

Université de Montréal

**Chimiohyperthermie intrapéritonéale à l'oxaliplatine
dans le traitement de la carcinose péritonéale
d'origine appendiculaire**

par

Éric Marcotte

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

juin 2009

copyright, Éric Marcotte, 2009

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :
Chimiohyperthermie intrapéritonéale à l'oxaliplatine dans le traitement
de la carcinose péritonéale d'origine appendiculaire

présenté par :
Éric Marcotte

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Rasmy Loungnarath
président-rapporteur

Dr Lucas Sideris
directeur de recherche

Dr Rami Younan
membre du jury

RÉSUMÉ

Objectif : La carcinose péritonéale (CP) d'origine appendiculaire est une pathologie rare avec un pauvre pronostic à long terme. Le but de cette étude fut d'évaluer une approche agressive utilisée dans notre institution au cours des cinq dernières années.

Méthodes : Les données de tous les patients avec CP d'origine appendiculaire ont été recueillies et analysées de façon prospective. Le traitement consista en une cytoréduction chirurgicale complète de la CP suivie d'une chimiohyperthermie intrapéritonéale (CHIP) à l'oxaliplatine (460 mg/m^2) dans 2 L/m^2 de D5% à 43°C pendant 30 minutes.

Résultats : De février 2003 à mars 2007, 38 patients eurent une laparotomie à visée curative. Vingt-trois patients reçurent la CHIP. Par contre, chez 10 patients, une cytoréduction complète fut impossible et pour 5 autres patients, la chirurgie de « second-look » s'est révélée négative ; ils ne reçurent donc pas de CHIP. Le suivi moyen fut de 23 mois. La survie globale à 3 ans fut de 100% pour le groupe « second-look » négatif, 86% pour le groupe CHIP et 29% pour les patients avec maladie non-résécable ($p=0.0098$). La survie sans maladie (SSM) à 3 ans fut de 49% pour les patients du groupe CHIP. Le grade histologique fut identifié comme facteur pronostique en regard de la SSM dans le groupe CHIP ($p=0.011$). Il y eut un décès post-opératoire. Le taux de complications chez les patients traités fut de 39%, incluant les abcès intra-abdominaux (22%), les hémorragies (18%) et les fuites anastomotiques (9%).

Conclusion : Bien que ces résultats soient préliminaires, cette approche thérapeutique semble à la fois faisable et sécuritaire chez des patients sélectionnés.

Mots-clés : carcinomatose péritonéale, néoplasie mucineuse de l'appendice, chimiothérapie intrapéritonéale hyperthermique, oxaliplatine

ABSTRACT

Background: Peritoneal carcinomatosis (PC) arising from the appendix is a rare disease with a poor long-term prognosis. The aim of this study was to evaluate the results of an aggressive approach used at our institution over the last five years.

Methods: Data from all patients with a PC arising from the appendix were prospectively collected and analyzed. Treatment consisted of complete surgical cytoreduction of the tumor followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) with oxaliplatin (460 mg/m^2) in 2 L/m^2 of D5W at 43°C during 30 minutes.

Results: From February 2003 to March 2007, 38 patients with PC arising from the appendix underwent laparotomy with curative intent. Mean follow-up was 23 months. Twenty-three patients received HIPEC but 10 patients could not have complete cytoreductive surgery and received no HIPEC. Five patients with a negative second-look surgery also received no HIPEC. The 3-year overall survival (OS) was 100% for the negative second-look patients, 86% for the HIPEC patients, and 29% for the unresectable patients ($p=0.0098$). The 3-year disease-free survival (DFS) was 49% for the HIPEC patients. Histologic grade was a prognostic factor with regard to DFS for the HIPEC patients ($p = 0.011$). There was one postoperative mortality. The overall complication rate for treated patients was 39%, including intra-abdominal abscess (22%), hemorrhage (18%), and anastomotic leak (9%).

Conclusions: Although these results are preliminary, this therapeutic approach seems both feasible and safe in selected patients.

Keywords: Peritoneal neoplasms, appendiceal neoplasms, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, oxaliplatin

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	iii
ABSTRACT	iv
TABLE DES MATIÈRES	v
LISTE DES FIGURES	vi
LISTE DES TABLEAUX.....	vii
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	viii
INTRODUCTION	1
1. Néoplasies de l'appendice.....	2
1.1 Tumeurs neuro-endocrines (carcinoïdes) de l'appendice	2
1.2 Tumeurs épithéliales primaires de l'appendice.....	3
1.2.1 Mucocèles appendiculaires	3
1.2.2 Adénocarcinomes.....	4
1.3 Lymphomes.....	5
2. Pseudomyxome péritonéal / CP d'origine appendiculaire.....	7
2.1 Pathophysiologie.....	7
2.2 Classification histopathologique de Ronnet <i>et al.</i>	8
3. Traitement de la CP d'origine appendiculaire	10
3.1 Chirurgie cytoréductive	10
3.2 Chimiothérapie intrapéritonéale.....	11
3.2.1 Principes.....	11
3.2.2 Technique.....	12
3.2.3 Résultats initiaux.....	13
3.3 Agents cytotoxiques.....	15
3.3.1 Mitomycine-C (MMC).....	15
a) Profil pharmacocinétique dans la CHIP.....	15
b) Efficacité dans la CHIP	16
3.3.2 Oxaliplatine.....	19
a) Profil pharmacocinétique lors de la CHIP	19
b) Efficacité dans la CHIP	20
MÉTHODOLOGIE.....	23
RÉSULTATS	27
DISCUSSION	31
RÉFÉRENCES	39

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma du montage de CHIP.....	13
Figure 2 : Survie globale à 36 mois pour la série complète.....	28
Figure 3 : Survie globale à 36 mois selon le groupe.....	29
Figure 4 : Survie sans maladie à 36 mois selon le groupe	29
Figure 5 : Survie sans maladie à 36 mois selon le grade histologique	30

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Efficacité de la chimiothérapie intraprétionéale périopératoire (CIP) pour la carcinose péritonéale d'origine appendiculaire.....	32
Tableau 2 : Morbidité et mortalité de la chirurgie cytoréductive associées à la CIP pour CP d'origine appendiculaire	33

LISTE DES ABRÉVIATIONS

5-FU : 5-fluorouracile

ADN : acide désoxyribonucléique

C_{max} : concentration maximale

CCR : completeness of cytoreduction

CHIP : chimiohyperthermie intrapéritonéale

CIP : chimiothérapie intrapéritonéale périopératoire

CIPPI : chimiothérapie intrapéritonéale postopératoire immédiate

CIS : cisplatine

CP : carcinose péritonéale

CT scan : computed tomography scan

CRS : cytoreductive surgery

DFS : disease-free survival

DPAM : adénomucineuse péritonéale disséminée; disseminated peritoneal adenomucinosis

EPIC : early postoperative intraperitoneal chemotherapy

HIPEC : hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

LMNH : lymphome malin non-Hodgkinien

ICU : intensive care unit

IP : index péritonéal

IV : intraveineux

MMC : mitomycine-C

OS : overall survival

OX : oxaliplatine

PCI : peritoneal cancer index

PIC : perioperative intraperitoneal chemotherapy

PMCA : carcinose péritonéale mucineuse; peritoneal mucinous carcinomatosis

PMCA-I : carcinose péritonéale mucineuse avec caractéristiques intermédiaires; peritoneal mucinous carcinomatosis with intermediate features

PMP : pseudomyxome péritonéal

SG : survie globale

SSM : survie sans maladie

INTRODUCTION

Bien qu'elle soit très rare, la carcinose péritonéale (CP) d'origine appendiculaire est une condition complexe et lentement progressive dont le pronostic à long terme est réservé. La CP se définit par la présence d'une maladie métastatique située aux surfaces péritonéales de la cavité abdominale. Malgré sa nature métastatique, plusieurs auteurs jugent qu'une CP isolée peut être considérée comme une maladie locorégionale. Des travaux récents ont mené au développement d'un traitement agressif permettant d'envisager un traitement curatif, mais au prix d'un risque élevé de complications majeures. Ce traitement implique une cytoréduction chirurgicale de la carcinose macroscopique suivie d'une chimiothérapie intrapéritonéale afin de traiter la maladie microscopique résiduelle. Divers agents de chimiothérapie peuvent être utilisés, mais une nouvelle molécule de chimiothérapie, l'oxaliplatine, semble très prometteuse pour cette condition.

Ce mémoire traitera initialement des diverses néoplasies de l'appendice, en particulier celles sujettes à se répandre au sein de la cavité intra-abdominale. Suivra une description détaillée des approches thérapeutiques de la CP appendiculaire, avec emphase sur la chimiohyperthermie intrapéritonéale (CHIP). Une revue de la littérature scientifique quant à l'efficacité de la CHIP dans le traitement de la CP résultant de néoplasie appendiculaire, de même que les découvertes récentes sur l'oxaliplatine situeront finalement la présente étude.

1. Néoplasies de l'appendice

Les néoplasies originant de l'appendice demeurent rares avec une incidence annuelle de 0.12 cas par million de population¹. Cependant, elles sont tout de même diagnostiquées sur environ 1% des lames d'appendicectomies². Elles ont donc une importance au niveau de la pratique clinique d'un chirurgien général étant donné le nombre d'appendicectomies effectuées annuellement. Une étude de Khan *et al.* démontre d'ailleurs une néoplasie appendiculaire synchrone à une néoplasie colorectale lors de la résection de cette dernière chez 4% des patients.³ On retrouve trois types de néoplasies de l'appendice : les tumeurs neuro-endocrines (carcinoïdes), les tumeurs épithéliales, ainsi que les lymphomes.

1.1 Tumeurs neuro-endocrines (carcinoïdes) de l'appendice

Elles représentent environ 20% de toutes les néoplasies appendiculaires primaires¹ et sont retrouvées dans un spécimen d'appendicectomie sur trois cents⁴. Ces tumeurs sont le plus souvent asymptomatiques et leur découverte est fortuite lors d'une chirurgie pour une toute autre cause. Cependant, dans 10% des cas, la tumeur est localisée à la base de l'appendice et peut causer une obstruction de celle-ci, résultant en une appendicite aiguë.⁴ Comme toutes les autres tumeurs neuro-endocrines intestinales, les carcinoïdes de l'appendice proviennent de cellules neuro-endocriniennes et certaines ont le potentiel de sécréter des substances telles que la sérotonine, des prostaglandines ou des peptides vasoactifs.⁵ Ces substances sont normalement métabolisées par le foie et ainsi rendues inactives. Dans le cas d'une atteinte métastatique hépatique, ces substances vasoactives sont sécrétées dans la circulation systémique et peuvent entraîner l'apparition de symptômes dont le plus fréquent est le syndrome carcinoïde, caractérisé par un *flushing* (érythème cutané transitoire), un bronchospasme, de la diarrhée et des palpitations. On peut cependant effectuer un traitement symptomatique avec codéine par exemple pour diarrhée légère, et avec l'octréotide (analogue de la somatostatine) dans les cas sévères. Le

pronostic de ces tumeurs est inversement proportionnel à la taille de la masse. Les néoplasies neuro-endocrines de moins de 2 cm (retrouvées chez 95% des patients) ont un très faible risque de métastase, alors que le tiers des tumeurs de plus de 2 cm auront déjà métastasié aux ganglions régionaux au moment du diagnostic, et 12% au foie.⁶ Le traitement de ces tumeurs est chirurgical et consiste en une simple appendicectomie pour les masses de moins de 2 cm s'il n'y a pas d'évidence d'envahissement du méso-appendice. Dans les cas contraires, on recommande une hémicolectomie droite complémentaire.^{7, 8} 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 régionales, et de seulement 9% à 31% dans le contexte d'une métastase systémique.⁹

1.2 Tumeurs épithéliales primaires de l'appendice

Elles représentent 80% des néoplasies appendiculaires et renferment de nombreux sous-types qui vont de bénin pour le cystadénome à agressif pour l'adénocarcinome. Leur classification n'est pas uniforme dans la littérature médicale et leur traitement est l'objet de débat. Elles méritent donc qu'on s'y attarde plus en détail.

1.2.1 Mucocèles appendiculaires¹⁰⁻¹²

Au sens large du terme, la mucocèle appendiculaire réfère simplement à une lésion caractérisée par un appendice dilaté et rempli de mucus. Elle peut être associée à une maladie bénigne ou maligne. L'évolution, de même que le pronostic, sont évidemment reliés au type histologique. D'abord, on retrouve l'hyperplasie muqueuse, l'équivalent appendiculaire d'un polype colique hyperplasique. Il s'agit d'une lésion inoffensive qui n'a aucun potentiel de transformation maligne. Il y a ensuite la mucocèle simple (ou kyste de rétention) caractérisée par des changements épithéliaux dégénératifs dus à l'obstruction et dilatation. Le cystadénome appendiculaire est d'histologie bénigne et sa morphologie cellulaire ressemble à un

polype adénomateux colique ou à un adénome villositaire. Même s'il est d'histologie bénigne, il peut évoluer vers une maladie invasive que l'on décrira plus loin : le pseudomyxome péritonéal (PMP). Le cystadénocarcinome appendiculaire (adénocarcinome de type mucineux) est similaire au cystadénome, mais on y retrouve un envahissement du stroma glandulaire. Il peut également mener à une CP ou même à un pseudomyxome péritonéal.

La mucocèle appendiculaire bénigne est plus souvent qu'autrement asymptomatique et sa découverte est fortuite, soit à la scanographie (*CT scan*) ou bien lors d'une chirurgie pour une autre raison. À la scanographie, elle apparaît comme une masse hypodense bien délimitée et l'absence d'inflammation au pourtour la différencie de l'appendicite aiguë. La présence d'un nodule intramural devrait augmenter la suspicion d'un cystadénocarcinome. Le traitement recommandé est la résection chirurgicale par appendicectomie simple si la lésion est découverte sans dissémination péritonéale. Même si la tumeur est d'apparence bénigne, il faut procéder à sa résection complète afin d'éviter une progression vers une lésion maligne, ou pour éviter une éventuelle rupture menant à un PMP.¹¹ Il est d'ailleurs très important pour le chirurgien d'éviter la contamination péritonéale lors de l'excision d'une mucocèle. Pour un cystadénocarcinome présentant un envahissement mésentérique ou d'un organe adjacent (iléon terminal ou caecum), une hémicolectomie droite complémentaire est recommandée afin d'obtenir un *staging* pathologique adéquat.¹⁰

1.2.2 Adénocarcinomes

La présentation initiale de l'adénocarcinome est, pour la majorité, par un tableau d'appendicite aiguë et le diagnostic sera posé sur l'examen histopathologique du spécimen chirurgical.¹³ Chez moins de 20% des patients, il s'agira d'une découverte fortuite lors d'une chirurgie pour autre cause.¹⁴ Les adénocarcinomes de l'appendice se classent en trois types histologiques. Le cystadénocarcinome est le type le plus fréquent (37.3% des cancers appendiculaires primaires¹) et a été décrit

précédemment. L'adénocarcinome de type intestinal ou colique (25% des néoplasies malignes de l'appendice¹) est très similaire au type retrouvé dans les cas de cancers colorectaux et il est associé à une survie à cinq ans de 52%.¹ Le dernier type d'adénocarcinome, « cellules en bague ou *signet ring cell* », est le plus rare (4% des néoplasies malignes de l'appendice¹) et est également le plus agressif, avec un pronostic à cinq ans de seulement 20%.¹

L'approche thérapeutique de ces cancers, s'ils demeurent localisés à l'appendice, est un sujet de débat dans la littérature médicale actuelle. La majorité des études démontrent un bénéfice en termes de survie pour les patients ayant subi une hémicolectomie droite vs. appendicectomie simple.¹³⁻¹⁵ D'autres auteurs cependant suggèrent que pour les tumeurs confinées à la muqueuse appendiculaire ou pour les lésions bien différenciées qui n'envahissent pas au-delà de la sous-muqueuse, une hémicolectomie droite ne serait pas bénéfique en termes de survie.¹⁶ La place de la chimiothérapie systémique adjuvante est encore inconnue. Malgré l'absence de données scientifiques, il est pratique courante pour les oncologues médicaux d'entamer une thérapie adjuvante de 5-FU pour les patients avec envahissement régional (N₁ ou N₂), surtout s'il s'agit d'adénocarcinomes de type intestinal. Il s'agit d'une extrapolation des recommandations dans le traitement adjuvant de cancers coliques de stade III.¹⁷

1.3 Lymphomes

Bien que le tractus gastro-intestinal soit reconnu comme le site le plus commun de localisation des lymphomes malins non-Hodgkinien (LMNH) extranodaux¹⁸, les lymphomes de l'appendice sont très rares et peuvent être considérés comme anecdotiques dans la littérature. Connor *et al.*² en ont identifié un dans leur revue de 7970 spécimens d'appendicectomie alors que des 1645 néoplasies de l'appendice répertoriés dans le registre SEER entre 1973 et 1998, on ne retrouva pas de lymphome.¹ Dans une revue extensive de la littérature, Müller *et al.* relevèrent près de 90 cas publiés depuis 1954, en plus de décrire trois de leurs cas (sur 215 000

spécimens d'appendice).¹⁹ Il s'agit de LMNH, dont dix lymphomes de Burkitt en bas âge. Un cinquième des cas se présentèrent par un tableau d'appendicite aiguë. Pasquale *et al.* suite à leur revue de la littérature, malgré le manque de détails quant à la classification pathologique, la prise en charge et le suivi de plusieurs des cas reportés, apportèrent leurs recommandations.²⁰ Pour les lymphomes confinés à l'appendice, une appendicectomie simple est adéquate; une hémicolectomie droite avec résection en marges saines doit être performée s'il y a évidence d'envahissement au-delà de l'appendice, soit au caecum ou sur d'autres organes avoisinants; une thérapie adjuvante doit être considérée selon le stade de la maladie.

2. Pseudomyxome péritonéal / CP d'origine appendiculaire

2.1 Pathophysiologie

Le « pseudomyxome péritonéal » (PMP) fut décrit pour la première fois par Werth en 1884 comme étant une curieuse réaction du péritoine à une substance gélatineuse sécrétée par une néoplasie ovarienne.²¹ En 1901 cependant, Frankel reporta l'association de PMP avec une mucocèle appendiculaire.²² Il est maintenant reconnu, suite à plusieurs études génétiques et immunohistochimiques, que le PMP origine le plus fréquemment de l'appendice.²³ La pathophysiologie débute par la sécrétion de mucine par les cellules de la tumeur adénomucineuse menant à l'obstruction de la lumière intestinale. L'augmentation de la pression intra-appendiculaire force la rupture de la tumeur et un écoulement lent et de faible débit de mucine dans la cavité péritonéale. En quelques mois, voire années, les cellules épithéliales libérées dans la cavité péritonéale continueront de proliférer, ce qui mènera à la production d'ascite mucineuse. Parce qu'elles n'ont pas de mécanisme d'adhérence, les cellules se répartiront dans l'ensemble de la cavité intrapéritonéale (à part l'intestin grêle, protégé par son activité péristaltique constante) et on retrouvera donc de la mucine de façon généralisée, ce qui donnera l'apparence de « jelly belly ». ²⁴ Il y aura accumulation de mucine aux sites de réabsorption du liquide péritonéal situés à la surface de l'épiploon et sous les coupes diaphragmatiques. À cause de l'effet de la gravité, il y aura également accumulation de mucine dans le bassin, dans l'espace rétro-hépatique droit, dans la gouttière abdominale gauche et au ligament de Treitz. C'est ce que Sugarbaker décrit comme étant le phénomène caractéristique de redistribution.²⁵

La présentation clinique est également caractéristique. Le tableau le plus fréquent est une augmentation du tour de taille sans autre plainte ou une douleur abdominale vague non-spécifique. L'échographie abdominale est souvent le premier outil radiologique utilisé dans le but de préciser le diagnostic de ces patients. Elle révélera souvent du liquide libre intrapéritonéal, qui pourra être aspiré et analysé. Les

caractéristiques pathologiques de ce liquide sont l'absence ou la présence de quelques cellules épithéliales bien différenciées. La prochaine étape sera la scanographie (*CT scan*) qui se veut pathognomonique, en permettant de visualiser la distribution classique de l'ascite mucineuse. Pour un autre groupe de patients, des symptômes locaux (douleur abdominale à la fosse iliaque droite, inconfort pelvien, hernie inguinale de novo) mèneront à une appendicectomie pour suspicion d'appendicite, à un examen gynécologique démontrant une masse ovarienne qui sera investiguée par une laparotomie/-scopie diagnostique ou encore à une cure de hernie. On fera alors le diagnostic à la découverte d'un « jelly belly » lors de l'exploration de la cavité abdominale.^{24, 26}

2.2 Classification histopathologique de Ronnet *et al.*²⁷

Le terme « pseudomyxome péritonéal » est largement utilisé dans la littérature scientifique lorsqu'il est question de dissémination péritonéale d'un cancer de l'appendice, autant pour la maladie bénigne que maligne. Dans le but d'uniformiser la littérature scientifique sur le sujet, l'équipe de Ronnett *et al.* développa une classification histopathologique en trois sous-types, qui est maintenant uniformément utilisée : adénomucinoïse péritonéale disséminée (*disseminated peritoneal adenomucinosis*, DPAM), CP mucineuse (*peritoneal mucinous carcinomatosis*, PMCA) et le type intermédiaire (PMCA-I). Chacun des sous-types présente des caractéristiques histopathologiques différentes (incluant la malignité) et est associé à un pronostic qui diffère selon les groupes.

À l'examen histopathologique, la DPAM se caractérise par un épithélium mucineux, adénomateux de bas grade avec 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 présente rarement un envahissement loco-régional (atteinte des ganglions lymphatiques ou envahissement du parenchyme des organes abdominaux ou pelviens adjacents). 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 complexité architecturale pour mériter l'appellation de carcinome mucineux. Elle est associée fréquemment à un primaire d'adénocarcinome mucineux de l'appendice (cystadénocarcinome) et un envahissement loco-régional est souvent retrouvé. Le type intermédiaire (PMCA-I) quant à lui se présente avec des caractéristiques de la DPAM mais également avec des régions focales contenues de carcinome mucineux bien différencié.²⁷

Lors d'une analyse de 109 patients avec un suivi médian de 70 mois, Ronnet *et al.* démontrèrent des taux de survie globale à cinq et dix ans respectivement de 75% et 68% pour DPAM, 50% et 21% pour PMCA-I puis 14% et 3% pour PMCA. Les patients des groupes PMCA-I et PMCA avaient ainsi une survie globale significativement inférieure aux patients du groupe DPAM.²⁷

Bien que le terme « pseudomyxome péritonéal » soit largement employé dans la littérature pour décrire une dissémination péritonéale mucineuse, seuls les cas de DPAM se qualifient comme étant « pseudomyxome péritonéal » selon la définition de Ronnet à laquelle notre équipe adhère : 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.²⁸ C'est pourquoi, pour le reste de cet ouvrage, on emploiera le terme « CP d'origine appendiculaire », qui inclut à la fois les maladies bénignes et malignes.

3. Traitement de la CP d'origine appendiculaire

3.1 Chirurgie cytoréductive

L'approche thérapeutique optimale pour les tumeurs appendiculaires avec dissémination péritonéale est un sujet de controverse dans la littérature scientifique actuelle. La base du traitement est chirurgicale et consiste en une chirurgie de cytoréduction, soit une résection maximale complète tumorale. 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 le 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; ce score peut donc varier entre 1 et 39.²⁹ En exécutant les techniques de péritonectomies décrites par Sugarbaker³⁰, on retire un maximum de maladie macroscopique de la cavité abdominale. Le score de complétude de cytoréduction (*CCR score*) indique d'ailleurs 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, CCR-3 : supérieur à 2,5 cm ou une confluence de nodules non-réséqués.³¹

L'approche traditionnelle consiste en des laparotomies de *debulking* répétées lors de récurrence de symptômes chez le patient, soit une exérèse maximale de la maladie tumorale qui semble causer problème. Cette méthode est une approche palliative visant le soulagement des malaises et l'optimisation de la fonction gastro-intestinale (peu de résection d'organes) dans le but de maintenir une qualité de vie tolérable pour le patient. Il ne s'agit donc pas d'une approche à visée curative et n'est pas aussi agressive que la cytoréduction. D'ailleurs, à un certain point, les laparotomies ne deviennent plus possibles compte tenu de l'hostilité de l'abdomen.

Gough *et al.* ont rapporté leur expérience avec cette approche à la *Mayo Clinic* entre 1957 et 1987.³² Avec 56 patients suivis sur une 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 (maladie

résiduelle). 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 Sugarbaker (ayant introduit la notion de chimiothérapie intrapéritonéale telle que discutée plus loin), ont administré des agents de chimiothérapie et de radiothérapie par voie intrapéritonéale chez 13% et 22% de leurs patients, respectivement. Ces modalités adjuvantes ont eu comme bénéfice de prolonger la survie sans maladie de ces patients.

Avec 97 patients traités au *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*, l'étude de Miner *et al.* est un des piliers de l'approche par résections tumorales répétitives.³³ Il est à noter que la cytoréduction complète (résection de la maladie macroscopique) n'a été atteinte que chez 53 patients, et cela après plus de cinq laparotomies pour certains patients. Trente-et-un pourcent (31%) des sujets de l'étude ont subi trois opérations ou plus. Les investigateurs ont administré la chimiothérapie intra-péritonéale (5-FU) chez 30 (31%) des patients de l'étude. On rapporte que 91% (48/53) des patients ayant initialement bénéficié d'une cytoréduction complète présentèrent une récurrence à une médiane 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 réopération ou un séjour à l'unité de soins intensifs) fut évalué à 16% des chirurgies. Évidemment, puisque les patients subiront plus d'une opération, il s'agira d'un risque cumulatif. On estime la survie globale à dix ans à 69% pour les pathologies de bas grade et à 12% pour les hauts grades. La chimiothérapie intrapéritonéale ne fut pas associée à une survie prolongée.³³

3.2 Chimiothérapie intrapéritonéale

3.2.1 Principes

C'est dans ce contexte palliatif et dans le but de rechercher un traitement curatif que la chimiothérapie intrapéritonéale (CIP) fut développée.³⁴ Le principe de base est

la destruction microscopique des cellules néoplasiques, c'est-à-dire celles que l'on ne pourrait réséquer lors de la chirurgie de cytoréduction. Il est à noter que la CIP doit toujours être précédée par une chirurgie cytoréductive complète, définie comme l'absence de nodule tumoral persistant de plus de 2 à 2.5 mm de diamètre, la profondeur d'action de la CIP.^{31, 35} Un score de CCR-0 ou CCR-1 indique donc une cytoréduction complète.

3.2.2 Technique

La technique initiale d'administration consista en la chimiothérapie intrapéritonéale postopératoire immédiate (CIPPI). À la suite d'une cytoréduction complète, un drain de chimiothérapie de type Tenckhoff et trois drains de sortie sont placés à l'intérieur de la cavité abdominale. Le protocole d'administration de la CIPPI consiste en une instillation de l'agent chimiothérapeutique qui sera laissé en place 23 heures pendant lesquelles le patient sera mobilisé (décubitus latéraux, Trendelenburg) afin d'obtenir une distribution uniforme. L'instillat sera par la suite évacué par simple gravité lors de la 24^e heure, puis le cycle débutera à nouveau. La CIPPI est administrée du premier au cinquième jour post-opératoire afin d'éviter la présence d'adhérences.³⁴ Une molécule telle le 5-fluorouracile (5-FU), un anti-métabolite dont la durée d'action est prolongée, est ici avantageuse. Son métabolisme complet lors du premier passage hépatique permet d'administrer de fortes concentrations lors de la CIPPI (650 mg/m²) et démontre ainsi un ratio d'aire sous la courbe péritonéal-plasmatisque très élevé de 250, limitant la toxicité systémique.³⁶

La méthode de chimiohyperthermie intrapéritonéale (CHIP) fut développée suite à la découverte que l'hyperthermie augmente la cytotoxicité de certains agents de chimiothérapie^{37, 38} et leur pénétration intra-tumorale^{37, 39-41}. Elle fut introduite par Spratt *et al.* en 1980.⁴² La CHIP s'effectue à ventre ouvert ou fermé une fois la cytoréduction terminée. La technique fermée apporte une exposition diminuée de l'équipe chirurgicale aux composés toxiques de chimiothérapie. Cependant, la technique ouverte (ou du *coliseum* telle que décrite par Sugarbaker⁴³) a été démontrée

comme permettant de faire baigner la plus grande surface de la cavité intrapéritonéale.⁴⁴ Une technique combinant les avantages des deux méthodes fut développée par plusieurs auteurs, dont Rat *et al.*⁴⁵ En appliquant une membrane de latex aux rebords de la plaie de laparotomie et en soulevant cette membrane, on permet la création d'un espace de travail hermétique aux solutions, vapeurs et aérosols toxiques. Une fenêtre permet l'introduction de la main de l'opérateur afin de brasser le contenu abdominal et ainsi augmenter la surface de contact de l'agent cytotoxique. La **figure 1** consiste en un schéma du montage technique pour la CHIP.

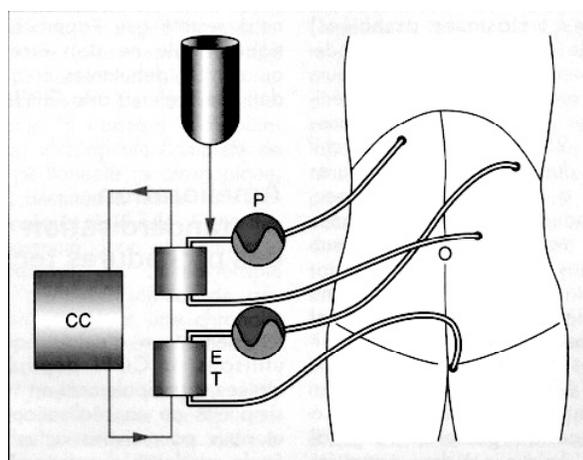


Figure 1 : Schéma du montage de CHIP

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), 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.⁴⁶

3.2.3 Résultats initiaux

Une étude randomisée-controlée de Verwaal *et al.* compara le traitement standard 5-FU (400 mg/m²) IV + leucovorin (80 mg/m²) +/- chirurgie si patient

symptomatique (n=51) au traitement de cytoréduction complète suivie de CHIP avec la mitomycine-C (MMC) ($17,5 \text{ mg/m}^2$ en dose de charge puis $8,8 \text{ mg/m}^2$ aux 30 minutes pour 90 minutes) (n=54) chez des patients avec CP d'origine colorectale.⁴⁷ On constata d'abord une fréquence augmentée de complications opératoires dont la mortalité post-opératoire (8%) chez le groupe CHIP en comparaison avec le groupe traditionnel (0%). La survie médiane, évaluée sur un suivi de 94 mois, fut de 12,6 mois pour le groupe traditionnel vs. 22,2 mois pour le groupe CHIP ($p=0,028$).⁴⁸ Bien qu'il semble ainsi y avoir un net avantage en termes de survie chez les patients atteints de CP d'origine colorectale traités avec CHIP, il existe un risque important de morbidité, expliqué par la combinaison d'une chirurgie importante et de l'agent cytotoxique. De plus, les avantages identifiés ne peuvent pas clairement être reliés à la CHIP étant donné la chirurgie cytoréductive agressive subie qui pourrait expliquer à elle seule une survie améliorée. Ceci expose la controverse qui entoure la CHIP, puisque la réponse à ce point varie selon les équipes de recherche.

Une étude rétrospective appariée réalisée par Elias *et al.* analysa l'évolution de patients atteints de CP d'origine colorectale et ayant reçu une cytoréduction complète + CHIP (oxaliplatine 460 mg/m^2 + 5-FU (400 mg/m^2) IV + leucovorin (20 mg/m^2) IV, n=23) ou CIPPI (MMC (10 mg/m^2) jour #0 puis 5-FU (650 mg/m^2) jours #1 à #4, n=23).⁴⁹ Les taux de mortalité opératoire (CHIP : 0%, CIPPI : 8,7%) et de morbidité (CHIP : 48%, CIPPI : 57%) furent rapportés. Ces différences entre les groupes ne furent pas significatives, à l'exception de la fréquence de fuites anastomotiques de 26% dans le groupe CIPPI contre aucune pour CHIP, que les auteurs attribuent au fait de faire baigner les anastomoses dans une solution cytotoxique pendant cinq jours. Il est à noter que les deux patients décédés ont développé une péritonite suite à ces fuites anastomotiques. En termes de survies évaluées sur un suivi médian de 113 mois pour les deux groupes, une survie globale à cinq ans fut estimée à 54% pour le groupe CHIP contre 28% pour le groupe CIPPI ($p=0,22$). Les récurrences de carcinose furent plus fréquentes dans le groupe CIPPI avec une survie sans maladie à cinq ans évaluée à 26% contre 57% pour le groupe CHIP ($p=0,03$). Bien que ces résultats démontrent un net avantage en termes de survie et de morbidité de la CHIP face à la CIPPI, les résultats demeurent difficilement

interprétables. D'abord, il ne s'agit pas d'une étude randomisée, quoique les auteurs aient mis un grand effort pour apparier les sujets afin de limiter la variabilité entre les groupes. De plus, l'agent thérapeutique était différent dans les deux groupes, limitant ainsi les possibilités de conclure puisque la méthode d'administration n'est pas la seule modification aux conditions expérimentales. Quoique cette étude porte sur la carcinose d'origine colorectale, un parallèle peut certainement être fait avec la carcinose d'origine appendiculaire, du moins pour les PMCA-I/PMCA avec composante d'adénocarcinome. Elle vient ainsi supporter la tendance observée à délaissier la CIPPI en faveur de la CHIP, du moins pour les agents cytotoxiques compatibles avec cette technique.

3.3 Agents cytotoxiques

3.3.1 Mitomycine-C (MMC)

Bien qu'il persiste une variabilité dans la littérature scientifique actuelle quant à l'agent cytotoxique utilisé dans la CIP pour CP d'origine appendiculaire, la majorité utilisent la MMC, un antibiotique ayant des propriétés chimiothérapeutiques grâce à son inhibition de la synthèse de l'ADN. Elle a été démontrée efficace dans le traitement du cancer colorectal.⁵⁰ Il est à noter que la MMC a d'abord été administré par CIPPI mais est maintenant utilisé dans la CHIP puisque son mécanisme d'action est rapide et qu'il s'agit d'un agent qui tolère bien l'hyperthermie.^{41, 51}

a) Profil pharmacocinétique dans la CHIP

L'administration intrapéritonéale de l'agent cytotoxique permet d'acquérir de hautes concentrations intrapéritonéales, tout en retrouvant une absorption systémique faible à cause d'une diffusion limitée. Cela s'effectue grâce à un phénomène de « barrière péritonéo-plasmatic »⁵², qui serait constituée de tissus sous-séreux et de cellules endothéliales capillaires. Ce fait est également expliqué par le poids moléculaire élevé des agents chimiothérapeutiques et leur hydrosolubilité, contribuant

ainsi à leur rétention dans l'espace péritonéal.³⁶ La MMC est une molécule stable à température élevée et dont l'activité est potentialisée par l'hyperthermie.⁵³ Une étude de phase I réalisée par Jacquet *et al.* tenta de caractériser le profil pharmacocinétique de la MMC en hyperthermie. Dix-huit patients avec CP d'origine diverse subirent une CHIP avec la MMC (13 mg/m²) à 42°C pour 120 minutes et des analyses de dosage furent ensuite effectuées sur des échantillons d'instillat péritonéal et de plasma prélevés durant la CHIP. On démontra alors un ratio d'aire sous la courbe péritonéal: plasmatique moyen de 23,5.⁴¹ Dans une autre étude similaire, on démontra une rapide et grande absorption au niveau des tissus locaux (intra-tumoral) à 8,3 mg/kg.⁵⁴

b) Efficacité dans la CHIP

La cohorte de Paul H. Sugarbaker comporte le plus grand nombre de patients. Une mise à jour récente compila 501 patients traités au *Washington Cancer Institute* entre 1983 et 2000. Les patients ont reçu une chirurgie cytoréductive suivie de CIPPI à MMC (12,5 mg/m² chez hommes et 10 mg/m² chez femmes) + 5-FU (650 mg/m²) pour 156 d'entre eux et une CHIP (MMC 12,5 mg/m² chez hommes et 10 mg/m² chez femmes) + CIPPI (5-FU 600-650 mg/m²) du premier au cinquième jour post-opératoire pour les 345 autres patients.^{55, 56} Après un suivi moyen de 5,4 (0-30) ans, 47% des patients n'avaient pas d'évidence de récurrence, 16% étaient vivants avec récurrence, 32% des patients étaient décédés de la maladie et 5% étaient décédés d'une cause autre que la maladie. La survie globale (SG) à cinq ans et à dix ans fut évaluée à 71,9% et 54,5%, respectivement, et on démontra qu'une cytoréduction complète et une histologie de bas grade (DPAM) amélioreraient cette survie.⁵⁶ Par cette étude, les auteurs ont par ailleurs recommandé qu'une hémicolectomie droite soit effectuée si (1) elle est nécessaire pour réséquer la tumeur primaire ou obtenir une cytoréduction complète; (2) si un envahissement des ganglions locaux est démontré par l'examen histopathologique des ganglions appendiculaires ou iléocoliques; et (3) si une histologie de type non-mucineuse est retrouvée à l'examen histopathologique (pour *staging* pathologique).

Une analyse récemment publiée d'une cohorte différente de 402 patients traités par Sugarbaker et ayant eu une cytoréduction complète entre janvier 1994 et juillet 2006 démontra une SG à cinq et dix ans de 90% et 85%, respectivement, et une survie sans maladie (SSM) à cinq et dix ans de 70% et 67%, respectivement, suite à une CHIP (MMC) +/- CIPPI (5-FU), après un suivi médian de 66 (1-149) mois.⁵⁷ Il est à 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 chez 38% des patients, il s'agissait d'un grade PMCA-I ou PMCA. Une histologie de bas grade (DPAM) fut identifiée comme facteur de bon pronostic à la fois pour la survie sans maladie et la survie globale. L'index péritonéal (IP) moyen fut de 19. Une analyse de morbidité et mortalité sur 356 de ces patients (59% DPAM, 41% PMCA-I/PMCA) rapporta une fréquence de complications majeures (de grade III-V/V, ie. requérant une intervention radiologique ou chirurgicale, un séjour à l'unité de soins intensifs ou causant la mort⁵⁸) de 22%, incluant la présence de toxicité hématologique chez 5,3% des patients, et une mortalité post-opératoire dans 2% des cas.⁵⁹ Pour ce qui est des complications chirurgicales, on comptabilisa entre autres des abcès intra-abdominaux (1%), des fuites anastomotiques (5%) et des hémorragies (2%). Trente-sept patients n'ont pas reçu de CIP compte tenu de l'impossibilité de séparer complètement les anses intestinales. Pour un suivi médian de 55,6 mois, leur taux de survie globale à 3 ans et 5 ans fut évalué à 22% et 12%, respectivement.⁶⁰

La cohorte hollandaise de Smeenk *et al.*, incluant 103 patients traités *au Netherlands Cancer Institute* par CHIP avec MMC (35 mg/m²) durant 90 minutes à 40-41°C, suivie sur une médiane de 51,5 (0,1-99,5) mois, révéla une survie spécifique à trois et cinq ans de 70,9% et 59,5%, respectivement et une survie sans maladie à trois et cinq ans de 43,6% et 37,4%, respectivement.⁶¹ Dans cette étude, 65% des patients présentaient un type DPAM, PMCA-I chez 28% et PMCA dans 7% des cas et il y eut cytoréduction complète chez 90% des patients. Le grade histologique, l'étendue de la maladie et le fait d'obtenir une cytoréduction complète furent associés à un pronostic favorable. On démontra 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% (trois patients).⁶² Des complications chirurgicales se sont développées au cours de 38% des procédures et consistèrent entre autres en des abcès intra-abdominaux (18,4%) et des fuites anastomotiques (18,4%).

Quatre-vingt-quinze patients (74% DPAM, 26% PMCA, IP moyen de 20,6 [3-39]) reçurent une CHIP avec MMC (3,3 mg/m²/L) + cisplatine (25 ml/m²/L) à 42,5°C pour 60 minutes dans un volume de 4-6 litres pour CP d'origine appendiculaire au *National Cancer Institute* de Milan, Italie et ont présenté une SG à cinq ans de 79,8% et une SSM à cinq ans de 42,6%.⁶³ Il est à noter que pour six de ces patients, une cytoréduction complète n'a pas été obtenue, mais ils ont tout de même reçu une CHIP. Une histologie DPAM de même qu'une cytoréduction complète furent identifiées comme facteurs de bon pronostic en termes de SG et SSM. On relate une fréquence de complications majeures (grade III-V/V) associées à la CHIP de 25%, incluant 7,4% de toxicité systémique et 1% de mortalité post-opératoire. Neuf patients (un DPAM, huit PMCA, IP moyen 24,2 [11-39]) eurent une laparotomie exploratrice où les découvertes per-opératoires orientèrent vers une chirurgie palliative (ex. découverte d'une métastase hépatique). Sept de ces patients décédèrent de leur maladie suite à une survie médiane de 15 mois (4-27).

Cinquante patients (28 DPAM, 15 PMCA-I, 7 PMCA, IP moyen de 19) furent traités au *St George Hospital* de Sydney, Australie entre 1997 et 2006.⁶⁴ Suite à la cytoréduction (35 CCR-0, 9 CCR-1, 5 CCR-2 et 1 CCR-3), ils subirent tous une CHIP avec MMC (10-12 mg/m²) 90 minutes à 42°C +/- CIPPI avec 5-FU (650 mg/m²) du premier au cinquième jour post-opératoire. Avec un suivi médian de 22 mois, la SG à trois ans fut évaluée à 69% (100% pour DPAM, 69% pour PMCA-I et 0% pour PMCA; 73% pour CCR-0 et CCR-1, 38% pour CCR-2 et CCR-3). Il n'y avait pas de différence significative entre la survie des patients ayant reçu ou non la CIPPI. Une fréquence de complications majeures de 52% dont 10% d'hémorragie intra-abdominale et 38% de collection liquidienne intra-abdominale a été rapportée. Deux patients (4%) sont décédés de complications post-opératoires.

Une série d'études sur la CHIP dans le traitement de la CP d'origine appendiculaire démontrent de la même façon des survies supérieures à l'approche traditionnelle, mais des fréquences de complications majeures plus élevées que cette dernière.⁶⁵⁻⁷¹ Ce fait est d'ailleurs source de controverse dans la communauté scientifique.

3.3.2 Oxaliplatine

L'oxaliplatine, commercialisé par Sanofi-Aventis sous le nom Eloxatin^{MD}, est une molécule à base de platine de troisième génération. Il n'y a pas de toxicité hépatique ou rénale associée, mais il y a cependant une neurotoxicité associée à ce composé. Il en existe deux types. La forme aiguë est rapidement réversible (dans plus de 90% des cas) et survient dans un court délai suivant l'absorption plasmatique. Elle est caractérisée par des paresthésies/dysesthésies aux mains, pieds, à la région péri-orale avec une raideur de la mâchoire. Ces symptômes persistent sur une période allant de quelques secondes à quelques heures. L'oxaliplatine administrée à répétition peut également mener à une neuropathie sensorielle cumulative caractérisée par une ataxie sensorielle, douleur de la mâchoire et des yeux, ptose, crampes musculaires des membres inférieurs et changements au niveau de la vision et de l'audition.⁷² Dans le cas présent, comme l'oxaliplatine n'est administrée qu'en une seule dose, il n'y a pas de risque de neuropathie sensorielle cumulative. De plus, la faible absorption plasmatique lors de CHIP limite le risque de neuropathie aiguë.

a) Profil pharmacocinétique lors de la CHIP⁷³

La première étude avec sujets humains fut effectuée par Elias *et al.* dans le but de caractériser les propriétés de l'oxaliplatine comme agent cytotoxique lors de CHIP. Il s'agit d'une étude de phase I sur vingt patients atteints de CP avec histopathologies différentes ayant bénéficié d'une cytoréduction complète (CCR-0 ou CCR-1). Par la suite, on perfusa la cavité abdominale avec du dextrosé 5% (2 L/m²) chauffé afin d'atteindre des températures intra-abdominales de 42-44 °C et on débuta à ce point la

perfusion d'oxaliplatine, pour une période de 30 minutes. Il est à noter que les patients avaient reçu une dose de leucovorin (20 mg/m^2) IV et 5-FU (400 mg/m^2) IV puisque ce dernier fut démontré comme agent potentialisant l'action de l'oxaliplatine.⁷⁴ La dose initiale d'oxaliplatine était de 260 mg/m^2 et fut augmentée de 50 mg/m^2 jusqu'à une dose maximale de 460 mg/m^2 . Avant de passer à une dose supérieure, les investigateurs devaient avoir traité trois patients sans noter la présence de toxicité sévère ou complication post-opératoire non expliquée. À l'aide de spectrophotométrie d'absorption atomique sans flamme, on détermina la concentration d'oxaliplatine au niveau plasmatique, dans le liquide péritonéal (pendant la CHIP), au niveau intra-tumoral et finalement au niveau systémique en réséquant une partie de muscle pariétal n'ayant pas été en contact avec la CHIP. Au cours de la période post-opératoire, il n'y eut aucune insuffisance rénale, ni neutropénie, ni neurotoxicité. On démontra 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 limitée. La C_{max} fut 25 fois plus élevée dans l'instillat péritonéal que dans le plasma à 460 mg/m^2 avec 330 mg/ml et $13,2 \text{ mg/ml}$, respectivement. Quant aux concentrations dans les tissus baignés (nodule tumoral et péritoine), à la dose de 460 mg/m^2 , elles étaient 18 fois plus élevées que pour les tissus non baignés (muscle) à 339 ng/mg , 392 ng/mg et 19 ng/mg , respectivement. Les concentrations intra-tumorales et intrapéritonéales augmentaient avec la dose d'oxaliplatine, alors que la concentration intramusculaire est restée relativement constante. La formule retenue de cette étude est donc une perfusion de 460 mg/m^2 d'oxaliplatine dans 2 L/m^2 de dextrosé 5% pour 30 minutes, à une température intra-abdominale de $42\text{-}44^\circ\text{C}$.⁷³

b) Efficacité dans la CHIP

Peu d'études ont été faites quant à l'efficacité de l'oxaliplatine dans le traitement de CP par CHIP. Elias *et al.* ont publié leur expérience avec 30 patients atteints de CP d'origine colorectale (24 coliques et 6 rectaux). Suite à la chirurgie de cytoréduction (19 CCR-0, 11 CCR-1, IP médian 12 [4-36]) et la CHIP telle que décrite

précédemment, les patients ont été suivis pour une moyenne de 55 (24-80) mois. Il n'y eut aucun cas de mortalité opératoire. On rapporte une fréquence de complications post-opératoires majeures de 27% dont 13% de fuites anastomotiques, 6% d'aplasie hématologique et 3% d'abcès intra-abdominaux. Un patient sans signe de récurrence s'est suicidé huit mois après la chirurgie et 22 patients (73%) développèrent une récurrence. Les taux de SG à trois et cinq ans furent évalués à 53% et 48,5%, respectivement. La SSM à trois et cinq ans fut évaluée à 41,5% et 34%, respectivement.⁷⁵ Une mise à jour de cette série fut récemment publiée.⁷⁶ Quarante-huit patients (40 coliques et 8 rectaux) furent suivis sur une médiane de 63 mois suite à une cytoréduction complète de la maladie (extensive : avec plus de trois régions intra-abdominales sur cinq atteintes chez 44% des patients). La survie médiane fut évaluée à 62,7 mois. Les taux de SG à deux et cinq ans furent évalués à 81% et 51%, respectivement.

Une étude sur 117 patients traités au *Netherlands Cancer Institute* pour CP d'origine colorectale (95 coliques et 22 rectaux) ont subi une procédure de CHIP avec la MMC suite à la chirurgie cytoréductive (59 CCR-0, 44 CCR-1, 14 CCR-2 ou 3). Il y eut un taux de mortalité opératoire de 6%. Pour l'ensemble de la cohorte, la SG à trois et cinq ans fut évaluée à 28% et 19%, respectivement, alors que pour le groupe CCR-0 spécifiquement, la SG à trois et cinq ans fut évaluée à 56% et 43%, démontrant ainsi l'importance d'obtenir une cytoréduction complète. La survie globale à trois ans pour les patients CCR-1 n'était que de 9%.⁷⁷

Une étude comparant directement l'efficacité entre les deux agents de chimiothérapie n'a pas encore été publiée. En observant les résultats des deux études citées précédemment, on constate que, pour les cas de CP d'origine colorectale, l'oxaliplatine semble permettre d'acquérir une efficacité similaire à la mitomycine-C en termes de survie chez les patients éligibles à la CHIP (cytoréduction complète). L'étude d'Élias et al.⁷⁵ apporte des données en faveur d'une tendance de l'oxaliplatine à réduire la toxicité hématologique (systémique) ou du moins à se comparer, elle qui, selon une revue systématique de la littérature de Yan et al. varie entre 2,4% et 19% chez les patients traités à la mitomycine-C.^{47, 78}

Pour ce qui est de l'efficacité de l'oxaliplatine pour la CP d'origine appendiculaire, seulement une étude s'y intéressa. Trente patients (22 DPAM, 11 PMCA-I et 3 PMCA) ont été traités à l'Institut Gustave-Roussy entre 1994 et 2001 et ont subi une cytoréduction complète (23 CCR-0, 13 CCR-1, IP médian de 21 [5-34]).⁶⁶ La chimiothérapie intrapéritonéale reçue fut ici hétérogène, avec une CIPPI à la MMC (10 mg/m² au jour #1) puis au 5-FU (1 g/m²/j aux jours #2 à #5) dans quatre cas, une CHIP à la MMC (10 mg/m²) suivie de CIPPI au 5-FU dans neuf cas, une CHIP à la MMC (20 mg/m²) + cisplatine (200 mg/m²) pour trois patients, une CHIP à l'oxaliplatine (260 à 410 mg/m²) + 5-FU IV chez six patients et, finalement, une CHIP à l'oxaliplatine (460 mg/m²) + 5-FU IV dans quatorze cas. Il y eut un taux de mortalité opératoire de 14% et une fréquence de fuites anastomotiques de 20%, d'abcès intra-abdominaux de 19% et 19% des patients présentèrent une aplasie médullaire. Sur une période de suivi médiane de 48 mois, la survie SG et SSM à cinq ans furent évaluées à 66% et 55%, respectivement.⁶⁶

Bien que ces résultats soient encourageants, ils sont difficiles à interpréter à cause de l'hétérogénéité de la CIP. Notre étude est donc la première à étudier l'efficacité de l'oxaliplatine dans le traitement de la CP d'origine appendiculaire de façon homogène.

MÉTHODOLOGIE

Patients

À partir d'une banque de données prospective, nous avons inclus tous les patients (n=38) avec dissémination péritonéale d'une tumeur appendiculaire épithéliale traités à notre centre entre février 2003 et mars 2007. L'étude a été révisée et approuvée par le comité d'évaluation des essais cliniques de notre institution. Les facteurs suivants ont été analysés : données démographiques, procédures chirurgicales effectuées, diagnostic pathologique, complications et durée de séjour hospitalier. Le traitement offert aux patients consistait en une cytoréduction chirurgicale maximale et CHIP à l'oxaliplatine s'ils remplissaient les critères suivants : diagnostic prouvé par examen histopathologique, absence de métastase hépatique ou extrapéritonéale à la scanographie (*CT scan*) thoracique et abdo-pelvienne, une maladie techniquement résécable et une condition de santé générale suffisante pour tolérer la chirurgie proposée.

Chirurgie de cytoréduction

L'abdomen fut approché à l'aide d'une incision xyphopubienne sur la ligne médiane. Suivant une lyse complète d'adhérences, le diagnostic de CP fut confirmé par examen extemporané et l'étendue de la maladie fut évaluée à l'aide de l'index péritonéal de Sugarbaker.²⁹ Cet indice prend en compte le nombre de régions envahies sur un total de 13 et le diamètre maximal des nodules tumoraux entre trois classes (moins de 5 mm, entre 5 mm et 5 cm, plus 5 cm). Lorsque la CP fut jugée résécable, la tumeur primaire, de même que tous les nodules tumoraux furent réséqués le plus possible en utilisant des techniques de péritonectomies telles que décrites par Sugarbaker.³⁰ La maladie macroscopiquement détectable devait être complètement réséquée avant d'administrer la chimiothérapie intrapéritonéale. Cependant, la présence de tumeur persistante d'un diamètre maximal de 2 mm était permise si située sur l'intestin grêle ou l'estomac. Selon l'étendue de la maladie, la chirurgie cytoréductive a pu nécessiter

plusieurs heures. Si, après avoir examiné minutieusement, nous considérons que la maladie n'était pas résecable, la CHIP n'était pas administrée et les patients subissaient une chirurgie palliative avec préservation de la fonction gastro-intestinale. Nous avons utilisé le score de complétude de cytoréduction (CCR) de Sugarbaker³¹ comme marqueur de l'efficacité de la résection tumorale, et la CHIP ne fut administrée qu'aux patients avec un score CCR de 0 ou 1.

Chimiohyperthermie intrapéritonéale

La CHIP a été exécutée avec abdomen ouvert, de façon à permettre l'exposition d'une surface péritonéale maximale à l'agent cytotoxique. L'oxaliplatine fut utilisée chez tous les patients à cause de son efficacité pour le cancer colorectal et parce qu'elle est plus rapide à administrer que la mitomycine-C, tel que prouvé dans une étude de phase I.⁷³ La CHIP fut réalisée à l'aide d'un circuit continu en utilisant quatre drains 36-French (deux entrées et deux sorties) connectés à deux pompes, tel qu'illustré à la **figure 1**. La CHIP fut effectuée à ventre ouvert avec la peau suturée à un rétracteur situé à la face antérieure de la cavité abdominale. Le débit fut fixé à 1 L/min pour chacune des pompes. Quatre sondes thermiques à l'intérieur de la cavité abdominale fournissaient la température locale de façon continue, ce qui a permis de maintenir la température entre 42°C et 44°C, en tenant compte de la variabilité entre les différentes régions abdominales. L'abdomen fut perfusé avec du dextrosé 5% jusqu'à ce que la température optimale soit atteinte, ce qui a pris habituellement dix à quinze minutes. La chimiothérapie fut par la suite infusée et la CHIP dura pour un total de 30 minutes à 42-44°C. Par la suite, le liquide d'infusion fut complètement évacué. Le volume total de liquide péritonéal fut basé, comme pour ce qui est de la dose d'oxaliplatine, sur la surface corporelle : 2 L/m². La dose d'oxaliplatine, telle que recommandée par une étude humaine de phase I, fut de 460 mg/m².⁷³ Le fait de calculer ainsi le volume de perfusion et la dose résulte en une concentration similaire de la drogue chez tous les patients.

Période post-opératoire

Les patients furent suivis attentivement à tous les jours suivant l'opération. Les complications furent classifiées selon une échelle en cinq points.⁵⁸ 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 nasogastrique pour un iléus post-opératoire) ne furent pas considérées. Les complications majeures furent définies comme les grades III-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.

Pathologie

La classification histopathologique fut effectuée par un pathologiste d'expérience. Lorsque la chirurgie de résection du primaire n'avait pas été effectuée à notre centre, les lames histologiques furent révisées par ce même pathologiste afin d'appliquer une uniformité aux critères diagnostiques et de classification. La catégorisation du primaire (lorsque disponible) et des nodules tumoraux fut effectuée à l'aide de la classification histologique de Ronnett *et al.*²⁷

Chimiothérapie systémique

Un traitement de chimiothérapie systémique néo-adjuvant fut administré pour trois à six mois aux patients avec maladie sévère (PMCA, haut index péritonéal ou grande charge tumorale à l'investigation, jugement du chirurgien référant). Ce traitement systémique avait pour but de diminuer la charge tumorale afin de maximiser les chances de cytoréduction complète par la suite. Un traitement de chimiothérapie

systemique adjuvant de six mois fut également administré aux patients avec PMCA. Il fut également offert à tous les patients avec maladie non résecable suite à la chirurgie. Le régime de chimiothérapie consistait en du 5-fluorouracile (5-FU) avec oxaliplatine ou irinotécan.

Suivi

Les patients furent rencontrés à la clinique externe à des intervalles de trois à quatre mois, où un examen physique était pratiqué. Une scanographie (CT) abdomino-pelvienne eut lieu à tous les six mois pour les cinq premières années, et annuellement par la suite.

Statistiques

Les données furent obtenues à l'aide d'une base de données prospective contenant des données cliniques, de même que des rapports chirurgicaux, pathologiques et radiologiques. Aucun patient ne fut perdu en cours de suivi. Des courbes de survie de Kaplan-Meier furent établies et comparées par la méthode log-rank. Le modèle à risques proportionnels de Cox fut utilisé afin d'évaluer l'influence de différents facteurs sur la survie sans maladie (SSM). Les différences furent considérées significatives à $p \leq 0,05$. Les données furent analysées en utilisant les logiciels Prism (GraphPad Software, San Diego, CA) et JMP 6.0 (SAS Institute Inc. Cary, NC).

RÉSULTATS

De février 2003 à mars 2007, 38 patients avec une CP d'origine appendiculaire eurent une laparotomie d'intention curative. Il y eut 20 hommes pour 18 femmes, d'un âge moyen de 49 (32-70) ans. La tumeur primaire fut réséquée chez 34 patients. À la laparotomie, pour dix patients, on trouva une maladie non résécable, soit à cause d'une CP trop extensive ou à cause de la découverte per-opératoire d'une métastase hépatique. À noter que deux de ces patients ont pu bénéficier d'une cytoréduction complète suite à six mois de chimiothérapie systémique et feront l'objet d'une étude subséquente. Cinq autres patients initialement diagnostiqués porteur d'une tumeur mucineuse de l'appendice n'eurent pas d'évidence de CP lors d'une laparotomie de « second-look » six mois plus tard, à notre centre. Tous ces patients avaient subis une appendicectomie de même que la résection de la maladie tumorale péritonéale dans un autre centre avant de nous être référés. Trois de ces 5 patients avec cystadénocarcinome bien différencié de l'appendice ont bénéficié d'une hémicolectomie droite complémentaire afin de définir le grade pathologique. Cependant, parce que ces patients ne présentaient pas d'évidence de maladie résiduelle, ils ne furent pas traités avec chimiothérapie intrapéritonéale.

Une cytoréduction complète suivie de CHIP fut pratiquée chez 23 patients. Il y avait 19 patients CCR-0 et 4 patients CCR-1. Trois patients avec maladie extensive péritonéale ont poursuivi une chimiothérapie systémique néoadjuvante. Dans le groupe CHIP, l'index péritonéal (IP) médian était de 11 (2-22), les patients eurent une moyenne de 1.3 (0-5) organe réséqué et 0.6 (0-2) anastomose. La durée opératoire médiane fut de 305 (135-630) minutes et les pertes sanguines médianes furent de 500 (100-2000) centimètres cube. La durée d'hospitalisation médiane pour les CHIP furent de 14 (7-104) jours. Un patient décéda 16 jours après la chirurgie et la CHIP. Il présenta un sepsis et une insuffisance multi-systémique. Le taux de complications majeures (grade III-V/V) fut de 39%, incluant les abcès intra-abdominaux (22%), les hémorragies (18%) et les fuites anastomotiques (9%). Un patient du groupe CHIP développa une neuropathie de grade 2 qui dura une semaine. Le même patient développa une thrombocytopénie de grade 3 une semaine post-opératoire.

Les rapports anatomo-pathologiques démontrèrent une adénomucinoase péritonéale diffuse (DPAM) chez 7 patients (18%) (CHIP n=5, second-look négatif (sur pathologie initiale) n=2, non résécable n=0), un type intermédiaire (PMCA-I) chez 24 patients (63%) (CHIP n=17, second-look négatif (sur pathologie initiale) n=2, non résécable n=5), et carcinose péritonéale mucineuse (PMCA) chez 7 patients (18%) (CHIP n=1, second-look négatif (sur pathologie initiale) n=1, non résécable n=5).

Une chimiothérapie systémique adjuvante fut administré au patient avec maladie PMCA du groupe CHIP. Il fut également offert à tous les patients dans le groupe palliatif mais seulement 6 des 10 patients reçurent de la chimiothérapie.

Taux de survie

La durée moyenne de suivi fut de 22,6 mois (médiane : 18,5; étendue 6-57,5) pour la série complète, en excluant les deux patients qui sont décédés avant six mois de suivi (un patient suite aux complications chirurgicales et l'autre suite à une récidence).

La survie globale (SG) estimée à 3 ans pour la série complète fut de 71,6% (**figure 2**).

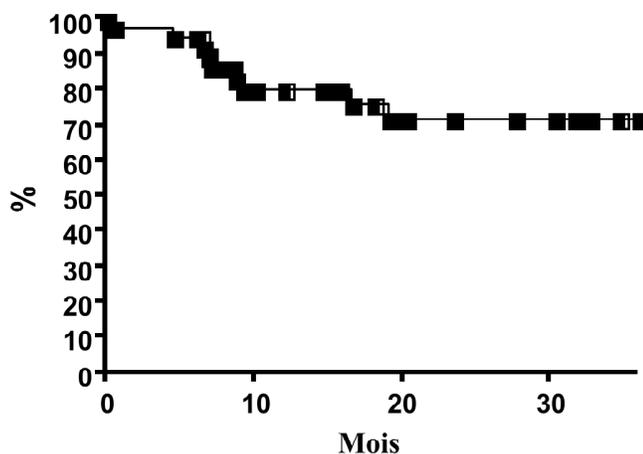


Figure 2 : Survie globale à 36 mois pour la série complète

La survie globale SG estimée à 3 ans fut de 100% pour le groupe avec second-look négatif, 86% pour les patients CHIP, et 29% pour les patients avec maladie non résecable (**figure 3**).

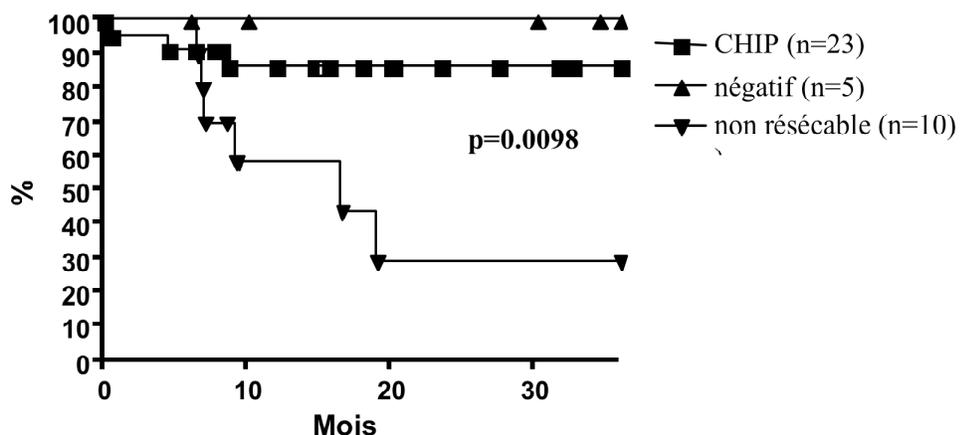


Figure 3 : Survie globale à 36 mois selon le groupe: patient qui subirent la CHIP, découverts avec maladie non résecable et ceux qui eurent un second-look négatif.

Dans le groupe CHIP, au moment de l'analyse de données, 9 patients avaient une récurrence péritonéale isolée, aucun n'avait de récurrence viscérale seulement, et 2 patients avaient les deux. La survie sans maladie (SSM) estimée à 3 ans dans le groupe CHIP fut de 49% (**figure 4**).

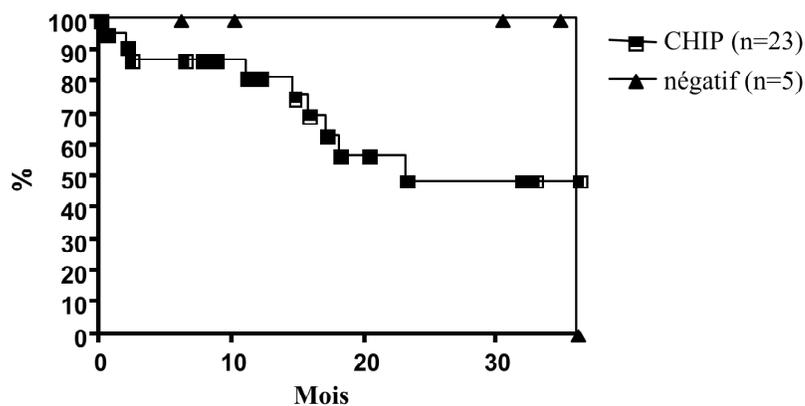


Figure 4 : Survie sans maladie à 36 mois pour les patients ayant subi une CHIP et ceux ayant eu une chirurgie de second-look négative

La **figure 5** démontre que le grade histologique fut un facteur pronostique important de la survie sans maladie.

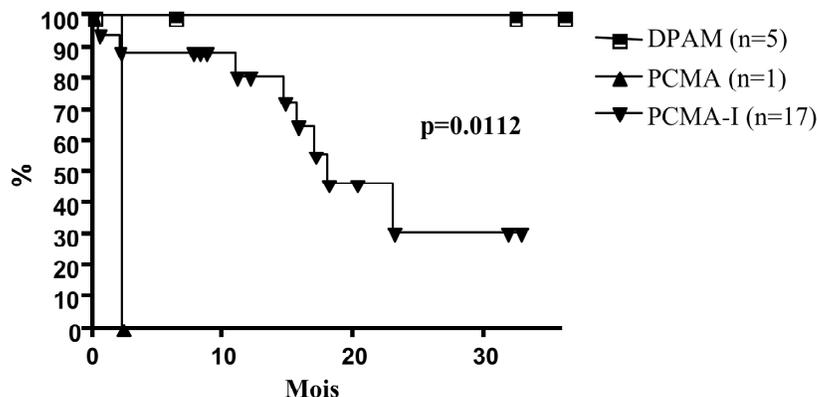


Figure 5 : Survie sans maladie à 36 mois selon le grade histologique, soit l'adénomucinoase péritonéale diffuse (DPAM), la carcinose péritonéale mucineuse (PMCA) et la carcinose péritonéale mucineuse intermédiaire (PMCA-I)

Aucun des patients DPAM eut une récurrence et les patients avec une tumeur PMCA-I démontrèrent une SSM à 3 ans estimée à 30.8%. Le modèle de régression de Cox permis d'identifier le grade histologique comme le seul facteur pronostique significatif de la SSM à 3 ans ($p=0,0214$). Les autres paramètres tels l'âge, le sexe, l'index péritonéal, un score CCR de 0 versus 1, le temps opératoire, les pertes sanguines, une chimiothérapie systémique (néo-adjuvante ou adjuvante) et le développement d'une complication majeure post-opératoire n'eurent pas d'influence significative sur la survie.

Finalement, les cinq patients qui subirent une laparotomie de second-look et où l'on ne trouva aucune évidence de maladie furent également suivis. Deux patients avec maladie DPAM furent sans récurrence après 34,6 et 30,3 mois, respectivement. Deux patients se présentèrent avec PMCA-I et étaient sans récurrence après 10,1 et 6 mois, respectivement. Le cinquième patient avait une maladie de type PMCA et fut sans récurrence pour 36 mois puis on diagnostiqua chez lui une récurrence péritonéale. Au moment de l'analyse des données, il était toujours vivant après 46,5 mois et était cédulé pour une cytoréduction +/- CHIP.

DISCUSSION

La carcinose péritonéale (CP) d'origine appendiculaire est une maladie complexe dont le pronostic à long terme est pauvre. De multiples publications sur le traitement optimal de cette condition sont parues au cours de la dernière décennie. Tout traitement idéal devrait être efficace en apportant un impact significatif sur la survie. Il devrait également être tolérable pour les patients avec des taux de morbidité et mortalité acceptables.

Historiquement, le traitement traditionnel consistait en une répétition de laparotomies de *debulking*. Cette approche visait le soulagement des symptômes, l'optimisation de la fonction gastro-intestinale et le maintien de la qualité de vie, plutôt que la guérison. L'étude classique de Gough *et al.* utilisant cette approche démontra un taux de survie globale (SG) à cinq ans de 53%, mais une SG à dix ans de seulement 32%.³² Dans une étude récente de Miner *et al.*, la survie à long terme fut limitée aux patients avec pathologie favorable (SG à dix ans de 69% pour bas grade vs 12% pour haut grade).³³ Les récurrences furent fréquentes dans cette étude. En effet, seulement 12% des patients étaient vivants et sans maladie à la fin de la période de suivi. De plus, cette approche est, par définition, répétitive. Une cytoréduction complète fut obtenue après la première ou la deuxième opération chez 35% des 97 patients de l'étude de Miner *et al.*, et chez 7% des patients après la troisième opération ou les subséquentes. Trente-et-un pourcent des patients ont subi trois laparotomies ou plus (10% en ont eu quatre ou plus) et la série entière possédait un taux de mortalité dans les 30 premiers jours post-opératoires de 4% et l'occurrence d'une complication majeure dans 16% des opérations.³³ Il y avait donc un risque cumulatif de complications avec chaque procédure chirurgicale effectuée.

L'approche plus agressive de cytoréduction complète suivie de chimiohyperthermie intrapéritonéale, introduite par Spratt *et al.*⁴², vise la guérison de cette maladie lentement progressive et envahissante. Les taux de survie rapportés dans la majorité des études utilisant cette approche sont supérieurs à l'approche traditionnelle

(spécialement la SG à dix ans) (**Tableau 1**). Le taux de récurrence semble également être inférieur.

Chercheur- Chef	CIP	n	Suivi médian (mois)	Survie globale (%)				Survie sans maladie (%)		
				1-an	3-ans	5-ans	10-ans	1-an	3-ans	5-ans
Sugarbaker ⁵⁶	CHIP (MMC) ou CIPPI (MMC) +/- CIPPI (5-FU)	501	48	---	---	71.9	54.5	---	---	---
Sugarbaker ⁵⁷	CHIP (MMC) +/- CIPPI (5-FU)	402	66	98	94	90	85	88	76	70
Moran ⁷⁰	CHIP (MMC) + CIPPI (5-FU)	123	22	---	---	---	---	88	75	75
Levine ⁶⁷	CHIP (MMC)	110	34.8	80	59	53	---	---	---	---
Smeenk ⁶¹	CHIP (MMC)	103	51.5	90	70.9	59.5	> 50	---	43.6	37.4
Morris ⁶⁴	CHIP (MMC) + CIPPI (5-FU)	50	22	89	69	69	---	---	---	---
Elias ⁶⁶	CHIP (OX ou MMC+CIS)	36	48*	81	71	66	---	79	65	55
Deraco ⁶³	CHIP (MMC+CIS)	90	37	97	84	79.8	---	85	63	42.6
Glehen ⁶⁸	CHIP (MMC+CIS)	23	23	100	64	32	---	---	---	---
Étude actuelle	CHIP (OX)	23	20.1	86	86	---	---	81	49	---

CHIP Chimiohyperthermie intrapéritonéale; CIPPI Chimiothérapie intrapéritonéale post-opératoire immédiate;
MMC mitomycine-C; OX oxaliplatine; CIS cisplatine
* moyenne

Tableau 1 : Efficacité de la chimiothérapie intrapéritonéale périopératoire (CIP) pour la carcinose péritonéale d'origine appendiculaire

Bien que ces résultats soient encourageants puisqu'ils laissent présager une possibilité de guérison, ils sont cependant contrebalancés par le fait que les complications associées à la chirurgie plus agressive et la chimiothérapie intrapéritonéale sont plus fréquentes, chez une proportion allant de 21%⁷⁰ à 54%⁶¹ des patients (**Tableau 2**).

Chercheur-Chef	CIP	n	IP médian	Morbidité (%)	Toxicité hématologique (%)	Durée opération (heures)	Mortalité (%)	Séjour hospitalier médian (jours)
Sugarbaker ⁵⁹	CHIP (MMC) + CIPPI (5-FU)	356	N/A	22	5.3	---	2	21
Smeenk ⁶²	CHIP (MMC)	103	66% > 6 /7 régions	54	10.7	9	11	21
Levine ⁶⁷	CHIP (MMC)	110	N/A	38	14.5	10.4*	4	9
Morris ⁶⁴	CHIP (MMC) + CIPPI (5-FU)	50	19	48	---	10*	4	26*
Moran ⁷⁰	CHIP (MMC) + CIPPI (5-FU)	123		21	---	10	5	20.5
Deraco ⁶³	CHIP (MMC+CIS)	90	20.6*	25	7.4	---	1.1	---
Elias ⁶⁶	CHIP (OX ou MMC+CIS)	36	21	44	13	10	13.5	24
Piso ⁶⁹	CHIP (MMC ou CIS)	28	79% > 15	36	7	6*	7	29*
Glehen ⁶⁸	CHIP (MMC+CIS)	23	N/A	26	0	---	0	15.5
Étude actuelle	CHIP (OX)	23	11	39	4.3	5	4.3	14

CHIP Chimiohyperthermie intrapéritonéale; CIPPI Chimiothérapie intrapéritonéale post-opératoire immédiate;

MMC mitomycine C; OX oxaliplatine; CIS cisplatine

* moyenne

Tableau 2 : Morbidité et mortalité de la chirurgie cytoréductive associées à la chimiothérapie intrapéritonéale périopératoire (CIP) pour CP d'origine appendiculaire

La toxicité de l'agent chimiothérapeutique associée à la chirurgie agressive de cytoréduction et, dans la majorité des cas, l'hyperthermie, induisent des dommages tissulaires locaux qui augmentent les possibilités d'hémorragies, d'abcès intra-abdominaux et de fuites anastomotiques. La toxicité hématologique de l'agent contribue également à ces phénomènes dont les risques sont augmentés dans la chimiothérapie intrapéritonéale (CIP).

La mitomycine-C (MMC) fut largement utilisée comme agent cytotoxique depuis la première étude de CIP dans le traitement de CP d'origine appendiculaire.⁷¹ Elias *et al.* ont introduit l'oxaliplatine au cours d'une étude de phase I qui démontra ses caractéristiques avantageuses : la capacité d'obtenir de hautes concentrations locales (intra-tumorale et intrapéritonéale) mais avec une faible absorption plasmatique et, donc, une toxicité systémique limitée.⁷³ À cause de la forte concentration locale pouvant être atteinte, on peut diminuer le temps de perfusion de 90 minutes à 30 minutes, ce qui est bénéfique pour le patient de même que pour le chirurgien, puisque les procédures de chimiohyperthermie intrapéritonéale (CHIP) sont des opérations majeures et longues (une médiane de cinq heures pour l'étude actuelle mais dont certains cas dépassent fréquemment dix, voire douze heures). Il est à noter qu'à notre centre, une infusion de 5-FU IV n'est pas administrée tel que dans l'étude de Elias *et al.* (afin d'optimiser l'effet cytotoxique de l'oxaliplatine) puisque nous croyons qu'à une dose telle que 460 mg/m², l'effet cytotoxique est plus qu'optimal. De plus, l'infusion intraveineuse de 5-FU induit une toxicité systémique et cela est justement ce que nous voulons éviter en effectuant une CHIP à l'oxaliplatine. En termes d'efficacité de l'oxaliplatine dans la CHIP, la même équipe de recherche démontra des résultats encourageants chez les cas de CP d'origine colorectale.⁷⁵ Pour leur étude sur la CHIP à l'oxaliplatine dans les néoplasies appendiculaires, les résultats sont difficilement interprétables compte tenu de l'hétérogénéité du traitement administré.⁶⁶

À notre connaissance, ceci est la première étude à utiliser la CHIP à l'oxaliplatine exclusivement comme agent thérapeutique pour les cas de CP d'origine appendiculaire. Malgré le fait que ces résultats soient préliminaires compte tenu d'un temps de suivi relativement court, ils sont néanmoins encourageants. En effet, nous avons pu atteindre des taux de survie s'approchant de ceux des études utilisant la mitomycine-C, en ce qui concerne à la fois la survie globale et la survie sans maladie (**Tableau 1**). Il est à noter cependant que l'index péritonéal médian relativement faible de 11 (étendue de 2-22) des patients ayant eu une chirurgie cytoréductrice complète suivie de la CHIP, a probablement pu surestimer les taux de survie en comparaison avec les autres études. La fréquence de complications majeures post-

opératoires est constante avec ce qui fut rapporté dans la littérature et demeure assez élevée, les complications majeures les plus fréquentes étant les abcès intra-abdominaux, les hémorragies intra-abdominales et les fuites anastomotiques (**Tableau 2**). De plus, ce traitement fut fatal pour un patient qui développa un sepsis et une insuffisance multi-systémique. Il subit une laparotomie de révision au jour 10 post-opératoire et rien ne fut découvert pour expliquer son état; il décéda au jour 16. Finalement, tel que prévu, la toxicité systémique reliée à la CHIP fut basse, avec seulement un patient présentant des désordres temporaires à la fois neurologiques et hématologiques. Ce patient présentait une maladie sévère et diffuse nécessitant de multiples péritonectomies et a vécu un lourd parcours post-opératoire avec de multiples complications. Pour des raisons qui nous sont inconnues, il semblerait qu'il y eut une absorption systémique supérieure dans son cas. Il n'y eut aucun cas de néphrotoxicité.

Dans le contexte de cette étude réalisée avec intention de traiter (*intent to treat*), nous avons inclus tous les patients ayant eu une laparotomie avec intention curative pour une CP d'origine appendiculaire. D'abord, nous nous sommes intéressés à suivre l'évolution des patients n'ayant pas reçu de CHIP, soit parce que la maladie fut déterminée comme non résécable (CP trop sévère rendant la résection complète impossible ou découverte per-opératoire d'une métastase viscérale dont hépatique), ou à cause de l'absence de maladie (patients avec procédure de second-look négatif).

Les patients avec maladie non résécable ont reçu une chirurgie avec ou sans chimiothérapie systémique, tel que fut le cas dans l'étude de Miner *et al.*³³ Tel que prévu, leur taux de survie globale fut bien inférieur à celui des autres groupes de patients, avec une SG à trois ans de 29%. Ce taux est également bien inférieur à celui reporté par Miner *et al.* avec une SG à trois ans estimée de 61% pour les patients avec maladie de haut grade. Cependant, dans notre étude, les patients avec maladie non résécable (5 PMCA-I et 5 PMCA) souffraient d'une maladie infiltrante ou envahissante (et quelques-uns avec métastase viscérale concomitante), ce qui peut expliquer les différences pronostiques entre les patients de ces deux études. Glehen *et al.* ont étudié l'évolution de 174 patients avec CP d'origine appendiculaire ayant subi

une cytoréduction incomplète dans la cohorte de Sugarbaker.⁶⁰ Ces patients reçurent différents types de CIP. Cependant, 37 patients ne reçurent pas de CIP à cause de l'impossibilité de séparer complètement les anses intestinales. Pour un suivi médian de 55,6 mois, leur taux de survie globale à trois ans fut évalué à 22%, ce qui est similaire à celui de nos patients jugés comme non résécables. Cette étude démontra également les bénéfices de répéter la cytoréduction suivie de CHIP en reportant un taux de survie globale à trois ans de 66,3% pour de tels patients. Il est à noter que, pour deux de nos jeunes patients avec un index péritonéal très élevé, la maladie avait été jugée non résécable en une opération puisque la chirurgie aurait duré trop longtemps et il y aurait alors eu des risques de morbidité et mortalité inacceptables. Puisque ces deux patients avaient une tumeur de bas grade (PMCA-I), nous avons décidé de les traiter en deux sessions. Suite à la chirurgie palliative initiale (épiploectomie et colectomie), un traitement de chimiothérapie systémique leur fut administré pour six mois avec une réponse partielle. Ils furent alors réopérés et ont subi une cytoréduction complète suivie de CHIP à l'oxaliplatine. Ils ne furent cependant pas inclus dans cette analyse puisqu'ils ont fait l'objet d'une approche thérapeutique différente de celle faisant l'objet de l'étude actuelle. À titre informatif, ils sont présentement tous les deux sans évidence de récurrence à sept et neuf mois post-opératoire.

Les patients du groupe "second-look négatif" eurent une appendicectomie avec résection complète de la tumeur péritonéale sans CHIP dans une autre institution. Les patients avec cystadénocarcinomes mucineux ont également subi une hémicolectomie droite complémentaire pour but de *staging* pathologique.⁵⁶ Tous ces patients n'avaient pas d'évidence de maladie péritonéale lors de la laparotomie exploratrice six à douze mois après la chirurgie initiale et furent suivis pour identifier l'apparition d'une récurrence. Des cinq patients de ce groupe, quatre sont toujours vivants sans évidence de récurrence et sont suivis à l'aide d'une scanographie biannuelle. Les index péritonéaux initiaux de ces patients DPAM et PMCA-I ne sont malheureusement pas disponibles puisque la laparotomie initiale a été effectuée dans un centre non familial avec ces pathologies. Ce fait soulève cependant la question à savoir si on ne devrait effectuer qu'une chirurgie de cytoréduction à ces patients avec maladie peu étendue et

de bas grade. Cela ferait un excellent sujet de recherche pour une étude randomisée contrôlée, surtout pour les patients DPAM. Cependant, les expériences antérieures démontrèrent des difficultés à effectuer ce *design* d'étude compte tenu de la rareté de cette maladie et l'acceptation des patients, de même que la durée de suivi nécessaire pour atteindre la signification statistique.

Un patient avec PMCA développa une récurrence péritonéale 36 mois après la procédure de second-look lors de laquelle aucune maladie ne fut décelée. Au moment de l'analyse des données, il était sur la liste d'attente pour recevoir une chirurgie cytoréductrice +/- CHIP à l'oxaliplatine (si une cytoréduction complète peut être atteinte). À titre indicatif, le patient a eu une cytoréduction + CHIP en octobre 2007 et est actuellement vivant sans récurrence. Une étude d'Élias *et al.* récemment publiée rapporte les bénéfices d'une procédure de second-look effectuée de façon systématique chez les patients à haut risque de récurrence.⁷⁹ Seize patients ayant présenté une CP d'origine colorectale qui a été réséquée dans un autre centre ont été explorés à l'Institut Gustave Roussy un an après la résection initiale. Sur ces 16 patients, ils ont constaté une récurrence chez dix patients et ont effectué une cytoréduction chirurgicale complète suivie de CHIP à l'oxaliplatine. Il est à noter que la majorité de ces récurrences n'avaient pas été détectées à la scanographie et que la laparotomie a permis de constater la récurrence à un stade peu avancé. Les six patients sans évidence de récurrence ont reçu un traitement prophylactique de CHIP à l'oxaliplatine. Il n'y eut pas de mortalité opératoire mais un taux de morbidité (complications majeures et mineures) de 38% pour le groupe cytoréduction + CHIP. Il n'y eut aucune complication post-opératoire dans le groupe ayant reçu la CHIP prophylactique. À un suivi médian de 27 mois, pour le groupe cytoréduction + CHIP, cinq patients étaient sans évidence de récurrence, trois ont présenté une récurrence péritonéale, et une métastase viscérale isolée a été identifiée chez deux patients. Pour ce qui est du groupe CHIP prophylactique, cinq patients ne démontrèrent pas d'évidence de récurrence et une métastase viscérale isolée a été identifiée chez un patient. Cette étude apporte l'idée d'une CHIP prophylactique pour les patients avec second-look négatif chez les patients à haut risque de récurrence de carcinose d'origine

colorectale, et cela sans complication chirurgicale et avec une évolution favorable, malgré une période de suivi relativement courte.

On ne connaît toujours pas l'efficacité d'une telle procédure dans le cas de CP d'origine appendiculaire. Dans une étude effectuée au Washington Cancer Institute, dix patients ayant déjà eu une cytoréduction complète + CIP ont eu une laparotomie de second-look négative et ont reçu une CIP « prophylaxique » (CHIP ou CIPPI avec MMC).⁵⁵ L'indication de réopération était soit une fermeture prévue d'une stomie, une scanographie anormale ou une élévation de marqueurs tumoraux alors que le patient demeurait asymptomatique. Leur survie SG à cinq ans fut évaluée à 100%. L'efficacité de cette approche préventive n'a cependant jamais été comparée à une approche plus conservative telle que celle utilisée dans cette présente étude. Un plus long suivi des patients de notre étude pourra fournir une partie de la réponse. Un essai randomisé contrôlé serait évidemment la méthodologie de choix, mais ce type d'étude s'est avéré difficile à exécuter tel que précédemment discuté. En prenant en considération le nombre grandissant de centres pratiquant cette procédure, une approche multicentrique serait une bonne option afin de clarifier l'indication d'une CHIP prophylaxique dans les cas de second-look négatif sans antécédent de CIP.

Finalement, bien que plusieurs études aient démontré une influence des marqueurs tumoraux (CA 19-9 et CEA) sur la survie sans maladie, on ne démontra pas d'influence sur la survie globale.^{63, 80, 81} Cependant, puisque la majorité des patients furent transférés à notre centre une fois le primaire traité ou après un traitement de chimiothérapie néo-adjuvante, les valeurs de marqueurs tumoraux au diagnostic ne furent pas disponibles pour la majorité des patients et n'ont donc pas été inclus comme variable dans cette étude.

En conclusion, bien que ces résultats soient préliminaires, la chirurgie cytoréductive suivie d'une CHIP à l'oxaliplatine dans le traitement de CP d'origine appendiculaire est comparable aux autres agents cytotoxiques en termes de survie chez les patients sélectionnés. Nous avons confirmé encore une fois que le type histologique est un facteur pronostique de survie. La toxicité de cette approche thérapeutique demeure un défi.

RÉFÉRENCES

1. 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(12):3307-12.
2. Connor SJ, Hanna GB, Frizelle FA. Appendiceal tumors: retrospective clinicopathologic analysis of appendiceal tumors from 7,970 appendectomies. *Dis Colon Rectum* 1998; 41(1):75-80.
3. Khan MN, Moran BJ. Four percent of patients undergoing colorectal cancer surgery may have synchronous appendiceal neoplasia. *Dis Colon Rectum* 2007; 50(11):1856-9.
4. Moertel CG, Dockerty MB, Judd ES. Carcinoid tumors of the vermiform appendix. *Cancer* 1968; 21(2):270-8.
5. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9(1):61-72.
6. Rorstad O. Prognostic indicators for carcinoid neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *J Surg Oncol* 2005; 89(3):151-60.
7. Syracuse DC, Perzin KH, Price JB, et al. Carcinoid tumors of the appendix. Mesoappendiceal extension and nodal metastases. *Ann Surg* 1979; 190(1):58-63.
8. Moertel CG, Weiland LH, Nagorney DM, Dockerty MB. Carcinoid tumor of the appendix: treatment and prognosis. *N Engl J Med* 1987; 317(27):1699-701.
9. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97(4):934-59.
10. Soweid AM, Clarkston WK, Andrus CH, Janney CG. Diagnosis and management of appendiceal mucoceles. *Dig Dis* 1998; 16(3):183-6.
11. Stocchi L, Wolff BG, Larson DR, Harrington JR. Surgical treatment of appendiceal mucocele. *Arch Surg* 2003; 138(6):585-9; discussion 589-90.
12. Minni F, Petrella M, Morganti A, et al. Giant mucocele of the appendix: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2001; 44(7):1034-6.
13. Ito H, Osteen RT, Bleday R, et al. Appendiceal adenocarcinoma: long-term outcomes after surgical therapy. *Dis Colon Rectum* 2004; 47(4):474-80.
14. Cerame MA. A 25-year review of adenocarcinoma of the appendix. A frequently perforating carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1988; 31(2):145-50.
15. Cortina R, McCormick J, Kolm P, Perry RR. Management and prognosis of adenocarcinoma of the appendix. *Dis Colon Rectum* 1995; 38(8):848-52.
16. Hata K, Tanaka N, Nomura Y, et al. Early appendiceal adenocarcinoma. A review of the literature with special reference to optimal surgical procedures. *J Gastroenterol* 2002; 37(3):210-4.
17. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264(11):1444-50.
18. Paryani S, Hoppe RT, Burke JS, et al. Extralymphatic involvement in diffuse non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1983; 1(11):682-8.

19. Muller G, Dargent JL, Duwel V, et al. Leukaemia and lymphoma of the appendix presenting as acute appendicitis or acute abdomen. Four case reports with a review of the literature. *J Cancer Res Clin Oncol* 1997; 123(10):560-4.
20. Pasquale MD, Shabahang M, Bitterman P, et al. Primary lymphoma of the appendix. Case report and review of the literature. *Surg Oncol* 1994; 3(4):243-8.
21. Werth R. Klinische und anatomische untersuchungen zur lehre von den bauchgeschwuelsten und der laparotomie. *Arch Gynaecol Obstet* 1882; 24:100-18.
22. Frankel E. Uber das sogenannte pseudomyxoma peritonei. *Med Wochenschr* 1901:965-70.
23. Mukherjee A, Parvaiz A, Cecil TD, Moran BJ. Pseudomyxoma peritonei usually originates from the appendix: a review of the evidence. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25(4):411-4.
24. Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Pseudomyxoma peritonei. *Cancer Treat Rev* 2007; 33(2):138-45.
25. Sugarbaker PH. Pseudomyxoma peritonei. A cancer whose biology is characterized by a redistribution phenomenon. *Ann Surg* 1994; 219(2):109-11.
26. Esquivel J, Sugarbaker PH. Clinical presentation of the Pseudomyxoma peritonei syndrome. *Br J Surg* 2000; 87(10):1414-8.
27. Ronnett BM, Yan H, Kurman RJ, et al. Patients with pseudomyxoma peritonei associated with disseminated peritoneal adenomucinosis have a significantly more favorable prognosis than patients with peritoneal mucinous carcinomatosis. *Cancer* 2001; 92(1):85-91.
28. Ronnett BM, Zahn CM, Kurman RJ, et al. 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". *Am J Surg Pathol* 1995; 19(12):1390-408.
29. Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin Surg Oncol* 1998; 14(3):254-61.
30. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995; 221(1):29-42.
31. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res* 1996; 82:359-74.
32. Gough DB, Donohue JH, Schutt AJ, et al. Pseudomyxoma peritonei. Long-term patient survival with an aggressive regional approach. *Ann Surg* 1994; 219(2):112-9.
33. Miner TJ, Shia J, Jaques DP, et al. Long-term survival following treatment of pseudomyxoma peritonei: an analysis of surgical therapy. *Ann Surg* 2005; 241(2):300-8.
34. Elias D, Sideris, L, Baton, O, Lasser, P, Pocard, M. Traitement chirurgical à visée curatrice des carcinoses péritonéales. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 2004; 40-085.

35. Los G, Verdegaal EM, Mutsaers PH, McVie JG. Penetration of carboplatin and cisplatin into rat peritoneal tumor nodules after intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991; 28(3):159-65.
36. Sugarbaker PH, Mora JT, Carmignani P, et al. Update on chemotherapeutic agents utilized for perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Oncologist* 2005; 10(2):112-22.
37. Sugarbaker PH. Laboratory and clinical basis for hyperthermia as a component of intracavitary chemotherapy. *Int J Hyperthermia* 2007; 23(5):431-42.
38. Urano M, Kuroda M, Nishimura Y. For the clinical application of thermochemotherapy given at mild temperatures. *Int J Hyperthermia* 1999; 15(2):79-107.
39. 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. *J Cancer Res Clin Oncol* 1997; 123(1):6-12.
40. 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 Res* 1992; 52(5):1252-8.
41. Jacquet P, Averbach A, Stephens AD, et al. Heated intraoperative intraperitoneal mitomycin C and early postoperative intraperitoneal 5-fluorouracil: pharmacokinetic studies. *Oncology* 1998; 55(2):130-8.
42. Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, et al. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res* 1980; 40(2):256-60.
43. 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. *Ann Surg Oncol* 1999; 6(8):790-6.
44. 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* 1999; 124(4):380-9.
45. Benoit L, Cheynel N, Ortega-Deballon P, et al. Closed hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with open abdomen: a novel technique to reduce exposure of the surgical team to chemotherapy drugs. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(2):542-6.
46. Elias DM, Sideris L. Pharmacokinetics of heated intraoperative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12(3):755-69, xiv.
47. 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. *J Clin Oncol* 2003; 21(20):3737-43.
48. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, et al. 8-Year Follow-up of Randomized Trial: Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Versus Systemic Chemotherapy in Patients with Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2008.

49. Elias D, Benizri E, Di Pietrantonio D, et al. Comparison of two kinds of intraperitoneal chemotherapy following complete cytoreductive surgery of colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(2):509-14.
50. Haller DG. Chemotherapy in gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol* 1988; 15(3 Suppl 4):50-64.
51. De Bree E WA, Zoetmulder FA. Intraperitoneal Chemotherapy for Colorectal Cancer. *J Surg Oncol* 2002; 79:46-61.
52. Jacquet P, Sugarbaker PH. Peritoneal-plasma barrier. *Cancer Treat Res* 1996; 82:53-63.
53. Storm FK. Clinical hyperthermia and chemotherapy. *Radiol Clin North Am* 1989; 27(3):621-7.
54. Panteix G, Guillaumont M, Cherpin L, et al. Study of the pharmacokinetics of mitomycin C in humans during intraperitoneal chemohyperthermia with special mention of the concentration in local tissues. *Oncology* 1993; 50(5):366-70.
55. Esquivel J, Sugarbaker PH. Second-look surgery in patients with peritoneal dissemination from appendiceal malignancy: analysis of prognostic factors in 98 patients. *Ann Surg* 2001; 234(2):198-205.
56. Gonzalez-Moreno S, Sugarbaker PH. Right hemicolectomy does not confer a survival advantage in patients with mucinous carcinoma of the appendix and peritoneal seeding. *Br J Surg* 2004; 91(3):304-11.
57. 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. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(8):2289-99.
58. 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. *Ann Surg* 2004; 240(2):205-13.
59. 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. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(5):635-44.
60. Glehen O, Mohamed F, Sugarbaker PH. Incomplete cytoreduction in 174 patients with peritoneal carcinomatosis from appendiceal malignancy. *Ann Surg* 2004; 240(2):278-85.
61. Smeenk RM, Verwaal VJ, Antonini N, Zoetmulder FA. Survival analysis of pseudomyxoma peritonei patients treated by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg* 2007; 245(1):104-9.
62. Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Toxicity and mortality of cytoreduction and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei--a report of 103 procedures. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32(2):186-90.
63. Baratti D, Kusamura S, Nonaka D, et al. Pseudomyxoma peritonei: clinical pathological and biological prognostic factors in patients treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol* 2008; 15(2):526-34.

64. Yan TD, Links M, Xu ZY, et al. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei from appendiceal mucinous neoplasms. *Br J Surg* 2006; 93(10):1270-6.
65. Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(2):484-92.
66. Elias D, Laurent S, Antoun S, et al. [Pseudomyxoma peritonei treated with complete resection and immediate intraperitoneal chemotherapy]. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27(4):407-12.
67. Stewart JHt, Shen P, Russell GB, et al. Appendiceal neoplasms with peritoneal dissemination: outcomes after cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(5):624-34.
68. Loungnarath R, Causeret S, Bossard N, et al. Cytoreductive surgery with intraperitoneal chemohyperthermia for the treatment of pseudomyxoma peritonei: a prospective study. *Dis Colon Rectum* 2005; 48(7):1372-9.
69. Guner Z, Schmidt U, Dahlke MH, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Int J Colorectal Dis* 2005; 20(2):155-60.
70. Murphy EM, Sexton R, Moran BJ. Early results of surgery in 123 patients with pseudomyxoma peritonei from a perforated appendiceal neoplasm. *Dis Colon Rectum* 2007; 50(1):37-42.
71. Sugarbaker PH, Chang D. Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy. *Ann Surg Oncol* 1999; 6(8):727-31.
72. Pasetto LM, D'Andrea MR, Rossi E, Monfardini S. Oxaliplatin-related neurotoxicity: how and why? *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 59(2):159-68.
73. Elias D, Bonnay M, Puizillou JM, et al. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics and tissue distribution. *Ann Oncol* 2002; 13(2):267-72.
74. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18(1):136-47.
75. Elias D, Raynard B, Farkhondeh F, et al. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30(10):1200-4.
76. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol* 2009; 27(5):681-5.
77. Verwaal VJ, van Ruth S, Witkamp A, et al. Long-term survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol* 2005; 12(1):65-71.
78. Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(24):4011-9.

79. Elias D, Goere D, Di Pietrantonio D, et al. Results of systematic second-look surgery in patients at high risk of developing colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg* 2008; 247(3):445-50.
80. Carmignani CP, Hampton R, Sugarbaker CE, et al. Utility of CEA and CA 19-9 tumor markers in diagnosis and prognostic assessment of mucinous epithelial cancers of the appendix. *J Surg Oncol* 2004; 87(4):162-6.
81. van Ruth S, Hart AA, Bonfrer JM, et al. Prognostic value of baseline and serial carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19.9 measurements in patients with pseudomyxoma peritonei treated with cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2002; 9(10):961-7.

