), score SPC ≥ 13 (p=0,012), présence de T résiduelle (p=0,035), pertes sanguines (p=0,028) et nb de sutures (p=0,018) <u>Temps opératoire et perte sanguine</u> : 450 min (275-840) / 3,5 L (0,4-30)	Aucune mention
Elias <i>et al.</i> , 2004 (30, 31)	Phase II	30 (24 ¹)	Intervention : cytoréduction complète + résection de T	Intervention : CHIP – technique ouverte : 42-44°C,	Inclusion : CP d'origine colorectale, 1 ou 2 M	<u>Suivi moyen</u> : 27,4 mois (18,3-49,6)	Mortalité opératoire : 8,3 % (2/24) – hémorragie cérébrale	Aucune mention

Auteurs	Étude	n	Chirurgie	Chimiothérapie	Critères d'inclusion / exclusion	Survie	Morbidité liée à l'intervention	Effets indésirables (≥ 5% des cas)
			intra-abdominales (M hépatiques) si nécessaire T primaire préalablement résequée dans tous les cas	30 min + ~5 min (atteinte de la T°), oxaliplatine (460 mg/m ² dans dextrose 5 % iso-osmotique – perfusé à 2l/m ²) 1h pré-CHIP et pendant 3-6 mois post-CHIP → 5-FU (400 mg/m ²) + leucovorin (20 mg/m ²) Chimiothérapie (i.v.), incluant oxaliplatine ou irinotecan dans tous les cas ≥ 3 mois avant randomisation	hépatiques facilement opérables, bonne condition générale du patient <u>Exclusion</u> : ≥ 65 ans, M extra-abdominale, obstruction intestinale, importante présence d'ascite, progression rapide de CP lors du tx de chimiothérapie systémique, CP cliniquement ou radiologiquement bulky	<u>Survie globale</u> : 83 % à 1 an, 74 % à 2 ans et 65 % à 3 ans <u>Survie sans maladie</u> : 61 % à 1 an, 50 % à 2 ans et 50 % à 3 ans <u>Incidence de récurrences</u> : 11 % à 1 an, 32 % à 2 ans et 32 % à 3 ans ⇒ un index péritonéal > 24 a est un facteur pronostique positif pour la récurrence (p=0,005)	<u>Toxicités et complications graves</u> (grades 2-3) : complications abdominales (25 %) et extra-abdominales (37,5 %) ⇒ morbidité totale : 41,6 % <u>Temps opératoire et perte sanguine</u> : 490 min (220-868) / 965 ml (400-4100)	
Glehen <i>et al.</i> , 2004 (32)	Phase II	53	Intervention : cytoréduction CCR-0 (≠ T) : 43,4 % (23/53) CCR-1 (T ≤ 5 mm) : 20,8 % (11/53) CCR-2 (> 5 mm) : 35,8 % (19/53)	Intervention : CHIP – technique fermée : 46-48°C à l'entrée, 90 min, MMC (10 mg/l dans 4-6l de perfusat, dose totale de 40-60 mg – perfusé à 500 ml/min) Chimiothérapie (i.v.) palliative postopératoire pour 67,9 % (36/53) (5-FU, oxaliplatine et irinotecan)	<u>Inclusion</u> : CP d'origine colorectale, Dx à la 1 ^e présentation ou récurrence <u>Exclusion</u> : ≥ 70 ans, M extra-abdominale, M hépatiques, insuffisance rénale ou cardiaque, chimiothérapie systémique moins d'un mois avant étude, maladie du SNC, statut de performance de l'OMS > 2	<u>Suivi médian</u> : 59,5 mois (2-148) <u>Survie médiane totale</u> : 12,8 mois <u>Survie médiane selon CCR</u> : CCR-0 – 32,9 mois CCR-1 – 12,5 mois CCR-2 – 8,1 mois (p<0,001 vs CCR-0 + CCR-1) <u>Survie globale</u> : 55 % à 1 an, 32 % à 2 ans et 11 % à 5 ans <u>Survie globale selon CCR</u> : CCR-0 – 85 % à 1 an, 54 % à 2 ans et 22 % à 5 ans CCR-1 – 46 % à 1 an, 36 % à 2 ans et 9 % à 5 ans CCR-2 – 24 % à 1 an <u>Survie globale selon stade CP</u> : Stade 1-2 – 78 % à 1 an, 66 % à 2 ans et 25 % à 5 ans Stade 3-4 – 41 % à 1 an et 8 % à 2 ans (p<0,001 vs stade 1-2) <u>Facteurs pronostiques – analyse univariée</u> : différenciation (p=0,001), stade CP (p<0,001) et CCR (p<0,001) <u>Facteurs pronostiques – analyse multivariée</u> : CCR (p=0,034)	<u>Mortalité opératoire</u> : 3,8 % (2/53) – sepsis <u>Complications graves</u> : 22,6 % (12/53) <u>Temps opératoire moyen (sans CHIP)</u> : 228 ± 108 min (60-430)	Aucune mention
Schneebaum <i>et al.</i> , 1996 (33)	Phase II	15	Intervention : cytoréduction < 1 cm	Intervention : CHIP – technique fermée : 41-42°C, 60 min, MMC (10 mg/l dans 3l de solution « plasmolyte » – après 30 min,	<u>Inclusion</u> : cancer colorectal récidivant ou M <u>Exclusion</u> : M extra-	Aucune mention de survie <u>Suivi</u> : 15 mois <u>Récidives</u> : 26,7 % (4/15) < 5	<u>Toxicités systémiques graves</u> : 6,7 % (1/15) – dépression respiratoire et leucocytes ~ 700 c/µl	Aucune mention

Auteurs	Étude	n	Chirurgie	Chimiothérapie	Critères d'inclusion / exclusion	Survie	Morbidité reliée à l'intervention	Effets indésirables (≥ 5% des cas)
				remplacement de 1l par 1l de nouvelle solution contenant 30 mg de MMC)	abdominale, M hépatiques	mois, 53,3 % (8/15) entre 5-8 mois et 6,7 % (1/15) > 8 mois		

¹Parmi les patients recrutés, 36 provenaient d'études de phases I et II, 48 d'une étude de phase III et 33 ont été recrutés à la fin de l'étude de phase III. ¹²Parmi les patients recrutés, 35 provenaient d'études de phases I et II, 49 d'une étude de phase III et 22 ont été recrutés à la fin de l'étude de phase III. ³Parmi les patients recrutés, 36 provenaient d'études de phases I et II, 48 d'une étude de phase III et 18 ont été recrutés à la fin de l'étude de phase III. ⁴Dès 30 patients recrutés, 24 ont eu une cytoréduction complète. Les six autres patients ont par conséquent été exclus de l'étude.

5-FU : 5-fluorouracile ; C : cellule ; C : Celsius ; CCR : *completeness of cancer resection* ; CHIP : chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale ; cm : centimètre ; CP : carcinomatose péritonéale ; Cx : chirurgie ; Dx : diagnostic ; HR : *hazard ratio* ; IC : intervalle de confiance ; i.v. : intraveineux ; j : jour ; l : litre ; m : mètre ; M : métastase ; mg : milligramme ; min : minute ; ml : millilitre ; mm : millimètre ; MMC : mitomycine C ; n : nombre de patients ; OMS : Organisation mondiale de la santé ; sem : semaine ; SNC : système nerveux central ; SPC : *simplified peritoneal cancer* ; T : tumeur ; tx : traitement ; µl : microlitre ; vs : *versus*.

11. ANNEXE III : Étude portant sur le traitement de la carcinomatose péritonéale secondaire à un cancer de l'appendice

Auteurs	Étude	n	Chirurgie	Chimiothérapie	Critères d'inclusion / exclusion	Survie	Morbidité liée à l'intervention	Effets indésirables (≥ 5% des cas)
Piso <i>et al.</i> , 2001 (36)	Phase II	17	Intervention : cytoréduction ≠ T : 70,6 % (12/17) ≤ 2-3 mm : 29,4 % (5/17)	Intervention : CHIP – technique du Colisée : 41-42°C, 90 min, cisplatine (150 mg/m ² dans 1,5-3l de perfusat)	Inclusion : CP secondaire à un carcinome de l'appendice Exclusion : M distantes	Survie globale moyenne : 39 ± 4 mois Survie à 4 ans : 75 % Survie à 4 ans selon la cytoréduction : complète = 92 % vs incomplète = 40 % (p=0,02)	Mortalité opératoire : 11,8 % (2/17) – péritonite secondaire à perforation intestinale et fistule anastomotique (5,9 %) et pneumonie, septicémie et toxicités de la moelle osseuse (5,9 %) Complications chirurgicales : fistule anastomotique (11,8 %), saignements (11,8 %), perforation intestinale (5,9 %), occlusion intestinale (5,9 %) et fistule pancréatique (5,9 %) Complications non chirurgicales : pulmonaires (23,5 %) et neurologiques (11,8 %) ⇒ morbidité totale : 64,7 % (11/17) Temps opératoire médian et unités de sang transfusées : 9h (4-12) / 6 (3-18)	Hématologiques : grade 1 (17,6 %), grade 2 (11,8 %) et grade 4 (5,9 %) Rénaux : grade 1 (17,6 %), grade 2 (17,6 %) et grade 3 (5,9 %)
C : Celsius ; CHIP : chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale ; CP : carcinomatose péritonéale ; h : heure ; l : litre ; m : mètre ; M : métastase ; mg : milligramme ; min : minute ; mm : millimètre ; n : nombre de patients ; T : tumeur ; vs : versus.								

12. ANNEXE IV : Études portant sur le traitement de la carcinomatose péritonéale secondaire à un cancer gastrique

Auteurs	Étude	n	Chirurgie	Chimiothérapie	Critères d'inclusion / exclusion	Survie	Morbidité liée à l'intervention	Effets indésirables (≥ 5% des cas)
Glehen <i>et al.</i> , 2004 (37)	Phase II	49	Intervention : cytoréduction CCR-0 (≠ T) : 10,2 % (5/49) CCR-1 (T ≤ 5 mm) : 40,8 % (20/49) CCR-2 (> 5 mm) : 49 % (20/49)	Intervention : CHIP – technique fermée : 46-48°C à l'entrée, 90 min, MMC (10 mg/l dans 4-6l de perfusé, dose totale de 40-60 mg – perfusé à 500 ml/min) Chimiothérapie (i.v.) palliative en adjuvant pour 40,8 % (20/49) (5-FU, cisplatine et oxaliplatine) Radiothérapie externe pour 18,4 % (9/49) (44-46 Gy)	Inclusion : adénocarcinome gastrique, Dx de CP confirmé par cytologie ou pathologie, Dx à la 1 ^e présentation ou récidive Exclusion : ≥ 70 ans, M extra-abdominale, M hépatiques, adénocarcinome de l'œsophage, insuffisance rénale ou cardiaque, chimiothérapie systémique moins d'un mois avant étude, maladie du SNC, statut de performance de l'OMS > 2	Suivi médian : 99,6 mois (1-160) Survie médiane totale : 10,3 mois Survie médiane selon CCR : CCR-0 et CCR-1 – 21,3 mois CCR-2 – 6,6 mois (p<0,001) Survie médiane selon stade CP : Stade 1-2 – 19 mois Stade 3-4 – 6,6 mois (p=0,004) Survie globale : 48,1 % à 1 an, 19,9 % à 2 ans et 16 % à 5 ans Survie globale selon CCR : CCR-0 et CCR-1 – 74,8 % à 1 an, 36,8 % à 2 ans et 29,4 % à 5 ans CCR-2 – 15,8 % à 1 an et 0 % à 2 ans Survie globale selon stade CP : Stade 1-2 – 71,3 % à 1 an, 37,8 % à 2 ans et 30,2 % à 5 ans Stade 3-4 – 32 % à 1 an et 8 % à 2 ans Facteurs prédictifs – analyse univariée : CCR (p<0,001), présence d'ascite préopératoire (p<0,001), T primaire inopérable (p<0,001) et stade CP (p=0,004) Facteurs prédictifs – analyse multivariée : CCR (p<0,001) et présence d'ascite préopératoire (p=0,04)	Mortalité opératoire : 4,1 % (2/49) – embolie pulmonaire (2 %) et défaillance multiple (2 %) Complications graves : 26,5 % (13/49) – pleurite (6,1 %), occlusion (6,1 %), fistule iléocolique (4,1 %), abcès de paroi (2 %), fistule pancréatique (2 %), péritonite biliaire (2 %), péritonite (2 %) et abcès intrapéritonéal (2 %) Complications à long terme : 6,1 % (3/49) – troubles sexuels à 6 mois (2 %), éventration médiane à 2 ans (2 %) et sténose du cholédoque à 11 ans (2 %) Temps opératoire moyen (sans CHIP) : 5,2 ± 1,6h (1,5-9,5)	Aucune mention
Hall <i>et al.</i> , 2004 (38)	Phase II	74 A) 40 B) 34	A) Témoin : gastrectomie radicale sans dissection ganglionnaire B) Intervention : cytoréduction + gastrectomie radicale R0 (≠ T et cytologie -) : A = 50 % (20/40)	B) Intervention : CHIP – technique fermée : 38,5-41°C à l'entrée, 120 min, MMC (30 mg au départ + 10 mg à 60 min dans 3l de lactate Ringer, [10 µl/ml] – perfusé à 800-900 ml/min)	Inclusion : présence d'ascite Exclusion : < 18 ans, M extra-abdominale, M hépatiques, gastrectomie pour maladie carcinomateuse, lymphome ou GIST, grossesse, maladie cardiovasculaire, infection active, ulcère gastrique, diabète mellitus non contrôlé, maladie	Parmi A) Survie médiane : 7,8 mois Survie médiane selon R : R0 – 23,3 mois R1 – 6,8 mois R0 + R1 – 19,4 mois R2 – 6,5 mois Survie médiane selon stade	Parmi A) Mortalité opératoire : 15 % (6/40) Complications : fistule anastomotique (7,5 %), sepsis (7,5 %) et assistance respiratoire prolongée (2,5 %)	Aucune mention

Auteurs	Étude	n	Chirurgie	Chimiothérapie	Critères d'inclusion / exclusion	Survie	Morbidité liée à l'intervention	Effets indésirables (≥ 5% des cas)
			B = 20,6 % (7/34) R1 (≠T et cytologie +) : A = 12,5 % (5/40) B = 14,7 % (5/34) R2 (T entre ≤ 0,5 cm et > 2 cm) : A = 27,5 % (11/40) B = 55,9 % (19/34)		pulmonaire obstructive ou restrictive	CP : Stade 1-3 – 8,6 mois Stade 4 – 7,7 mois <u>Survie globale</u> : 41 % à 1 an, 28 % à 2 ans et 17 % à 5 ans <u>Survie globale selon R</u> : R0 – 59 % à 1 an, 45 % à 2 ans et 30 % à 5 ans R1 – 20 % à 1 an R0 + R1 – 50 % à 1 an, 34 % à 2 ans et 23 % à 5 ans R2 – 27 % à 1 an et 14 % à 2 ans <u>Survie globale selon stade CP</u> : Stade 1-3 – 44 % à 1 an, 25 % à 2 ans et 20 % à 5 ans Stade 4 – 33 % à 1 et 2 ans Parmi B) <u>Survie médiane</u> : 8 mois <u>Survie médiane selon R</u> : R0 – 36,3 mois R1 – 11,2 mois R0 + R1 – 11,2 mois R2 – 3,3 mois (p=0,015 vs R0+R1) <u>Survie médiane selon stade CP</u> : Stade 1-3 – 36,3 mois Stade 4 – 8 mois <u>Survie globale</u> : 27 % à 1 an, 23 % à 2 ans et 6 % à 5 ans <u>Survie globale selon R</u> : R0 – 56 % à 1 et 2 ans R1 – 33 % à 1 et 2 ans R0 + R1 – 45 % à 1 et 2 ans R2 – 17 % à 1 an et 8 % à 2 ans <u>Survie globale selon stade CP</u> : Stade 1-3 – 75 % à 1 an et 2 ans Stade 4 – 20 % à 1 an, 15 % à 2 ans et 8 % à 5 ans <u>Facteurs prédictifs</u> : R pour A et B (p=0,018) et sexe pour B (p=0,038)	=> morbidité : 17,5 % (7/40) Parmi B) <u>Mortalité opératoire</u> : 2,9 % (1/34) <u>Complications</u> : sepsis (14,7 %), fistule anastomotique (11,8 %), infection de la plaie (8,8 %), leucopénie (8,8 %), infarctus du myocarde (2,9 %), embolie pulmonaire (2,9 %) et fibrillation auriculaire (2,9 %) => morbidité : 35,3 % (12/34)	
Rossi et al.,	Phase II	13	Intervention : cytoréduction	Intervention : CHIP –	<u>Inclusion</u> : T primaire d'origine	<u>Suivi médian</u> : 15 mois (6-20)	<u>Mortalité opératoire</u> : 0 %	<u>Grade 1</u> : toxicités

Auteurs	Étude	n	Chirurgie	Chimiothérapie	Critères d'inclusion / exclusion	Survie	Morbidité liée à l'intervention	Effets indésirables (≥ 5% des cas)
2003 (39)			complète (T résiduelle ≤ 3 mm)	technique ouverte : 41-42,5°C, 90 min, MMC (3,3 mg/m ²) + cisplatine (25 mg/m ²) dans 4-5l de solution physiologique – perfusé à 500-1000 ml/min) Chimiothérapie (i.v.) néo-adjuvante pour 53,8 % (7/13)	gastrique, Dx de CP confirmé histologiquement <u>Exclusion</u> : < 18 ans ou > 72 ans, fonctions cardiovasculaires, respiratoires, hépatiques ou rénales anormales	⇒ 69,2 % (9/13) décès : 38,5 % (5/13) maladie locorégionale et 30,8 % (4/13) maladie M <u>Survie médiane totale</u> : 15 mois <u>Survie médiane sans progression locale</u> : 10 mois	<u>Complications</u> : effusion pleurale (30,8 %) et septicémie (7,7 %)	locorégionales (38,5 %) <u>Grade 2</u> : fièvre persistante (53,8 %), toxicités locorégionales (46,2 %) et toxicités hématologiques (30,8 %) <u>Grade 3</u> : toxicités locorégionales (15,4 %)
Fujimoto <i>et al.</i> , 1997 (40)	Phase II	66 A) 18 B) 48	A) Témoin : cytoréduction + résection complète de T primaire B) Intervention : cytoréduction + résection complète de T primaire P ₀ (≠ M au péritoine) : A = 0 % B = 0 % P ₁ (M disséminées au péritoine adjacent) : A = 44,4 % (8/18) B = 43,8 % (21/48) P ₂ (M répandues au péritoine distant) : A = 55,6 % (10/18) B = 16,7 % (8/48) P ₃ (M au péritoine distant) : A = 0 % B = 39,6 % (19/48)	A) Témoin : MMC (8-10 mg, i.p. ou i.v. – dose totale de 35-50 mg) + OK-432 (10 KE suspendu dans 100 ml de solution physiologique / sem, i.p. – dose totale de 40-60 KE) B) Intervention : CHIP – technique fermée : 43-45°C, 120 min, MMC (10 µl/ml dans 3-4l de <i>Maxwell solution 1S</i> – perfusé à 500-3000 ml/min) Dosages équivalents en adjuvant de MMC et OK-432 pour A et B	<u>Inclusion</u> : carcinome gastrique	↑ de la survie chez B vs A (p=0,0017) <u>Survie</u> : A = tous décédés <494j B = 54 % à 1 an, 41,5 % à 3 ans, 31 % à 5 ans et 25,4 % à 8 ans <u>Survie parmi P₁</u> : A = tous décédés <494j B = 73 % à 2 ans, 55,6 % à 4 ans et 55,6 % à 8 ans (p=0,0008) <u>Survie parmi P₂</u> : A = tous décédés <358j B = 62,4 % à 2 ans, 62,4 % à 4 ans et 20,8 % à 8 ans (p=0,0094) <u>Survie parmi B</u> : P ₁ = P ₂ (p=0,271) P ₁ > P ₃ (p=0,0005) P ₂ > P ₃ (p=0,0033) <u>Décès par récidive péritonéale</u> : A = 94,4 % (17/18) B = 27,1 % (13/48) (p<0,00001)	<u>Observations post-tx</u> : épanchement abdominal (A = 94,4 % et B = 0 %) et cytologie positive (A = 100 % et B = 4,2 %)	Aucune mention
Yonemura <i>et al.</i> , 1991 (47)	Phase II	41	Intervention : cytoréduction P ₁ et P ₂ (M disséminées au péritoine adjacent ou M répandues au péritoine distant) : 61,0 % (25/41) P ₃ (M au péritoine distant) : 39,0 % (16/41)	Intervention : CHIP – technique ouverte avec extenseur de la cavité abdominale : 41-43°C, 40-60 min, MMC (5 µg/ml) + cisplatine (30 µg/ml) dans 10l de solution physiologique – perfusé à 100-300 ml/min)	<u>Inclusion</u> : T primaire d'origine gastrique, Dx de CP confirmé histologiquement	<u>Suivi médian</u> : 41,6 mois (12-72) <u>Survie médiane globale</u> : 14,6 mois (1-64,2) <u>Survie à 3 ans</u> : 28,5 % ⇒ inclus dans les résultats de survie des procédures répétées de cytoréduction (4/16) et de CHIP (13/16) ⇒ survie médiane : 12,2 mois pour une CHIP (n=18) vs 12,1	Aucune mention	<u>Toxicités globales</u> : nausées et vomissements (75,6 %), toxicités rénales (4,9 %), granulocytopenie (4,9 %) et perforation intestinale (2,4 %)

Auteurs	Étude	n	Chirurgie	Chimiothérapie	Critères d'inclusion / exclusion	Survie	Morbidité reliée à l'intervention	Effets indésirables (≥ 5% des cas)
						mois pour 2 CHIP (n=13; p=NS) <u>Parmi les patients ayant subi une <i>second-look operation</i> (16/41 ou 14 évaluable) :</u> RC : 4/14, RP : 3/14, MS : 1/14, MP : 6/14 ⇒ Avantage de survie pour RC vs MS et MP (p<0,05)		
5-FU : 5-fluorouracile ; C : Celsius ; CCR : <i>completeness of cancer resection</i> ; CHIP : chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale ; cm : centimètre ; CP : carcinomatose péritonéale ; Dx : diagnostic ; GIST : <i>gastrointestinal stromal tumors</i> ; Gy : grey ; h : heure ; i.p. : intrapéritonéal ; i.v. : intraveineux ; j : jour ; l : litre ; M : métastase ; mg : milligramme ; min : minute ; ml : millilitre ; mm : millimètre ; MMC : mitomycine C ; n : nombre de patients ; OMS : Organisation mondiale de la santé ; sem : semaine ; SNC : système nerveux central ; T : tumeur ; tx : traitement ; µl : microlitre ; vs : <i>versus</i> .								

13. ANNEXE V : Études portant sur le traitement de la carcinomatose péritonéale secondaire à un pseudomyxome du péritoine

Auteurs	Étude	n	Chirurgie	Chimiothérapie	Critères d'inclusion / exclusion	Survie	Morbidité liée à l'intervention	Effets indésirables (≥ 5% des cas)
Loungnarath <i>et al.</i> , 2005 (17)	Phase II	27	Intervention : cytoréduction < 5 mm CCR-0 (≠ T) ou CCR-1 (T ≤ 5 mm) : 40,7 % (11/27) CCR-2 (> 5 mm) : 59,3 % (16/27)	Intervention : CHIP – technique fermée : 42-42,5°C, 90 min, MMC (0,5 mg/kg) + cisplatine (0,7 mg/kg) dans 4-6l de perfusat – perfusé à 500 ml/min Chimiothérapie (i.v.) adjuvante pour 40,7 % (11/27) (5-FU + leucovorin, FOLFOX ou FOLFIRI)	Inclusion : fonctions rénale et cardio-pulmonaire satisfaisantes Exclusion : M abdominales ou thoraciques	Suivi moyen : 23 mois (3-82) Survie médiane totale : non atteinte Survie médiane selon stade : Stade 0-2 – non atteinte Stade 3-4 – 51 mois (p=0,09) Survie médiane selon CCR : CCR-0 – non atteinte CCR-2 – 51 mois (p=0,11) Survie actuarielle : 100 % à 1 an, 88 % à 2 ans, 78 % à 3 ans et 52 % à 5 ans Survie actuarielle selon grade morphologique : Grade 1 – 100 % à 5 ans Grade 2-3 – 100 % à 1 an, 80 % à 2 ans, 64 % à 3 ans et 32 % à 5 ans Le grade histopathologique est un facteur prédictif de survie (p=0,03)	Mortalité opératoire : 0 % Complications graves (grades 3-4) : fistule anastomotique (11,1 %), épanchement pleural (7,4 %) et abcès intrapéritonéal (3,7 %) => morbidité totale : 44,4 % (12/27) Le grade histopathologique est une facteur prédictif de morbidité (p=0,008)	Aucune mention
Deraco <i>et al.</i> , 2004 (34)	Phase II	33	Intervention : cytoréduction ≠ T : 91,2 % (31/34) > 2,5 mm : 8,8 % (3/34)	Intervention : CHIP – technique fermée : 42,5°C, 60 min, MMC (3,3 mg/m ² /l) + cisplatine (25 mg/m ² /l) dans 4-6l de perfusat – perfusé à 600 ml/min	Inclusion : Dx histologique de PP, statut de performance de l'OMS ≤ 2 Exclusion : ≥ 75 ans	Suivi moyen : 28,6 mois (0,4-72) => 75,8 % (25/33) sans maladie et 24,2 % (8/33) avec maladie Survie globale à 5 ans : 96 % Survie sans maladie à 5 ans : 43 % (médiane = 57,9 mois) Survie sans maladie locale à 5 ans : 59 %	Mortalité opératoire : 3 % (1/33) Complications grade 2 : 15,2 % (5/33) : fistule postopératoire (6,1 %), fistule biliaire (3 %), iléus prolongé (3 %) et épanchement pleural (3 %) Complications grade 3 : 18,2 % (6/33) : fistule anastomotique (6,1 %), saignement abdominal (3 %) et perforation intestinale (3 %) => morbidité totale : 33,3 % Temps opératoire moyen : 12,6h (5-21)	Grade 2 : 33,3 % (11/33) Aucune toxicité de grade 3 ou 4
Witkamp <i>et al.</i> , 2001 (35)	Phase II	46	Intervention : cytoréduction < 2,5 mm : 87 % (40/46) ≥ 2,5 mm : 13 % (6/46)	Intervention : CHIP – technique du Colisée : 40-41°C, 90 min, MMC en 3 doses (dose initiale de 15-40 mg/m ² – perfusé à 1 l/min) 5-FU (400 mg/m ² , i.v.) +	Inclusion : Dx histologique ou cytologique de PP, T opérable Exclusion : M abdominales ou thoraciques	Suivi médian : 12 mois (1-43) => 87 % (40/46) en vie : 69,6 % (32/46) sans maladie et 17,4 % (8/46) avec maladie Survie actuarielle : 91 % à 2 ans	Mortalité opératoire : 8,7 % (4/46) – choc septique (6,5 %) et embolie pulmonaire (2,2 %) Complications majeures : perforation gastrique ou intestinale (21,7 %), fistule	Thrombocytopénie (8,7 %) Aucune toxicité à long terme Parésie gastrique prolongée (moyenne de

CÉPO 2006-02

Auteurs	Étude	n	Chirurgie	Chimiothérapie	Critères d'inclusion / exclusion	Survie	Morbidité liée à l'intervention	Effets indésirables (≥ 5% des cas)
				leucovorin (80 mg/m ² , i.v.) x 26 sem (1 fois / sem) – début 6-12 sem post-CHIP		et 81 % à 3 ans	intestinale (13 %), neuropathie périphérique (10,9 %), abcès abdominal (8,7 %), pneumonie (6,5 %), embolie pulmonaire (6,5 %) et pancréatite (2,2 %) => morbidité totale : 39,1 % (18/46) <u>Temps opératoire et pertes sanguines moyens</u> : 10h (5,5- 18) / 13L (1,6-55)	16j [5-33]) <u>Grade 1-2</u> : leucopénie (26,1 %) <u>Grade 3-4</u> : leucopénie (21,7 %) Arrêt de tx adjuvant : 10,9 % (5/46) – 8,7 % pour toxicité et 2,2 % pour progression de la maladie
5-FU : 5-fluorouracile ; C : Celsius ; CCR : <i>completeness of cancer resection</i> ; CHIP : chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale ; Dx : diagnostic ; h : heure ; i.v. : intraveineux ; j : jour ; kg : kilogramme ; l : litre ; m : mètre ; M : métastase ; mg : milligramme ; min : minute ; ml : millilitre ; mm : millimètre ; MMC : mitomycine C ; n : nombre de patients ; OMS : Organisation mondiale de la santé ; PP : pseudomyxome du péritoine ; sem : semaine ; T : tumeur ; tx : traitement.								

14. ANNEXE VI : Études portant sur le traitement de la carcinomatose péritonéale secondaire à un mésothéliome du péritoine

Auteurs	Étude	n	Chirurgie	Chimiothérapie	Critères d'inclusion / exclusion	Survie	Morbidité liée à l'intervention	Effets indésirables (≥ 5% des cas)
Deraco <i>et al.</i> , 2003 (48)	Phase II	19	Intervention : cytoréduction CC-0 (≠ T) : 42,1 % (8/19) CC-1 (T ≤ 2,5 mm) : 31,6 % (6/19) CC-2 (entre 2,5 mm et 2,5 cm) : 10,5 % (2/19) CC-3 (> 2,5 cm) : 15,8 % (3/19)	Intervention : CHIP – technique fermée : 42-43°C, 60-90 min, cisplatine (25 mg/m ² /l) + MMC (3,3 mg/m ² /l) ou cisplatine (25 mg/m ² /l) + doxorubicine (7 mg/m ² /l) dans 4-6l de perfusat – perfusé à 600 ml/min Chimiothérapie (i.v.) préopératoire pour 68,4 % (13/19)	Inclusion : mésothéliome confirmé histologiquement, statut de performance de Karnofsky ≥ 70 Exclusion : > 76 ans, dysfonctionnement clinique grave, extension pleural ou autre néoplasie concomitantes, fonctions hématologiques ou hépatiques anormales	Suivi moyen : 27 mois (1-65) Survie à 3 ans : 69 % Survie sans maladie : 66 % Décès par progression : 26,3 % (5/19)	Mortalité opératoire : 0 % Complications chirurgicales : fistule intestinale (15 %), infection postopératoire (5 %), et arrêt cardiaque au jour 8 postopératoire (5 %) ⇒ morbidité totale de grade 2-3 : 25 %	Gastro-intestinaux : grade 1 (5 %) et grade 2 (10 %) Rénaux : néphrotoxicité de grade 3 (5 %) et défaillance rénale chronique (5 %) Aucune toxicité cardiaque, neurologique ou hématologique
Loggie <i>et al.</i> , 2001 (49)	Phase II	12	Intervention : cytoréduction R0/1 (≠ T) : 8,3 % (1/12) R2a (T < 5 mm) : 33,3 % (4/12) R2b (T entre 5-20 mm) : 16,7 % (2/12) R2c (T > 20 mm) : 33,3 % (4/12)	B) Intervention : CHIP – technique fermée : 38,5-40,5°C à l'entrée, 120 min, MMC (30 mg au départ + 10 mg à 60 min dans 3l de lactate Ringer)	Inclusion : mésothéliome confirmé histologiquement Exclusion : M distantes, pathologie hépatique, fonctions hématopoiétique, hépatique et rénale normales	Suivi médian : 45,2 mois Survie médiane : 34,2 mois	Mortalité opératoire : 0 % Complications chirurgicales : perforation du grêle (8,3 %), fistule anastomotique (8,3 %), et sepsis, défaillance rénale et dysphagie (8,3 %)	Hématologiques : neutropénie de grade 1 (25 %) et thrombocytopenie de grade 1 (41,7 %) et grade 2 (8,3 %)

C : Celsius ; CHIP : chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale ; cm : centimètre ; l : litre ; m : mètre ; M : métastase ; mg : milligramme ; min : minute ; mm : millimètre ; n : nombre de patients ; T : tumeur.

15. ANNEXE VII : Tumeur primaire d'origine variée

Auteurs	n	Intervention	Critères d'inclusion / exclusion	Morbidity liée à l'intervention
Elias <i>et al.</i> , 2005 (41) ⇒ Phase II	83	Chirurgie : cytoréduction complète CHIP : technique du Colisée, 42-45°C, 30 min + ~5-10 min (atteinte de la T°), oxaliplatine et irinotecan (360 mg/m ² chacun dans dextrose 5 % iso-osmotique à 2l/m ² – perfusé à 1l/min) 1h pré-CHIP → 5-FU (400 mg/m ²) + leucovorin (20 mg/m ²), i.v.	T primaire : colorectal (53 %), PP (30,1 %), mésothéliome péritonéal malin (12 %) et tumeur endocrine (4,8 %) Inclusion : aucune mention Exclusion : aucune mention	Mortalité opératoire : 4,8 % (4/83) – infection pulmonaire (2,4 %), embolie gazeuse (1,2 %) et ischémie mésentérique (1,2 %) Complications : intra-abdominales (22,9 %, 19/83) et extra-abdominales (62,7 %, 52/83) – intra- et extra-abdominales chez 17 % Toxicités hématologiques : aplasie grave (48,2 %, 40/83) ⇒ morbidité totale : 67,5 % (56/83) Temps opératoire et pertes sanguines moyens : 8,1 ± 2,4h (4,5-12,2) / 887 ± 626 ml (200-3000)
Shen <i>et al.</i> , 2003 (42) ⇒ Phase II	109	Chirurgie : cytoréduction R0 (≠ T et cytologie -) : 20,2 % (22/109) R1 (≠ T et cytologie +) : 5,5 % (6/109) R2a (T ≤ 0,5 cm) : 18,3 % (20/109) R2b (T > 0,5 cm et ≤ 2 cm) : 16,5 % (18/109) R2c (T > 2 cm) : 39,4 % (43/109) CHIP : technique fermée : 38,5-40,5°C à l'entrée, 120 min, MMC (30 mg au départ + 10 mg à 60 min dans 3l de lactate Ringer, [5 µl/ml] – perfusé à 600-800 ml/min)	T primaire : colorectal (36,7 %), appendice (21,1 %), gastrique (17,4 %), péritoine (7,3 %), ovaire (5,5 %), rétropéritoine (3,7 %), autres (3,7 %) et inconnu (4,6 %) Inclusion : aucune mention Exclusion : M extra-abdominales	Mortalité opératoire : 8,3 % (9/109) – perforation intestinale (2,8 %), suppression de la moelle osseuse (1,8 %), détresse respiratoire (1,8 %), infection à <i>S. aureus</i> résistante à la méthicilline (0,9 %) et embolie pulmonaire (0,9 %) Toxicités hématologiques : 21,1 % (23/109) ⇒ morbidité totale : 36 % Temps opératoire et unités de sang transfusées médians : 9h (4-18) / 3U (1-38)
Glehen <i>et al.</i> , 2003 (43) ⇒ Phase II	56	Chirurgie : résection de T primaire + cytoréduction R-0 (≠ T) ou R-1 (T ≤ 5 mm) : 48,2 % (27/56) R-2 (T > 5 mm) : 51,8 % (29/56) CHIP : technique fermée : 46-48°C à l'entrée, 90 min, dans 4-6l de perfusé – perfusé à 500 ml/min CP secondaire à cancer digestif → MMC (0,7 mg/kg, dose maximal de 60 mg) CP secondaire à cancer ovarien → cisplatine (1 mg/kg, dose maximal de 80 mg) CP secondaire à mésothéliome du péritoine malin ou PP → MMC (0,5 mg/kg) + cisplatine (0,7 mg/kg)	T primaire : colon droit (26,8 %), colon gauche (19,6 %), ovaire (12,5 %), PP (12,5 %), gastrique (10,7 %), mésothéliome (8,9 %) et autres (8,9 %) Inclusion : cancer abdominal, Dx de CP confirmé par pathologie, Dx à la 1 ^e présentation ou récidive Exclusion : ≥ 65 ans, M extra-abdominale, M hépatiques, T primaire inopérable, insuffisance rénale ou cardiaque, chimiothérapie systémique moins d'un mois avant étude, maladie du SNC, statut de performance de l'OMS > 2	Mortalité opératoire : 1,8 % (1/56) – péritonite et septicémie Complications : 28,6 % (16/56) – fistule iléale (5,4 %), fistule colocolutane (3,6 %), pleurésie droite (3,6 %), iléus prolongé (3,6 %), leucopénie de grade 3 (3,6 %), fistule iléocolique (1,8 %), fistule biliaire (1,8 %), abcès pelvien (1,8 %), syndrome de détresse respiratoire (1,8 %) et insuffisance rénale temporaire (1,8 %) ⇒ morbidité totale : 28,6 % Complications à long terme : 3,6 % (2/56) – troubles sexuels à 6 mois Temps opératoire moyen (sans CHIP) : 6,11 ± 1,73h (4-13,5)
Loggie <i>et al.</i> , 2000 (44) ⇒ Phase II	84	Chirurgie : cytoréduction R0 (≠ T et cytologie -) : 17,9 % (15/84) R1 (≠ T et cytologie +) : 7,1 % (6/84) R2a (T ≤ 0,5 cm) : 17,9 % (15/84) R2b (T > 0,5 cm et ≤ 2 cm) : 16,7 % (14/84) R2c (T > 2 cm) : 40,5 % (34/84) CHIP : technique fermée : 38,5-40,5°C à l'entrée, 120 min, MMC (30 mg au départ + 10 mg à 60 min dans 3l de lactate Ringer, [5 µl/ml] – perfusé à 600-800 ml/min)	T primaire : colon (45,2 %), appendice (26,2 %), gastrique (22,6 %) et autres (6 %) Inclusion : cancer gastro-intestinal ou non, abdominal, CP d'origine gastro-intestinale, présence d'ascite Exclusion : < 18 ans, M pulmonaires ou hépatiques, femmes enceintes, maladie cardiovasculaire, infection active, ulcère gastrique, diabète non contrôlé, maladie pulmonaire obstructive ou restrictive	Mortalité opératoire : 6 % (5/84) – infection (2,4 %), complications pulmonaires (1,2 %), fistule anastomotique (1,2 %) et embolie pulmonaire (1,2 %) Complications majeures : assistance respiratoire prolongée (10 %), sepsis (10 %), fistule anastomotique (5 %) et fistule au niveau de la plaie (5 %) Toxicités hématologiques : grade 3 (7 %) et grade 4 (4 %) Temps opératoire médian : 9h (4-16)
Beaujard <i>et al.</i> , 2000 (45) ⇒ Phase II	83	Chirurgie : cytoréduction CHIP : technique fermée : 46-49°C à l'entrée, 90 min, MMC (10 mg/L dans 4-6l de perfusé – perfusé à 400-500 ml/min)	T primaire : gastrique (50,6 %), colorectal (32,5 %), biliopancréatique (7,2 %), mésothéliome péritonéal malin (6 %), jéjunal (2,4 %) et hépatique (1,2 %) Inclusion : adénocarcinome du tube digestif, Dx de CP confirmé par cytologie ou pathologie Exclusion : ≥ 70 ans, M extra-abdominales, adénocarcinome de l'œsophage, insuffisance rénale ou cardiaque, chimiothérapie systémique moins d'un mois avant étude,	Mortalité opératoire : 3,6 % (3/83) – défaillance multiple (1,2 %), choc septique (1,2 %) et embolie pulmonaire (1,2 %) Complications majeures : iléus prolongé (2,4 %), péritonite (1,2 %) et fièvre inexpliquée (1,2 %) ⇒ morbidité totale : 9,6 % (8/83) Toxicités hématologiques : leucopénie de grade 1 (2,4 %) et de grade 3 (1,2 %)

		maladie du SNC		
Rey <i>et al.</i> , 2000 (46)	35	<p><u>Chirurgie</u> : cytoréduction</p> <p><u>CHIP</u> : technique fermée : 44-48°C à l'entrée (42°C intrapéritonéale), 60 min, dans 4-6l de perfusat – perfusé à 900 ml/min</p> <p>CP secondaire à cancer digestif → MMC (10 mg/l)</p> <p>CP secondaire à cancer ovarien → cisplatine (12 mg/l)</p>	<p><u>T primaire</u> : ovaire (40 %), colon ou appendice (28,6 %), gastrique (17,1 %), utérine (2,9 %), stromale intestinale (2,9 %) et inconnue (8,6 %)</p> <p><u>Inclusion</u> : Dx de CP confirmé par cytologie ou pathologie</p> <p><u>Exclusion</u> : < 18 ans et > 75 ans, altération des fonctions cardiaques, rénales ou hépatiques, femme enceinte, statut de performance de l'OMS ≤ 2, M pulmonaires, hépatiques ou cérébrales, maladie du SNC avec épilepsie</p>	<p><u>Mortalité opératoire</u> : 2,9 % (1/35) – défaillance respiratoire</p> <p><u>Complications majeures</u> : douleurs abdominales (20 %), épanchement pleural (17,1 %), fistules digestives (8,6 %), infection et hyperthermie (8,6 %), perforation intestinale (2,9 %), perforation duodénale et médiastinite (2,9 %), fistule œsojéjunale (2,9 %) et aversion pour la nourriture (2,9 %)</p> <p><u>Temps opératoire moyen</u> : 7h (3-12)</p>
<p>5-FU : 5-fluorouracile ; C : Celsius ; CHIP : chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale ; cm : centimètre ; CP : carcinomatose péritonéale ; Dx : diagnostic ; h : heure ; i.v : intraveineux ; kg : kilogramme ; l : litre ; m : mètre ; M : métastase ; mg : milligramme ; min : minute ; ml : millilitre ; mm : millimètre ; MMC : mitomycine C ; n : nombre de patients ; OMS : Organisation mondiale de la santé ; PP : pseudomyxome du péritoine ; SNC : système nerveux central ; T : tumeur ; T° : température ; U : unité de sang transfusée ; µl : microlitre.</p>				

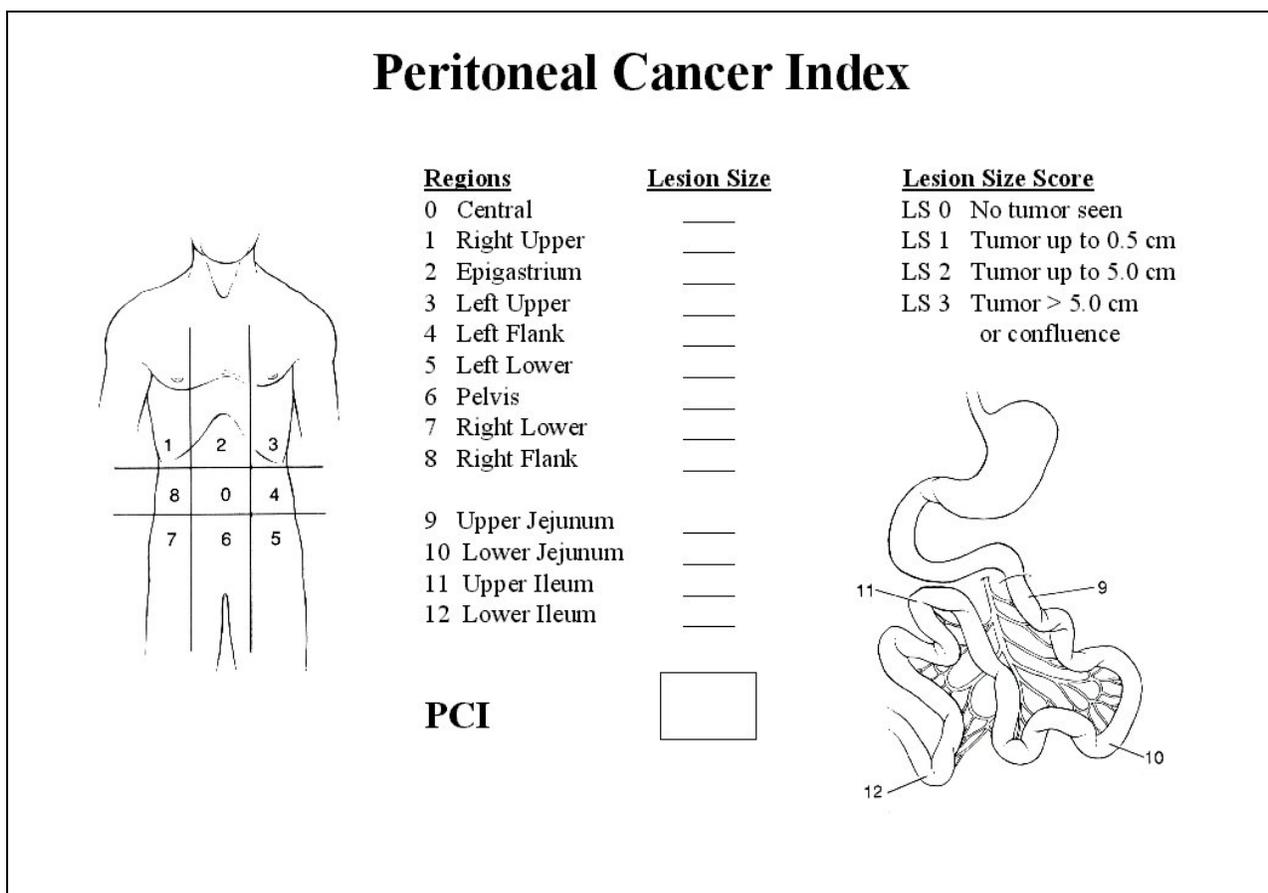
16. ANNEXE VIII. Index péritonéal et classifications du stade de la CP

16.1. Index péritonéal selon Sugarbaker

L'Index péritonéal est calculé selon l'atteinte tumorale de 13 régions prédéfinies de la cavité péritonéale (59). Pour obtenir ces régions, la cavité abdominale est divisée horizontalement et verticalement en neuf régions, lesquelles sont numérotées dans le sens des aiguilles d'une montre à partir de 0. La région 0 représente la région de l'ombilic et la région 1, l'espace sous l'hémi-diaphragme droit. Les régions 9 et 10 représentent le haut et le bas jéjunum. Finalement, les régions 11 et 12 représentent le haut et le bas iléon. Les structures anatomiques associées à chacune de ces 13 régions ont également été définies.

Chacune de ces 13 régions doit être gradée de 0 à 3 selon l'importance de la CP. Le score total minimal est de 1 et le score maximal total est de 39.

Figure 1. Schématisation de l'index péritonéal élaboré par Sugarbaker (59)



Source : <http://www.surgicaloncology.com/gpmindic.htm>

16.2. Classification du stade de la CP selon Gilly

Classification de Gilly (56)	
Stade 0	aucune maladie macroscopique
Stade 1	implants malins < 5 mm localisés
Stade 2	implants malins < 5 mm dispersés
Stade 3	implants malins de 5 mm à 2 cm
Stade 4	nodules malins > 2 cm

16.3. Classification du stade de la CP selon la *Japanese Research Society for Gastric Cancer*

Classification de la <i>Japanese Research Society for Gastric Cancer</i> (60)	
Stade P ₀	aucune métastase péritonéale
Stade P ₁	métastases disséminées au péritoine adjacent (au-dessus du côlon transverse), incluant le grand omentum
Stade P ₂	métastases dispersées au péritoine distant et métastase ovarienne isolée
Stade P ₃	nombreuses métastases disséminées au péritoine distant

ANNEXE IX

16.4. Rédaction

M^{me} Mélanie Kavanagh, Ph.D.

D^r Jean-François Ouellet, chirurgien

16.5. Révision externe

D^r Jean Couture, chirurgien

D^r Pierre Dubé, chirurgien

D^r Rasmy Loungnarath, chirurgien

D^r Lucas Sideris, chirurgien

D^r Rami Younan, chirurgien

16.6. Révision interne et adoption

Comité de l'évolution de la pratique médicale

D^r Normand Blais, hématologue et oncologue médical

M. Alain Bureau, pharmacien

M. Martin Coulombe, M.Sc., M.A.P., coordonnateur

D^r Félix Couture, hématologue et oncologue médical, président

D^r Normand Gervais, chirurgien

M^{me} Mélanie Kavanagh, Ph.D., responsable méthodologique

D^r Roger Ladouceur, omnipraticien, Conseil du médicament

M. Jean-Marie Lance, conseiller scientifique principal, Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

D^r Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical

M^{me} Nathalie Letarte, pharmacienne, Programme de gestion thérapeutique des médicaments

M. Jean Morin, pharmacien (membre jusqu'au 28 octobre 2005)

D^r Jean-François Ouellet, chirurgien

M^{me} Mireille Poirier, pharmacienne

D^r Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical

D^{re} Isabelle Roy, radio-oncologue

D^r Benoît Samson, hématologue et oncologue médical

M^{me} Lucie Surprenant, pharmacienne

D^r François Vincent, radio-oncologue

17. ANNEXE X

17.1. Dégagement de responsabilité

Ce guide constitue un outil d'aide à la décision clinique fondé sur les données probantes. Il a été élaboré par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie en partenariat avec des cliniciens experts. Son contenu n'engage que ses auteurs.

17.2. Ce guide s'adresse à :

Tous les médecins, pharmaciens et autres professionnels de la santé intéressés par l'utilisation optimale de la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale peropératoire et le traitement de la carcinomatose péritonéale secondaire aux cancers du tube digestif.

17.3. Conflit d'intérêts

Dr Rasmy Loungnarath est premier auteur d'une étude considérée pour l'élaboration de ce guide. Aucun autre conflit d'intérêts n'a été déclaré.

17.4. Financement

La production de ce guide a été rendue possible grâce au soutien financier de la Direction de la lutte contre le cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux.

ISBN : 2-550-46156-8 (version papier)

ISBN : 2-550-46157-6 (version PDF)