

Université de Montréal

# **Approches thérapeutiques de la carcinose péritonéale d'origine appendiculaire récidivante**

par  
Annie Gaudreau

Programme de Sciences Biomédicales  
Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention  
du grade de maîtrise ès sciences en sciences biomédicales  
option Recherche clinique biomédicale

Novembre 2014

Copyright, Annie Gaudreau, 2014

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :  
Approches thérapeutiques de la carcinose péritonéale d'origine appendiculaire récidivante

présenté par:  
Annie Gaudreau

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes:

Dr Rasmy Loungnarath  
Président-rapporteur

Dr Lucas Sideris  
Directeur de recherche

Dr Pierre Dubé  
Co-directeur

Dr Jean-François Ouellet  
Membre du jury

## Résumé

**Objectif:** Le traitement de la carcinose péritonéale (CP) d'origine appendiculaire récidivante demeure sous-étudié. L'objectif est d'évaluer le traitement à offrir aux patients présentant une récurrence de la maladie.

**Méthodologie:** Depuis 2003, les données de tous les patients avec CP d'origine appendiculaire traités dans notre centre ont été recueillies. Le traitement de la maladie primaire consistait en une cytoréduction chirurgicale complète de la CP suivie d'une chimiothérapie hyperthermique intra-péritoneale (CHIP) à l'oxaliplatine. Lors d'une récurrence, une deuxième cytoréduction avec une CHIP à la mitomycine C était offerte aux patients rencontrant certains critères de sélection.

**Résultats:** Un total de 58 patients ont subi une cytoréduction complète suivie d'une CHIP avec l'oxaliplatine. Durant la période de suivi, 22 patients démontrèrent une maladie récidivante (39%). Le péritoine était le site de récurrence le plus fréquent. Les survies sans maladie étaient statistiquement différentes selon le grade histopathologique et le degré de complétude de la cytoréduction. Parmi ces 22 patients, huit patients ont reçu une deuxième cytoréduction suivie d'une CHIP à la mitomycine C, un patient a subi une cytoréduction complète seule et 13 patients avaient une maladie non résécable. La survie globale moyenne des patients ayant reçu un deuxième traitement fut de 28 mois. Les taux de morbidité et de mortalité suite à une deuxième cytoréduction suivie d'une CHIP furent de 25% et 0%, respectivement.

**Conclusion:** Une cytoréduction suivie d'une CHIP demeure une intervention possible chez les patients qui présentent une maladie récidivante, mais certains critères doivent être appliqués afin de maximiser la survie et minimiser la morbidité et la mortalité de cette approche.

**Mots-clés:** carcinose péritonéale; néoplasie mucineuse de l'appendice; chimiothérapie intra-péritonéale hyperthermique; oxaliplatine; récurrence.

## **Abstract**

**Background:** Additional treatment in patients presenting recurrent peritoneal carcinomatosis (PC) has been much overlooked in the literature. The aim of this study is to assess the effects of additional treatment in patients with recurrent disease despite a first CRS with HIPEC.

**Methods:** Since 2003, data from all patients with PC arising from the appendix treated in our center were prospectively collected. Treatment of primary disease consisted in CRS followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) with oxaliplatin. When recurrent disease occurred, second CRS followed by HIPEC with mitomycin C were offered to patients meeting some selection criteria.

**Results:** A total of 58 patients underwent CRS followed by HIPEC with oxaliplatin. During follow-up, 22 patients developed recurrent disease (39%). Peritoneum was the most common site of treatment failure. In the entire series, histologic grades and completeness of CRS were significant independent predictors of disease-free survival. Among patients with recurrent disease (n=22), eight patients underwent second CRS followed by HIPEC with mitomycin C, one patient received a CRS alone, and thirteen patients had unresectable disease. Mean overall survival for patients who received a second treatment (n=8) was 28 months. Morbidity and mortality rates following second CRS and HIPEC were 25% and 0%, respectively.

**Conclusions:** CRS followed by HIPEC remains a possible intervention in patients with recurrent disease, but some selection criteria should be applied in order to maximise survival and minimise morbidity and mortality of this approach.

**Keywords:** peritoneal neoplasms; appendiceal neoplasms; hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; oxaliplatin; recurrent disease.

# TABLE DES MATIÈRES

Résumé.....	iii
Abstract.....	iv
LISTE DES TABLEAUX.....	vii
LISTE DES FIGURES .....	viii
LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	ix
INTRODUCTION.....	1
<b>1. Néoplasies de l'appendice .....</b>	<b>2</b>
1.1. Tumeurs endocrines (carcinoïdes) de l'appendice .....	3
1.2. Tumeurs épithéliales primaires de l'appendice .....	4
1.2.1. Mucocèle appendiculaire <sup>24,29-31</sup> .....	4
1.2.2. Adénocarcinome .....	6
1.3. Tumeurs épithéliales disséminées (PMP/ CP d'origine appendiculaire) .....	7
1.3.1. Pathophysiologie .....	7
1.3.2. Classification histopathologique de Ronnett et al. <sup>41</sup> .....	8
1.3.3. Autres classifications histopathologiques .....	10
1.4. Tumeurs mésoenchymateuses primaires d'origine appendiculaire <sup>24,46</sup> .....	12
1.5. Lymphome <sup>24</sup> .....	13
<b>2. Traitement de la CP d'origine appendiculaire .....</b>	<b>13</b>
2.1. Chirurgie cytoréductrice ( <i>debulking</i> ) .....	13
2.2. Péritonectomies <sup>51</sup> .....	16
2.2.1. Épiploectomie et exploration de l'estomac <sup>51</sup> .....	16
2.2.2. Traitement de l'hypocondre gauche <sup>51</sup> .....	16
2.2.3. Traitement de l'hypocondre droit et du foie <sup>51</sup> .....	17
2.2.4. Traitement du grêle et du mésentère <sup>51</sup> .....	17
2.2.5. Traitement du colon <sup>51</sup> .....	17
2.2.6. Traitement du pelvis <sup>51</sup> .....	17
2.3. Chimiothérapie intra-péritonéale .....	18
2.3.1. Principes.....	18
2.3.2. Technique.....	18
2.3.3. Résultats .....	21
2.3.3.1. Résultats initiaux .....	21
2.3.3.2. Résultats des études de phase I-II.....	22
2.3.3.3. Première étude randomisée .....	22
2.3.3.4. Études plus récentes spécifiquement sur la CP d'origine appendiculaire.....	23
2.4. Agents cytotoxiques.....	24
2.4.1. Mitomycine C .....	24
a) Profil pharmacocinétique dans la CHIP .....	24
b) Efficacité dans la CHIP .....	25
2.4.2. Oxaliplatine.....	26
a) Profil pharmacocinétique dans la CHIP .....	27
b) Efficacité dans la CHIP .....	28
2.4.3. Autres molécules cytotoxiques .....	29
2.5. Chimiothérapie systémique.....	30
<b>3. Traitement de la CP d'origine appendiculaire récidivante .....</b>	<b>31</b>

<b>MÉTHODOLOGIE .....</b>	<b>35</b>
1. Sélection des patients.....	35
2. Chirurgie cytoréductive.....	35
3. Chimiothérapie intra-péritonéale .....	36
4. Période post-opératoire.....	37
5. Pathologie .....	38
6. Chimiothérapie systémique .....	38
7. Suivi .....	39
8. Chirurgies et chimiothérapies subséquentes.....	39
9. Analyses statistiques.....	40
<b>ARTICLE .....</b>	<b>42</b>
Introduction .....	43
Methods.....	44
Results.....	46
Discussion .....	51
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>59</b>
<b>RÉFÉRENCES.....</b>	<b>71</b>
<b>ANNEXE I.....</b>	<b>x</b>
<b>ANNEXE II.....</b>	<b>xi</b>
<b>ANNEXE III.....</b>	<b>xii</b>
<b>ANNEXE IV .....</b>	<b>xiii</b>
<b>ANNEXE V.....</b>	<b>xiv</b>
<b>ANNEXE VI .....</b>	<b>xv</b>
<b>ANNEXE VII.....</b>	<b>xvi</b>
<b>ANNEXE VIII.....</b>	<b>xvii</b>

# LISTE DES TABLEAUX

**ANNEXE III.** Efficacité, morbidité et mortalité de la CHIP pour la CP d'origine appendiculaire

**ANNEXE IV.** *Preoperative and intraoperative patients characteristics*

**Table I.** *Second CRS and HIPEC: preoperative and intraoperative patient characteristics*

**Table II.** *Second CRS and HIPEC: overall and disease-free survivals*

**ANNEXE VI.** *Efficacy, morbidity, and mortality of HIPEC for recurrent PC arising from appendix*

**ANNEXE VII.** Efficacité de la CHIP pour la CP d'origine appendiculaire

**Tableau III.** Morbidité et mortalité associées à la CHIP pour la CP d'origine appendiculaire

**ANNEXE VIII.** Efficacité, morbidité et mortalité de la CHIP pour la CP d'origine appendiculaire récidivante

# LISTE DES FIGURES

**ANNEXE I.** Classification des tumeurs primaires de l'appendice

**ANNEXE II.** Modes de présentation des néoplasies primaires appendiculaires

**Figure 1.** Schéma du montage de la CHIP

**Figure 2.** Overall survival of 58 patients after initial CRS and HIPEC

**Figure 3.** Disease-free survival of 58 patients after initial CRS and HIPEC

**ANNEXE V.** *Evolution of 58 patients with PC arising from the appendix treated with CRS and HIPEC*

**Figure 4.** Survie globale de l'échantillon redistribué selon la classification de Bradley *et al.*



# LISTE DES ABRÉVIATIONS

- CCR:** complétude de la cytoréduction
- CHIP:** chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale
- CIPPI:** chimiothérapie intra-péritonéale post-opératoire immédiate
- CP:** carcinose péritonéale
- CRS:** cytoreductive surgery
- DPAM:** adénomucinoase péritonéale disséminée
- DPAM\*:** tumeur mucineuse bien différenciée de bas grade
- 5-FU:** 5-fluorouracile
- GIST:** tumeur gastro-intestinale stromale
- HIPEC:** hyperthermic intraperitoneal chemotherapy
- IP:** index péritonéal
- IV:** intra-veineux
- PC:** peritoneal carcinomatosis
- PCA:** carcinome non mucineux de haut grade
- PCI:** peritoneal cancer index
- PMCA:** carcinose péritonéale mucineuse
- PMCA\*:** carcinome mucineux de haut grade
- PMCA-D:** carcinose péritonéale mucineuse de type discordant
- PMCA-I:** carcinose péritonéale mucineuse de type intermédiaire
- PMCA-I\*:** carcinome mucineux de grade intermédiaire
- PMP:** pseudomyxome péritonéal

# INTRODUCTION

La carcinose péritonéale (CP) se définit comme étant une dissémination locale d'un carcinome intra-péritonéal primaire<sup>1</sup>. Elle peut être considérée comme étant le résultat d'une progression d'un cancer digestif ayant comme origine le colon, le rectum, le petit intestin et l'appendice ou d'un autre cancer, tel que gynécologique. La CP d'origine appendiculaire se définit par la présence d'une maladie métastatique située aux surfaces péritonéales de la cavité abdominale suite à la perforation d'une tumeur appendiculaire. Cette pathologie demeure rare avec une incidence annuelle de 0,12 à 2 cas par million de population<sup>2-4</sup>. Cependant, cette néoplasie est considérée depuis peu comme étant une maladie avec un patron de dissémination surtout loco-régional, engendrant rarement des métastases viscérales ou extra-abdominales. Ce phénomène peut être expliqué par une hypothèse soulevée par Sugarbaker en 2007<sup>5</sup>. Selon l'auteur, le péritoine assurerait une défense de première ligne contre la dissémination de la carcinose.

Auparavant, le traitement de la CP d'origine appendiculaire consistait en une approche palliative uniquement basée sur une série de chirurgies de décompression et autres traitements requis selon les symptômes des patients (ex: drainage d'ascite mucineux). Depuis les deux dernières décennies, la survie des patients atteints de CP s'est vue améliorée par l'arrivée de nouveaux outils thérapeutiques. La cytoréduction chirurgicale complète suivie d'une chimiothérapie intra-péritonéale (CHIP) sont maintenant considérées comme étant la pierre angulaire du traitement de la CP d'origine appendiculaire. Ainsi, grâce à cette approche thérapeutique, les patients peuvent espérer atteindre un taux de survie à cinq ans entre 53% à 90% et de 36% à 85% à dix ans<sup>6-15</sup>.

Par contre, on estime qu'un patient sur trois ayant subi une cytoréduction avec une CHIP présentera une maladie récidivante<sup>6,7,10,12,16</sup>. Le site de récurrence le plus fréquemment observé se situe au niveau du péritoine, incluant le pelvis et l'intestin grêle<sup>7,17,18</sup>. Les récurrences au niveau de l'ancien site chirurgical peuvent s'expliquer par une cytoréduction incomplète ou une chimiothérapie intra-péritonéale inefficace. De plus, les sites de récurrence correspondent le

plus souvent à des endroits de faiblesse du péritoine (naturelles ou iatrogéniques), soutenant la théorie élaborée par Sugarbaker à propos du rôle important que tient le péritoine dans la CP <sup>5</sup>.

Malgré tout, les options de traitement lors d'une récidive demeurent sous étudiées, d'où la littérature peu abondante sur le sujet. Cependant, quelques auteurs ont rapporté des résultats intéressants concernant la survie des patients ayant subi à nouveau une cytoréduction chirurgicale suivie d'une CHIP lors des récidives subséquentes<sup>7,19,20</sup>.

Dans notre centre, nous offrons une cytoréduction et une CHIP avec l'oxaliplatine aux patients nouvellement diagnostiqués avec une CP d'origine appendiculaire. Lors des récidives subséquentes, une nouvelle cytoréduction et une CHIP, cette fois avec la mitomycine C, sont proposées lorsque possible.

Ce mémoire portera sur l'évolution des patients ayant subi une cytoréduction avec une CHIP pour une CP d'origine appendiculaire. Nous évaluerons dans un premier temps la survie des patients ayant subi une CHIP à l'oxaliplatine et la possibilité que certains facteurs cliniques puissent influencer le cours de leur maladie. De plus, nous porterons une attention particulière aux patients ayant présenté une récidive de la maladie et sur l'efficacité du traitement proposé en deuxième ligne (cytoréduction et CHIP à la mitomycine C), ainsi que leur survie et leur taux de récidive. Ces informations permettront de clarifier la marche à suivre lors d'un diagnostic de CP d'origine appendiculaire ainsi que lors d'une récidive.

Avant tout, une revue extensive des néoplasies de l'appendice ainsi qu'une description des différents traitements offerts seront réalisées. Ensuite, nous présenterons une revue de la littérature portant sur la maladie récidivante.

## **1. Néoplasies de l'appendice**

Les néoplasies d'origine appendiculaire demeurent extrêmement rares avec une incidence annuelle de 0,12 à 2 cas par million de population<sup>2-4</sup>. Par contre, on retrouve ce

diagnostic pathologique dans 0,9 à 1,4% des spécimens chirurgicaux provenant des appendicectomies<sup>3,21,22</sup>. De plus, ces tumeurs sont rarement suspectées avant la chirurgie. En effet, il existe quatre types de néoplasies de l'appendice: les tumeurs endocrines (carcinoïdes), les tumeurs épithéliales, les tumeurs mésoenchymateuses et les lymphomes. Les figures 1 et 2 ont été construites afin de faciliter la compréhension et agir comme référence pour la classification des types de néoplasies de l'appendice (ANNEXE I, p. x) ainsi que leurs modes de présentation (ANNEXE II, p. xi).

### **1.1. Tumeurs neuro-endocrines de l'appendice**

Selon plusieurs études, les tumeurs de type neuro-endocrine représentent environ 20% de toutes les néoplasies appendiculaires primaires<sup>2</sup> et se retrouvent dans un spécimen d'appendicectomie sur 300<sup>23</sup>. Ces tumeurs sont le plus souvent asymptomatiques. Donc, leur découverte est le plus souvent fortuite lors d'une chirurgie pour une toute autre indication. La majorité des tumeurs neuro-endocrines se retrouvent au niveau de l'apex de l'appendice<sup>24</sup>. Cependant, dans 10% des cas, la tumeur est localisée à la base de l'appendice et peut causer une obstruction de la lumière appendiculaire et résulter en une appendicite aiguë<sup>24</sup>. La découverte d'une masse bulbaire, jaune et ferme au niveau de l'appendice doit soulever la suspicion d'une tumeur neuro-endocrine de l'appendice<sup>24</sup>.

Tout comme les autres tumeurs neuro-endocrines intestinales (intestin grêle et rectum), les néoplasies neuro-endocrines de l'appendice proviennent de cellules neuro-endocriniennes dont certaines cellules ont le potentiel de sécréter des substances telles que la sérotonine, des prostaglandines ou des peptides vasoactifs<sup>25</sup>. Ces substances sont habituellement métabolisées par le foie afin de favoriser leur élimination. Chez un patient atteint d'une maladie métastatique hépatique, ces substances vasoactives ne peuvent pas être éliminées adéquatement. Ainsi, elles se retrouvent dans la circulation systémique et peuvent engendrer l'apparition de symptômes dont le plus fréquent est le syndrome carcinoïde. Ce syndrome est caractérisé par de la diarrhée (32-84%), un érythème cutané transitoire (flushing) (63-75%), des troubles cardiaques (11-41%), de la douleur (10-34%) et un bronchospasme (4-18%). Le

syndrome carcinoïde est rarement associé à la tumeur neuro-endocrine de l'appendice sauf si des métastases sont présentes, ce qui survient dans 2,9% des cas<sup>24</sup>.

Le pronostic de ces tumeurs est inversement proportionnel à la taille de la masse. Les néoplasies neuro-endocrines de moins de 1 cm sont peu associées à une extension hors de l'appendice ou adjacente à la masse<sup>24</sup>. La taille tumorale moyenne est de 2,5 cm. Généralement, ces tumeurs sont associées à une maladie localisée (64%)<sup>24</sup>. Le traitement de ces néoplasies consiste en une appendicectomie pour les masses de 1 cm ou moins<sup>24</sup>. Si on est en présence d'une masse entre 1 à 2 cm localisée à la base de l'appendice, avec infiltration méso-appendiculaire et/ou avec des métastases ganglionnaires, une hémicolectomie droite est indiquée<sup>24</sup>. Les tumeurs de plus de 2 cm nécessitent une hémicolectomie droite d'emblée<sup>24,26,27</sup>. En termes de survie, on parle d'une probabilité de survie globale à cinq ans de 81% à 92% pour les lésions localisées, 81% à 88% pour les tumeurs avec métastases loco-régionales, et de seulement 9% à 31% dans le contexte d'une maladie disséminée<sup>28</sup>. En fait, les tumeurs neuro-endocrines possèdent le meilleur taux de survie à cinq ans. De plus, du point de vue histologique, l'index de gradation KI-67 (immunohistochimie) ainsi que le nombre de mitoses permettraient d'évaluer le pronostic de ces tumeurs<sup>29</sup>.

## **1.2. Tumeurs épithéliales primaires de l'appendice**

Les néoplasies épithéliales primaires de l'appendice représentent 80% des néoplasies primaires de l'appendice et renferment de nombreux sous-types dont certains sont bénins (ex: cystadénome) tandis que d'autres sont considérés malins (ex: adénocarcinome). Leur classification n'est pas uniforme dans la littérature médicale, de même que leurs options de traitement. Nous tenterons ici de les classer le plus clairement possible.

### **1.2.1. Mucocèle appendiculaire<sup>24,30-32</sup>**

La mucocèle appendiculaire se définit comme étant une dilatation obstructive par l'accumulation intra-luminale d'un matériel mucoïde<sup>24</sup>. Donc, ce terme est employé comme descriptif du mode de présentation et n'est pas considéré comme un type de tumeur

épithéliale. La présence d'une mucocèle appendiculaire peut être associée à une maladie bénigne ou maligne. L'évolution et le pronostic sont évidemment reliés au type histologique. Les mucocèles peuvent être causées par quatre processus: un kyste de rétention, une hyperplasie muqueuse, un cystadénome ou un cystadénocarcinome<sup>24</sup>. D'abord, on retrouve le kyste de rétention (mucocèle simple) caractérisé par des changements épithéliaux dégénératifs dus à la dilatation et l'obstruction appendiculaire. Ensuite, l'hyperplasie muqueuse est une lésion bénigne qui n'a aucun potentiel de transformation maligne et sa morphologie ressemble à celle d'un polype hyperplasique colique. Le cystadénome appendiculaire est aussi une lésion bénigne, mais sa morphologie cellulaire ressemble plutôt à un polype adénomateux colique ou à un adénome vilieux. Par contre, le cystadénome peut évoluer vers une maladie disséminée: le pseudomyxome péritonéal (PMP) (sera décrit plus loin). Enfin, le cystadénocarcinome appendiculaire (adénocarcinome de type mucineux) ressemble au cystadénome, mais il se caractérise par un envahissement du stroma glandulaire. Tout comme le cystadénome, il peut également évoluer vers une maladie disséminée (CP).

La présentation clinique de la mucocèle appendiculaire est non spécifique et sa découverte est le plus souvent fortuite, soit au CT-scan ou lors d'une chirurgie pour une autre indication. En fait, quand une mucocèle est visualisée au moment d'une laparoscopie, une conversion en laparotomie est recommandée<sup>24</sup>. La laparotomie permet d'assurer qu'un processus bénin ne se transforme pas en un processus malin via une rupture chirurgicale de la mucocèle. De plus, la laparotomie permet une exploration abdominale pour exclure la présence d'une CP mucineuse qui pourrait ne pas être bien visualisée en laparoscopie<sup>2</sup>. Si nous sommes en présence d'une lésion localisée, le traitement chirurgical recommandé consiste en une résection simple de l'appendice et une résection large du méso-appendice incluant tous les ganglions appendiculaires. De plus, un examen cytologique de tout mucus intra-péritonéal ainsi qu'une inspection méticuleuse de la base de l'appendice sont requis. Même si la tumeur semble bénigne en apparence, il faut procéder à sa résection complète afin d'éviter une progression vers une lésion maligne ou une éventuelle rupture de la mucocèle menant à un PMP<sup>31</sup>. Cependant, une hémicolectomie droite est recommandée pour un cystadénocarcinome présentant un envahissement du mésentère ou d'un organe adjacent (iléon terminal ou caecum) afin de déterminer le stade pathologique du patient<sup>6,24,30</sup>. Également, de récentes études

recommandent de référer à un centre tertiaire tous les patients ayant subi une laparotomie initiale démontrant une néoplasie appendiculaire perforée afin qu'une réexploration péritonéale et une CHIP (sera discutée plus loin) puissent être envisagées<sup>33</sup>.

### 1.2.2. Adénocarcinome

L'adénocarcinome primaire de l'appendice est une forme néoplasique rare avec trois sous-types histologiques majeurs: l'adénocarcinome mucineux ou cystadénocarcinome (décrit plus haut), l'adénocarcinome de type intestinal et l'adénocarcinoïde<sup>2</sup>. L'adénocarcinome mucineux représente 38% des tumeurs primaires malignes de l'appendice et a été décrit précédemment. La présence de cellules en bague à l'examen histologique est possible dans les cas d'adénocarcinome mucineux mal différencié. L'adénocarcinome de type intestinal, pour sa part, se retrouve dans 25% des néoplasies malignes appendiculaires<sup>2,24</sup>. Son traitement est semblable à celui des adénocarcinomes colorectaux et il est associé à une survie à cinq ans de 52%<sup>2</sup>. Finalement, l'adénocarcinoïde comprend le carcinome à cellules caliciformes (17%) et le carcinome à cellules en bague (4%)<sup>2,24</sup>. Le carcinome à cellules caliciformes est un phénotype mixte, mais la composante neuro-endocrine est généralement faible. Concernant le carcinome à cellules en bague, il est le sous-type le plus rare mais aussi le plus agressif, avec un pronostic à cinq ans de seulement 18%<sup>2</sup>. La présentation la plus fréquente de l'adénocarcinome de l'appendice se traduit par un tableau d'appendicite aiguë<sup>34</sup>. Les patients peuvent aussi présenter de l'ascite ou une masse palpable<sup>24</sup>. De plus, la tumeur peut être découverte fortuitement durant une procédure chirurgicale pour une indication autre (moins de 20% des patients)<sup>35</sup>. Par contre, l'adénocarcinome de l'appendice a une tendance à perforer précocement<sup>24</sup>.

L'approche thérapeutique recommandée pour les patients avec un adénocarcinome localisé demeure un sujet controversé dans la littérature. Plusieurs études démontrent un taux de survie plus important en faveur des patients ayant eu une hémicolectomie droite comparativement à une appendicectomie simple<sup>24,34-36</sup>. Par contre, d'autres auteurs n'ont pas observé de bénéfices en terme de survie chez les patients ayant eu une hémicolectomie droite pour une tumeur localisée à la muqueuse appendiculaire ou une tumeur bien différenciée ne

franchissant pas la sous-muqueuse<sup>6,37</sup>. Concernant la chimiothérapie systémique adjuvante, d'autres études sont requises pour statuer sur son importance dans le traitement de l'adénocarcinome appendiculaire. Pour l'instant, malgré l'absence de données scientifiques probantes, il est pratique courante de traiter les patients présentant un envahissement ganglionnaire (N<sub>1</sub> ou N<sub>2</sub>), surtout s'il s'agit d'un adénocarcinome de type intestinal, avec une chimiothérapie systémique adjuvante à base d'oxaliplatine et de 5-fluorouracile (5-FU)<sup>38</sup>.

### **1.3. Tumeurs épithéliales disséminées (PMP/ CP d'origine appendiculaire)**

#### 1.3.1. Pathophysiologie

Le PMP est un terme clinique désignant une collection diffuse d'un matériel gélatineux associée à des implants mucineux au niveau des surfaces péritonéales et de l'épiploon<sup>24</sup>. Le PMP est une condition rare (un cas sur 1000 spécimens d'appendicectomie<sup>3</sup>) et est deux à trois fois plus commun chez la femme que chez l'homme<sup>24</sup>. De récentes études immunocytologiques et moléculaires suggèrent que l'appendice est le site d'origine de la grande majorité des pseudomyxomes<sup>24,39</sup>. La pathogenèse du pseudomyxome débute par la sécrétion de mucine par les cellules néoplasiques de la tumeur adénomucineuse conduisant à l'obstruction de la lumière intestinale. L'accumulation de mucine engendre une augmentation de la pression intra-luminale de l'appendice et provoque ainsi la rupture de la tumeur et donc, un écoulement mucineux de faible débit s'en suit dans la cavité péritonéale. Ainsi, les cellules épithéliales libérées dans la cavité péritonéale continueront de proliférer et produiront une ascite mucineuse (« jelly belly »)<sup>10</sup>. Ces cellules peuvent être difficiles à classifier comme étant malignes, car elles peuvent être largement éparpillées et avoir une apparence cytologique de bas grade. L'accumulation de mucine se fera préférentiellement aux sites de réabsorption du liquide péritonéal situés à la surface de l'épiploon et sous les coupes diaphragmatiques de même qu'au niveau du bassin, de l'espace rétro-hépatique droit, de la gouttière abdominale gauche et du ligament de Treitz, conséquence de l'effet gravitationnel et du phénomène de redistribution<sup>40</sup>. Enfin, les cellules épithéliales se répartiront dans l'ensemble de la cavité péritonéale et adhéreront aux différentes surfaces, formant ainsi des implants péritonéaux. Par



contre, peu d'implants se retrouvent au niveau de l'intestin grêle, car les cellules épithéliales ont de la difficulté à s'y implanter compte tenu de son activité péristaltique constante.

Habituellement, les patients avec un PMP se présentent avec une douleur vague, une distension ou une masse abdominale/ovarienne. Pour d'autres, le PMP se manifeste par des symptômes localisés comme une douleur à la fosse iliaque droite, un inconfort pelvien ou une hernie inguinale *de novo*. Au début de la maladie, le PMP ne semble pas causer de dysfonction des organes abdominaux. Par contre, une atteinte du retour veineux, une obstruction intestinale ou urétérale peuvent être rencontrées<sup>24</sup>.

L'échographie abdominale est souvent le premier outil diagnostique utilisé afin de préciser le diagnostic d'un patient. Par contre, le CT-scan semble être l'outil diagnostique de choix car il permet de visualiser la distribution classique de l'ascite mucineuse<sup>24</sup>. Parfois, les résultats de ces tests sont peu concluants. Alors, selon la symptomatologie du patient, on procèdera à une appendicectomie pour une suspicion d'appendicite ou une laparoscopie/laparotomie diagnostique afin d'investiguer une masse abdominale ou ovarienne.

Une atteinte ganglionnaire et des métastases à distance sont peu fréquentes, mais des récurrences peuvent survenir chez environ 76% des patients<sup>41</sup>. Le PMP est une maladie qui progresse lentement et dont les récurrences peuvent survenir plusieurs années plus tard.

### 1.3.2. Classification histopathologique de Ronnett et al. <sup>42</sup>

Le terme PMP est largement utilisé dans la littérature scientifique lorsqu'il est question de tumeurs mucineuses avec dissémination intra-péritonéale. Auparavant, le terme PMP était utilisé comme diagnostic pathologique pour les tumeurs bénignes comme malignes produisant de la mucine extracellulaire abondante, résultant en un pronostic variable et pauvrement prédictible. Dans le but d'uniformiser la littérature scientifique sur le sujet, Ronnett et collègues ont élaboré une classification histopathologique en trois sous-types: adénomucinosé péritonéale disséminée (*disseminated peritoneal adenomucinosis*, DPAM), CP mucineuse (*peritoneal mucinous carcinomatosis*, PMCA) et le type intermédiaire (PMCA-I) ou

discordant (PMCA-D)<sup>42</sup>. Chacun des sous-types présente des caractéristiques histopathologiques différentes et est associé à un pronostic variable selon le groupe.

À l'examen histopathologique, la DPAM se caractérise par une lésion adénomateuse de bas grade avec un épithélium mucineux accompagné d'une mucine extracellulaire abondante associée à de la fibrose. On n'y retrouve que très peu d'atypie cellulaire et d'activité mitotique. Elle est fréquemment associée à un adénome appendiculaire (cystadénome) et il y a fréquemment une évidence de rupture. La DPAM présente rarement un envahissement loco-régional (atteinte des ganglions lymphatiques ou envahissement du parenchyme des organes abdominaux ou pelviens adjacents) et les lésions extra-appendiculaires se retrouvent le plus souvent confinées aux surfaces péritonéales. La PMCA, quant à elle, se compose d'un abondant épithélium glandulaire mucineux et/ou de cellules en bague et démontre assez d'atypies cellulaires et de complexités architecturales pour mériter un diagnostic de carcinome mucineux. Elle est associée fréquemment à un adénocarcinome mucineux primaire de l'appendice (cystadénocarcinome) ou du colon. L'adénocarcinome mucineux appendiculaire démontre invariablement une différenciation avec des cellules en bague. De plus, un envahissement loco-régional est souvent retrouvé dans la PMCA. En ce qui concerne la PMCA-I, elle se présente avec des caractéristiques de la DPAM, mais contient également des régions focales de carcinome mucineux bien différencié. Finalement, les patients avec une PMCA-D ont des lésions caractérisées par un adénome atypique de l'appendice (dysplasie de haut grade ou carcinome intra-muqueux) qui semble dilaté sans évidence d'un carcinome invasif intra-mural. Les lésions intra-péritonéales associées correspondent à un adénocarcinome mucineux avec une absence de régions focales contenant un épithélium mucineux de bas grade, mais souvent avec une différenciation avec cellules en bague.

Lors d'une analyse de 109 patients avec un suivi médian de 70 mois, Ronnett *et al.* ont observé des taux de survie globale à cinq et dix ans respectivement de 75% et 68% pour les DPAM, 50% et 21% pour les PMCA-I/D puis 14% et 3% pour les PMCA. Donc, les patients des groupes PMCA-I/D et PMCA avaient une survie globale significativement inférieure aux patients du groupe DPAM.

Bien que le terme PMP soit largement employé dans la littérature pour décrire une dissémination péritonéale mucineuse, seuls les cas de DPAM se qualifient comme étant des PMP selon la définition de Ronnett *et al.*, c'est-à-dire une entité clinico-pathologique caractérisée par de l'ascite mucineuse et des implants mucineux non-invasifs avec une distribution typique, contenant un épithélium mucineux histologiquement bénin dérivé d'un adénome mucineux appendiculaire et ayant une évolution clinique bénigne<sup>43</sup>.

Dans notre institution, la classification de Ronnett *et al.* fut adoptée par l'équipe de pathologistes comme étant la classification de référence pour les PMP. D'ailleurs, cette classification est largement utilisée et acceptée dans les différentes institutions à travers le monde. Comme notre équipe adhère à cette classification, on emploiera le terme « CP d'origine appendiculaire » dans cet ouvrage, qui inclut à la fois les maladies avec histologies bénigne et maligne. En effet, le sous-type DPAM présente une histologie bénigne, mais il démontre un comportement clinique malin puisqu'il y a une dissémination et une transformation vers un sous-type PMCA qui demeurent possibles dans l'histoire clinique de la maladie.

### 1.3.3. Autres classifications histopathologiques

Dans la littérature, la classification histopathologique du PMP demeure un sujet controversé. Depuis sa publication, la classification de Ronnett *et al.* fut modifiée par plusieurs auteurs afin de diminuer les variabilités inter-observateurs et pronostiques possibles avec l'emploi de cette classification. Donc, ces derniers ont tenté d'élaborer un nouveau système de classification histologique du PMP.

En 2006, Bradley et collègues ont proposé un nouveau système de classification pour le PMP<sup>44</sup>. Le but de leur étude était de démontrer l'importance du grade histologique afin de prédire le comportement du PMP (pronostic). Pour ce faire, ils ont évalué l'histoire naturelle de 101 patients avec une tumeur mucineuse de l'appendice avec dissémination péritonéale. Tous les patients de l'étude avaient reçu le même traitement standard. Le système de classification histologique utilisé fut celui de Ronnett *et al.*. Les chercheurs ont remarqué que

les survies globales à un, trois et cinq ans n'étaient pas statistiquement différentes entre les patients avec la DPAM et ceux atteints de PMCA-I. Par contre, les patients avec la PMCA avaient une survie globale statistiquement différente de celles observées chez les patients avec la DPAM et la PMCA-I. Suite à ces résultats, les auteurs ont élaboré un nouveau système de classification à 2 catégories: carcinome mucineux péritonéal de bas grade (correspond aux patients identifiés avec la DPAM et la PMCA-I) et carcinome mucineux péritonéal de haut grade (correspond aux patients identifiés avec la PMCA). Le carcinome mucineux péritonéal de haut grade est caractérisé par une atypie cellulaire sévère. La survie globale à cinq ans chez les patients avec un carcinome mucineux péritonéal de bas grade était de 63% comparativement à 38% chez les patients avec un carcinome mucineux péritonéal de haut grade.

Plus tard, Pai *et al.* ont voulu élaborer un système de classification histologique du PMP qui permettrait au clinicien de déterminer le pronostic chez un patient donné<sup>45</sup>. Pour ce faire, ils ont stratifié 116 patients avec une néoplasie mucineuse de l'appendice en 4 catégories: adénome mucineux (groupe 1), néoplasie mucineuse de bas grade avec faible risque de récurrence (groupe 2), néoplasie mucineuse de bas grade avec haut risque de récurrence (groupe 3) et adénocarcinome mucineux (groupe 4). Le groupe 1 (n= 16) se caractérise par une tumeur mucineuse de bas grade confinée à l'appendice. Dans ce groupe, les chercheurs ont observé une survie sans maladie à cinq ans de 100%. Concernant le groupe 2 (n= 14), il était défini comme étant une néoplasie mucineuse de bas grade et présentant une mucine extra-appendiculaire acellulaire. Une survie globale à cinq ans de 100% a été observée dans ce groupe. Par contre, ce groupe démontrait un taux de récurrence de 7% pour une durée moyenne de suivi de 84 mois. Pour sa part, le groupe 3 (n= 27) était constitué des néoplasies mucineuses de bas grade avec un épithélium néoplasique extra-appendiculaire. La survie globale à cinq ans fut de 79% avec un taux de récurrence de 48% (durée moyenne de suivi de 66 mois). Enfin, le groupe 4 (n= 9) correspond à une tumeur mucineuse invasive de l'appendice avec une architecture complexe ou une cytologie de haut grade. Dans ce groupe, la survie globale à cinq ans était de seulement 28%, tandis que le taux de récurrence atteignait 78%.

Finalement, Bruin *et al.* ont également présenté un autre système de classification histologique en 2010<sup>46</sup>. Le but de leur étude était de réussir à prédire l'issue clinique des patients avec des métastases péritonéales d'origine colique ou appendiculaire traités par cytoréduction complète avec CHIP à l'aide d'une classification histologique standardisée. Pour ce faire, ils ont analysé les spécimens de 269 patients afin de déterminer le degré d'atypie, la cellularité, l'activité mitotique et la composante mucineuse de la tumeur. Suite aux résultats obtenus, ils ont élaboré une classification histologique à quatre catégories: tumeur mucineuse bien différenciée de bas grade (DPAM\*), carcinome mucineux de grade intermédiaire (PMCA-I\*), carcinome mucineux de haut grade (PMCA\*) et carcinome non mucineux de haut grade (PCA). Selon leurs analyses, la classification histologique, le sexe, la complétude de la cytoréduction et la CHIP comme traitement de première intention étaient significativement reliés à la survie globale et la survie sans maladie. Comme il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant les survies globales et sans maladie entre les groupes PMCA-I et PMCA, ces deux groupes furent combinés pour l'analyse statistique subséquente. La survie globale à cinq ans était de 64% pour le groupe DPAM\*, 36% pour le groupe PMCA\* et 24% pour le groupe PCA. Le carcinome mucineux de haut grade avait un meilleur pronostic que le carcinome non mucineux de haut grade (statistiquement significatif). De plus, le DPAM\* avait un pronostic significativement meilleur que les autres catégories histologiques.

#### **1.4. Tumeurs mésoenchymateuses primaires d'origine appendiculaire** <sup>24,47</sup>

Les tumeurs gastro-intestinales stromales ou GIST sont les tumeurs mésoenchymateuses les plus courantes du système gastro-intestinal. Par contre, elles demeurent extrêmement rares et seulement 2% de tous les GIST sont d'origine appendiculaire. Ces tumeurs dérivent des cellules interstitielles de Cajal ou de leurs précurseurs et la majorité des GIST présentent une mutation au niveau du proto-oncogène *c-kit*. Les GIST surviennent généralement après l'âge de 50 ans et sont potentiellement malins. Par contre, ils possèdent un faible potentiel métastatique vers les ganglions lymphatiques loco-régionaux. Le traitement de choix consiste en une résection complète de la tumeur si le GIST est localisé. Donc, une lymphadénectomie est indiquée seulement si une atteinte ganglionnaire est évidente. Chez les patients avec une

tumeur non résecable ou métastatique, l'imatinib (Gleevec®) peut être indiqué. Le pronostic des GIST varie selon la taille de la lésion ainsi que selon son activité mitotique. Le pronostic d'un GIST d'origine appendiculaire est moins favorable qu'un GIST de l'estomac.

Les autres tumeurs mésoenchymateuses d'origine appendiculaire comprennent les leiomyomes, les leiomyosarcomes, les schwannomes, les lipomes et les polypes fibroïdes inflammatoires. Dans la littérature, ces tumeurs font l'objet de quelques rapports de cas.

### **1.5. Lymphome**<sup>24</sup>

Le lymphome de l'appendice est extrêmement peu commun. Dans le lymphome non-Hodgkinien, le tractus gastro-intestinal est le site extra-ganglionnaire le plus fréquemment impliqué. D'autres types de lymphome appendiculaire (ex: lymphome de Burkitt et leucémie) ont aussi été rapportés. Les lymphomes primaires de l'appendice représentent 1 à 3% de tous les lymphomes gastro-intestinaux et se présentent souvent sous la forme d'une appendicite aiguë. Le traitement consiste en une appendicectomie si le lymphome est limité à l'appendice. Également, une hémicolectomie droite et un traitement chimiothérapeutique adjuvant sont indiqués si la tumeur est extensive au delà de l'appendice, soit dans le caecum ou le méésentère.

## **2. Traitement de la CP d'origine appendiculaire**

### **2.1. Chirurgie cytoréductive (*debulking*)**

L'approche thérapeutique optimale pour les tumeurs appendiculaires avec dissémination péritonéale demeure un sujet de controverse dans la littérature scientifique. La base du traitement consiste en une chirurgie de cytoréduction (*debulking*), soit une résection tumorale maximale. L'exploration initiale de la cavité abdominale consiste à noter l'étendue de la maladie en calculant l'index péritonéal (IP) attribuant à 13 régions abdominales la charge tumorale selon son diamètre: 0 si absence de tumeur, 1 si inférieur à 0,5 cm, 2 si entre 0,5 cm

et 5 cm, 3 si supérieur à 5 cm. L'index peut donc varier entre 1 et 39<sup>48</sup>. Ce score est nécessaire afin d'apprécier la résécabilité de la tumeur ainsi que pour établir le pronostic. De plus, un score de complétude de la cytoréduction (score CCR) nous indique la qualité de la cytoréduction selon le diamètre du nodule tumoral persistant: CCR-0 (aucune tumeur macroscopique), CCR-1 (inférieur à 2,5 mm), CCR-2 (entre 2,5 mm et 2,5 cm) et CCR-3 (supérieur à 2,5 cm ou une confluence de nodules non réséqués)<sup>49</sup>.

Traditionnellement, l'approche thérapeutique de cette néoplasie consiste en des laparotomies cytoréductives répétées à visée palliative lors de récurrence de la maladie chez le patient. Gough *et al.* ont rapporté les résultats avec cette approche dans leur centre entre 1957 et 1987<sup>41</sup>. Avec 56 patients suivis sur une durée médiane de 12 ans (étendue: 9-25,6 ans), 38 patients sur 50 (76%) développèrent une récurrence et chez six patients, il ne fut pas possible d'obtenir une cytoréduction macroscopique complète. À 2,5 ans de la chirurgie initiale, 50% des récurrences avaient été détectées et ces patients ont dû subir une deuxième laparotomie. Ils ont démontré une survie globale de 53% à cinq ans et de 32% à dix ans. Il est à noter que Gough *et al.*, en réponse aux travaux d'autres chercheurs tel que Sugarbaker (a introduit la notion de chimiothérapie intra-péritonéale telle que discutée plus loin), ont administré des agents chimiothérapeutiques et de la radiothérapie par voie intra-péritonéale chez 13% et 22% de leurs patients, respectivement. Ces modalités adjuvantes ont démontré une prolongation de la survie sans maladie de leurs patients.

L'étude de Miner *et al.* est considérée par plusieurs spécialistes comme étant un des fondements du traitement par résections tumorales répétitives<sup>50</sup>. Il est à noter que la cytoréduction complète (résection de la maladie macroscopique) n'a été atteinte que chez 53 des 97 patients de l'étude, et cela après plus de cinq laparotomies chez certains patients. Les chercheurs ont administré la chimiothérapie intra-péritonéale (5-FU) chez 31% des patients de l'étude. Ils rapportent que 91% des patients ayant initialement bénéficié d'une cytoréduction complète ont présenté une récurrence à un temps médian de 24 mois (étendue: 2-103 mois). Chez 17% de ces patients, une cytoréduction complète a pu être réalisée lors de chirurgies subséquentes. La mortalité opératoire associée à ces chirurgies fut évaluée à 4% et le risque de complications majeures (nécessitant une autre chirurgie ou un séjour à l'unité de soins

intensifs) fut évalué à 16%. La survie globale actuarielle à dix ans fut de 69% pour les néoplasies de bas grade et 12% pour celles de haut grade. La chimiothérapie intra-péritonéale ne fut pas associée à une survie prolongée.

Traditionnellement, les tumeurs épithéliales appendiculaires avec ou sans carcinose étaient traitées avec une hémicolectomie droite. Grâce à une étude menée par Gonzalez-Moreno *et al.*<sup>6</sup>, l'hémicolectomie droite n'est plus considérée comme une procédure obligatoire à accomplir lors d'une cytoréduction. En effet, ils ont démontré que l'hémicolectomie droite ne confère aucun avantage en terme de survie chez les patients avec un carcinome mucineux de l'appendice avec dissémination péritonéale comparativement à l'appendicectomie simple. Suite à cette étude, l'hémicolectomie droite est recommandée uniquement chez les patients avec des marges positives à la base de l'appendice ou avec une atteinte métastatique des ganglions péri-appendiculaires documentée par une biopsie. En effet, cette procédure demeure essentielle afin de contrôler localement la maladie et permet d'établir le niveau d'envahissement ganglionnaire. La présence d'une atteinte métastatique des ganglions péri-appendiculaires était plus importante chez les patients avec un sous-type PMCA que ceux avec un sous-type PMCA-I ou DPAM. Par contre, une tumeur avec cellules en bague ne démontrait pas une incidence plus grande d'atteinte ganglionnaire. Récemment, Turaga *et al.* ont mené une étude afin d'évaluer la place de l'hémicolectomie droite dans le traitement de l'adénocarcinome mucineux de l'appendice à partir d'une base de données incluant 2 101 patients ayant eu une appendicectomie seule ou une hémicolectomie droite<sup>51</sup>. La survie globale des patients ayant eu une appendicectomie seule était similaire à celle des patients ayant eu une hémicolectomie droite, peu importe le statut ganglionnaire. Ces résultats pourraient être expliqués par un échantillon ganglionnaire limité lors d'une appendicectomie seule. De plus, cette différence non statistiquement significative pourrait s'expliquer par le fait que les patients avec une maladie agressive subissent préférentiellement une hémicolectomie droite. Donc, selon les auteurs, l'hémicolectomie droite n'apporterait pas un bénéfice en terme de survie chez les patients avec une maladie métastatique ou un statut ganglionnaire positif. Par contre, l'hémicolectomie droite pourrait être utile à des fins pronostiques chez les patients à haut risque d'atteinte ganglionnaire, tout en tenant compte des risques individuels d'une telle chirurgie.



## 2.2. Péritonectomies <sup>52</sup>

Ces techniques chirurgicales ont été décrites par Sugarbaker en 1995<sup>53</sup>. En exécutant les techniques de péritonectomies, on retire le maximum de maladie macroscopique de la cavité abdominale. Selon ces techniques, seul le péritoine macroscopiquement tumoral est réséqué ou détruit par électrofulguration. Par contre, le grand épiploon est systématiquement réséqué en totalité en raison d'une atteinte microscopique fréquente de cette structure et ce, même si elle semble macroscopiquement normale. En revanche, le péritoine qui apparaît normal n'est pas réséqué et ne sera traité que par la CHIP. Si la maladie infiltre en profondeur un viscère creux, une exérèse partielle de ce viscère est indiquée. Les zones de CP superficielles peuvent être détruites par électrofulguration.

### 2.2.1. Épiploectomie et exploration de l'estomac <sup>52</sup>

En cas d'envahissement important de l'épiploon, la première étape de la chirurgie consiste en une épiploectomie systématique afin de libérer le centre de l'abdomen d'un large volume tumoral. L'étude de l'estomac et des vaisseaux coronaires stomachiques en cas de PMP est déterminante pour la suite de l'opération. En effet, de par sa position relativement fixe, l'antra gastrique est souvent atteint par la CP. En cas de PMP, l'antra peut être totalement infiltrée et une antrectomie ou une gastrectomie partielle peut être alors nécessaire. L'arrière-cavité des épiploons est inspectée et le péritoine pancréatique peut être pelé.

### 2.2.2. Traitement de l'hypocondre gauche <sup>52</sup>

Tout le péritoine pariétal, en fonction de l'étendue de la CP, est pelé au niveau de la coupole diaphragmatique gauche. Le péricarde, le muscle diaphragmatique et ses vaisseaux sont ainsi exposés. La rate, la queue du pancréas et l'angle colique gauche peuvent maintenant être mobilisés. Par contre, une splénectomie avec ou sans pancréatectomie distale n'est effectuée que si la rate démontre une infiltration tumorale en surface ou au niveau du hile.

### 2.2.3. Traitement de l'hypocondre droit et du foie <sup>52</sup>

Tout comme à l'hypocondre gauche, le péritoine pariétal de l'hypocondre droit est pelé afin d'exposer le diaphragme. La capsule de Glisson peut également être pelée du foie en cas d'atteinte importante de celui-ci. Les exérèses du ligament rond, du ligament falciforme et du ligament d'Arantius sont réalisées quasi systématiquement. Il en est de même pour la vésicule biliaire, si elle est atteinte par la CP et/ou si elle contient des lithiases. Ainsi, on évite une cholécystite post-CHIP ou une cholécystite alithiasique. Une étude minutieuse du pédicule hépatique, du petit épiploon et du péritoine avoisinant le segment I doit être faite afin d'éviter de laisser en place le moindre nodule de CP.

### 2.2.4. Traitement du grêle et du mésentère <sup>52</sup>

L'intestin grêle et le mésentère doivent être inspectés millimètre par millimètre. Une atteinte étendue du grêle, laissant présager un intestin court, est une contre-indication à la cytoréduction chirurgicale. Les anses intestinales infiltrées sont réséquées alors que celles qui sont touchées superficiellement sont traitées par électrofulguration.

### 2.2.5. Traitement du colon <sup>52</sup>

Le colon est exploré et traité de la même manière que le grêle. Par contre, il est plus souvent atteint en raison de sa fixation partielle. Une hémicolectomie droite est nécessaire dans les cas où la gouttière pariéto-colique droite est atteinte. Parfois, une colectomie totale est effectuée dans le cas d'un PMP avancé.

### 2.2.6. Traitement du pelvis <sup>52</sup>

Le pelvis est un endroit où l'on retrouve souvent une maladie importante. À ce moment, une péritonectomie pelvienne devient nécessaire. Dans le cas d'un envahissement pelvien massif, une exentération postérieure est effectuée chez la femme tandis qu'une

résection antérieure du rectum est réalisée chez l'homme. En cas d'envahissement pelvien minime concernant le cul-de-sac de Douglas, une douglasectomie élective est possible.

### **2.3. Chimiothérapie intra-péritonéale**

#### 2.3.1. Principes

Le principe de base de la chimiothérapie intra-péritonéale est la destruction microscopique des cellules néoplasiques, c'est-à-dire les cellules que l'on ne pourrait pas réséquer lors de la chirurgie de cytoréduction. Il est à noter que la chimiothérapie intra-péritonéale doit toujours être précédée par une chirurgie cytoréductive complète, c'est-à-dire une cytoréduction avec un score CCR 0 ou 1. En effet, la pénétration tissulaire de la chimiothérapie est limitée à quelques couches de cellules<sup>49,54</sup>. De plus, il est primordial que la chimiothérapie soit administrée per-opératoire, avant que les cellules néoplasiques résiduelles ne soient piégées dans les adhérences post-opératoires (se forment en moins de 30 minutes après la chirurgie)<sup>55</sup>.

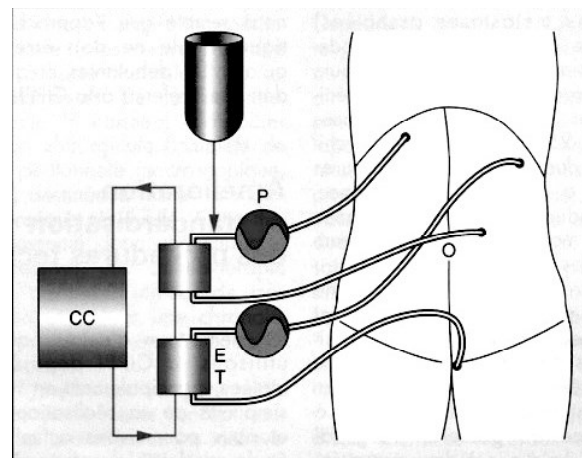
#### 2.3.2. Technique

La première technique d'administration de la chimiothérapie consistait en une chimiothérapie intra-péritonéale post-opératoire immédiate (CIPPI). À la suite d'une cytoréduction complète, un drain de chimiothérapie de type Tenckhoff et trois drains de sortie étaient placés à l'intérieur de la cavité abdominale. Le protocole d'administration de la CIPPI comprenait une instillation de l'agent chimiothérapeutique qui était laissé en place 23 heures, durant lesquelles le patient était mobilisé (décubitus latéraux, Trendelenburg) afin d'obtenir une distribution uniforme de l'agent chimiothérapeutique dans la cavité abdominale. Ensuite, l'instillat était évacué par simple gravité lors de la 24<sup>e</sup> heure, puis le cycle recommençait à nouveau. La CIPPI était administrée du premier au cinquième jour post-opératoire afin de maximiser son efficacité (avant la formation d'adhérences)<sup>52</sup>. Le 5-FU, un anti-métabolite dont la durée d'action est longue, était privilégié dans cette procédure. Comme son métabolisme est complet lors du premier passage hépatique, il est possible d'administrer de

fortes concentrations de 5-FU lors de la CIPPI (650 mg/m<sup>2</sup>). De plus, cette molécule est reconnue comme ayant une toxicité systémique limitée lorsqu'administrée par voie intra-péritonéale<sup>56</sup>.

Tel qu'il a été démontré dans la littérature, l'hyperthermie augmente la cytotoxicité de certains agents de chimiothérapie<sup>57,58</sup> ainsi que leur pénétration intra-tumorale<sup>59-61</sup>. Ces concepts sont à la base de l'élaboration de la CHIP. La CHIP s'effectue à ventre ouvert ou fermé une fois la cytoréduction terminée, afin que l'agent chimiothérapeutique soit en contact avec une plus grande surface de la cavité intra-péritonéale<sup>52,62</sup>. La Figure 1 consiste en un schéma du montage technique pour la CHIP.

**Figure 1.** Schéma du montage de la CHIP



P: pompe; ET: échangeur thermique; CC: circuit continu

Il s'agit d'un circuit fermé continu composé de quatre drains 36-French (deux d'entrée et deux de sortie) branchés sur deux pompes et deux échangeurs thermiques en parallèle. Quatre sondes thermiques sont placées à l'intérieur de la cavité péritonéale et fournissent les températures locales de façon continue. L'agent chimiothérapeutique est administré dans la cavité péritonéale à 42-43 °C et la durée d'administration varie de 30 à 90 minutes. La CHIP a été démontrée plus efficace que la CIPPI et est associée avec moins de fistules anastomotiques que la CIPPI.

La CHIP à ventre ouvert est habituellement réalisée avec la « technique Coliseum »<sup>52,63</sup>. Pour ce faire, les berges cutanées de l'incision abdominale sont suspendues à un cadre placé à 20 cm au-dessus de l'abdomen grâce à un surjet de gros fil. Une pellicule de plastique est incorporée dans le surjet afin de prévenir des éclaboussures de la solution cytotoxique. Une ouverture est pratiquée dans la pellicule plastique afin de permettre au chirurgien d'avoir accès à l'abdomen et au pelvis. Durant toute la durée de la perfusion, le chirurgien procèdera à une manipulation constante du perfusé. Cette technique permettrait d'atteindre une meilleure distribution de l'agent cytotoxique et d'éviter son accumulation dans certaines régions de l'abdomen. Par contre, le maintien de la température désirée est plus difficile avec cette technique compte tenu de la perte de chaleur via un abdomen ouvert. De plus, la manipulation directe de l'agent chimiothérapeutique pourrait être associée à des risques pour le personnel. Une étude de Stuart *et al.* a été menée afin d'identifier les risques potentiels de la CHIP à ventre ouvert chez le personnel de la salle d'opération<sup>64</sup>. Pour ce faire, des échantillons d'air ont été prélevés dans la salle d'opération et des échantillons d'urine ont été collectés chez le personnel afin de mesurer la concentration de mitomycine C. Les résultats démontrent que les niveaux de mitomycine C étaient non détectables dans les différents échantillons. Concernant la technique à ventre fermée, les berges de l'incision abdominale sont suturées étroitement afin que la perfusion soit accomplie en circuit fermé<sup>63</sup>. La paroi abdominale est ensuite manuellement remuée durant la perfusion afin de promouvoir une distribution uniforme de la chaleur. Un volume plus important de perfusé est généralement nécessaire comparativement à la technique à ventre ouvert. De plus, la pression abdominale atteinte durant une CHIP à ventre fermé est plus importante qu'à ventre ouvert. Après la perfusion, l'abdomen est ouvert à nouveau et la solution est évacuée. L'avantage majeur de la technique à ventre fermé est la capacité à rapidement atteindre et maintenir l'hyperthermie. De plus, les risques biologiques sont minimisés avec cette technique. Selon certains auteurs, la CHIP à ventre fermée ne permettrait pas de baigner la totalité des surfaces (distribution non uniforme)<sup>52,65</sup>. Par contre, il n'existe aucune évidence dans la littérature à ce jour qu'une technique serait plus efficace que l'autre. Dans notre centre, la CHIP à ventre ouvert n'est plus pratiquée depuis quelques années. Maintenant, la CHIP à ventre fermé est préconisée afin de minimiser les risques biologiques pour le personnel.

### 2.3.3. Résultats

#### 2.3.3.1. Résultats initiaux

Différentes équipes de chercheurs ont étudié l'effet de l'hyperthermie sur les agents cytotoxiques quant à leurs propriétés pharmacocinétiques, leur métabolisme et leur distribution tissulaire lorsqu'utilisés par voie intra-péritonéale. Plusieurs études ont été menées sur le rat afin de vérifier ces propriétés<sup>66,67</sup>. Les agents chimiothérapeutiques sélectionnés devaient posséder un poids moléculaire élevé et une bonne solubilité dans l'eau (hydrophile) afin de prolonger la rétention de l'agent par le compartiment péritonéal<sup>56</sup>. Les conclusions de ces études nous indiquent que l'hyperthermie n'affecte pas la pharmacocinétique des agents cytotoxiques. Malgré tout, la substance cytotoxique semble avoir une meilleure pénétrance des différents tissus lorsqu'elle est administrée par voie intra-péritonéale comparativement à la voie systémique, et ce de façon statistiquement significative. Cette absorption semble augmentée si l'agent chimiothérapeutique est combiné à l'hyperthermie. Par contre, il n'y avait pas d'augmentation significative de la concentration des agents au-delà de la cavité péritonéale. Ceci suggère donc que l'effet de l'hyperthermie se limite à la cavité péritonéale et n'affecte pas la toxicité systémique de l'agent. De plus, les aires sous la courbe des différents agents sont plus élevées lorsqu'ils sont administrés via la voie intra-péritonéale. Selon une étude menée par notre équipe, l'hyperthermie permet d'atteindre de plus grandes concentrations d'oxaliplatine dans le tissu péritonéal tout en réduisant son absorption systémique (toxicité systémique diminuée)<sup>68</sup>. Pour ce faire, des rats ont été exposés à trois différentes doses d'oxaliplatine et à trois températures de perfusion différentes pendant 25 minutes. Ensuite, des échantillons étaient prélevés dans différents compartiments : péritoine, sang portal et sang périphérique. Une augmentation des concentrations dans tous les compartiments était observée avec l'augmentation des doses d'oxaliplatine. Lorsque la température de la perfusion était augmentée, la concentration d'oxaliplatine au niveau péritonéal était augmentée tandis qu'elle était diminuée au niveau du compartiment systémique et portal.

### 2.3.3.2. Résultats des études de phase I-II

Les premières études (phases I-II) sur la CHIP chez des patients atteints d'une néoplasie gastro-intestinale avec CP étaient surtout menées chez des patients avec un stade avancé de la maladie (néoplasie primaire ou récidivante) afin de déterminer l'innocuité de cette méthode. La chimiothérapie intra-péritonéale était administrée après une résection complète dans la majorité des cas.

C'est dans cet optique que Gilly *et al.* ont mené une étude de phase I-II chez 18 patients atteints de CP de stade avancé<sup>69</sup>. Leurs tumeurs primaires étaient d'origine colique, ovarienne, vésicale, gastrique ou mésothéliale. Tous les patients ont eu une résection de leur tumeur primaire ainsi qu'une CHIP à ventre fermé à la mitomycine C, à la cisplatine ou avec une combinaison des deux agents. Grâce à cette procédure, une régression significative de la carcinose péritonéale a pu être observée chez 16 patients. La mortalité post-opératoire et la morbidité furent de 5,5% et de 33%, respectivement. Les complications rencontrées furent des iléus, des leucopénies de grade 3 et des fuites anastomotiques.

En général, ces études ont démontré que cette procédure avait un taux de mortalité (0 à 5,5%) et de morbidité (12 à 33%) acceptables<sup>70-72</sup>. En effet, les effets indésirables reliés à l'agent chimiothérapeutique étaient moins importants par voie intra-péritonéale comparativement à l'administration systémique<sup>56</sup>.

### 2.3.3.3. Première étude randomisée

Verwaal *et al.* ont comparé le traitement standard de 5-FU (400 mg/m<sup>2</sup>) intra-veineux (IV) avec ou sans chirurgie (n=51) et le traitement consistant en une cytoréduction complète suivie d'une CHIP à ventre ouvert avec la mitomycine C (17,5 mg/m<sup>2</sup> en dose de charge puis 8,8 mg/m<sup>2</sup> aux 30 minutes pour 90 minutes) chez des patients avec CP d'origine colorectale (n= 54)<sup>73</sup>. Suite à cette analyse, ils ont observé une fréquence augmentée de complications opératoires avec une mortalité post-opératoire de 8% dans le groupe CHIP en comparaison avec le groupe traditionnel (0%). La survie médiane fut de 12,6 mois pour le groupe

traditionnel comparativement à 22,4 mois pour le groupe CHIP ( $p=0,032$ ). Malgré les résultats prometteurs obtenus, les avantages identifiés ne peuvent pas être reliés indubitablement à la CHIP. En effet, la chirurgie cytoréductive agressive pourrait expliquer à elle seule une survie améliorée chez ces patients. Quoique cette étude randomisée porte sur la CP d'origine colorectale, un parallèle peut probablement être fait avec la CP d'origine appendiculaire. En effet, selon plusieurs études, les patients atteints d'une CP de grade histopathologique PMCA-I ou PMCA semblent présenter une survie globale et une survie sans maladie comparables à celles observées chez les patients atteints de CP d'origine colorectale.

#### 2.3.3.4. Études plus récentes spécifiquement sur la CP d'origine appendiculaire

Plusieurs autres études ont été effectuées afin d'estimer la survie globale et sans maladie chez les patients ayant eu une cytoréduction complète avec une CHIP à ventre ouvert ou fermé, ainsi que la morbidité et la mortalité d'une telle approche. En général, la survie globale et sans maladie à cinq ans, tous grades histologiques confondus, se situent entre 53<sup>9</sup> et 90%<sup>7</sup> ainsi qu'entre 37,4<sup>10</sup> et 75%<sup>8</sup>, respectivement. Concernant la morbidité et la mortalité, elles se situent entre 21<sup>8</sup> et 67,6%<sup>12</sup> et entre 1<sup>13</sup> et 11%<sup>10</sup>, respectivement (**ANNEXE III, p. xii**). Concernant les chirurgies de cytoréduction traditionnelles sans CHIP, Gough *et al.* ont observé un taux de survie globale et sans maladie à cinq ans de 53% et de 3% respectivement<sup>41</sup>. Bien qu'il semble y avoir un avantage considérable en termes de survie chez les patients atteints de CP d'origine appendiculaire traités avec une CHIP, il demeure néanmoins que la cytoréduction suivie d'une CHIP présente un taux de morbidité et de mortalité plus élevés.

Finalement, toutes ces études nous démontrent qu'il existe une certaine hétérogénéité dans la littérature concernant les agents cytotoxiques pouvant être utilisés dans une CHIP. Les principaux agents chimiothérapeutiques seront présentés plus en détails dans la section qui suit.



## 2.4. Agents cytotoxiques

### 2.4.1. Mitomycine C

Bien qu'il n'existe pas de consensus dans la littérature scientifique actuelle concernant l'agent chimiothérapeutique de choix à préconiser pour une CHIP lors d'une CP d'origine appendiculaire, la majorité des centres utilisent la mitomycine C, un antibiotique ayant des propriétés cytotoxiques. Cet agent provoque une inhibition de la synthèse de l'ADN des cellules tumorales. Elle a été démontrée efficace dans le traitement des néoplasies du système gastro-intestinal, notamment du cancer colorectal<sup>74</sup>. Maintenant, la mitomycine C est utilisée dans la CHIP lors d'une CP d'origine colorectale ou appendiculaire puisque son action est rapide et qu'il s'agit d'un agent qui conserve ses propriétés lorsqu'il est soumis à l'hyperthermie<sup>59,75</sup>.

#### a) Profil pharmacocinétique dans la CHIP

L'administration intra-péritonéale d'un agent cytotoxique permet d'obtenir de hautes concentrations localement ainsi qu'une absorption systémique réduite en raison d'une diffusion limitée. En effet, de par son poids moléculaire élevé et de son caractère hydrosoluble, l'agent chimiothérapeutique demeure plus longtemps dans l'espace péritonéal<sup>56</sup>. De plus, l'absorption systémique limitée de l'agent cytotoxique est expliquée par un phénomène de « barrière péritonéo-plasmatique »<sup>76</sup>, qui serait constituée de tissus sous-séreux et de cellules endothéliales capillaires. La mitomycine C est une molécule stable à température élevée et son activité est potentialisée de façon synergique par l'hyperthermie<sup>77</sup>. Jacquet *et al.* ont réalisé une étude de phase I dans le but de définir le profil pharmacocinétique de la mitomycine C en hyperthermie<sup>59</sup>. Dans cette étude, dix-huit patients avec une CP de plusieurs origines ont subi une CHIP avec la mitomycine C (13 mg/m<sup>2</sup>) à 42°C durant 120 minutes. On y démontra un ratio d'aire sous la courbe péritonéal: plasmatique moyen de 23,5 pour cette molécule.

## b) Efficacité dans la CHIP

La mitomycine C est l'agent chimiothérapeutique privilégié dans les centres américains. De plus, c'est la cohorte de patients de Paul H. Sugarbaker au Washington Cancer Institute qui comporte le plus grand nombre de patients. Une étude publiée en 2007 avec 402 patients porteurs d'une CP appendiculaire traités par Sugarbaker et ayant eu une cytoréduction chirurgicale complète suivie d'une CHIP à la mitomycine C (avec ou sans CIPPI avec 5-FU) entre janvier 1994 et juillet 2006 a démontré une survie globale de cinq et dix ans de 90% et 85%, respectivement, et une survie sans maladie à cinq et dix ans de 70% et 67%<sup>7</sup>. Il faut noter que 73% des patients ont reçu la CHIP et la CIPPI alors que 27% n'ont reçu que la CHIP, mais que les analyses statistiques n'ont pas démontré de différence significative entre les survies des deux groupes. Soixante-deux pourcent des patients présentaient un grade histologique DPAM et 38%, un grade PMCA-I ou PMCA. Une histopathologie de bas grade (DPAM) fut démontrée comme étant un facteur de bon pronostic. Une analyse de morbidité et de mortalité sur 356 de ces patients (59% DPAM, 41% PMCA-I/PMCA) a illustré une fréquence de complications majeures (i.e. requérant une intervention radiologique ou chirurgicale, un séjour à l'unité de soins intensifs ou causant la mort<sup>78</sup>) de 22%, incluant une toxicité hématologique chez 5,3% des patients, et un taux de mortalité post-opératoire de 2%<sup>79</sup>. Les complications chirurgicales suivantes furent observées: fuites anastomotiques (5%), hémorragies (2%) et abcès intra-abdominaux (1%). Trente-sept patients n'ont pas reçu de CHIP compte tenu de l'impossibilité de réaliser une cytoréduction complète (CCR-0 ou CCR-1). Les taux de survie globale à trois ans et cinq ans de ces patients furent évalués à 22% et 12%, respectivement<sup>80</sup>.

Dans une étude de Smeenk *et al.*, incluant 103 patients traités au *Netherlands Cancer Institute* par CHIP avec mitomycine C (35 mg/m<sup>2</sup>) durant 90 minutes à 40-41°C, la survie globale à trois et cinq ans fut de 70,9% et 59,5% respectivement, la survie sans maladie à trois et cinq ans fut de 43,6% et 37,4%, respectivement<sup>10</sup>. Dans cette étude, 65% des patients présentaient un type DPAM, 28% un PMCA-I et 7% un PMCA. Une cytoréduction complète fut réalisée chez 90% des patients. Le grade histopathologique, l'étendue de la maladie et une

cytoréduction complète furent associés à un meilleur pronostic. Une fréquence de complications majeures de 54% comprenant une fréquence de 10,4% de toxicité hématologique et un taux de mortalité post-opératoire de 11% furent notés<sup>81</sup>. Des complications chirurgicales comme des abcès intra-abdominaux (18,4%) et des fuites anastomotiques (18,4%) furent rencontrées au cours de 38% des procédures.

Enfin, dans une étude de Yan et collègues, 50 patients (28 DPAM, quinze PMCA-I, sept PMCA) furent traités au *St George Hospital* de Sydney entre 1997 et 2006<sup>82</sup>. Suite à une chirurgie de cytoréduction (35 CCR-0, neuf CCR-1, cinq CCR-2 et un CCR-3), ces patients ont eu une CHIP à base de Mitomcine C (10-12 mg/m<sup>2</sup>) durant 90 minutes à 42°C avec ou sans une CIPPI avec 5-FU (650 mg/m<sup>2</sup>) du premier au cinquième jour post-opératoire. La survie globale à trois ans fut évaluée à 69% (100% pour le type DPAM, 69% pour le type PMCA-I et 0% pour le type PMCA; 73% pour un CCR-0 et CCR-1, 38% pour un CCR-2 et CCR-3). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre la survie des patients ayant reçu ou non la CIPPI. Une fréquence de complications majeures de 52% dont 10% d'hémorragies intra-abdominales et 38% de collections liquidiennes intra-abdominales ont été rapportées. Deux patients (4%) sont décédés de complications post-opératoires.

Plusieurs études portant sur la CHIP dans le traitement de la CP d'origine appendiculaire démontrent des survies globales et sans maladie supérieures à l'approche traditionnelle, mais un taux de complications majeures plus élevées en contrepartie<sup>8,9,83-87</sup>. Malgré tout, la cytoréduction chirurgicale complète suivie d'une CHIP semble être le traitement de choix de la CP approuvé par la majorité de la communauté scientifique.

#### 2.4.2. Oxaliplatine

L'oxaliplatine est une molécule à base de platine de troisième génération. Cette molécule demeure stable à température élevée et son activité est potentialisée de façon synergique par l'hyperthermie<sup>61,88</sup>. Peu de toxicités hépatique ou rénale sont observées avec l'usage de l'oxaliplatine dans la cavité péritonéale<sup>89,90</sup>. Par contre, il y a une neurotoxicité associée à ce composé. En effet, une toxicité neurologique aiguë peut survenir dans un court

délai suivant l'absorption plasmatique et est rapidement réversible dans plus de 90% des cas. Elle se caractérise par des paresthésies/dysesthésies aux mains, aux pieds et à la région péri-orale avec une raideur de la mâchoire. Ces symptômes peuvent persister sur une période allant de quelques secondes à quelques heures. Des doses répétées d'oxaliplatine peuvent également mener à une neuropathie sensorielle cumulative caractérisée par une ataxie sensorielle, une douleur à la mâchoire et oculaire, une ptose, des crampes musculaires aux membres inférieurs et des changements au niveau de la vision et de l'audition<sup>91</sup>. Comme l'oxaliplatine n'est administrée qu'en une seule dose lors d'une CHIP, il y a peu de risque de neuropathie sensorielle cumulative. De plus, la faible absorption plasmatique de l'oxaliplatine lors d'une CHIP limite le risque de neuropathie aiguë, malgré le fait que la dose intra-péritonéale dépasse largement la dose intra-veineuse maximale pouvant être administrée.

#### a) Profil pharmacocinétique dans la CHIP

L'oxaliplatine possède un ratio d'aire sous la courbe péritonéal: plasmatique moyen de 16<sup>88</sup>. Ce faible ratio suggère qu'elle est rapidement absorbée et explique qu'elle nécessite de demeurer seulement 30 minutes dans la cavité péritonéale. Elias *et al.* furent les premiers à effectuer une étude avec des sujets humains dans le but de préciser les propriétés de l'oxaliplatine comme agent cytotoxique lors d'une CHIP<sup>90</sup>. Il s'agit d'une étude de phase I portant sur vingt patients atteints de CP d'origines diverses ayant eu une cytoréduction complète (CCR-0 ou CCR-1). Ensuite, ils ont perfusé la cavité abdominale de ces patients avec du dextrose 5% (2 L/m<sup>2</sup>) chauffé afin d'atteindre des températures intra-abdominales de 42 à 44 °C. La perfusion d'oxaliplatine a suivi et ce, pour une période de 30 minutes. Il est à noter que les patients dans cette étude avaient reçu une dose de leucovorin (20 mg/m<sup>2</sup>) IV et de 5-FU (400 mg/m<sup>2</sup>) IV au préalable. En effet, une étude avait démontré que le 5-FU pouvait être utilisé comme agent potentialisateur de l'oxaliplatine<sup>92</sup>. La dose initiale d'oxaliplatine était de 260 mg/m<sup>2</sup> et fut augmentée graduellement jusqu'à une dose maximale de 460 mg/m<sup>2</sup>. Au cours de la période post-opératoire, il n'y eut aucun cas d'insuffisance rénale, de neutropénie ou de neurotoxicité. Les chercheurs démontrèrent un pic de la concentration plasmatique d'oxaliplatine 30 minutes après le début de la CHIP et une chute rapide des concentrations plasmatiques menant à une aire sous la courbe systémique faible. Donc, cette

étude établit qu'une perfusion de 460 mg/m<sup>2</sup> d'oxaliplatine dans 2 L/m<sup>2</sup> de dextrose 5% pendant 30 minutes à une température intra-abdominale de 42 à 44°C était optimale.

#### b) Efficacité dans la CHIP

Quelques études ont été réalisées sur l'efficacité de l'oxaliplatine dans le traitement de la CP. En 2006, Elias *et al.* ont publié leur expérience avec 30 patients atteints de CP d'origine colorectale (24 coliques et six rectaux)<sup>93</sup>. Suite à la chirurgie de cytoréduction (19 CCR-0, onze CCR-1) et une CHIP à l'oxaliplatine, il n'y eut aucun cas de mortalité opératoire. Ils ont rapporté une fréquence de complications post-opératoires majeures de 27% dont 13% de fuites anastomotiques, 6% d'aplasie hématologique et 3% d'abcès intra-abdominaux. De plus, 22 patients (73%) développèrent une récurrence. Les taux de survie globale à trois et cinq ans furent évalués à 53% et 48,5%, respectivement. Quant aux survies sans maladie à trois et cinq ans, elles furent estimées à 41,5% et 34%, respectivement.

Concernant l'efficacité de l'oxaliplatine pour la CP d'origine appendiculaire, moins d'études sont disponibles comparativement à la mitomycine C. Dans une étude de Élias *et al.*, 30 patients (22 DPAM, onze PMCA-I et trois PMCA) ont été traités entre 1994 et 2001 et ont eu une cytoréduction chirurgicale complète (23 CCR-0, treize CCR-1)<sup>84</sup>. La chimiothérapie intra-péritonéale reçue par les patients de l'étude fut hétérogène, incluant une CIPPI à la mitomycine C (10 mg/m<sup>2</sup> le premier jour) et du 5-FU (1 g/m<sup>2</sup>/jour du deuxième au cinquième jour) chez quatre patients, une CHIP à la mitomycine C (10 mg/m<sup>2</sup>) suivie de CIPPI au 5-FU chez neuf patients, une CHIP à la mitomycine C (20 mg/m<sup>2</sup>) avec cisplatine (200 mg/m<sup>2</sup>) pour trois patients, une CHIP à l'oxaliplatine (260 à 410 mg/m<sup>2</sup>) avec 5-FU IV chez six patients et, finalement, une CHIP à l'oxaliplatine (460 mg/m<sup>2</sup>) avec 5-FU IV chez quatorze patients. Les auteurs ont observé un taux de mortalité opératoire de 14% et une fréquence de fuites anastomotiques de 20%, d'abcès intra-abdominaux de 19% et d'aplasie médullaire de 19%. Les survies globale et sans maladie à cinq ans furent évaluées à 66% et 55%, respectivement.

### 2.4.3. Autres molécules cytotoxiques

D'autres agents chimiothérapeutiques ont été démontrés efficaces lors d'une chimiothérapie intra-péritonéale. En effet, la doxorubicine fut une des premières molécules à être utilisée dans les essais cliniques par voie intra-péritonéale. On a démontré son efficacité pour le traitement des ascites débilantes lorsqu'elle était combinée à la cisplatine<sup>56</sup>. Pour ce faire, une dose de 15mg/m<sup>2</sup> de doxorubicine combinée à 50mg/m<sup>2</sup> de cisplatine sont instillées à une température de 41,5°C en per-opératoire<sup>56</sup>. À cette dose, la doxorubicine peut conduire à la formation d'une fine couche d'un tissu fibrotique, sans toutefois altérer la fonction gastro-intestinale. Le 5-FU est un agent cytotoxique qui a été largement étudié pour les néoplasies gastro-intestinales. Présentement, il est utilisé par certaines institutions comme complément pour le traitement de la CP d'origine appendiculaire. En effet, il est utilisé dans certains centres comme chimiothérapie intra-péritonéale en post-opératoire immédiat à une dose de 650 mg/m<sup>2</sup> pour les premiers cinq jours suivant une cytoréduction avec une CHIP à la mitomycine C. Dans ce régime, le 5-FU a un intérêt particulier. Évidemment, il possède un pouvoir cytotoxique direct lorsqu'il diffuse dans la cavité péritonéale. En plus, suite à son passage hépatique, les métabolites du 5-FU apporteront un effet cytotoxique systémique. Grâce au réseau capillaire, ces métabolites actifs pourront atteindre les cellules tumorales et le fluide péritonéal de nouveau, ce qui augmentera grandement le temps de demi-vie du 5-FU<sup>94</sup>. Par contre, ce régime thérapeutique est associé avec une toxicité élevée<sup>95</sup>. De plus, aucune amélioration de la survie n'a été démontrée avec cette approche. Également, d'autres institutions utilisent le 5-FU en complément d'une CHIP à l'oxaliplatine. Dans ce cas, le 5-FU est administré par voie systémique en per-opératoire. En effet, comme le 5-FU est peu compatible avec les autres agents chimiothérapeutiques, il peut être utilisé par voie systémique de concert avec d'autres molécules administrées via la route intra-péritonéale. Dans notre institution, le 5-FU par voie systémique en per-opératoire à une dose de 400 mg/m<sup>2</sup> est administré chez tous les patients ayant un grade PMCA traités par une cytoréduction chirurgicale et une CHIP à l'oxaliplatine.

## 2.5. Chimiothérapie systémique

Le rôle de la chimiothérapie systémique dans le traitement des néoplasies mucineuses appendiculaires est controversé<sup>41,96</sup>. Dans une étude récente, Bijelic *et al.* ont mené une étude de cohorte non-randomisée afin de clarifier l'impact de la chimiothérapie néo-adjuvante chez les patients atteints d'un grade PMCA<sup>97</sup>. Pour ce faire, ils ont comparé un groupe de 34 patients avec un type PMCA ayant reçu entre six et douze cycles d'un régime chimiothérapeutique à base d'oxaliplatine IV avec 5-FU ou capecitabine (le bévacizumab était donné à la discrétion de l'oncologue) avec un groupe contrôle de 24 patients avec un grade PMCA n'ayant pas reçu de chimiothérapie néo-adjuvante. Il n'y avait pas de différences en terme d'âge, de sexe, d'histologie et de statut des ganglions entre les deux groupes. Les patients ayant reçu une chimiothérapie néo-adjuvante présentaient un index péritonéal (IP) ainsi qu'un nombre de péritonectomies et de résections viscérales significativement plus bas que le groupe contrôle. Par contre, les patients avec chimiothérapie néo-adjuvante démontraient le même score CCR et le même taux de complications que les patients sans chimiothérapie systémique. Les données collectées suggèrent que les patients démontrant une réponse histologique significative avec une chimiothérapie néo-adjuvante avaient une meilleure survie à court terme comparativement à ceux n'ayant pas démontré une réponse significative. Par contre, la survie à long terme de ces patients n'a pas été évaluée. D'autres études sont nécessaires afin de statuer sur l'impact de la chimiothérapie néo-adjuvante de la CP d'origine appendiculaire.

Présentement, les patients reçoivent une chimiothérapie systémique néo-adjuvante et/ou adjuvante lorsque la maladie est non résécable ou qu'elle possède un fort potentiel de récurrence, incluant les patients avec une tumeur de haut grade histologique (PMCA) et/ou une atteinte ganglionnaire. Le plus souvent, le régime chimiothérapeutique systémique comprend de l'oxaliplatine ou de l'irinotecan en combinaison avec le 5-FU, avec ou sans le bévacizumab.

### 3. Traitement de la CP d'origine appendiculaire récidivante

Bien que l'utilisation de la cytoréduction chirurgicale accompagnée de la CHIP a résulté en l'amélioration de la survie globale et de la survie sans maladie des patients atteints de CP d'origine appendiculaire, environ un patient traité sur trois développera une maladie récidivante. Par contre, peu d'études ont été menées sur les traitements à privilégier dans les cas de maladie récidivante.

Tout d'abord, Esquivel *et al.* ont tenté d'établir les critères de sélection pour recevoir une cytoréduction et une CHIP chez les patients avec une CP d'origine appendiculaire récidivante<sup>19</sup>. Pour ce faire, ils ont sélectionné 321 patients avec une CP d'origine appendiculaire ayant eu une cytoréduction et une CHIP (mitomycine C 10 à 12 mg/m<sup>2</sup> à 42°C pendant 90 minutes en péri-opératoire et 5-FU à 650 mg/m<sup>2</sup> jour un à cinq en post-opératoire). À noter que 94 patients avaient reçu la mitomycine C en post-opératoire immédiat. De ces 321 patients, 98 ont présenté une récurrence de leur maladie (30,5%). Ces derniers ont eu une chirurgie de deuxième intention avec une cytoréduction et une CHIP si indiquée. De plus, seize patients ont nécessité trois chirurgies et trois patients, quatre chirurgies et plus. La composition de la CHIP au moment des récurrences était identique à celle utilisée en première intention. Chez les 98 patients avec récurrence, les chercheurs ont observé une survie globale à cinq ans de 73,6% comparativement à 68% chez les 223 patients n'ayant pas présenté de récurrence. De plus, une deuxième cytoréduction complète avec CHIP était associée avec une meilleure survie à cinq ans que lorsque cette dernière était incomplète (84% vs. 44%). Par contre, la survie globale à cinq ans était diminuée pour les patients suivants: patients chez qui la récurrence s'est traduite par des symptômes d'obstruction et/ou les patients ayant une augmentation de la taille de la masse tumorale (IP) ou une diminution minimale ( $\leq 50\%$ ) de la taille tumorale par rapport à celle observée à la première cytoréduction. Selon les auteurs, le type histologique n'avait pas d'impact sur la survie globale après le deuxième traitement. Par contre, la distribution des types histologiques chez les patients avec récurrence n'est pas mentionnée dans l'article. Un biais de sélection demeure possible, car les patients avec un type histologique PMCA sont plus à risque de présenter une maladie disséminée lors d'une



récidive, devenant ainsi non éligible à un deuxième traitement. Suite à ces résultats, les chercheurs recommandent de ne pas utiliser ce traitement chez les patients présentant des symptômes obstructifs et/ou une atteinte de l'intestin grêle. De plus, les patients chez qui une cytoréduction CCR-0 ou CCR-1 est impossible et/ou l'IP n'a pas diminué de  $> 50\%$  par rapport à la première intervention ne devraient pas être sélectionnés pour une cytoréduction et une CHIP additionnelles. Naturellement, les patients avec une mauvaise condition physique devraient aussi être exclus afin d'éviter une augmentation du taux de mortalité et de morbidité.

Grâce à une mise à jour de la série de l'étude précédente, Yan *et al.* ont également étudié le traitement des récurrences de CP d'origine appendiculaire ainsi que le mode de récurrence<sup>7</sup>. Pour ce faire, ils ont recruté 406 patients ayant eu une cytoréduction (CCR-0 ou CCR-1) et une CHIP (mitomycine C 10 à 12 mg/m<sup>2</sup> à 42°C durant 90 minutes en péri-opératoire et 5-FU à 650 mg/m<sup>2</sup> jour un à cinq en post-opératoire). La survie globale de ces 406 patients était de 90% à cinq ans et de 85% à dix ans. De cette cohorte, 111 patients ont développé une maladie récidivante (28%). Parmi ces derniers, on compte 98 patients qui ont eu au moins deux procédures, 26 patients avec un minimum de trois procédures et trois patients avec quatre procédures ou plus. Dans la plupart des cas, la composition de la CHIP était la même que lors de la première intervention. Par contre, lorsque la maladie était très localisée, une cytoréduction seule était pratiquée. De plus, si l'étendue de la maladie était importante, la CHIP était composée de cisplatine 50 mg/m<sup>2</sup> et de doxorubicine 15 mg/m<sup>2</sup>. Les patients avec une maladie systémique ou une atteinte de l'intestin grêle ont été exclus de ce régime de traitement. Chez les 98 patients avec récurrence, les survies sans maladie à cinq et à dix ans furent de 70% et de 67%, respectivement. Une diminution statistiquement significative de la survie sans maladie pouvait être observée lors des opérations subséquentes. Par contre, des chirurgies répétées amélioraient la survie globale (82% vs. 10% à cinq ans). Finalement, une cytoréduction complète lors des chirurgies subséquentes était le seul facteur pronostic indépendant pour l'amélioration de la survie. Après la deuxième intervention, 54% des patients ont présenté une récurrence.

Les mêmes auteurs ont étudié les traitements offerts lors d'une récurrence chez les patients atteints de CP<sup>18</sup>. Afin d'atteindre cet objectif, ils ont sélectionné 70 patients avec une

CP d'origine colorectale ainsi que 402 patients avec une CP d'origine appendiculaire ayant eu une cytoréduction et une CHIP (mitomycine C 10 à 12 mg/m<sup>2</sup> à 42°C pendant 90 minutes en péri-opératoire et 5-FU à 650 mg/m<sup>2</sup> jour un à cinq en post-opératoire). Une récurrence a pu être observée chez 49 patients avec une CP d'origine colorectale (70%) ainsi que chez 111 patients avec une CP d'origine appendiculaire (26%). Chez les patients atteints de CP d'origine appendiculaire, la survie globale était de 74% à cinq ans lors d'une récurrence. Concernant les patients avec une CP d'origine colorectale, le temps de survie globale médian était de 30 mois chez les patients ayant eu plus de deux chirurgies comparativement à 20 mois lorsqu'une deuxième intervention n'était pas possible. La survie globale était de 17% à cinq ans chez les patients avec CP d'origine colorectale ayant eu des chirurgies subséquentes. Les résultats recueillis dans cette étude concernant les patients atteints de CP d'origine colorectale peuvent être appliqués chez les patients atteints de CP d'origine appendiculaire de haut grade. En effet, selon certains auteurs, ces deux diagnostics sont reconnus pour avoir un pronostic semblable<sup>10,42,98</sup>.

Enfin, Mohamed *et al.* ont cherché à établir les critères de sélection pour les patients atteints de CP d'origine appendiculaire devant subir trois procédures ou plus<sup>20</sup>. Cinq cent un patients ont eu une cytoréduction complète et une CHIP en première intention pour cette indication au Washington Cancer Institute. Tous ces patients ont reçu une CHIP à base de mitomycine C 10 à 12 mg/m<sup>2</sup> à 42°C pendant 90 minutes en péri-opératoire et 5-FU à 650 mg/m<sup>2</sup> jour un à cinq en post-opératoire. De ces derniers, 45 patients ont eu trois cytoréductions accompagnées de CHIP ou plus. La survie globale chez ces patients était de 70% à cinq ans. De plus, une amélioration de la survie à cinq ans était observée si la deuxième chirurgie et les subséquentes étaient complètes. Par contre, le type histopathologique ne semblait pas avoir d'impact sur la survie. Chez ces 45 patients, la morbidité (complications grade III/IV et plus) fut de 11% et la mortalité post-opératoire de 4,4%.

En somme, comme cette maladie cause rarement des récurrences à l'extérieur de l'abdomen ou du pelvis, les efforts répétés pour éradiquer la maladie persistante peuvent être fructueux en l'absence de métastases. Comme la maladie épargne l'intestin grêle le plus souvent, une résection extensive des autres structures est possible tout en préservant la

nutrition orale et la qualité de vie des patients. Les résultats de ces études sont donc en faveur de cytoréductions et de CHIP successives lors des récurrences de CP d'origine appendiculaire. Malgré le nombre limité d'études sur le sujet, aucune autre modalité de traitement des récurrences n'a démontré des résultats aussi encourageants dans la littérature à ce jour. D'ailleurs, c'est l'approche qui est suggérée à nos patients présentant une récurrence. Étant donné que nos patients reçoivent une première CHIP à l'oxaliplatine contrairement aux études citées ci-haut, il a été décidé d'offrir une deuxième CHIP à la mitomycine C lors d'une récurrence. Nous pensons qu'un changement de l'agent chimiothérapeutique à utiliser lors des CHIP subséquentes pourrait permettre d'améliorer la réponse cytotoxique afin d'éviter d'éventuelles récurrences. Comme cet aspect rend notre traitement différent de celui préconisé dans la littérature, nous accorderons une attention particulière aux patients ayant présenté une récurrence ainsi qu'aux patients traités pour une récurrence de CP d'origine appendiculaire.

# MÉTHODOLOGIE

## 1. Sélection des patients

À partir d'une banque de données rétrospective, nous avons sélectionné tous les patients ayant obtenu un diagnostic de CP d'origine appendiculaire (n= 58) et traités dans notre centre tertiaire (Hôpital Maisonneuve-Rosemont) entre février 2003 et novembre 2011. Tous les patients furent traités par une cytoréduction complète suivie d'une CHIP avec l'oxaliplatine à 460 mg/m<sup>2</sup>. Les critères à remplir pour l'initiation du traitement étaient les suivants: un diagnostic prouvé par une analyse histologique, pas d'évidence de métastases viscérales ni extra-abdominales au CT-scan du thorax et de l'abdomen et un état général permettant de bien tolérer une cytoréduction et une CHIP (ECOG à 0). Également, tous les patients présentant une histologie favorable (DPAM et PMCA-I) devenaient éligibles au traitement, indépendamment de l'IP. Concernant les patients présentant un grade histologique non favorable (PMCA), ils devaient présenter une maladie relativement localisée au CT-scan (IP < 20) pour que le traitement soit envisagé. De plus, un critère d'inclusion supplémentaire était appliqué chez les patients ayant reçu une chimiothérapie néo-adjuvante. En effet, la CP devait démontrer une certaine sensibilité à la chimiothérapie (validée par un CT-scan de l'abdomen). Les données suivantes ont été recueillies pour chaque patient: données démographiques, procédures chirurgicales effectuées, diagnostic pathologique, complications de grade III à IV et durée du séjour hospitalier.

## 2. Chirurgie cytoréductive

La chirurgie proposée débute par une incision médiane xyphopubienne. Après une lyse complète des adhérences, le diagnostic pathologique est confirmé à l'aide d'une congélation du spécimen. Ensuite, le péritoine macroscopiquement tumoral est complètement réséqué (péritonectomie). Cette chirurgie peut prendre plusieurs heures à effectuer et peut impliquer la résection de multiples viscères abdominaux<sup>53</sup>.

Le volume tumoral et l'extension de la CP sont évalués grâce à l'IP décrit par Sugarbaker<sup>48</sup>. Chacune des treize régions abdomino-pelviennes est notée selon le volume tumoral : zéro si absence de tumeur, un si inférieur à 0,5 cm, deux si entre 0,5 cm et 5 cm, trois si supérieur à 5 cm; ce score peut donc varier entre zéro et 39. Lorsque la CP était résécable, une cytoréduction était effectuée en utilisant les techniques de péritonectomies telles que décrites par Sugarbaker<sup>53</sup>. La maladie macroscopique devait être complètement réséquée avant d'administrer la chimiothérapie intra-péritonéale. La présence de tumeur persistante d'un diamètre maximal de 2 mm est tolérée si elle est située sur l'intestin grêle ou l'estomac. Si la maladie était jugée non résécable, la CHIP n'était pas administrée et les patients avaient une chirurgie palliative avec préservation de la fonction gastro-intestinale.

Après chaque cytoréduction, un score (CCR score) fut attribué afin d'évaluer le degré de complétion de la cytoréduction chirurgicale<sup>49</sup>. Un score CCR-0 indique qu'il n'y a pas d'évidence visible de maladie après la cytoréduction. Une tumeur résiduelle de  $\leq 2,5$  mm de diamètre correspond à un score CCR-1. De plus, un score CCR-1 était attribué lorsqu'il n'y avait pas d'évidence macroscopique de la maladie après la cytoréduction et que l'on avait réalisé une électrofulguration pour des nodules tumoraux sur l'intestin grêle. En effet, nous considérons qu'une électrofulguration ne nous assure pas d'une éradication complète de la maladie comparativement à une résection. Un score CCR-2 correspond à une tumeur résiduelle avec un diamètre se situant entre 2,5 mm et 2,5 cm. Un score CCR-3 est associé à une tumeur résiduelle de  $> 2,5$  cm de diamètre ou à une confluence de nodules non résécables. Une cytoréduction complète peut être définie par un score CCR-0 ou CCR-1. En effet, la chimiothérapie intra-péritonéale a été démontrée efficace pour traiter la masse tumorale de 2,5 mm et moins<sup>54</sup>. Si la chirurgie était considérée comme étant incomplète (score CCR-2 ou CCR-3), aucune chimiothérapie intra-péritonéale n'était administrée (approche palliative).

### **3. Chimiothérapie intra-péritonéale**

La chimiothérapie intra-péritonéale peut être donnée selon deux modes: la CIPPI et la CHIP. La CIPPI consiste en une chimiothérapie intra-péritonéale normothermique administrée

durant les cinq jours suivant la chirurgie. La première journée, le patient reçoit de la mitomycine C à  $10 \text{ mg/m}^2$ . Ensuite, le 5-FU sera donné à une dose de  $15 \text{ mg/kg}$  pour les jours deux à cinq inclus. Concernant la CHIP, la chimiothérapie est administrée dans la salle d'opération lorsque la cytoréduction est complétée. L'oxaliplatine est l'agent préconisé dans notre centre pour ce type de chimiothérapie à une dose de  $460 \text{ mg/m}^2$ . La CHIP s'effectue à ventre ouvert ou fermé à une température entre  $42$  et  $44^\circ\text{C}$ . La durée de la perfusion est de 30 minutes à température efficace.

Lors de la première cytoréduction, une CHIP à base d'oxaliplatine fut administrée chez tous nos patients lorsqu'elle était indiquée. En effet, dans notre centre, la CIPPI n'est plus utilisée depuis 2002.

L'oxaliplatine fut utilisée car elle a démontré une efficacité pour le cancer colorectal et parce qu'elle est plus rapide à administrer que la mitomycine C<sup>90</sup>. La CHIP fut réalisée à l'aide d'un circuit continu en utilisant quatre drains 36-French (deux entrées et deux sorties) reliés à deux pompes (**Figure 1, p. 19**). Ainsi, chaque pompe fournissait un débit de  $1 \text{ L/min}$ . Quatre sondes thermiques à l'intérieur de la cavité abdominale permettaient de maintenir la température entre  $42^\circ\text{C}$  et  $44^\circ\text{C}$  de façon continue, en tenant compte de la variabilité entre les différentes régions abdominales. L'abdomen était perfusé à l'aide de dextrose 5% jusqu'à ce que la température visée soit atteinte. Ensuite, la chimiothérapie était infusée pour une durée totale de 30 minutes entre  $42$  et  $44^\circ\text{C}$ . Finalement, le liquide d'infusion était complètement évacué de la cavité abdominale. Le volume total de liquide péritonéal à utiliser pour un patient était calculé selon sa surface corporelle:  $2 \text{ L/m}^2$ . Telle que recommandée dans la littérature, la dose d'oxaliplatine fut de  $460 \text{ mg/m}^2$  pour tous les patients<sup>90</sup>.

#### **4. Période post-opératoire**

Les patients furent rencontrés à tous les jours suivant l'opération. Les complications furent classifiées selon une échelle en cinq grades<sup>78</sup>. Les complications mineures (grade I et II) qui furent gérées à l'aide d'un traitement pharmaceutique (ex. infection urinaire traitée par antibiotiques) ou par une procédure non-invasive (ex. tube naso-gastrique pour un iléus post-

opératoire) ne furent pas considérées. Les complications majeures sont définies comme les grades III à V/V. Une complication de grade III requiert une intervention chirurgicale, endoscopique ou radiologique (ex. abcès intra-abdominal). Une complication de grade IV est considérée comme une menace à la vie et requiert une admission à l'unité de soins intensifs (ex. choc hémorragique). Un grade V est défini comme étant une mortalité post-opératoire. Nous avons inclus toutes les complications étant directement reliées à la procédure chirurgicale, même si elles se sont présentées après la période des 30 jours post-opératoires.

## **5. Pathologie**

Tous les spécimens réséqués furent examinés par une équipe de pathologistes de notre centre. Lorsque la cytoréduction n'avait pas été effectuée dans notre institution, les lames histologiques furent révisées par cette même équipe afin d'assurer des critères diagnostiques et de classification uniformes. La classification histopathologique utilisée dans notre centre est basée sur les travaux de Ronnett *et al*<sup>42</sup>. Cette classification histopathologique consiste en trois sous-types (DPAM, PMCA, PMCA-I), tel que discuté ci-haut. À quelques reprises, les caractéristiques pathologiques d'un spécimen se situaient entre celles du groupe DPAM et celles du groupe PMCA-I. À ce moment, le diagnostic histopathologique posé était celui d'une PMCA-I.

## **6. Chimiothérapie systémique**

Une chimiothérapie systémique néo-adjuvante était administrée chez nos patients avec une maladie disséminée pour une durée de trois à six mois. Cette chimiothérapie consistait surtout de 5-FU en combinaison avec l'irinotecan ou l'oxaliplatine avec ou sans bevacizumab. Ce traitement avait pour but de diminuer l'étendue de la maladie afin de maximiser les chances de cytoréduction complète par la suite. Chez certains patients à haut risque de récurrence, une chimiothérapie systémique adjuvante de six mois fut administrée. Ainsi, tous les patients avec un sous-type PMCA ont reçu un traitement de chimiothérapie systémique pour un minimum de six cycles.

## **7. Suivi**

Chaque patient fut rencontré à un intervalle de trois à quatre mois. Leur suivi comprenait un examen physique à chaque rencontre, un CT-scan de l'abdomen et du pelvis chaque quatre à six mois durant cinq ans, puis à chaque année ensuite.

## **8. Chirurgies et chimiothérapies subséquentes**

Des chirurgies subséquentes ont été offertes aux patients remplissant certains critères (chirurgie d'exploration planifiée, récurrence de la maladie présente au CT-scan, obstruction intestinale, etc.). Habituellement, les chirurgies planifiées étaient effectuées chez des patients ayant une stomie temporaire pour lesquels une réanastomose était prévue ou les patients à haut risque de récurrence.

Les diagnostics de récurrence ont été posés suite à une analyse radiologique (CT-scan) ou histopathologique (biopsie percutanée ou spécimen opératoire). Suite à l'identification d'un nodule suspect de récurrence au CT-scan, une biopsie percutanée ou un deuxième CT-scan était effectué. En effet, un diagnostic de récurrence était envisagé si la taille du nodule suspect avait augmenté depuis le dernier CT-scan. Idéalement, le diagnostic devrait être porté suite à la confirmation histopathologique d'une récurrence. Ces méthodes de diagnostic semblent équivalentes à celles utilisées par les autres institutions. Comme la cytoréduction complète suivie d'une CHIP est une procédure potentiellement morbide et mortelle, il est essentiel de s'assurer d'une haute suspicion du diagnostic de récurrence.

Lorsqu'un diagnostic de récurrence était prouvé par un CT-scan abdominal et/ou par une analyse histopathologique, une cytoréduction et une CHIP à la mitomycine C à 10-12 mg/m<sup>2</sup> étaient pratiquées chez certains patients. En effet, ces derniers devaient remplir certains critères pour être éligibles au traitement: pas d'évidence de métastases viscérales ni extra-abdominales, un grade histologique favorable (DPAM) ou une tumeur localisée (IP < 15) si présence d'un sous-type PMCA-I, un état général permettant de bien tolérer le traitement



(ECOG à 0) et une certaine sensibilité à la chimiothérapie néo-adjuvante si elle était employée. Un deuxième traitement pouvait être envisagé chez les patients atteints d'une PMCA avec un IP de moins de dix, selon leur état général.

Pour chaque cytoréduction subséquente, un IP et un score CCR furent attribués. Une CHIP à base de mitomycine C était administrée lors d'une cytoréduction complète (CCR-0 ou CCR-1) pour une maladie récidivante. Le diagnostic histopathologique, si différent du précédent, était noté.

De plus, des données concernant la morbidité des interventions furent relevées telles que les pertes sanguines per-opératoire, la durée d'hospitalisation et les complications III à V/V, telles que décrites ci-haut. Le diagnostic pathologique, la chimiothérapie systémique et le suivi post-opératoire furent également notés.

## **9. Analyses statistiques**

Les données furent recueillies à l'aide d'une base de données prospective et des dossiers-patients. Ces dossiers comprenaient les données cliniques, de même que les rapports chirurgicaux, pathologiques et radiologiques.

En ce qui concerne les patients ayant reçu un diagnostic de récurrence, nous avons noté la date à laquelle une maladie récidivante était suspectée au CT-scan, si tel était le cas. Donc, nous avons considéré cette date comme étant la date de la récurrence, à partir de laquelle nous avons effectué nos analyses. Ainsi, il pouvait s'écouler plusieurs mois entre le moment de la suspicion radiologique de récurrence et le moment du diagnostic officiel de récurrence.

L'intervalle de temps sans maladie fut calculé selon le temps (en mois) s'étant écoulé entre la date d'une cytoréduction et la date de la récurrence. La survie globale fut calculée en tenant compte du temps écoulé entre la dernière cytoréduction et le dernier suivi, le dernier contact téléphonique, la perte au suivi ou le décès.

Grâce à ces données, des courbes de survie de type Kaplan-Meier furent établies et comparées par le test du log-rank avec correction de Bonferroni dans les cas de comparaisons multiples (Prism 5.0, La Jolla, CA, USA). Le modèle à risques proportionnels de Cox fut utilisé afin d'évaluer l'influence de différents facteurs sur la survie sans maladie (JMP 10.0, SAS Institute Inc.). De plus, des analyses descriptives et des tests de Mann-Whitney ont été effectués afin d'analyser et de comparer le sous-groupe de patients ayant reçu une deuxième cytoréduction complète avec une CHIP à la mitomycine C pour une maladie récidivante, compte tenu de la taille de cet échantillon (SPSS Statistics 20.0.0). Le seuil de signification fut fixé à 0,05.

# ARTICLE

## **Treatment of recurrent peritoneal carcinomatosis arising from the appendix following complete cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin**

Annie Gaudreau, MD<sup>1</sup>; Lucas Sideris, MD FRCSC<sup>1</sup>; Pierre Drolet, MD FRCPC<sup>2</sup>; Andrew Mitchell, MD<sup>3</sup>; Pierre Dubé, MD MSc FRCSC FACS<sup>1</sup>.

From the Departments of Surgery<sup>1</sup>, Anesthesiology<sup>2</sup> and Pathology<sup>3</sup>, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Université de Montréal, Montréal, Canada.

**Key-words:** Peritoneal neoplasms; appendiceal neoplasms; hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; oxaliplatin; recurrent disease.

**No disclaimers, no financing to declare.**

## Introduction

Peritoneal carcinomatosis (PC) is defined as a local dissemination of primary peritoneal tumor<sup>1</sup>. PC is considered as a consequence of digestive tumor progression arising from the colon, rectum, small bowel, and appendix. PC arising from the appendix is characterised by the presence of metastatic disease localised at peritoneal surfaces as a consequence of perforated appendiceal tumor. Therefore, this neoplasm is rarely associated with visceral and extra-abdominal metastases.

PC arising from the appendix remains a rare pathology, with an annual incidence of 0,12 to 2 cases per million of population<sup>2-4</sup>. However, since the last two decades, the survival of patients with PC has been significantly improved with the arrival of new therapeutic options. Complete cytoreductive surgery (CRS) followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) is now considered as a standard of care for PC. Indeed, a 5-year overall survival of 53 to 90% and a 10-year overall survival of 36 to 85% have been reached with this therapeutic approach<sup>6-15</sup>.

Despite these promising survival results, about one third of patients who underwent complete CRS with HIPEC will develop recurrent disease<sup>6,7,10,12,16</sup>. The most common site of recurrence is the peritoneum, including pelvis and small intestine<sup>7,17</sup>. Recurrence at previous surgical sites could be explained by incomplete cytoreductive surgery or by ineffective intraperitoneal chemotherapy. Most of the time, recurrences occur at sites of peritoneal weakness (natural or iatrogenic), as previously mentioned by Sugarbaker<sup>5</sup>.

Treatment options for patients presenting with recurrent disease have been much overlooked in the literature. Some authors reported interesting results regarding survival in patients who underwent complete CRS with HIPEC following subsequent recurrences<sup>7,19,20</sup>. In our center, all patients with PC arising from the appendix are offered CRS followed by HIPEC with oxaliplatin as primary treatment. When recurrences occur, selected patients are proposed to receive a second CRS followed by HIPEC with mitomycin C, when possible. The purpose

of this study was to assess the outcome of patients who underwent repeat CRS and HIPEC for PC arising from the appendix.

## **Methods**

### *Patients*

Since 2003, data from all patients diagnosed with PC arising from the appendix and treated in our tertiary center were prospectively collected and analyzed. From February 2003 to November 2011, 58 patients underwent complete CRS followed by HIPEC with oxaliplatin (460 mg/m<sup>2</sup> at 42-44 °C in 2 L/m<sup>2</sup> of 5% dextrose for 30 minutes). Diagnoses of recurrent appendicular PC were made following radiologic (CT scan) or histologic analyses (percutaneous biopsy or operative specimen). When we identified a suspicious nodule at CT scan, a diagnosis of recurrent disease was considered and a second CT scan or percutaneous biopsy was planned. In fact, recurrent disease was suspected when a nodule's size increased since the last CT scan. Ideally, the diagnosis of recurrence must be made based on histologic analysis. To be eligible for a second treatment, patients must have presented no evidence of visceral or extra-abdominal metastases, favourable histology (DPAM) or localised tumor (PCI < 15) for PMCA-I, good general health status (ECOG = 0), and tumor sensitivity if neoadjuvant chemotherapy was employed. A subsequent curative treatment was planned in patients suffering from PMCA with PCI lesser then 10, according to their health status. Patient demographics, pathologic features, surgical reports and complications were obtained for all patients. No patients were lost during the study.

### *Cytoreductive surgery and perioperative chemotherapy for recurrent disease*

When diagnosis of recurrent disease was proved, complete CRS and HIPEC with mitomycin C were performed. The cytoreductive surgery consisted in an exploratory laparotomy and began with a xyphopubic incision. After lysis of all intra-abdominal adhesions, frozen specimen confirmed the pathologic diagnosis. Then, one to six

peritonectomy procedures (described by Sugarbaker<sup>53</sup>) were performed to remove all macroscopic tumor when PC was resectable. The volume and the extension of PC were evaluated by the peritoneal cancer index (PCI) described by Sugarbaker<sup>48</sup>. After each cytoreductive surgery, a score (CCR score) was ascribed in order to evaluate completion of surgery (residual disease)<sup>49</sup>. A CCR-0 score indicated that no macroscopic disease remained. A residual tumor of 2,5mm or less in diameter corresponded to CCR-1. Also, when there was no evidence of macroscopic disease after electrofulguration of tumoral nodules on small intestine, a CCR-1 score was attributed. Indeed we considered that electrofulguration couldn't assure complete disease eradication like resection does. A CCR-2 score was attributed when residual tumor had a diameter between 2,5mm to 2,5cm. Finally, CCR-3 score corresponded to residual tumor with a diameter greater than 2,5cm or confluence of unresectable nodules. A complete CRS was defined as CCR-0 or CCR-1. In fact, HIPEC is thought to be effective to treat tumor volume of 2,5mm or less<sup>54</sup>. Persistent tumor with maximal diameter of 2mm is tolerated if it is localised on small bowel or stomach. After complete CRS (CCR-0 and CCR-1), mitomycin C was administered at a dose of 13 mg/m<sup>2</sup> at approximately 42 °C for 90 minutes in selected patients (n = 8). For all subsequent CRS, PCI and CCR score was assigned. Histologic diagnosis and post-operative complications were noted for each patient.

### *Pathology*

All resected specimen were analysed based on Ronnett *et al.* histopathologic classification<sup>42</sup>. This classification consisted in three different subgroups: (a) disseminated peritoneal adenomucinosis (DPAM), (b) peritoneal mucinous carcinomatosis (PMCA), and (c) hybrid or intermediate type (PMCA-I). Sometimes, histopathologic features were between DPAM and PMCA-I. In this situation, the final diagnosis given was PMCA-I.

### *Post-operative course*

Post-operative complications were collected according to the five points scale of Dindo *et al.*<sup>78</sup>. We granted particular attention to major complications (grade III to V). A grade III/V indicated complications requiring radiologic, endoscopic, or surgical intervention (ex:

abdominal abscess). Complications implying attempt to life was considered a complication of grade IV/V (ex: admission to ICU), and death, a complication of grade V/V. All complications that occurred in a 60 days post-operative period were included in this study. All patients were followed at three to four months' intervals with physical exam at each visit. Their follow-up included abdominal and pelvic CT scans every six months for five years and then, every year after this period.

### *Statistical analyses*

Survival analyses were performed with Kaplan-Meier method and compared using the log-rank test with Bonferroni's correction for multiple comparisons (PRISM 5.0, La Jolla, CA, USA). For multivariate analysis, Cox proportional hazard model was performed to evaluate different prognostic factors on disease-free survival (JMP 10.0, SAS Institute Inc.). Also, descriptive analyses and Mann-Whitney tests were used to assess and compare patients who underwent additional treatment for recurrent disease considering sample size (SPSS Statistics 20.0.0). Results were considered statistically significant if  $p$  was smaller than 0.05.

Disease-free interval was defined as the period of time (in months) elapsed between complete CRS with HIPEC and evidence of recurrent disease. Regarding patients who presented recurrent disease, the date when a recurrent disease was suspected on a CT scan was used as the reference date of recurrence in our subsequent analysis. Overall survival was considered as the period of time (in months) elapsed between last complete CRS with HIPEC and last follow-up or death.

## **Results**

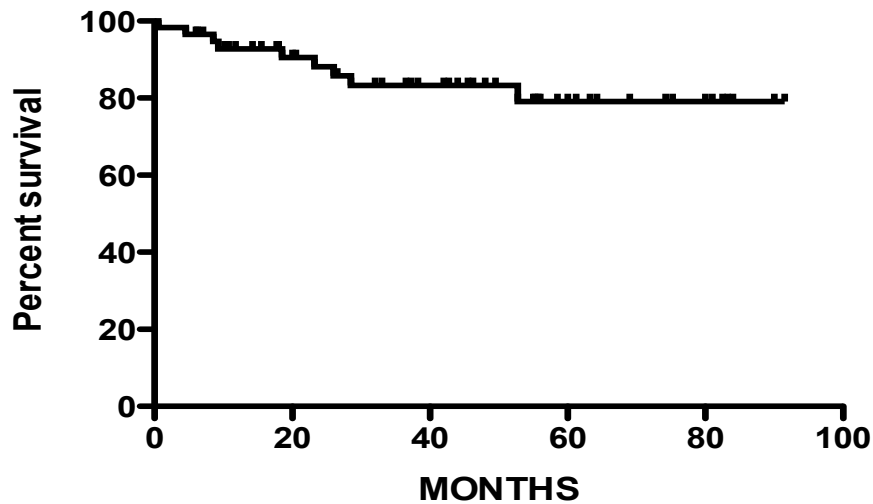
Between February 2003 and April 2011, 58 patients had complete CRS (CCR-0 or CCR-1) followed by HIPEC with oxaliplatin for PC arising from primary appendiceal neoplasms in our tertiary center (“ANNEXE IV, p. xiii”).

### Survival rates

The median follow-up period was 35 months (range: 4,5-91,5), excluding one patient who died within 60 days of surgery (n = 57). Over this follow-up period, 22 patients (38,6%) experienced recurrent disease and deaths occurred in eight of them. The overall mortality rate was 14,0%. The median time to progression was 14,5 months (range: 3-73), defined as the time from first cytoreduction with HIPEC to time of first documentation of recurrent disease.

The estimated 3- and 5-year overall survival (OS) rate for the entire series was 83% (95% CI: 69-91) and 79% (95% CI: 62-89), respectively (**Figure 2**).

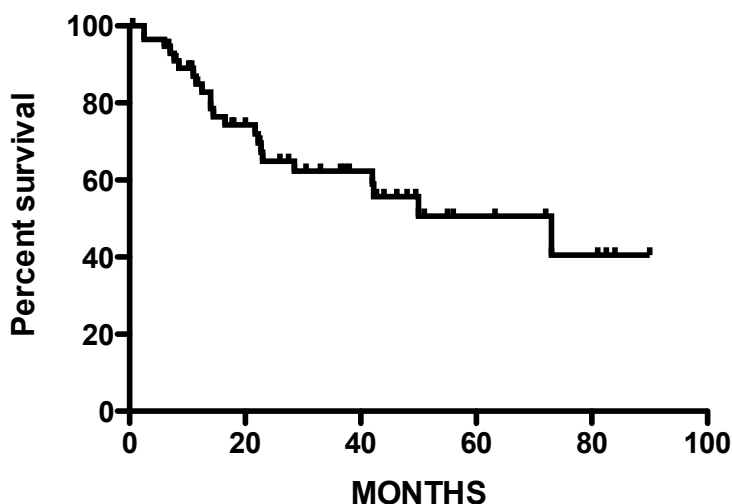
**Figure 2.** Overall survival of 58 patients after initial CRS and HIPEC



After initial CRS, the estimated 3- and 5-year disease-free survival (DSF) for the entire series was 62% (95% CI: 47-74) and 51% (95% CI: 33-66), respectively (**Figure 3**).



**Figure 3.** Disease-free survival of 58 patients after initial CRS and HIPEC



In univariate comparisons, disease-free survival was significantly different amongst patients exhibiting the various histologic grades (uncorrected log-rank test:  $p = 0,0038$ ). The disease-free survival was significantly different between DPAM and PMCA-I (log-rank test with Bonferroni correction:  $p = 0,039$ ) and between DPAM and PMCA (log-rank test with Bonferroni correction:  $p = 0,0009$ ). There was no statistically significant difference between disease-free survivals for PMCA-I and PMCA.

Moreover, disease-free survival was also different with regard to completeness of CRS (log rank test:  $p = 0,0157$ ) with patients exhibiting CCR-1 having the worse prognosis. Furthermore, patients who received systemic neo-adjuvant chemotherapy also had reduced disease-free survival (log rank test:  $p = 0,0002$ ).

Completeness of cytoreduction, histologic grade and PCI were entered as independent variables in a Cox proportional hazard regression model in order to look for factors closely associated to disease-free survival. Only histologic grade ( $p = 0,0011$ ) and completeness of cytoreduction ( $p = 0,0238$ ) showed a significant influence. Other parameters such as age ( $p = 0,98$ ) and PCI ( $p = 0,63$ ) had no significant influence on disease-free survival. In spite of its association to reduced disease-free survival, neo-adjuvant chemotherapy was not included as a

variable in the model since patients who received it did so because they were viewed from the beginning as having a poor prognosis.

#### *Patients with recurrent disease*

In our series, 22 patients showed recurrent disease (38,6%). The peritoneum, including the pelvis, was the most common site of recurrence (50% and 36%, respectively). Of 22 patients with recurrent disease, eight patients received a second CRS with HIPEC (mitomycin C), 13 patients had unresectable disease (too extensive disease, extra-abdominal extension or low performance status) and one patient underwent CRS alone for localized disease in presence of frozen abdomen caused by adhesions of past surgery (“ANNEXE V, p. xiv”). One patient had recurrent DPAM (7,1% of initial 14 patients), 15 patients had recurrent PMCA-I (44,1% of initial 34 patients) and six patients had recurrent PMCA (60% of initial ten patients). In this series of 22 patients, 14 patients had CCR-0 score (32,6% of 43 patients) and eight had CCR-1 score (53,3% of 15 patients) at first cytoreduction and the median PCI at first CRS was 13 (range: 2-32). The mean interval between initial CRS and recurrence in second CRS with HIPEC group (n= 8) was 26 months, compared to 18 months in the unresectable disease group (n= 13) ( $p=0,374$ ).

Only one patient had changes in histology in the group of second CRS and HIPEC (n= 8). This patient demonstrated a more aggressive form of the disease at recurrence (PMCA with signet ring cells) compared to histology of initial disease (PMCA-I). Patients with unresectable disease showed a mean overall survival of nine months after the diagnosis of recurrence, while patients who received second CRS and HIPEC had a mean overall survival of 28 months, defined as the time from second CRS with HIPEC to time of death or last follow-up ( $p=0,006$ ). The patient who underwent CRS alone for recurrent and localized disease was alive and disease-free seven months after the procedure.

The majority of patients who underwent a second CRS with HIPEC had PMCA-I (62,5%). Six patients had CCR-0 score (75%) and two patients (25%) experienced grade III to V/V complications at their second CRS with HIPEC. No post-operative deaths occurred in this

group. After the second CRS and HIPEC, two patients had recurrent disease (disease-free intervals of 12 and 34 months, respectively). Of these two patients, one underwent third CRS alone for localized disease. At this third CRS, there were no complications and the patient was still alive and disease-free 13 months after the surgery. All details on patients who had second CRS with HIPEC are shown in **Table I**. Overall and disease-free survival results are presented in **Table II**.

**Table I.** Second CRS and HIPEC: preoperative and intraoperative patient characteristics

Patient's ID	Age	Gender	PCI	Ronnett's histologic classification	Completeness of cytoreduction	Complication	Perioperative systemic chemotherapy
1	39	M	10	PMCA (signet cells)	CCR-0	No	Yes
2	45	M	9	PMCA	CCR-0	Urinary fistula	No
3	45	M	9	PMCA-I	CCR-1	No	No
4	49	F	3	PMCA-I	CCR-0	No	No
5	50	F	3	PMCA-I	CCR-0	Hematoma	No
6	50	F	13	PMCA-I	CCR-0	No	No
7	59	M	4	PMCA-I	CCR-1	No	No
8	68	F	3	DPAM	CCR-0	No	No
9*	59	F	3	PMCA-I	CCR-0	Hematoma	No

\* Patient with recurrent disease and treated with CRS alone

**Table II.** Second CRS and HIPEC: overall and disease-free survivals

Patient ID	Overall survival since first HIPEC (months)	Disease-free survival since first HIPEC (months)	Overall survival since second HIPEC or CRS alone (months)	Disease-free survival since second HIPEC or CRS alone (months)
1	56	42	11	11
2	29	13	16	12
3	83	23	43	34
4	60	23	33	33
5	75	14	56	56
6	69	12	20	20
7	74	11	45	45
8	92	73	7	7
9*	60	42	7	7

\* Patient with recurrent disease and treated with CRS alone

## Discussion

Many authors now consider complete CRS with HIPEC as a standard treatment for PC arising from the appendix<sup>6-13</sup>. In fact, CRS with HIPEC has shown overall survivals, at 5 and 10 years, between 53 to 90% and 36 to 85%, respectively. In addition, regarding the disease-free survivals at 3 and 5 years, they were respectively between 44 to 76% and 37 to 75%. A review of the literature shows numerous studies on appendicular PC prognosis and published in the last decade. In these studies, several prognosis indicators are proposed, namely age, gender, PCI, CCR score, tumor histological grade, presence of positive lymph nodes, administration of neo-adjuvant systemic chemotherapy, and treatment's morbidity. In the majority of these studies, PCI, CCR score and tumor histological grade were considered as significant prognosis indicators<sup>6,7,9-13,16,17,46,95,99-102</sup>. Indeed, some authors demonstrated significant associations between PCI and overall survival when patients were subdivided in two groups regarding their PCI, with 20 or 24 as threshold<sup>7,12</sup>. Despite everything, in our study, we did not find significant association between PCI and disease-free survival. After a subdivision of our sample of patients according to PCI threshold of 20 (defined as patients with  $PCI \geq 20$  vs.  $< 20$ ), we were still not able to demonstrate significant association by performing multivariate analysis ( $p = 0,63$ ). The fact that median PCI was 13 (most patients of our series underwent debulking surgery in primary center before referral in our center) may explain why we did not observe significant results concerning this variable.

Regarding neo-adjuvant systemic chemotherapy, it seems to constitute a significant predictor of disease-free survival when using univariate analysis (selection bias). Patients who experienced neo-adjuvant systemic chemotherapy presented a worse prognosis from the beginning compared to patients without neo-adjuvant systemic chemotherapy. The same phenomenon was observed with CCR score. Actually, patients who underwent an electrofulguration on small intestine for nodules (CCR-1) were more at risk of developing recurrent disease. Indeed, absence of residual disease cannot be certified after an electrofulguration when compared to resection. One should note that in our center, we suggest CRS with HIPEC to patients with primary disease of DPAM and PMCA-I types. For patients

with PMCA, CRS with HIPEC is recommended for patients presenting an estimated PCI at CT scan lower than 20. This selection criterion is established considering the worst prognostic associated with this histopathological grade. However, a recent study suggested a 5-year survival of 40% in patients with PMCA who received curative treatment<sup>103</sup>. According to these authors, a PCI of 20 or more should not be used as an exclusion criterion for patient's selection for CRS and HIPEC (no significant difference between survivals of patients with  $PCI < 20$  vs.  $PCI \geq 20$ , controlled for cytoreduction completeness). Moreover, obtaining CRS in patients with PMCA seems to improve their survival (5-year survival of 52% vs. 0% in patients with incomplete cytoreduction). Nevertheless, accomplishment of complete CRS was unlikely as elevation of PCI occurred. Also, another recent study revealed a 5-year survival of 58,7% in patients with high grade CP who underwent CRS with HIPEC<sup>104</sup>. In the light of these results, a modification of our selection criteria for CRS followed by HIPEC is not excluded.

After all efforts, 38,6% of our series demonstrated recurrent PC. This result is in line with percentages previously found in the literature (26 to 47,7%)<sup>6,7,10,12,16</sup>. Nevertheless, this rate is still high. Some hypotheses could be emitted to explain this result. First, it is possible that this rate could diminish following the learning curve for PC treatment, with better selection of eligible patients for treatment and amelioration of treatment quality once learning curve is realised. Second, HIPEC chemotherapeutic agent choice could be undergone. However, it remains difficult to explain this rate of recurrence when we consider our chemotherapeutic agent choice (oxaliplatin) for PC treatment. In fact, there is no study that compared different chemotherapeutic agents *in vivo* efficacies for PC arising from appendix in the literature. Besides, it seemed that cytotoxic potential of all chemotherapeutic agents indicated for treatment of PC arising from appendix are similar considering high dosages used in HIPEC. Thus, a randomized study could answer this question more clearly. Moreover, few centers used oxaliplatin as cytotoxic agent in first intention treatment and, to our knowledge, none of these institutions published results about recurrence following oxaliplatin treatment. In order to rule on chemotherapeutic agent to consider as a first intention treatment for PC arising from appendix, it could be informative to lead a clinical study with two groups (treated by the same surgical team): one treated with HIPEC with oxaliplatin and the other treated with mitomycin C. Finally, recurrence rate obtained in our actual study could be explained by most

important proportion of patients who received a diagnosis of PMCA-I and PMCA in our series (75%) compared to other studies (31 to 62%).

According to previous results appearing in the literature, the peritoneum, including the small intestine and the pelvis, seems to be the most frequent site of recurrence<sup>7</sup>. Indeed, small intestine represents high potential site for recurrence because of the electrofulguration that is made on it during CRS and in order to avoid short intestine syndrome with large resection. Then, we cannot assume that destruction of tumoral mass on small intestine is 100% complete. Concerning pelvis, gravitational effect exerted over intraperitoneal mucinous mass can explain preferential implantation of tumoral cells at this site.

One of the most important challenges with patient presenting recurrent disease is to confirm diagnosis of recurrence. In fact, presence of peritoneal nodule is not specific to this diagnosis. Furthermore, patients are often asymptomatic. Diagnosis is then made when peritoneal nodule is documented, which increases in size compared to previous CT scan or at time of surgery with histopathological analysis. Thus, it is considered as an appropriate practice to take the required time to investigate for diagnosis of recurrence. Actually, since PC arising from appendix is a slow progressing disease and patients affected are asymptomatic, treatment is not considered as an emergency.

Few studies were carried on treatment options offered to patients with recurrent PC arising from appendix. According to these studies, patients presenting disseminated recurrent disease, involvement of small intestine, systemic metastases, and/or anticipated CCR score > 1 are not admissible for curative treatment (CRS and HIPEC). Results of these studies are presented in “ANNEXE VI, p. xv”.

Studies realised on treatment of recurrent PC arising from appendix demonstrated that CCR score obtained following cytoreductive surgery for recurrent disease (complete vs. incomplete) have a significant impact on survival<sup>7,19,20</sup>. Indeed, patients with CCR score of 0 or 1 following subsequent cytoreductive surgeries presented better survival. Several other factors were analyzed but they did not show significant influence on survival. Analyzed

factors were: sex, age, PCI and CCR score at first cytoreduction, presence of positive lymph nodes, site of recurrence, time interval between first cytoreductive surgery and recurrence, and time interval between first and second CRS. Consequently, these issues should not be considered in selection of patients for recurrent PC arising from appendix treatment. Regarding histological grade and PCI, their influences on survival were not significant. A trend was however observed. Patients with aggressive histological grade tumor could show a tendency to have the lowest survival rate compared to patients with low-grade tumor. Nonetheless, results are at the limit of the significance and could be explained by the small proportion of patients with high-grade tumor treated in second intention. Actually, these patients likely demonstrate disseminated disease at the time of the diagnosis of recurrence, becoming inadmissible for curative treatment. Therefore, in the studies in question, we noticed some homogeneity among patients treated with CRS and HIPEC regarding their histological grade. Concerning PCI,  $PCI > 20$  could be associated with a poorer prognosis compared to  $PCI \leq 20$ <sup>7</sup>. Only one study demonstrated that patients with higher PCI or minimally diminished PCI at the time of the second CRS compared to the first CRS have a significant reduced 5-year survival<sup>19</sup>. Application of this factor as a selection criterion for recurrent PC treatment is not possible in our institution as the vast majority of our patients underwent partial tumoral resection in another center before being transferred to our tertiary institution. However, we attached importance to the histological grade in combination with estimated PCI at CT scan for selection of patients who can benefit from subsequent treatment for recurrence. Indeed, we think that histological grade could influence survival of patients who undergo a second treatment, as it does influence survival after first treatment. Moreover, we used estimated PCI at the CT scan as a selection criterion because it allows an appreciation of tumoral dissemination, all this by having in mind that CT scan often underestimates PCI. One should note that these supplemental selection criteria for recurrent PC arising from appendix treatment require taking necessary funds for treatment from the public healthcare system.

Also, one study demonstrated that there is no significant difference between observed survival of patients who undergo a second CRS followed by HIPEC and survival of patients treated by CRS alone for localized disease<sup>7</sup>. In our study, one patient was treated with CRS alone for recurrent localized disease. It is important to mention that this patient presented

multiple intra-abdominal adhesions on account of prior surgeries and first CRS. Thus, to perform HIPEC, previous extensive adhesiolysis must have been achieved with higher risk of multiple enterotomies. Then, we judged that the potential risks associated with this procedure (adhesiolysis, CRS and HIPEC) highly exceeds the risks attributed to recurrence following CRS alone for this localized disease. After all, this patient presented an intra-abdominal hematoma requiring percutaneous drainage in post-operative course. Also, this patient presented complications (intraperitoneal abscess and hemoperitoneum) following his first CRS with HIPEC. This patient is alive and without disease seven months following the intervention.

Study of Yan et al. seems to be the only one to have proceeded to a change concerning chemotherapeutic agent utilised in HIPEC for treatment of recurrent disease<sup>7</sup>. On the other hand, this change in favour of HIPEC with doxorubicin and cisplatin (in replacement of mitomycin C) occurred only in presence of macroscopic tumoral persistence. In our institution, a change in chemotherapeutic molecule is accomplished for all patients who need to undergo CRS with HIPEC for recurrent disease. In fact, we think that chemo-resistance to cytotoxic agent used in first HIPEC could explain occurrence of recurrent disease and modification of chemotherapeutic molecule in second HIPEC allow preventing possible recurrence. In order to verify this concept, study has to be achieved to compare survival and recurrence rates according to HIPEC with oxaliplatin or mitomycin C associated with CRS for treatment of recurrent disease.

When we consider recurrence rates after second CRS and HIPEC for recurrent disease, only one study reported recurrence rate of 54%<sup>7</sup>. In the actual study, we obtained recurrence rate of 25% after second CRS and HIPEC with mitomycin C, which is lower than recurrence rate for patients who undergo a first CRS and HIPEC with oxaliplatin. This difference could be explained by the more strict selection criteria of patients for second treatment compared to first treatment in our institution. Moreover, prognostic is still limited after second treatment in patients who present occlusive signs and symptoms as a presentation mode. In fact, survival is significantly lower in these patients (5-year survival of 28%<sup>19</sup>) as their symptoms indicate probable involvement of small intestine. In this study, two patients who underwent second



CRS and HIPEC presented occlusive symptoms at time of recurrence diagnosis. In spite of curative treatment of recurrent disease, these two patients presented second recurrence.

Concerning treatment of patients with recurrent appendicular PC who showed second recurrence, only few studies have addressed this question in the literature<sup>7,19,20</sup>. However, these studies demonstrated that there was no significant difference in global survival according to number of CRS with HIPEC done. Thus, we can expect a gain in survival for one patient at each subsequent treatment of recurrent disease. These studies also demonstrated a 5-year global survival between 70 % and 83 % following curative treatment of recurrence. As appendicular PC is rarely associated with systemic metastases, repeated efforts should be made in order to attempt eradication of locally persistent disease in the absence of distant metastases. Furthermore, as disease usually spare small intestine, repeated cytoreductions could be completed while preserving patients' quality of life.

The study of Mohamed *et al* is the only one that has addressed selection criteria for third CRS with HIPEC or more (two recurrences or more)<sup>20</sup>. Patients who obtained CCR score over 1 after cytoreduction and patients with disseminated disease with or without distant metastases were not eligible for subsequent treatment. Results presented in this study allow to conclude that attributed CCR score following cytoreduction (complete vs. incomplete) as significant influence on patient's survival. Recurrence site, histopathological grade of initial tumor, changes for more aggressive histopathologic grade, presence of positives lymph nodes, time elapsed between second and third CRS, and indication for treatment (demonstrated on CT scan, elevation of tumoral markers, presence of occlusive symptoms, etc.) did not seem to demonstrate a significant impact on prognostic in this study. Then, according to the results of this study, all efforts should be made in order to achieve complete CRS for treatment of second and subsequent recurrences. Besides, no discrimination should be done based on histopathological grade regarding access to subsequent treatments, because grading did not show significant effect on prognostic. Otherwise, lower proportion of patients with PMCA with third treatment or more could explain these results. Indeed, as these patients had more aggressive disease, it is likely that they presented disseminated disease at the time of recurrence diagnosis, becoming inadmissible for curative treatment. In our center, only one

patient showed second recurrence following two CRS with HIPEC. CRS alone was performed for this patient because he showed localized disease. Localized recurrence could be interpreted like CRS failure. Additionally, interpretation of results presented in the literature demonstrated that appendicular PC treatment for primary or recurrent disease is beneficial for patients in term of survival, as treatment consisted in CRS with HIPEC or CRS alone. Therefore, third treatment involving CRS alone for localized disease seems to be a logical choice, even if there is no study on this treatment option for second or subsequent recurrence. Moreover, by avoiding HIPEC, we reduce morbidity and mortality associated with this procedure. In fact, our patient treated with CRS alone for second recurrence experienced no complications and is still alive and free of disease nine months after CRS alone.

Regarding morbidity and mortality of CRS with HIPEC for recurrent appendicular PC in our study, we obtained morbidity and mortality rates of 25% and 0%, respectively. However, we cannot compare these rates with those found in the literature, because studies on curative treatment after first recurrence do not mention them. Thus, only the study from Mohamed *et al.* presents morbidity and mortality rates. There are however related to the third curative treatment and subsequent<sup>20</sup>. Yet, comparison between morbidity and mortality rates related to the first and second curative treatment could be made with results from the actual study. Actually, morbidity and mortality rates following second curative treatment (25.0% and 0%, respectively) were smallest compared to those obtained following first curative treatment (43,1% and 1,7%, respectively). This difference could be attributed to the more severe selection criteria concerning access to curative treatment for recurrence.

In sum, recurrences are not rare events in patients with PC arising from appendix that received first curative treatment consisting in CRS and HIPEC. Thus, it is important to clarify some questions related to the diagnosis and the treatment of recurrences. Indeed, diagnosis of recurrence remains challenging. Moreover, it is suggested to offer safe treatment to these patients. CRS following by HIPEC is a possible intervention, but admission criteria must be applied in order to maximise survival and minimise treatment morbidity and mortality. Furthermore, intervention based on CRS alone seems to be indicated for patients presenting localized disease and some adherences associated with previous CRS. In these cases,

adhesiolysis followed by CRS and HIPEC implies a risk of major complications. Concerning the best choice of chemotherapeutic agent for primary and recurrent disease (mitomycin C or oxaliplatin), further studies are needed.

## DISCUSSION

Historiquement, le traitement de la CP consistait en des laparotomies cytoréductives en série. Cette approche était considérée comme palliative et visait surtout le soulagement des symptômes. Les patients ayant subi ces traitements présentaient une survie globale à dix ans de 12 à 32%, selon leur grade histologique<sup>41,50</sup>. Par la suite, Sugarbaker proposa une approche plus agressive à visée curative de la maladie consistant en une résection de tous les dépôts tumoraux macroscopiques, suivie par une chimiothérapie intra-péritonéale afin de traiter la maladie microscopique. La majorité des études utilisant cette approche ont démontré une amélioration des taux de survie comparativement à l'approche traditionnelle (**ANNEXE VII, p. xvi**). De plus, le taux de récurrence semble également être inférieur avec l'approche de Sugarbaker.

Il est à noter qu'une infusion de 5-FU IV n'est pas administrée dans notre centre tel que dans l'étude de Elias *et al.*<sup>12</sup> puisque nous croyons qu'à une dose de 460 mg/m<sup>2</sup>, l'effet cytotoxique de l'oxaliplatine est déjà très puissant. De plus, l'infusion IV de 5-FU induit une toxicité systémique, ce que nous voulons éviter en administrant une CHIP à l'oxaliplatine. Tel que démontré dans une étude antérieure menée par notre équipe, nous avons pu atteindre une survie globale et sans maladie comparables aux autres études en n'utilisant que l'oxaliplatine<sup>105</sup>. De plus, comme l'oxaliplatine est rapidement absorbée lorsqu'elle est administrée par voie intra-péritonéale, un temps de perfusion de 30 minutes est suffisant pour cette molécule (vs. 90 minutes pour la mitomycine C).

Bien que ces résultats soient prometteurs, cette procédure n'est pas sans complications. La morbidité liée au traitement varie entre 21<sup>8</sup> et 68%<sup>12</sup> dans les différentes études et la mortalité se situe entre 1<sup>13</sup> à 11%<sup>10</sup> (**Tableau III**). Les complications les plus souvent rencontrées sont les hémorragies, les abcès intra-abdominaux et les fuites anastomotiques. Dans la présente étude, la morbidité et la mortalité liées au traitement étaient de 43,1% et de 1,7%, respectivement.

**Tableau III.** Morbidité et mortalité associées à la CHIP pour CP d'origine appendiculaire

Chercheur-chef	CHIP	n	Durée médiane de la chirurgie (heures)	Séjour hospitalier médian (jours)	Morbidité (%)	Mortalité (%)
Moran <sup>8</sup>	CHIP (MMC) + CIPPI (5-FU)	123	10	20,5	21	5
Levine <sup>9</sup>	CHIP (MMC)	110	10,4*	9	38	4
Smeenk <sup>10</sup>	CHIP (MMC)	103	9	21	54	11
Morris <sup>11</sup>	CHIP (MMC) + CIPPI (5-FU)	106	10*	38*	49	3
Élias <sup>12</sup>	CHIP (OX)	105	8,8*	24*	67,6	7,6
Deraco <sup>13</sup>	CHIP (MMC+CIS)	95	---	---	18,7	1
Étude actuelle	CHIP (OX)	58	5,6	16,5	43,1	1,7

CHIP: Chimiohyperthermie intra-péritonéale; CIPPI: Chimiothérapie intra-péritonéale post-opératoire immédiate; MMC: mitomycine C; OX: oxaliplatine; CIS: cisplatine

\*moyenne

De multiples publications sur le pronostic de la CP sont parues au cours de la dernière décennie. Plusieurs indicateurs pronostiques ont été proposés tel l'âge, le sexe, la présence ou non de ganglions lymphatiques positifs, l'IP, le score CCR, le grade histologique de la tumeur, l'administration d'une chimiothérapie systémique néo-adjuvante et la morbidité associée au traitement. Majoritairement, l'IP, le score CCR et le grade histologique sont des indicateurs significatifs dans les différentes études<sup>6,7,9-13,16,17,46,95,99-102</sup>. En effet, certains auteurs ont démontré une association significative lorsque l'on subdivisait les patients en deux groupes selon qu'ils avaient un IP de plus ou moins 20 ou 24<sup>7,12</sup>. Par contre, dans notre étude, nous n'avons pu démontrer une association statistiquement significative entre l'IP et la survie sans maladie. Après subdivision de nos patients selon un IP seuil de 20 (soit les IP  $\geq$  20 et les IP  $<$  20), nous n'avons pu démontrer une association statistiquement significative à l'analyse multivariée ( $p = 0,63$ ). Le fait que l'IP médian des patients dans notre étude se situait à 13 (la plupart de nos patients avaient subi un debulking dans un centre primaire avant de nous être référés) pourrait expliquer l'obtention de résultats non significatifs concernant cette variable (vs. IP médian entre 19 et 24 dans les autres études). De plus, l'attribution de l'IP pour évaluer la dissémination de la maladie est relativement subjective. En effet, ce point fut soulevé par certains auteurs et d'autres outils furent proposés. Selon Swellengrebel *et al.*, l'IP suggéré par

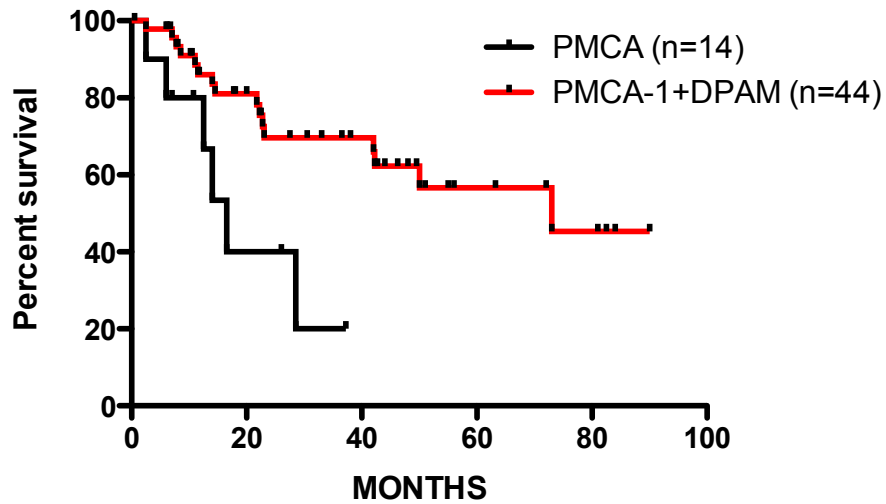
Sugarbaker comprenant 13 régions abdominales est fastidieux<sup>106</sup>. De plus, ces auteurs soutiennent que les divisions de ces régions ne sont pas adéquates et qu'il existe un risque de surestimer la distribution et le volume de la maladie présente au niveau de l'intestin grêle. De plus, cet index attribue la même valeur que nous soyons en présence de masses uni-loculées ou de multiples petits dépôts tumoraux confluents. Par contre, il semble évident que ces deux présentations représentent une biologie tumorale différente, et potentiellement des pronostics différents. Ce point est également soulevé dans l'étude de Gilly *et al.*<sup>107</sup>. En effet, une mince confluence d'implants tumoraux dans une région donnée correspond à une taille lésionnelle de trois selon l'IP (une lésion de taille trois correspond à un implant de 5 cm et plus). Selon ces auteurs, une combinaison des différents indices pronostiques quantitatifs serait l'outil idéal. Par contre, de récentes études semblent démontrer que l'IP n'a que peu d'influence sur la survie des patients<sup>12,103</sup>.

Concernant l'administration de chimiothérapie systémique néo-adjuvante, il est prévisible d'obtenir des résultats statistiquement significatifs pour la survie sans maladie lors de l'analyse univariée (biais de sélection). En effet, les patients ayant eu recours à la chimiothérapie systémique néo-adjuvante ont un moins bon pronostic à la base que ceux n'en ayant pas reçu. Il en est de même pour le score CCR attribué lors de la cytoréduction. Ainsi, les patients ayant subi une électrofulguration pour des nodules sur l'intestin grêle sont plus à risque de développer une maladie récidivante. En effet, en pratiquant une électrofulguration, nous ne pouvons avoir la certitude qu'il n'y a plus de tumeur résiduelle comparativement à une résection. Dans notre centre, nous suggérons une CRS avec une CHIP aux patients avec un grade histopathologique de type DPAM et PMCA-I. Concernant les patients avec une PMCA, le traitement est recommandé aux patients présentant un IP estimé de < 20 au CT scan. Ce critère fut établi étant donné le moins bon pronostic des patients avec un PMCA comparativement aux patients avec une DPAM ou PMCA-I. Par contre, une étude récente portant sur la survie des patients avec une PMCA suite à un traitement curatif suggère qu'une survie globale à long terme significative peut être espérée chez ces patients (40% à cinq ans)<sup>103</sup>. Ainsi, selon ces auteurs, un  $IP \geq 20$  ne devrait pas être utilisé comme critère d'exclusion lorsqu'il est temps de sélectionner ces patients pour une cytoréduction avec CHIP (pas de différence significative entre la survie des patients avec un  $IP < 20$  vs. un  $IP \geq 20$  en

contrôlant selon le degré de complétude de la cytoréduction). Également, l'obtention d'une cytoréduction complète chez les patients atteints d'un PMCA semble améliorer la survie de ces patients (survie à cinq ans de 52% vs. 0% si la cytoréduction est incomplète). Par contre, plus l'IP augmente plus les chances d'obtenir une cytoréduction complète diminuent. De plus, une autre étude récente démontre une survie globale à cinq ans de 58,7% chez les patients avec un PMP de haut grade ayant subi une cytoréduction complète et une CHIP<sup>104</sup>. À la lumière de ces résultats, une modification de nos critères de sélection des patients pour une cytoréduction suivie d'une CHIP n'est pas exclue.

En ce qui concerne la classification histologique, la classification de Ronnett *et al.* est la plus utilisée mondialement depuis les deux dernières décennies<sup>42</sup>. Par contre, certains auteurs ont proposé de nouvelles classifications histologiques récemment. En effet, ces auteurs désiraient élaborer un système de classification histologique permettant de mieux prédire le comportement de la CP. Parmi ceux-ci, Bradley *et al.* ont proposé un système de classification avec 2 catégories<sup>44</sup>. La première catégorie regroupait les grades histologiques DPAM et PMCA-I et la deuxième catégorie, les PMCA. Les grades histologiques DPAM et PMCA-I ont été réunis car les taux de survie n'étaient pas statistiquement significatifs entre les deux grades. Par contre, ces taux de survie étaient significativement différents en comparaison avec le taux de survie pour les PMCA. Dans notre étude, la différence de survie était statistiquement significative entre DPAM et PMCA-I ainsi qu'entre DPAM et PMCA. À la lumière de ces résultats, nous avons voulu vérifier les taux de survie lorsqu'on appliquait la classification de Bradley *et al.* à notre échantillon. Suite à cette analyse, nous avons évalué la survie globale à trois ans à 70% pour les patients dans le groupe DPAM et PMCA-I et à 20% pour les patients du groupe PMCA ( $p = 0,0103$ ) (**Figure 4**).

**Figure 4.** Survie globale de l'échantillon redistribué selon la classification de Bradley *et al.*



Donc, que nous utilisons la classification de Ronnett *et al.* ou celle de Bradley *et al.*, nous obtenons des résultats statistiquement significatifs dans les deux cas. Comme nous n'avons pas de différence significative entre les survies globales des patients atteints de PMCA-I et PMCA lors de notre analyse primaire avec la classification de Ronnett *et al.*, il est possible que les résultats significatifs obtenus en appliquant la classification de Bradley *et al.* soient attribuables en grande partie au fait que les patients avec un DPAM ont la meilleure survie globale (100% à trois ans). De plus, plusieurs études ont démontré un bénéfice significatif en terme de survie sans maladie pour la combinaison PMCA et PMCA-I vs. DPAM<sup>7,13</sup>. D'autres classifications histologiques intéressantes ont été proposées suite à l'étude de Bradley *et al.* Par exemple, Pai *et al.* ont élaboré une classification histopathologique de la néoplasie mucineuse de l'appendice en 4 catégories dont l'adénome mucineux (groupe 1), la néoplasie mucineuse de bas grade avec faible risque de récurrence (groupe 2), la néoplasie mucineuse de bas grade avec haut risque de récurrence (groupe 3) et l'adénocarcinome mucineux (groupe 4)<sup>45</sup>. De plus, Bruin *et al.* ont également présenté un autre système de classification histologique à quatre catégories: tumeur mucineuse bien différenciée de bas grade (DPAM\*), carcinome mucineux de grade intermédiaire (PMCA-I\*), carcinome mucineux de haut grade



(PMCA\*) et carcinome non mucineux de haut grade (PCA)<sup>46</sup>. Par contre, nous n'avons pu analyser notre échantillon à l'aide de ces classifications. En effet, cela aurait nécessité une revue complète de tous les spécimens histologiques recueillis depuis 2003, ce qui représente une tâche colossale.

Malgré tous les efforts déployés, 38,6% des patients de notre série ont démontré une récurrence de la CP, ce qui correspond aux pourcentages retrouvés dans la littérature (26 À 47,7%)<sup>6,7,10,12,16</sup>. Par contre, ce taux demeure élevé. Quelques hypothèses peuvent être émises pour expliquer cela. Premièrement, il est possible que ce taux diminue avec l'expérience grandissante des cliniciens pour traiter ce genre de pathologie, de par une meilleure sélection des sujets éligibles à un tel traitement et par une amélioration de la qualité du traitement une fois la courbe d'apprentissage réalisée. Deuxièmement, le choix de l'agent pour la chimio-hyperthermie pourrait également être mis en cause. Cependant, à notre avis, il est difficile d'approprier ce taux au choix de l'agent chimiothérapeutique (oxaliplatine) que nous utilisons lors de la CHIP pour le traitement de la CP d'origine appendiculaire. En effet, aucune étude n'a comparé l'efficacité des agents chimiothérapeutiques entre eux *in vivo*. De plus, il semble que le potentiel cytotoxique des différents agents soit similaire étant donné les hautes doses utilisées. Ainsi, une étude randomisée pourrait répondre plus clairement à cette question. De plus, peu de centres utilisent l'oxaliplatine comme agent cytotoxique lors du traitement de première intention et, à notre connaissance, aucun de ces centres n'a publié de résultats concernant les récurrences avec l'oxaliplatine. Afin de statuer sur l'agent chimiothérapeutique à privilégier lors d'un traitement de première intention pour une CP d'origine appendiculaire, il serait opportun de mener une étude clinique avec deux groupes de patients (traités par la même équipe de chirurgiens) selon qu'ils recevraient une CHIP avec l'oxaliplatine ou la mitomycine C. Finalement, le taux de récurrence obtenu dans l'étude actuelle peut être expliqué par la proportion plus importante de patient ayant reçu un diagnostic de PMCA-I et PMCA dans notre série (75%) comparativement aux autres études (31 à 62%).

Selon les résultats de la littérature, l'intestin grêle et le pelvis semblent être les sites de récurrence les plus fréquents<sup>7</sup>. En effet, l'intestin grêle représente un site avec un fort potentiel de récurrence, car une électrofulguration est pratiquée sur celui-ci lors des cytoréductions, en

présence d'une atteinte diffuse, afin d'éviter un syndrome d'intestin court si une résection étendue était réalisée. Donc, nous ne pouvons assurer que la destruction de la masse tumorale s'y trouvant est complète à 100% avec l'électrofulguration. Concernant le pelvis, l'effet gravitationnel exercé sur la masse mucineuse intra-péritonéale peut expliquer l'implantation préférentielle des cellules tumorales à cet endroit.

Le grand défi chez les patients présentant une maladie récidivante est de confirmer le diagnostic de récurrence. En effet, la présence d'un nodule au niveau péritonéal n'est pas spécifique à ce diagnostic. De plus, les patients sont le plus souvent asymptomatiques. Le diagnostic est donc porté lorsque que l'on documente un nodule péritonéal qui a augmenté de taille comparativement au dernier CT scan ou au moment d'une chirurgie par une analyse histopathologique. Ainsi, nous considérons qu'il est approprié de prendre le temps nécessaire afin de poser le diagnostic de récurrence. En effet, comme la CP d'origine appendiculaire est une maladie d'évolution lente et que les patients sont asymptomatiques, son traitement n'est pas considéré comme une urgence.

Peu d'études ont été menées sur les options de traitements à offrir aux patients présentant une maladie récidivante. Selon ces études, les patients présentant une maladie récidivante disséminée, une atteinte de l'intestin grêle, des métastases systémiques et/ou un score CCR anticipé  $> 1$  n'étaient pas admissibles à un traitement curatif (cytoréduction et CHIP). Les résultats de ces études sont exposés dans l'**ANNEXE VIII, p. xvii**.

Les études portant sur le traitement de la CP d'origine appendiculaire récidivante démontrent que le score CCR obtenu lors de la cytoréduction pour maladie récidivante (complet vs. incomplet) a un effet statistiquement significatif sur la survie<sup>7,19,20</sup>. En effet, les patients ayant obtenu un score CCR de 0 ou de 1 lors de cytoréductions subséquentes présentèrent une meilleure survie. Plusieurs autres facteurs ont été analysés, mais n'ont pas démontré d'influences statistiquement significatives sur la survie. Les facteurs analysés furent: le sexe, l'âge, l'IP et le score CCR lors de la première cytoréduction, la présence de ganglions lymphatiques positifs, le site de la récurrence, l'intervalle de temps entre la première cytoréduction et la récurrence et l'intervalle de temps entre la première et la deuxième

cytoréduction. Donc, ces facteurs ne devraient pas être pris en compte lors de la sélection des patients pour un traitement de la CP d'origine appendiculaire récidivante. En ce qui concerne le grade histologique et l'IP, les résultats de ces facteurs sur la survie ne sont pas statistiquement significatifs, mais une tendance peut être notée. Ainsi, les patients avec une tumeur d'un grade histologique plus agressif pourraient avoir une moins bonne survie que les patients avec une tumeur de bas grade. Ces résultats, à la limite de la signification statistique, pourraient s'expliquer par une faible proportion de patients avec des tumeurs de haut grade traités en deuxième intention. En effet, ces patients risquent de démontrer une maladie disséminée lors d'une récurrence, devenant ainsi non admissibles au traitement curatif. Donc, dans ces études, une certaine homogénéité se retrouve chez les patients ayant été traités par cytoréduction complète et CHIP pour récurrence en ce qui concerne leur grade histologique. Concernant l'IP, un  $IP > 20$  pourrait être associé à un moins bon pronostic comparativement à un  $IP \leq 20$ <sup>7</sup>. Une seule étude a démontré que les patients avec un IP plus élevé ou minimalement diminué lors du deuxième traitement comparativement au IP obtenu à la première cytoréduction avaient une survie globale à cinq ans significativement diminuée<sup>19</sup>. L'application de ce facteur comme critère de sélection pour le traitement de la CP récidivante n'est pas possible dans notre centre puisque la majorité de nos patients ont subi une résection tumorale partielle dans une autre institution avant de nous être référés. Cependant, nous accordons une importance au grade histologique en combinaison avec l'IP estimé au CT scan lors de la sélection des patients pouvant bénéficier d'un traitement subséquent pour récurrence. En effet, nous pensons que le grade histologique pourrait influencer la survie des patients ayant subi un deuxième traitement, tout comme il influence la survie lors du premier traitement. De plus, nous nous servons de l'IP estimé au CT scan comme critère de sélection, car il permet d'apprécier l'étendue de la maladie (dissémination), tout en gardant à l'esprit que le CT scan sous-estime assez souvent l'IP.

Concernant la CRS seule, une étude nous démontre qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la survie observée chez les patients ayant subi une deuxième cytoréduction avec CHIP et la survie des patients traités par cytoréduction seule pour une maladie localisée<sup>7</sup>. Dans notre étude, un patient a été traité avec une cytoréduction seule pour une maladie récidivante localisée. Il est important de mentionner que ce patient présentait

beaucoup d'adhérences intra-abdominales en raison de ses chirurgies antérieures et de sa première cytoréduction. Ainsi, pour pouvoir réaliser une CHIP, il aurait fallu effectuer une lyse extensive des adhérences avec un risque très élevé d'entérotomies multiples. Nous avons donc jugé que les risques potentiels lors d'une telle procédure (viscérolyse, cytoréduction et CHIP) outrepassaient de beaucoup les risques d'une récurrence suite à une cytoréduction seule pour cette maladie localisée. Le patient a quand même présenté une complication sous forme d'hématome intra-abdominal qui a nécessité un drainage percutané en post-opératoire. Ce patient avait aussi présenté des complications suite à la première cytoréduction avec CHIP (abcès intra-péritonéal et hémopéritoine). Ce patient est toujours vivant et sans maladie sept mois après l'intervention.

L'étude de Yan *et al.* semble être la seule étude ayant procédé à un changement au niveau de l'agent chimiothérapeutique utilisé dans la CHIP lors du traitement de la maladie récidivante<sup>7</sup>. Par contre, ce changement en faveur d'une CHIP à base de doxorubicine et de cisplatine (en remplacement de la mitomycine C) ne survenait qu'en présence d'une maladie démontrant une persistance macroscopique de CP. Dans notre institution, nous procédons à un changement d'agent chimiothérapeutique chez tous les patients devant subir une cytoréduction avec CHIP pour une maladie récidivante. Nous pensons qu'une chimio-résistance à l'agent chimiothérapeutique utilisé lors de la première CHIP pourrait expliquer la survenue d'une maladie récidivante et qu'un changement de l'agent utilisé lors de la deuxième CHIP permettrait d'éviter une récurrence éventuelle. Afin de vérifier ce concept, une étude devrait être menée pour comparer les survies et les taux de récurrence selon que l'on recevrait une CHIP à base d'oxaliplatine ou de mitomycine C associée à une cytoréduction complète pour le traitement d'une maladie récidivante.

Lorsqu'on regarde les taux de récurrence après un traitement de deuxième intention, une étude a noté un taux de récurrence de 54%<sup>7</sup>. Dans l'étude actuelle, nous avons obtenu un taux de récurrence de 25% après une deuxième cytoréduction avec une CHIP à la mitomycine C, ce qui est plus faible que le taux de récurrence chez nos patients qui ont eu une première cytoréduction avec une CHIP à l'oxaliplatine. Cette différence peut être expliquée par des critères de sélection plus sévères pour les patients éligibles à un deuxième traitement comparativement

aux critères applicables lors de la sélection pour le premier traitement. De plus, chez les patients démontrant des signes et symptômes d'occlusion comme mode de présentation de la récurrence, le pronostic demeure réservé après un deuxième traitement. En effet, la survie chez ces patients est significativement inférieure (survie à cinq ans de 28%<sup>19</sup>) puisque ces symptômes traduisent une atteinte probable de l'intestin grêle. Dans notre étude, deux patients ayant subi une deuxième cytoréduction avec CHIP avaient des symptômes d'occlusion au moment du diagnostic de la récurrence. Malgré le traitement curatif de la maladie récidivante, ces deux patients ont présenté une deuxième récurrence.

Concernant le traitement des patients avec CP d'origine appendiculaire récidivante présentant une deuxième récurrence, les études sont très peu nombreuses<sup>7,19,20</sup>. Les études répertoriées sur le sujet démontrent qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les survies globales en fonction du nombre de cytoréductions et CHIP effectuées. Ainsi, nous pouvons espérer un gain en terme de survie lors de chaque traitement subséquent pour une maladie récidivante chez un même patient. Ces études démontrent une survie globale à cinq ans entre 70 et 83% suite aux traitements curatifs des récurrences. Comme la CP d'origine appendiculaire est rarement associée à des métastases systémiques, des efforts répétés devraient être déployés afin de tenter d'éradiquer la maladie localement persistante en l'absence de métastases à distance. De plus, comme la maladie épargne le plus souvent l'intestin grêle, des cytoréductions avec péritonectomies répétées peuvent être effectuées tout en conservant une bonne qualité de vie pour les patients.

L'étude de Mohamed *et al.* est la seule étude portant sur les critères de sélection pour une troisième cytoréduction avec CHIP ou plus (deux récurrences ou plus)<sup>20</sup>. Les patients ayant obtenu un score CCR > 1 après la cytoréduction ainsi que les patients avec une maladie disséminée avec ou sans métastases systémiques n'étaient pas admissibles pour ces traitements. Les résultats de cette étude nous permettent de conclure que le score CCR attribué lors de la cytoréduction (complet vs. incomplet) a une influence statistiquement significative sur la survie de ces patients. Le site de la récurrence, le grade histopathologique de la tumeur initiale, le changement en une forme histopathologique plus agressive, la présence de ganglions lymphatiques positifs, l'intervalle de temps écoulé entre la deuxième et la troisième

cytoréduction et l'indication pour le traitement (récidive documentée au scan, augmentation des marqueurs tumoraux, présence de symptômes d'occlusion, etc.) ne semblent pas démontrer un impact pronostic significatif. Donc, selon les résultats de cette étude, tous les efforts doivent être déployés afin d'obtenir une cytoréduction complète lors du traitement de la deuxième récurrence et des récurrences subséquentes. De plus, selon cette étude, aucune discrimination ne devrait être faite sur le grade histopathologique concernant l'accès à un troisième traitement ou plus, car le grade histologique ne semble pas être un facteur pronostic significatif. Par contre, ces résultats peuvent être expliqués par la présence d'une faible proportion de patients avec PMCA lors d'un troisième traitement ou plus. En effet, comme ces patients ont une maladie plus agressive, il est hautement probable qu'ils présentent une maladie disséminée au moment du diagnostic de récurrence et donc, deviennent non admissibles au traitement de leur récurrence. Dans notre institution, seulement un patient a présenté une deuxième récurrence après deux cytoréductions avec CHIP. Une CRS seule a été pratiquée chez ce patient, car il démontrait une maladie relativement localisée. Une récurrence localisée peut être interprétée comme étant un échec à la cytoréduction. De plus, l'interprétation des résultats obtenus dans la littérature nous démontre que le traitement de la CP d'origine appendiculaire primaire ou récidivante permet aux patients de bénéficier d'un gain en terme de survie, que le traitement consiste en une cytoréduction avec CHIP ou une cytoréduction seule. Donc, un troisième traitement par une cytoréduction seule pour une maladie localisée semble un choix logique, même si aucune étude n'a été effectuée sur cette option de traitement lors d'une deuxième récurrence ou récurrence subséquente. De plus, en évitant d'utiliser une CHIP, nous permettons de réduire la mortalité et morbidité liées au traitement. En effet, ce patient n'a pas subi de complications et est toujours vivant et sans maladie neuf mois après la cytoréduction seule.

Concernant la morbidité et la mortalité d'une cytoréduction avec CHIP pour la CP d'origine appendiculaire récidivante, nous avons obtenu un taux de morbidité de 25% ainsi qu'un taux de mortalité de 0% chez nos patients. Par contre, nous ne pouvons comparer ces taux avec ceux provenant de la littérature, car les études portant sur un deuxième traitement curatif lors de la première récurrence ne font pas mention de ces taux. Ainsi, seulement l'étude de Mohamed *et al.* présente le taux de morbidité et de mortalité liées au traitement, mais ces

taux ont été calculés suite à un troisième traitement curatif et traitements subséquents<sup>20</sup>. Cependant, une comparaison entre les taux de morbidité et de mortalité suite à un premier et deuxième traitement peut être effectuée avec les données de l'étude actuelle. Ainsi, les taux de morbidité et de mortalité suite au deuxième traitement (25% et 0%, respectivement) sont plus faibles que ceux obtenus suite au premier traitement (43,1% et 1,7%, respectivement). Cette différence peut être attribuable aux critères de sélection plus stricts concernant l'accès à un traitement pour une maladie récidivante.

En conclusion, les récurrences ne sont pas des événements rares chez les patients atteints d'une CP d'origine appendiculaire ayant reçu un premier traitement consistant en une cytoréduction et une CHIP. Il importe donc de clarifier certaines questions concernant le diagnostic et le traitement de ces récurrences. En effet, le diagnostic d'une récurrence demeure un défi. De plus, il convient d'offrir un traitement sécuritaire pour ces patients. Une cytoréduction suivie d'une CHIP est une intervention possible, mais certains critères d'admissibilité doivent être appliqués afin de maximiser la survie et minimiser la morbidité et la mortalité de ce traitement. De plus, une intervention basée sur une cytoréduction seule semble être indiquée lorsqu'un patient présente une maladie localisée ainsi que plusieurs adhérences, résultat de la cytoréduction précédente. Dans ce cas, une viscérolyse suivie d'une cytoréduction et CHIP comporte un risque de complications majeures. Concernant le choix de l'agent chimiothérapeutique (mitomycine C ou oxaliplatine) à privilégier lors du traitement de la maladie primaire et récidivante, d'autres études sont requises.

## RÉFÉRENCES

1. Newman WA. Dorland's Illustrated Medical Dictionary. In: Saunders, ed. *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*. Philadelphia: Elsevier, 2007.
2. McCusker ME, Cote TR, Clegg LX, Sobin LH. Primary malignant neoplasms of the appendix: a population-based study from the surveillance, epidemiology and end-results program, 1973-1998. *Cancer* 2002; 94:3307-3312.
3. Smeenk RM, van Velthuysen ML, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Appendiceal neoplasms and pseudomyxoma peritonei: a population based study. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2008; 34:196-201.
4. van den Heuvel MG, Lemmens VE, Verhoeven RH, de Hingh IH. The incidence of mucinous appendiceal malignancies: a population-based study. *International journal of colorectal disease* 2013.
5. Sugarbaker PH. Peritoneum as the first-line of defense in carcinomatosis. *Journal of surgical oncology* 2007; 95:93-96.
6. Gonzalez-Moreno S, Sugarbaker PH. Right hemicolectomy does not confer a survival advantage in patients with mucinous carcinoma of the appendix and peritoneal seeding. *The British journal of surgery* 2004; 91:304-311.
7. Yan TD, Bijelic L, Sugarbaker PH. Critical analysis of treatment failure after complete cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal dissemination from appendiceal mucinous neoplasms. *Annals of surgical oncology* 2007; 14:2289-2299.
8. Murphy EM, Sexton R, Moran BJ. Early results of surgery in 123 patients with pseudomyxoma peritonei from a perforated appendiceal neoplasm. *Diseases of the colon and rectum* 2007; 50:37-42.
9. Stewart JHt, Shen P, Russell GB et al. Appendiceal neoplasms with peritoneal dissemination: outcomes after cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Annals of surgical oncology* 2006; 13:624-634.
10. Smeenk RM, Verwaal VJ, Antonini N, Zoetmulder FA. Survival analysis of pseudomyxoma peritonei patients treated by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Annals of surgery* 2007; 245:104-109.
11. Chua TC, Yan TD, Smigielski ME et al. Long-term survival in patients with pseudomyxoma peritonei treated with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: 10 years of experience from a single institution. *Annals of surgical oncology* 2009; 16:1903-1911.
12. Elias D, Honore C, Ciuchendea R et al. Peritoneal pseudomyxoma: results of a systematic policy of complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *The British journal of surgery* 2008; 95:1164-1171.



13. Baratti D, Kusamura S, Nonaka Det al. Pseudomyxoma peritonei: clinical pathological and biological prognostic factors in patients treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Annals of surgical oncology* 2008; 15:526-534.
14. McBride K, McFadden D, Osler T. Improved survival of patients with pseudomyxoma peritonei receiving intraperitoneal chemotherapy with cytoreductive surgery: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of surgical research* 2013.
15. Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH et al. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012; 30:2449-2456.
16. Deraco M, Kusamura S, Laterza Bet al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of pseudomyxoma peritonei: ten years experience in a single center. *In vivo* 2006; 20:773-776.
17. Austin F, Mavanur A, Sathaiiah Met al. Aggressive management of peritoneal carcinomatosis from mucinous appendiceal neoplasms. *Annals of surgical oncology* 2012; 19:1386-1393.
18. Bijelic L, Yan TD, Sugarbaker PH. Treatment failure following complete cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal dissemination from colorectal or appendiceal mucinous neoplasms. *Journal of surgical oncology* 2008; 98:295-299.
19. Esquivel J, Sugarbaker PH. Second-look surgery in patients with peritoneal dissemination from appendiceal malignancy: analysis of prognostic factors in 98 patients. *Annals of surgery* 2001; 234:198-205.
20. Mohamed F, Chang D, Sugarbaker PH. Third look surgery and beyond for appendiceal malignancy with peritoneal dissemination. *Journal of surgical oncology* 2003; 83:5-12; discussion 12-13.
21. Connor SJ, Hanna GB, Frizelle FA. Appendiceal tumors: retrospective clinicopathologic analysis of appendiceal tumors from 7,970 appendectomies. *Diseases of the colon and rectum* 1998; 41:75-80.
22. Marudanayagam R, Williams GT, Rees BI. Review of the pathological results of 2660 appendicectomy specimens. *Journal of gastroenterology* 2006; 41:745-749.
23. Moertel CG, Dockerty MB, Judd ES. Carcinoid tumors of the vermiform appendix. *Cancer* 1968; 21:270-278.
24. Brunicaudi FC. *Schwartz's Principles of Surgery*. In: Medical M-H, ed. United States, 2010:1088-1089.
25. Modlin IM, Oberg K, Chung DC et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *The lancet oncology* 2008; 9:61-72.
26. Syracuse DC, Perzin KH, Price JB, Wiedel PD, Mesa-Tejada R. Carcinoid tumors of the appendix. Mesoappendiceal extension and nodal metastases. *Annals of surgery* 1979; 190:58-63.

27. Moertel CG, Weiland LH, Nagorney DM, Dockerty MB. Carcinoid tumor of the appendix: treatment and prognosis. *The New England journal of medicine* 1987; 317:1699-1701.
28. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97:934-959.
29. Bosman F CF. World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC Press, 2010.
30. Soweid AM, Clarkston WK, Andrus CH, Janney CG. Diagnosis and management of appendiceal mucoceles. *Digestive diseases* 1998; 16:183-186.
31. Stocchi L, Wolff BG, Larson DR, Harrington JR. Surgical treatment of appendiceal mucocele. *Archives of surgery* 2003; 138:585-589; discussion 589-590.
32. Minni F, Petrella M, Morganti A, Santini D, Marrano D. Giant mucocele of the appendix: report of a case. *Diseases of the colon and rectum* 2001; 44:1034-1036.
33. Dhage-Ivatury S, Sugarbaker PH. Update on the surgical approach to mucocele of the appendix. *Journal of the American College of Surgeons* 2006; 202:680-684.
34. Ito H, Osteen RT, Bleday R, Zinner MJ, Ashley SW, Whang EE. Appendiceal adenocarcinoma: long-term outcomes after surgical therapy. *Diseases of the colon and rectum* 2004; 47:474-480.
35. Cerame MA. A 25-year review of adenocarcinoma of the appendix. A frequently perforating carcinoma. *Diseases of the colon and rectum* 1988; 31:145-150.
36. Cortina R, McCormick J, Kolm P, Perry RR. Management and prognosis of adenocarcinoma of the appendix. *Diseases of the colon and rectum* 1995; 38:848-852.
37. Hata K, Tanaka N, Nomura Y, Wada I, Nagawa H. Early appendiceal adenocarcinoma. A review of the literature with special reference to optimal surgical procedures. *Journal of gastroenterology* 2002; 37:210-214.
38. conference Nc. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990:1444-1450.
39. Mukherjee A, Parvaiz A, Cecil TD, Moran BJ. Pseudomyxoma peritonei usually originates from the appendix: a review of the evidence. *European journal of gynaecological oncology* 2004; 25:411-414.
40. Sugarbaker PH. Pseudomyxoma peritonei. A cancer whose biology is characterized by a redistribution phenomenon. *Annals of surgery* 1994; 219:109-111.
41. Gough DB, Donohue JH, Schutt AJ et al. Pseudomyxoma peritonei. Long-term patient survival with an aggressive regional approach. *Annals of surgery* 1994; 219:112-119.
42. Ronnett BM, Yan H, Kurman RJ, Shmookler BM, Wu L, 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; 92:85-91.

43. Ronnett BM, Zahn CM, Kurman RJ, Kass ME, Sugarbaker PH, Shmookler BM. Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis. A clinicopathologic analysis of 109 cases with emphasis on distinguishing pathologic features, site of origin, prognosis, and relationship to "pseudomyxoma peritonei". *The American journal of surgical pathology* 1995; 19:1390-1408.
44. Bradley RF, Stewart JHt, Russell GB, Levine EA, Geisinger KR. Pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin: a clinicopathologic analysis of 101 patients uniformly treated at a single institution, with literature review. *The American journal of surgical pathology* 2006; 30:551-559.
45. Pai RK, Beck AH, Norton JA, Longacre TA. Appendiceal mucinous neoplasms: clinicopathologic study of 116 cases with analysis of factors predicting recurrence. *The American journal of surgical pathology* 2009; 33:1425-1439.
46. Bruin SC, Verwaal VJ, Vincent A, van't Veer LJ, van Velthuysen ML. A clinicopathologic analysis of peritoneal metastases of colorectal and appendiceal origin. *Annals of surgical oncology* 2010; 17:2330-2340.
47. Gustafsson BI, Siddique L, Chan Aet al. Uncommon cancers of the small intestine, appendix and colon: an analysis of SEER 1973-2004, and current diagnosis and therapy. *International journal of oncology* 2008; 33:1121-1131.
48. Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Seminars in surgical oncology* 1998; 14:254-261.
49. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer treatment and research* 1996; 82:359-374.
50. Miner TJ, Shia J, Jaques DP, Klimstra DS, Brennan MF, Coit DG. Long-term survival following treatment of pseudomyxoma peritonei: an analysis of surgical therapy. *Annals of surgery* 2005; 241:300-308.
51. Turaga KK, Pappas S, Gamblin TC. Right hemicolectomy for mucinous adenocarcinoma of the appendix: just right or too much? *Annals of surgical oncology* 2013; 20:1063-1067.
52. Elias DSLBOL, P.; Pocard, M. Traitement chirurgical à visée curatrice des carcinoses péritonéales. In: Elsevier, ed. *Encyclopédie médico-chirurgicale*. France, 2004:1 to 8.
53. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Annals of surgery* 1995; 221:29-42.
54. Los G, Verdegaal EM, Mutsaers PH, McVie JG. Penetration of carboplatin and cisplatin into rat peritoneal tumor nodules after intraperitoneal chemotherapy. *Cancer chemotherapy and pharmacology* 1991; 28:159-165.
55. Zoetmulder FA. Cancer cell seeding during abdominal surgery: experimental studies. *Cancer treatment and research* 1996; 82:155-161.
56. Sugarbaker PH, Mora JT, Carmignani P, Stuart OA, Yoo D. Update on chemotherapeutic agents utilized for perioperative intraperitoneal chemotherapy. *The oncologist* 2005; 10:112-122.

57. Sugarbaker PH. Laboratory and clinical basis for hyperthermia as a component of intracavitary chemotherapy. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group* 2007; 23:431-442.
58. Urano M, Kuroda M, Nishimura Y. For the clinical application of thermochemotherapy given at mild temperatures. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group* 1999; 15:79-107.
59. Jacquet P, Averbach A, Stephens AD, Stuart OA, Chang D, Sugarbaker PH. Heated intraoperative intraperitoneal mitomycin C and early postoperative intraperitoneal 5-fluorouracil: pharmacokinetic studies. *Oncology* 1998; 55:130-138.
60. Los G, Smals OA, van Vugt MJ et al. A rationale for carboplatin treatment and abdominal hyperthermia in cancers restricted to the peritoneal cavity. *Cancer research* 1992; 52:1252-1258.
61. Rietbroek RC, van de Vaart PJ, Haveman J et al. Hyperthermia enhances the cytotoxicity and platinum-DNA adduct formation of lobaplatin and oxaliplatin in cultured SW 1573 cells. *Journal of cancer research and clinical oncology* 1997; 123:6-12.
62. Elias D, Antoun S, Raynard B et al. [Treatment of peritoneal carcinomatosis using complete excision and intraperitoneal chemohyperthermia. A phase I-II study defining the best technical procedures]. *Chirurgie; memoires de l'Academie de chirurgie* 1999; 124:380-389.
63. Gonzalez-Moreno S, Gonzalez-Bayon LA, Ortega-Perez G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Rationale and technique. *World journal of gastrointestinal oncology* 2010; 2:68-75.
64. Stuart OA, Stephens AD, Welch L, Sugarbaker PH. Safety monitoring of the coliseum technique for heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C. *Annals of surgical oncology* 2002; 9:186-191.
65. Sugarbaker PH. Comprehensive management of peritoneal surface malignancy using cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: the Washington Cancer Institute approach. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2009; 10:1965-1977.
66. Jacquet P, Averbach A, Stuart OA, Chang D, Sugarbaker PH. Hyperthermic intraperitoneal doxorubicin: pharmacokinetics, metabolism, and tissue distribution in a rat model. *Cancer chemotherapy and pharmacology* 1998; 41:147-154.
67. Pestieau SR, Stuart OA, Chang D, Jacquet P, Sugarbaker PH. Pharmacokinetics of intraperitoneal gemcitabine in a rat model. *Tumori* 1998; 84:706-711.
68. Piche N, Leblond FA, Sideris L et al. Rationale for heating oxaliplatin for the intraperitoneal treatment of peritoneal carcinomatosis: a study of the effect of heat on intraperitoneal oxaliplatin using a murine model. *Annals of surgery* 2011; 254:138-144.

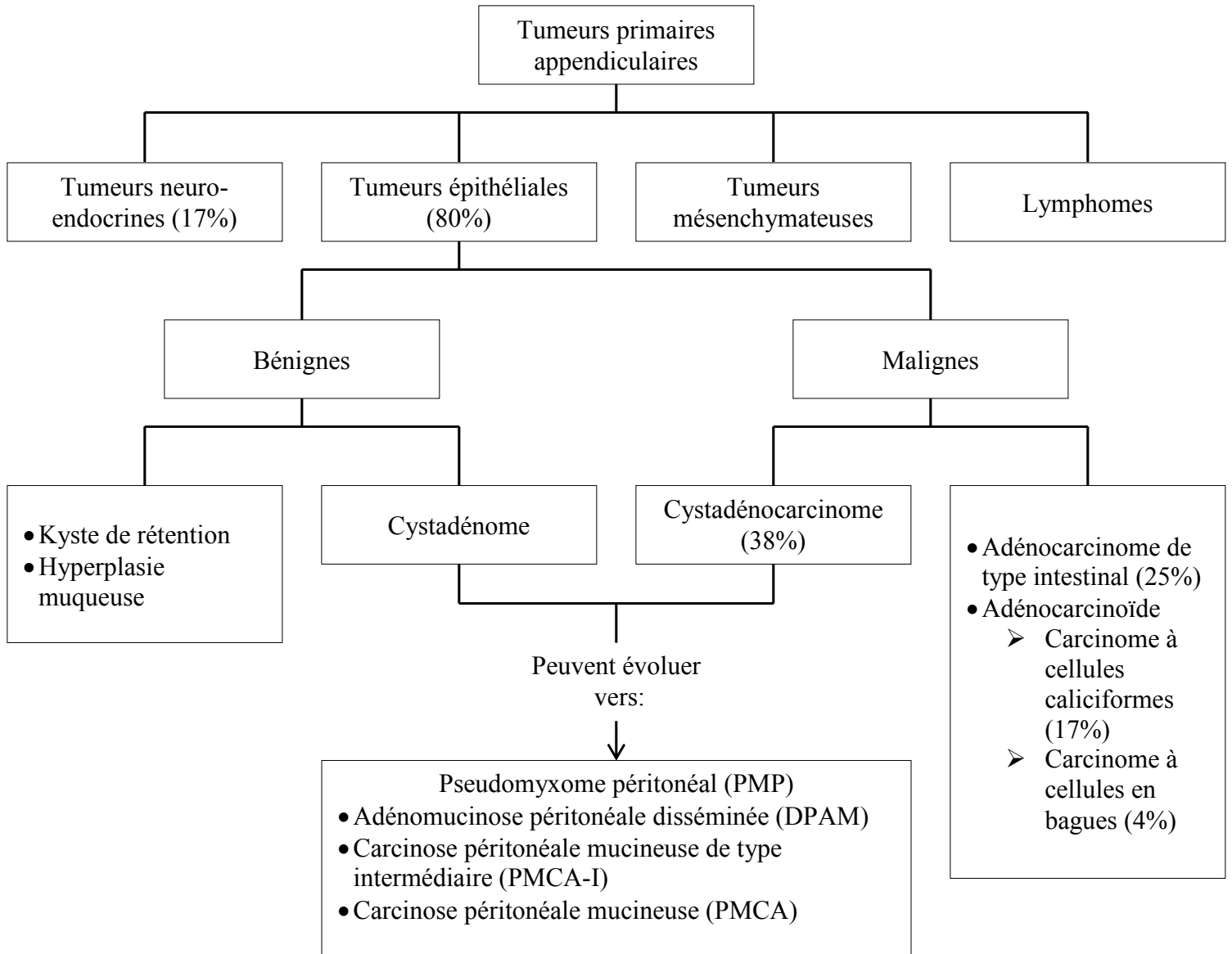
69. Gilly FN, Beaujard A, Glehen O et al. Peritonectomy combined with intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancer with peritoneal carcinomatosis: phase I-II study. *Anticancer research* 1999; 19:2317-2321.
70. Gilly FN, Carry PY, Sayag AC et al. Regional chemotherapy (with mitomycin C) and intra-operative hyperthermia for digestive cancers with peritoneal carcinomatosis. *Hepato-gastroenterology* 1994; 41:124-129.
71. Fernandez-Trigo V, Stuart OA, Stephens AD, Hoover LD, Sugarbaker PH. Surgically directed chemotherapy: heated intraperitoneal lavage with mitomycin C. *Cancer treatment and research* 1996; 81:51-61.
72. Stephens AD, Alderman R, Chang D et al. Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique. *Annals of surgical oncology* 1999; 6:790-796.
73. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003; 21:3737-3743.
74. Haller DG. Chemotherapy in gastrointestinal malignancies. *Seminars in oncology* 1988; 15:50-64.
75. de Bree E, Witkamp AJ, Zoetmulder FA. Intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer. *Journal of surgical oncology* 2002; 79:46-61.
76. Jacquet P, Sugarbaker PH. Peritoneal-plasma barrier. *Cancer treatment and research* 1996; 82:53-63.
77. Storm FK. Clinical hyperthermia and chemotherapy. *Radiologic clinics of North America* 1989; 27:621-627.
78. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of surgery* 2004; 240:205-213.
79. Sugarbaker PH, Alderman R, Edwards G et al. Prospective morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery plus perioperative intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination of appendiceal mucinous malignancy. *Annals of surgical oncology* 2006; 13:635-644.
80. Glehen O, Mohamed F, Sugarbaker PH. Incomplete cytoreduction in 174 patients with peritoneal carcinomatosis from appendiceal malignancy. *Annals of surgery* 2004; 240:278-285.
81. Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Toxicity and mortality of cytoreduction and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei--a report of 103 procedures. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2006; 32:186-190.
82. Yan TD, Links M, Xu ZY, Kam PC, Glenn D, Morris DL. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei from appendiceal mucinous neoplasms. *The British journal of surgery* 2006; 93:1270-1276.

83. Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Annals of surgical oncology* 2007; 14:484-492.
84. Elias D, Laurent S, Antoun Set al. [Pseudomyxoma peritonei treated with complete resection and immediate intraperitoneal chemotherapy]. *Gastroenterologie clinique et biologique* 2003; 27:407-412.
85. Loungnarath R, Causeret S, Bossard Net al. Cytoreductive surgery with intraperitoneal chemohyperthermia for the treatment of pseudomyxoma peritonei: a prospective study. *Diseases of the colon and rectum* 2005; 48:1372-1379.
86. Guner Z, Schmidt U, Dahlke MH, Schlitt HJ, Klempnauer J, Piso P. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *International journal of colorectal disease* 2005; 20:155-160.
87. Sugarbaker PH, Chang D. Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy. *Annals of surgical oncology* 1999; 6:727-731.
88. Pestieau SR, Belliveau JF, Griffin H, Stuart OA, Sugarbaker PH. Pharmacokinetics of intraperitoneal oxaliplatin: experimental studies. *Journal of surgical oncology* 2001; 76:106-114.
89. Ceelen WP, Peeters M, Houtmeyers P, Breusegem C, De Somer F, Pattyn P. Safety and efficacy of hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion with high-dose oxaliplatin in patients with peritoneal carcinomatosis. *Annals of surgical oncology* 2008; 15:535-541.
90. Elias D, Bonnay M, Puizillou JMet al. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics and tissue distribution. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2002; 13:267-272.
91. Pasetto LM, D'Andrea MR, Rossi E, Monfardini S. Oxaliplatin-related neurotoxicity: how and why? *Critical reviews in oncology/hematology* 2006; 59:159-168.
92. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani Ret al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2000; 18:136-147.
93. Elias D, Raynard B, Farkhondeh Fet al. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Gastroenterologie clinique et biologique* 2006; 30:1200-1204.
94. Van der Speeten K, Stuart OA, Sugarbaker PH. Using pharmacologic data to plan clinical treatments for patients with peritoneal surface malignancy. *Current drug discovery technologies* 2009; 6:72-81.
95. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PHet al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2004; 22:3284-3292.

96. Sugarbaker PH, Bijelic L, Chang D, Yoo D. Neoadjuvant FOLFOX chemotherapy in 34 consecutive patients with mucinous peritoneal carcinomatosis of appendiceal origin. *Journal of surgical oncology* 2010; 102:576-581.
97. Bijelic L, Kumar AS, Stuart OA, Sugarbaker PH. Systemic Chemotherapy prior to Cytoreductive Surgery and HIPEC for Carcinomatosis from Appendix Cancer: Impact on Perioperative Outcomes and Short-Term Survival. *Gastroenterology research and practice* 2012; 2012:163284.
98. Mohamed F, Cecil T, Moran B, Sugarbaker P. A new standard of care for the management of peritoneal surface malignancy. *Current oncology* 2011; 18:e84-96.
99. Chua TC, Liauw W, Morris DL. Early recurrence of pseudomyxoma peritonei following treatment failure of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy is indicative of a poor survival outcome. *International journal of colorectal disease* 2012; 27:381-389.
100. Shen P, Levine EA, Hall Jet al. Factors predicting survival after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C after cytoreductive surgery for patients with peritoneal carcinomatosis. *Archives of surgery* 2003; 138:26-33.
101. Sugarbaker PH, Jablonski KA. Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Annals of surgery* 1995; 221:124-132.
102. Sugarbaker PH. Epithelial appendiceal neoplasms. *Cancer journal* 2009; 15:225-235.
103. El Halabi H, Gushchin V, Francis Jet al. The role of cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy (CRS/HIPEC) in patients with high-grade appendiceal carcinoma and extensive peritoneal carcinomatosis. *Annals of surgical oncology* 2012; 19:110-114.
104. Arjona-Sanchez A, Munoz-Casares FC, Casado-Adam Aet al. Outcome of patients with aggressive pseudomyxoma peritonei treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *World journal of surgery* 2013; 37:1263-1270.
105. Marcotte E, Sideris L, Drolet Pet al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis arising from appendix: preliminary results of a survival analysis. *Annals of surgical oncology* 2008; 15:2701-2708.
106. Swellengrebel HA, Zoetmulder FA, Smeenk RM, Antonini N, Verwaal VJ. Quantitative intra-operative assessment of peritoneal carcinomatosis - a comparison of three prognostic tools. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2009; 35:1078-1084.
107. Gilly FN, Cotte E, Brigand Cet al. Quantitative prognostic indices in peritoneal carcinomatosis. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2006; 32:597-601.

# ANNEXE I

## Classification des tumeurs primaires de l'appendice





## **ANNEXE II**

### Modes de présentation des néoplasies primaires appendiculaires

#### **Appendicite perforée**

- Neuro-endocrine  
(tumeur localisée à la base de l'appendice)
- Cystadénocarcinome
- Adénocarcinome de type intestinal
- Adénocarcinoïde
- Lymphome

#### **Mucocèle**

- Kyste de rétention
- Hyperplasie muqueuse
- Cystadénome
- Cystadénocarcinome

#### **Pseudomyxome péritonéal (PMP)/CP**

- Cystadénome
- Cystadénocarcinome

## ANNEXE III

Efficacité, morbidité et mortalité de la CHIP pour la CP d'origine appendiculaire

Chercheur- Chef	Chimiothérapie	n	Suivi médian (mois)	Survie globale à 5 ans (%)	Survie globale à 10 ans (%)	Survie sans maladie à 3 ans (%)	Survie sans maladie à 5 ans (%)	Morbidité (%)	Mortalité (%)
<b>Sugarbaker<sup>6</sup></b>	CHIP (MMC) ou CIPPI (MMC) +/- CIPPI (5-FU)	501	48	71,9	54,5	---	---	---	---
<b>Sugarbaker<sup>7</sup></b>	CHIP (MMC) +/- CIPPI (5- FU)	402	66	90	85	76	70	---	---
<b>Moran<sup>8</sup></b>	CHIP (MMC) + CIPPI (5-FU)	123	22	---	---	75	75	21	5
<b>Levine<sup>9</sup></b>	CHIP (MMC)	110	34,8	53	---	---	---	38	4
<b>Smeenk<sup>10</sup></b>	CHIP (MMC)	103	51,5	59,5	> 50	43,6	37,4	54	11
<b>Morris<sup>11</sup></b>	CHIP (MMC) + CIPPI (5-FU)	106	23	75	36	51	38	49	3
<b>Elias<sup>12</sup></b>	CHIP (OX)	105	48	80,2	---	70*	68,5	67,6	7,6
<b>Deraco<sup>13</sup></b>	CHIP (MMC+CIS)	95	37	79,8	---	63*	42,6	18,7	1

CHIP: chimio-hyperthermie intra-péritonéale; CIPPI: chimiothérapie intra-péritonéale post-opératoire immédiate;  
MMC: mitomycine C; OX: oxaliplatine; CIS: cisplatine.

\* valeur estimée à partir des courbes de survie présentes dans l'article

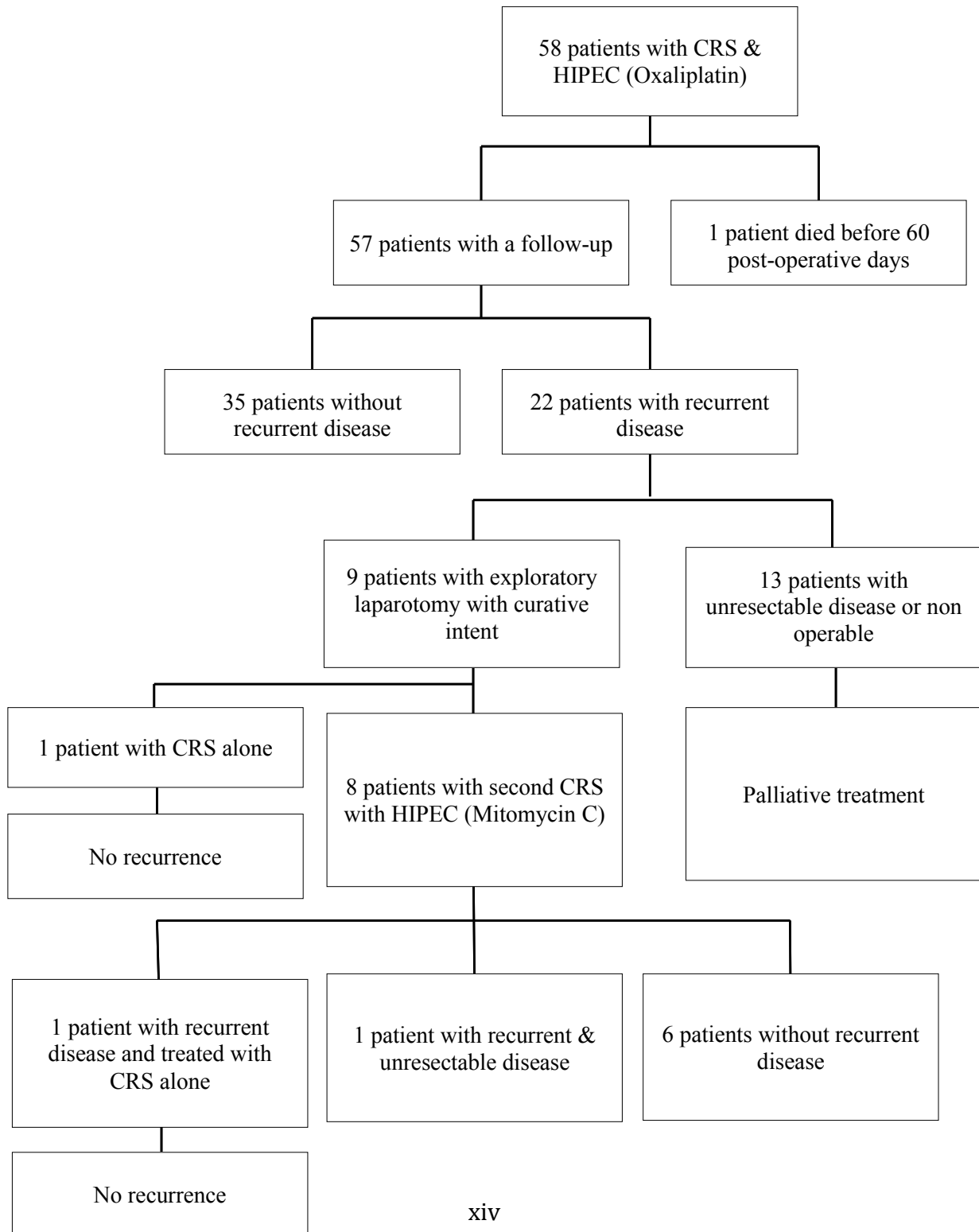
## ANNEXE IV

### Preoperative and intraoperative patients characteristics

<b>n= 58</b>	
<b>Age (mean, range)</b>	49,4 (32 – 67)
<b>Gender (n, %)</b>	
Male	22 (37,9%)
Female	36 (62,1%)
<b>Disease status (n, %)</b>	
Primary	52 (89,7%)
Recurrent	6 (10,3%)
<b>PCI (mean, range)</b>	13,2 (2 – 32)
<b>PCI (n, %)</b>	
< 20	46 (79,3%)
≥ 20	12 (20,7%)
<b>Ronnett's histologic classification (n, %)</b>	
DPAM	14 (24,1%)
PMCA-I	34 (58,6%)
PMCA	10 (17,2%)
<b>Completeness of cytoreduction (n, %)</b>	
CCR-0	43 (74,1%)
CCR-1	15 (25,9%)
<b>Neo-adjuvant chemotherapy (n, %)</b>	
Yes	18 (31,0%)
No	40 (69,0%)
<b>Adjuvant chemotherapy (n, %)</b>	
Yes	3 (5,2%)
No	55 (94,8)

# ANNEXE V

Evolution of 58 patients with PC arising from the appendix treated with CRS and HIPEC



## ANNEXE VI

Efficacy, morbidity, and mortality of HIPEC for recurrent PC arising from appendix

Study	Second HIPEC	n	Disease-free survival (%)	Overall survival (%)	Morbidity (%)	Mortality (%)
<b>Esquivel <i>et al.</i><sup>19</sup></b>	HIPEC (MMC) + EPIC (5-FU)	98	1 year: 93* 3 years: 70* 5 years: 50*	3 years: 85* 5 years: 73,6 10 years: 55*	---	0
<b>Yan <i>et al.</i><sup>7</sup></b>	HIPEC (MMC) + EPIC (5-FU) or HIPEC (DOXO + CIS) or CRS alone	98	1 year: 72* 3 years: 52* 5 years: 45* 10 years: 45*	3 years: 93* 5 years: 83* 10 years: 75*	---	---
<b>Mohamed <i>et al.</i><sup>20</sup>♦</b>	HIPEC (MMC) + EPIC (5-FU) or CRS alone	45	---	5 years: 70 10 years: 53	11	4,4

HIPEC: Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; EPIC: Early postoperative intraperitoneal chemotherapy; CRS cytoreductive surgery

MMC: mitomycin C; OX: oxaliplatin; CIS: cisplatin; DOXO: doxorubicin

\* estimated from survival curves presented in article

♦ study with patients who underwent three CRS or more

## ANNEXE VII

### Efficacité de la CHIP pour la CP d'origine appendiculaire

Chercheur- Chef	CHIP	n	Suivi médian (mois)	Survie globale (%)				Survie sans maladie (%)		
				1-an	3-ans	5-ans	10-ans	1-an	3-ans	5-ans
<b>Sugarbaker<sup>6</sup></b>	CHIP (MMC) ou CIPPI (MMC) +/- CIPPI (5-FU)	501	48	---	---	71,9	54,5	---	---	---
<b>Sugarbaker<sup>7</sup></b>	CHIP (MMC) +/- CIPPI (5- FU)	402	66	98	94	90	85	88	76	70
<b>Moran<sup>8</sup></b>	CHIP (MMC) + CIPPI (5- FU)	123	22	---	---	---	---	88	75	75
<b>Levine<sup>9</sup></b>	CHIP (MMC)	110	34,8	80	59	53	---	---	---	---
<b>Smeenk<sup>10</sup></b>	CHIP (MMC)	103	51,5	90	70,9	59,5	> 50	---	43,6	37,4
<b>Morris<sup>11</sup></b>	CHIP (MMC) + CIPPI (5- FU)	106	23	89*	72*	75	36	71	51	38
<b>Elias<sup>12</sup></b>	CHIP (OX)	105	48	92*	90*	80,2	---	89*	70*	68,5
<b>Deraco<sup>13</sup></b>	CHIP (MMC+CIS)	95	37	97*	84*	79,8	---	85*	63*	42,6
<b>Étude actuelle</b>	CHIP (OX)	58	35	---	83	79	---	---	62	51

CHIP: Chimiohyperthermie intra-péritonéale; CIPPI: Chimiothérapie intra-péritonéale post-opératoire immédiate; MMC: mitomycine C; OX: oxaliplatine; CIS: cisplatine

\* valeur estimée à partir des courbes de survie présentées dans l'article

## ANNEXE VIII

Efficacité, morbidité et mortalité de la CHIP pour CP d'origine appendiculaire récidivante

Étude	2 <sup>e</sup> CHIP	n	Survie sans maladie (%)	Survie globale (%)	Morbidité (%)	Mortalité (%)
<b>Esquivel <i>et al.</i><sup>19</sup></b>	CHIP(MMC) + CIPPI(5-FU)	98	1 an: 93* 3 ans: 70* 5 ans: 50*	3 ans: 85* 5 ans: 73,6 10 ans: 55*	---	0
<b>Yan <i>et al.</i><sup>7</sup></b>	CHIP(MMC) + CIPPI(5-FU) ou CHIP (DOXO + CIS) ou CRS seule	98	1 an: 72* 3 an: 52* 5 ans: 45* 10 ans: 45*	3 ans: 93* 5 ans: 83* 10 ans: 75*	---	---
<b>Mohamed <i>et al.</i><sup>20</sup>♦</b>	CHIP(MMC) + CIPPI(5-FU) ou CRS seule	45	---	5 ans: 70 10 ans: 53	11	4,4

CHIP: Chimiohyperthermie intra-péritonéale; CIPPI: Chimiothérapie intra-péritonéale post-opératoire immédiate; CRS: cytoréduction; MMC: mitomycine C; OX: oxaliplatine; CIS: cisplatine; DOXO: doxorubicine

\* estimation à partir des courbes de survie présentées dans l'article

♦ étude portant sur des patients ayant subi une troisième cytoréduction ou plus