



Thèse

2020

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

---

## Intérêt de la chimiothérapie intrapéritonéale hyperthermique (CHIP) dans le carcinome gastrique métastatique

---

Amram, Marie-Laure

### How to cite

AMRAM, Marie-Laure. Intérêt de la chimiothérapie intrapéritonéale hyperthermique (CHIP) dans le carcinome gastrique métastatique. Doctoral Thesis, 2020. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:134618

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:134618>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:134618](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:134618)

---

Thèse préparée sous la direction du Professeur Pierre-Yves Dietrich  
Co-directeur : Professeur Arnaud Roth

---

Intérêt de la chimiothérapie intrapéritonéale  
hyperthermique (CHIP) dans le carcinome gastrique  
métastatique

Thèse  
présentée à la Faculté de Médecine  
de l'Université de Genève  
pour obtenir le grade de Docteur en médecine  
par  
**Marie-Laure Amram-Benamran**  
de Genève

Thèse n° \_\_\_\_\_



Formulaire à joindre aux exemplaires  
de la thèse à remettre pour le dépôt légal

THESE

## Intérêt de la chimiothérapie intrapéritonéale hyperthermique (CHIP) dans le carcinome gastrique métastatique

Nom et Prénom : Amram Marie-Laure  
Adresse: 9a avenue Paul-Chaix, 1231 Conches  
Faculté : Université de Genève Département des spécialités de médecine  
Service d'oncologie médicale  
Directeurs de thèse : Professeur Pierre-Yves Dietrich et  
Professeur Arnaud Roth

Références bibliographiques : « Intérêt de la chimiothérapie intrapéritonéale hyperthermique (CHIP) dans le carcinome gastrique métastatique ». Thèse de Doctorat. Université de Genève. 62 pages.

### Résumé :

La majorité des cancers de l'estomac sont diagnostiqués à un stade localement avancé ou métastatique. Malgré les progrès considérables des traitements, le carcinome gastrique au stade avancé a toujours un mauvais pronostic avec notamment, en cas de carcinose péritonéale (CP), une survie médiane de 3-4 mois. Chez ces patients, le traitement classiquement reconnu est la chimiothérapie systémique palliative qui permet d'augmenter la survie de 3-9 mois par rapport aux soins de confort. Le but de cette étude rétrospective a été de recenser tous les cas de cancers gastriques avec CP isolée traités entre 2008 et 2012 aux Hôpitaux Universitaires de Genève et pour lesquels nous avons choisi d'effectuer une polychimiothérapie première suivie par une chirurgie de cytoréduction maximale (incluant la gastrectomie) avec chimiothérapie intrapéritonéale hyperthermique (CHIP). Les résultats de cette procédure combinée paraissent meilleurs, en termes de survie, que le traitement de référence : après un suivi médian de 17,5 mois, la survie médiane était de 21 mois, la survie médiane sans rechute de 23 mois et la survie médiane spécifique au cancer de 34 mois. Cette option thérapeutique, encore investigationnelle dans le cancer du gastre, est néanmoins sûre, réalisable dans un centre de taille moyenne et permet d'obtenir une amélioration de survie. Elle pourrait dans le futur être validée comme un standard de traitement pour certains patients bien sélectionnés.

Signature du doctorant :

Visa du directeur de thèse :

## Résumé

La majorité des cancers de l'estomac sont diagnostiqués à un stade localement avancé ou métastatique. Malgré les progrès considérables de traitement, le carcinome gastrique au stade avancé a toujours un mauvais pronostic avec notamment, en cas de carcinose péritonéale (CP), une survie médiane de 3-4 mois. Chez ces patients, le traitement classiquement reconnu est la chimiothérapie systémique palliative qui permet d'augmenter la survie de 3-9 mois par rapport aux soins de confort. Le but de cette étude rétrospective a été de recenser tous les cas de cancers gastriques avec CP isolée (selon le score « peritoneal carcinomatosis index » ou PCI) traités entre 2008 et 2012 dans les Hôpitaux Universitaires de Genève et pour lesquels nous avons choisi d'effectuer une polychimiothérapie première puis une chirurgie de cytoréduction (incluant la gastrectomie) avec chimiothérapie intrapéritonéale hyperthermique (CHIP). Les résultats de ce travail rétrospectif montrent que cette procédure combinée permet d'obtenir de meilleurs résultats de survie. Après un suivi médian de 17,5 mois, la survie médiane était de 21 mois, la survie médiane sans rechute de 23 mois et la survie médiane spécifique au cancer de 34 mois. Cette option thérapeutique, encore investigationnelle dans le cancer de l'estomac, est néanmoins sûre, réalisable dans un centre de taille moyenne et permet d'obtenir une amélioration de survie, Elle pourrait dans le futur être validée comme un standard de traitement pour certains patients bien sélectionnés.

# Table des matières

Résumé.....	3
I. Remerciements .....	6
II. Introduction .....	7
III. Traitement de la maladie péritonéale	
1. Quel rationnel pour la chimiothérapie intrapéritonéale hyperthermique ? (CHIP) .....	16
2. CHIP pour le traitement de la carcinose péritonéale (CP).....	17
3. CHIP palliative.....	23
IV. Description de l'étude :	
suivi rétrospectif à long terme des patients ayant bénéficié de chimiothérapie néoadjuvante et de chirurgie d'exérèse large avec chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) pour cancer avancé de l'estomac	
1. Objectifs .....	25
2. Patients et méthode .....	27

3. Résultats	
a. Caractéristique des patients .....	32
b. Traitement : toxicité du traitement .....	33
c. Traitement : complications chirurgicales .....	34
d. Résultats oncologiques.....	35
4. Discussion.....	39
V. Conclusion .....	43
VI. Références .....	46
VII. Annexes.....	55

1. CHIP in gastric cancer and peritoneal carcinomatosis

2. Abstract Publication Title

3. Poster ESMO 2014

4. Protocole du projet de recherche

5. Appendice

# I. REMERCIEMENTS

Mes remerciements vont tout d'abord au Dr Olivier Huber, chirurgien viscéral, merveilleux opérateur principal de tous les patients qui ont fait l'objet de cette étude et instigateur de cette thèse ;

Professeur Arnaud Roth, mon Chef pendant plusieurs années en oncologie digestive qui m'a donné le goût de cette recherche, m'a appris la synthèse et l'analyse critique des données de la littérature, avec intelligence et humour ;

Professeur Pierre-Yves Dietrich, mon mentor, mon modèle et mon guide depuis bientôt 15 ans... Je lui dois la rigueur professionnelle, le goût d'apprendre toujours davantage et bien plus encore, le sens de l'humain ;

Mon ami et collègue le Professeur Frederic Ris pour son soutien de chaque instant depuis 7 ans et son aide experte dans ce travail de thèse ;

Dr Bernard Exquis, qui m'a donné la chance d'orienter mes choix de vie pour garder l'équilibre entre vie professionnelle et vie privée ;

Et depuis 40 ans, celle qui m'a portée et me porte encore... jour après jour et me montre le chemin, merci Maman ;

Je ne puis terminer sans remercier tous les patients et leurs proches : ces êtres sont d'une force de vivre remarquable. Leur contact au quotidien ainsi que leur courage sont une leçon de vie inestimable.

## II. INTRODUCTION

Le cancer gastrique (CG) est le 5ème cancer le plus commun dans le monde et la troisième cause de mortalité dans les deux sexes. <sup>1</sup>Les métastases péritonéales sont retrouvées au diagnostic chez 14 à 43% des patients avec CG <sup>2-3</sup>. Le péritoine en effet peut être le seul site de métastases synchrones chez presque 10% des patients avec CG <sup>3</sup>; de plus, il est le premier voire le seul site de rechute tumorale après chirurgie curative chez 12 à 40% des patients <sup>4-7</sup>.

Bien que la chimiothérapie adjuvante et/ou néoadjuvante <sup>8-11</sup> puisse augmenter la survie après chirurgie curative en cas de CG, ce traitement ne réduit pas de façon significative le taux de rechute péritonéale <sup>12-14</sup>. En effet, en cas de carcinose péritonéale, la survie médiane des patients est seulement de 3 à 7 mois, <sup>3, 15, 16</sup> ce qui est pire que la survie des patients avec d'autres sites métastatiques <sup>17, 18</sup>.

Lorsque les patients avec CG métastatique sont traités avec une première ligne de chimiothérapie standard, leur survie est seulement de 8 à 14 mois <sup>19, 20</sup> ; même l'utilisation de thérapies ciblées ne permet pas une survie à long terme prolongée <sup>20, 21</sup>.

Lorsque l'on traite par chimiothérapie systémique exclusive des patients avec CG et carcinose péritonéale, leur survie médiane est de 7 à 11 mois <sup>22, 23</sup>. Cette survie modeste s'explique par le fait que les métastases péritonéales en cas de CG peuvent parfois mal répondre à la chimiothérapie systémique <sup>16, 18, 24</sup> en raison de la présence d'une « -barrière plasma-péritoine » <sup>25</sup>, mais ceci n'est pas toujours le cas. Dans ces situations de réponse suboptimale, il a en effet été postulé qu'un traitement locorégional pourrait avoir plus d'impact que la chimiothérapie systémique sur la survie à long terme. C'est donc précisément en raison de l'incapacité de la chimiothérapie systémique à assurer une survie à long terme prolongée et en raison du fait que la rechute péritonéale reste souvent confinée au niveau abdominal <sup>26</sup>, que les traitements loco-régionaux ont été explorés.

Parmi les traitements loco-régionaux utilisés dans les maladies péritonéales, la chirurgie cytoréductrice (CC) associée à la chimiothérapie intrapéritonéale hyperthermique (CHIP) est communément utilisée dans le pseudomyxome péritonéal, le mésothéliome et chez certains patients sélectionnés avec carcinose péritonéale d'origine colorectale <sup>27, 28</sup>.

Il semblait donc logique d'utiliser la CC et la CHIP dans le CG puisque presque la moitié des rechutes après chirurgie curative est confinée à la cavité péritonéale. On définit la carcinose péritonéale (CP) par la présence de métastases au niveau du péritoine qui peuvent être infiltratifs ou juste déposés sur le péritoine (Photo 1).

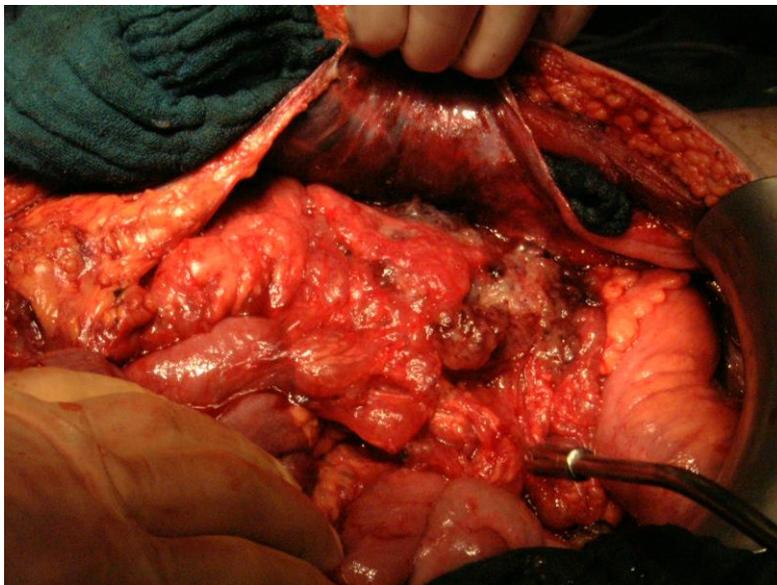


Photo1

La CP est très souvent la cause de différents symptômes pouvant avoir un impact majeur sur la qualité de vie des patients, notamment des douleurs abdominales, des troubles du transit, et plus grave encore un syndrome occlusif ou sub-occlusif et éventuellement de l'ascite.

On retrouve principalement de la CP en cas de pseudomyxome péritonéal, cancer colorectal, cancer gastrique et cancer de l'ovaire. Le tableau ci-dessous résume la prévalence de la carcinose péritonéale selon le site de la tumeur primaire (prévalence la plus importante dans le cancer gastrique, que ce soit au diagnostic ou en cas de rechute).

Découverte d'une carcinose péritonéale :

	au diagnostic	lors d'une récurrence
colon - rectum	10%	25%
estomac	25%	80%
ovaire	20%	80%

C'est le score PCI (« peritoneal carcinomatosis index ») qui définit l'importance de la CP. Ce score permet en effet d'évaluer l'importance de la maladie péritonéale qui se chiffre entre 0 et 39 (39 étant la carcinose la plus grave). Par ailleurs, ce score revêt une importance particulière puisque dans certaines pathologies, sa valeur pourra prédire de la survie et de l'utilité ou non de réaliser une CHIP. Dans le cas du cancer colorectal par exemple, un score PCI au-delà de 18 est une contre-indication pour une chirurgie, la survie étant similaire avec ou sans intervention chirurgicale mais l'intervention générera des complications importantes. Par ailleurs, il existe des contre-indications formelles à une résection large suivie d'une CHIP notamment lors de carcinose rétractile dans le mésentère grêle, plus de trois métastases hépatiques ou une invasion du pédicule hépatique empêchant une résection CC-0 (sans résidus tumoraux macroscopiques ou microscopiques). Dans ces cas, la chirurgie est jugée futile.

L'ascite carcinomateuse quant à elle qui se définit par la présence de cellules tumorales dans le liquide intra-abdominal n'a pas d'importance dans la sévérité de la maladie ; elle aura un impact uniquement sur la qualité de vie. Il est vrai toutefois que la présence d'une ascite témoigne souvent d'une maladie péritonéale avancée mais ne rentre pas en compte dans le score PCI et donc dans l'évaluation de l'éligibilité d'un patient pour une CHIP. L'efficacité de la CHIP n'est donc pas altérée par une ascite carcinomateuse.

La technique de chirurgie de cytoréduction (Photo 2 et Photo 3) vise à enlever tous les sites de maladie visibles mais comprend au minimum une résection complète de l'épiploon, du ligament rond, de la vésicule biliaire ainsi qu'une annexectomie bilatérale,

tous ces organes étant des sites de prédilection du développement de la carcinose péritonéale. A noter que l'organe de la tumeur primaire est réséqué de façon systématique. Ces différents gestes seront associés à une péritonectomie totale (ablation du péritoine).

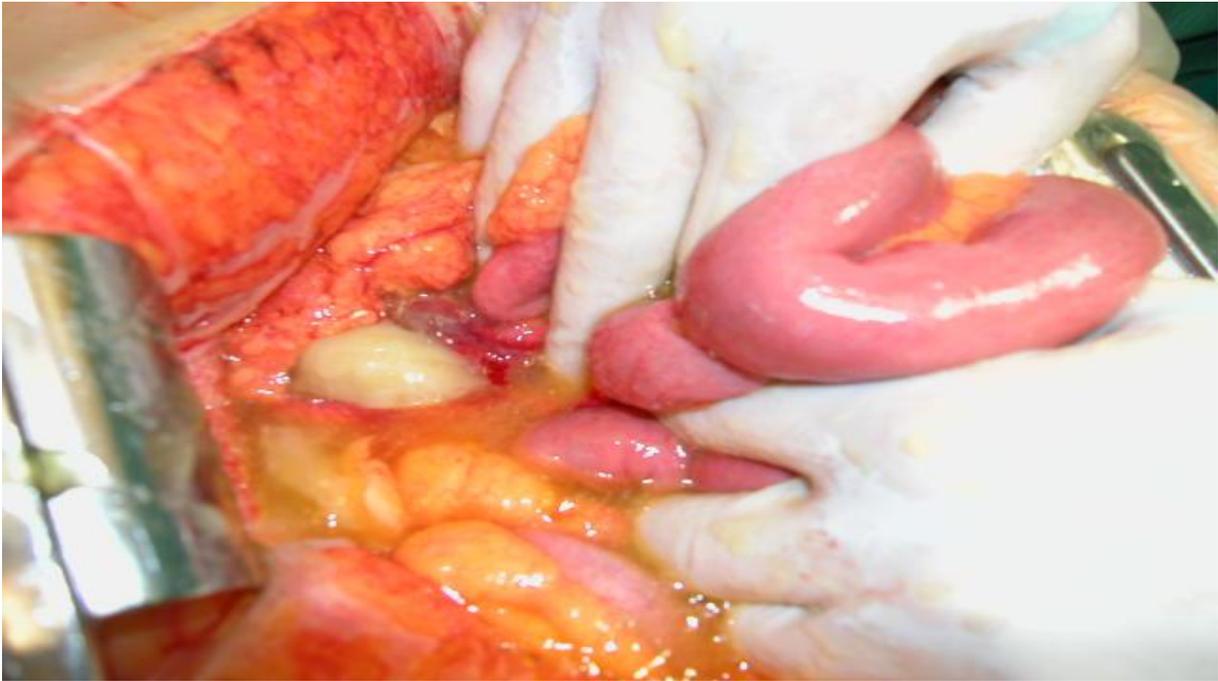


Photo 2



Photo 3

La CHIP est une technique chirurgicale associant deux éléments importants : la chirurgie de cytoréduction qui doit être maximaliste pour obtenir une résection CC-0 et une hyperthermie (Photo 4). Cette résection CC-0 a en effet une valeur pronostique pour le patient. Une fois la cytoréduction réalisée, il est alors possible d'administrer la chimiothérapie hyperthermique (CHIP). Il existe alors deux grands modèles d'application de la chimiothérapie intrapéritonéale :

- la CHIP ouverte (appelée aussi le Colisée) et

- la CHIP fermée.

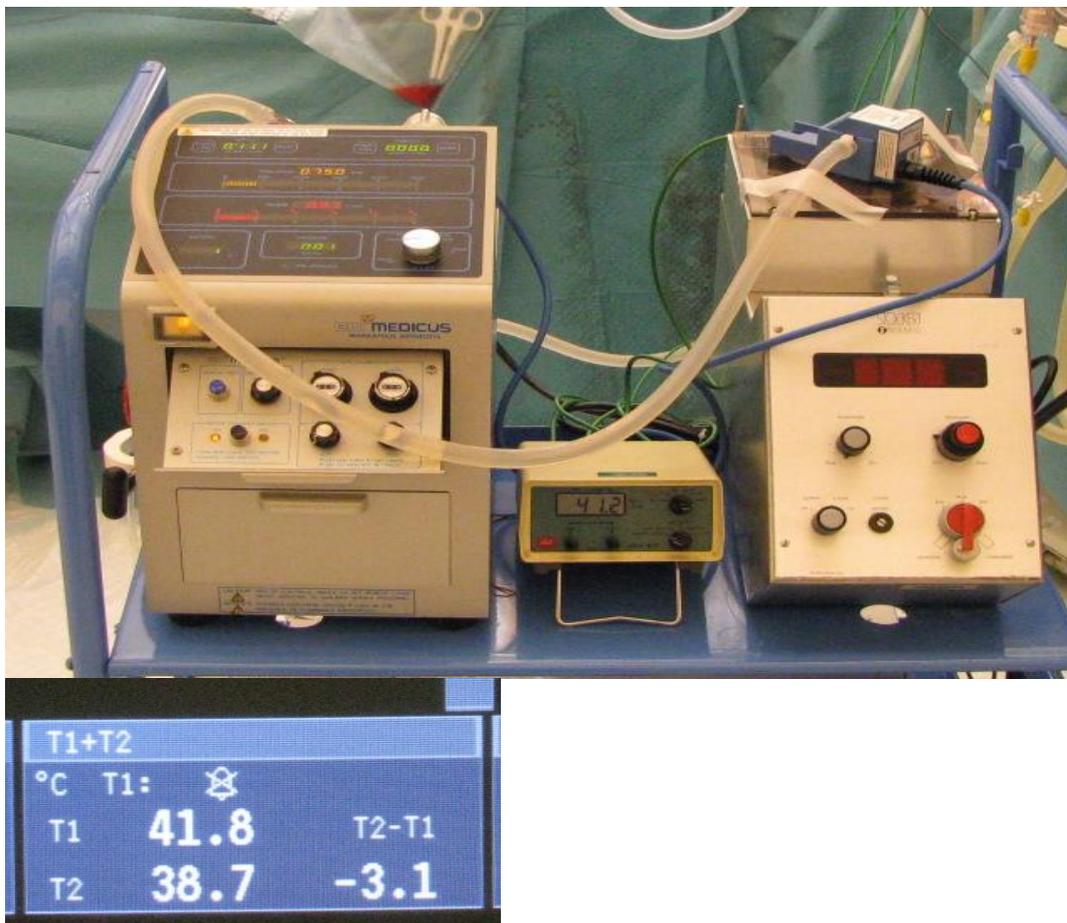


Photo 4

La CHIP ouverte permet d'administrer la chimiothérapie à une température de 42°C à ventre ouvert avec un brassage mécanique (Photo 5). Quant à la CHIP fermée, elle sera administrée au travers de canules après avoir refermé l'abdomen et fonctionnera avec une pompe avec un débit de 1litre/minute pendant 30 à 90 minutes, dépendant de la

molécule de chimiothérapie administrée (Photo 6). Au préalable, la cavité abdominale est chauffée par un échangeur thermique à 42°C (Photo 4). En cas de chimiothérapie à base d'oxaliplatine (ce qui est le cas dans le cancer gastrique), la chimiothérapie est administrée pendant 30 minutes. Dans les autres situations oncologiques telles que le cancer colorectal ou le pseudomyxome péritonéal, la chimiothérapie à base de mitomycine C sera administrée pendant 90 minutes. Il faut donc les deux éléments (chirurgie cytoréductive complète et CHIP à 42°C) pour que l'efficacité soit maximale.

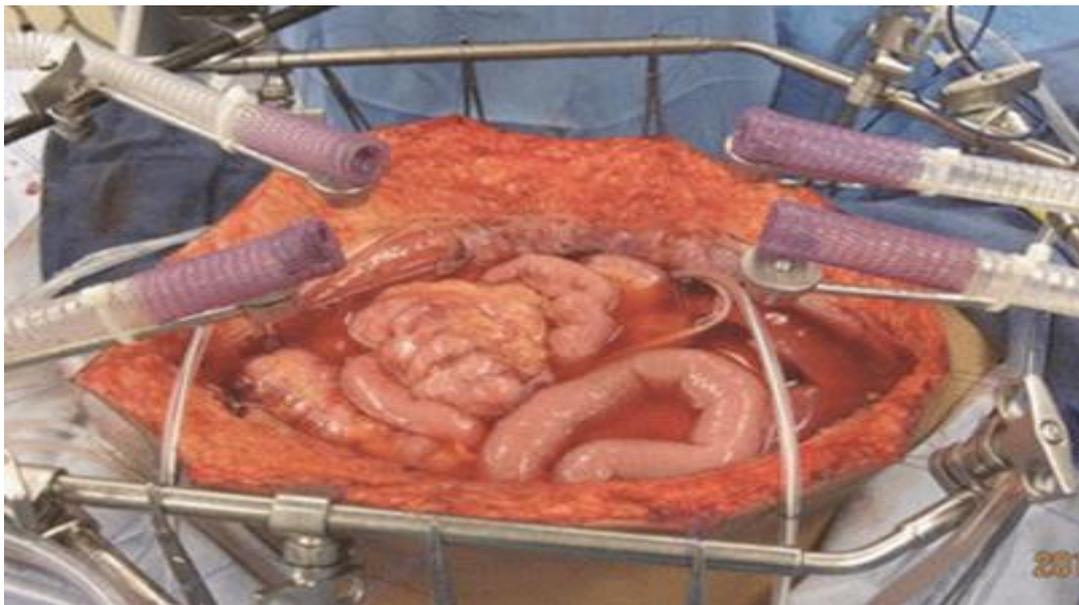


Photo 5

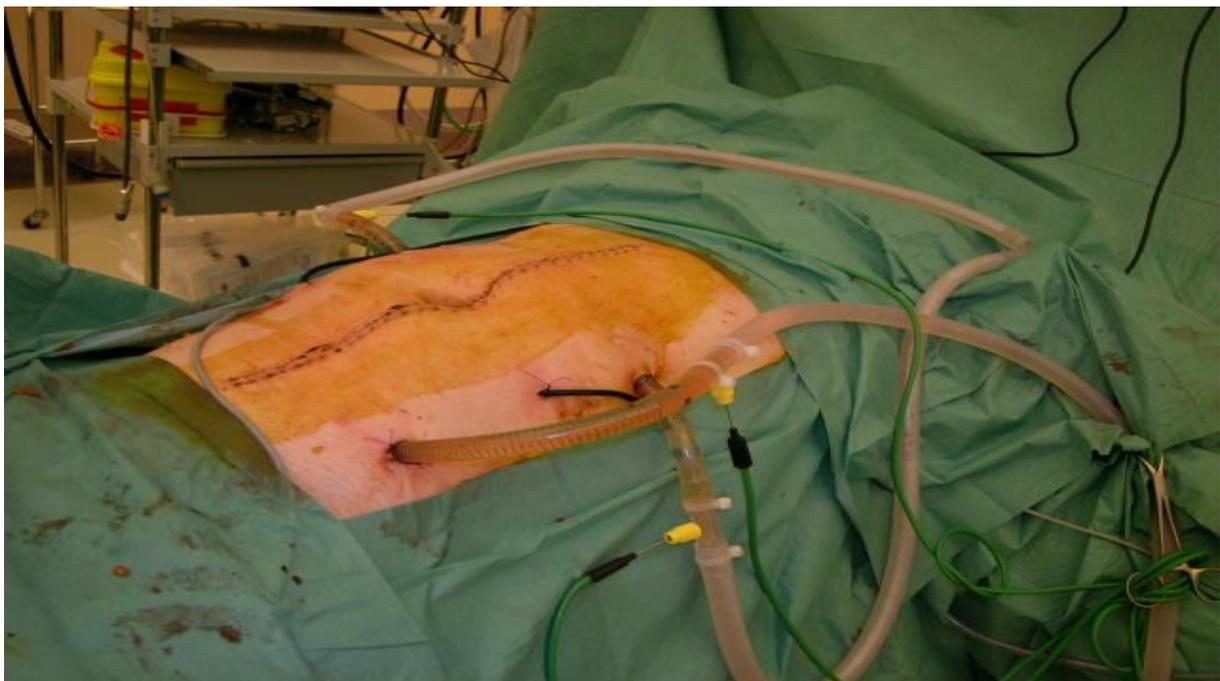


Photo 6

En principe, la CHIP est administrée une seule fois et est considérée comme un traitement curatif, notamment dans le cancer gastrique. Si le patient devait se présenter avec une clinique d'obstruction, la chirurgie cytoréductive permettra de lever l'obstacle et le patient se verra délivrer de ses symptômes, ce qui est un élément essentiel de la qualité de vie des patients.

La CHIP a été étudiée dans 3 situations différentes dans la prise en charge du CG :

- en situation adjuvante pour prévenir la rechute péritonéale après gastrectomie curative chez des patients à haut risque ;
- comme traitement définitif chez des patients avec carcinose péritonéale avérée, de faible volume, après chirurgie cytoréductive ;
- en traitement palliatif chez des patients avec ascite réfractaire due à une dissémination péritonéale étendue (PIPAC ou vaporisation de chimiothérapie)

Concernant les effets secondaires de la CC associée à la CHIP, ils sont essentiellement les mêmes que ceux d'une chirurgie classique, soit des risques de fistules anastomotiques, d'hémorragies ou de perforation d'organe ; tous ces effets secondaires qui sont parmi les plus courants seront exacerbés par l'utilisation de cette chimiothérapie et de la haute température. On estime environ 20% de risque d'une reprise chirurgicale pour l'une de ces trois complications. En opposition, la PIPAC ou vaporisation de chimiothérapie (photo 7) ne montre qu'une morbidité extrêmement faible et une mortalité pratiquement nulle. L'importance des complications postopératoires telles que décrites ci-dessus sont en lien avec le nombre d'anastomoses et l'importance de la cytoréduction, de même que l'expertise du centre dans lequel le patient est opéré. Dans le cadre du cancer gastrique, on peut assister à une fistule de l'anastomose oeso-jéjunale, à des hémorragies sur le site opératoire ou une occlusion.

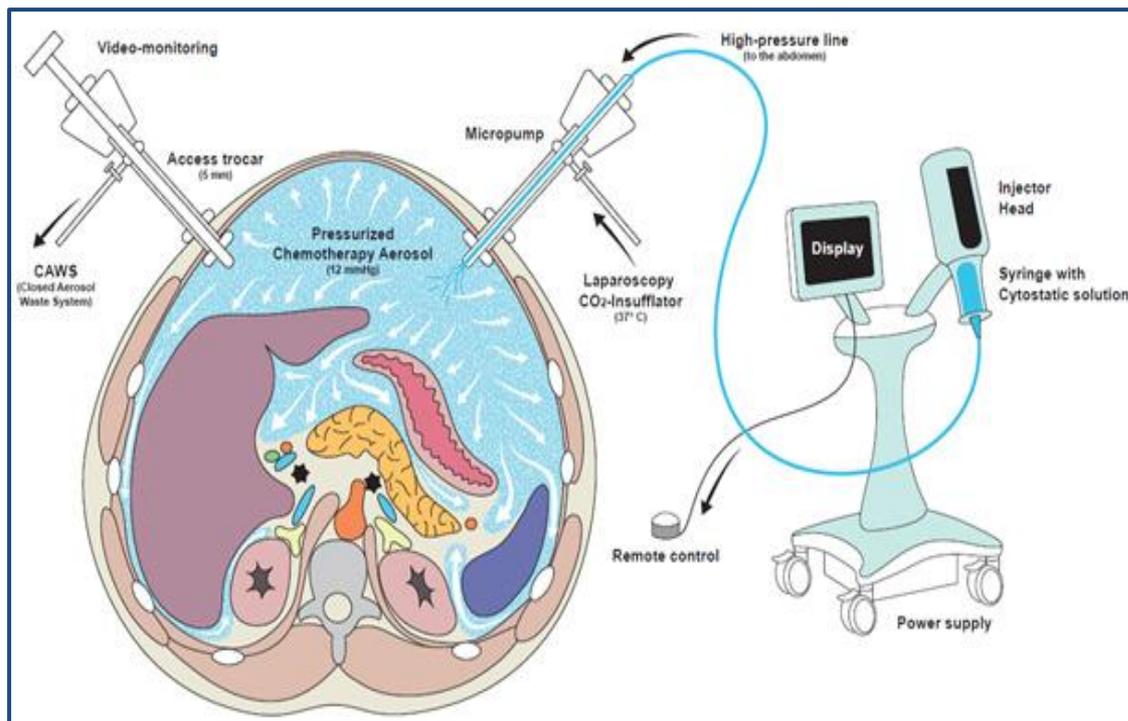


Photo 7

Aux Hôpitaux Universitaires à Genève, environ 140 procédures de CC et CHIP ont été réalisées avec un taux de complications sévères (Grade 3 ou plus selon Clavien) de 19%, une médiane d'hospitalisation de 21 jours et une mortalité de 3%. La survie après CC et CHIP dépend du type de cancer pour lequel la procédure est effectuée, soit :

- une survie globale à 5 ans de 40% pour le cancer colorectal,
- une survie globale de 100% pour le pseudomyxome péritonéal
- une survie globale de 60 % pour le mésothéliome péritonéal et
- une survie globale d'environ 30% pour le cancer de l'ovaire

L'évaluation de la survie pour le cancer gastrique est l'objet de ce travail de thèse.

Dans la littérature, on rapporte une étude positive pour le cancer de l'ovaire en faveur de la CC associée à la CHIP (par rapport à une chirurgie cytoréductive associée à une chimiothérapie systémique) et une étude randomisée pour le cancer colorectal ne montrant pas de bénéfice de la CHIP lorsque la chimiothérapie est à base d'oxaliplatine (survie globale identique dans les deux bras de 40% à 5 ans).

Depuis plusieurs années aux HUG, nous avons opté pour cette stratégie thérapeutique associant la CC et CHIP chez certains de ces patients avec CG et carcinose péritonéale isolée.

Le but de l'étude rétrospective présentée dans cette thèse a été de recenser tous les cas de CG avec carcinose péritonéale traités entre 2008 et 2012 dans les Hôpitaux Universitaires de Genève et pour lesquels nous avons effectué une polychimiothérapie première suivie d'une chirurgie de cytoréduction (incluant la gastrectomie) avec CHIP.

Cette thèse a pour objectif d'introduire le traitement de la maladie péritonéale et notamment d'expliquer le rationnel pour la chirurgie cytoréductive et CHIP, la procédure en elle-même ainsi que ses indications. Par la suite, sont présentés d'une part l'étude rétrospective du suivi à long terme des patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante et de chirurgie d'exérèse large avec CHIP pour cancer avancé de l'estomac et, d'autre part, les objectifs, la méthode ainsi que les résultats de survie sans progression de ces patients. Dans ce travail, il n'a pas été étudié la qualité de vie des patients ayant bénéficié de cette procédure associant chirurgie cytoréductive et CHIP.

Cette étude a fait l'objet d'un poster au congrès européen d'oncologie à Madrid en 2014 (dont l'abstract et le poster sont présentés en annexe), d'une présentation orale au symposium de l'ASRCC (Association Suisse Romande de Chirurgie Coelioscopique) en 2015 et d'une présentation orale au congrès suisse de chirurgie en 2016.

Bien qu'encore investigationnelle et réservée à des cas bien sélectionnés, cette procédure pourrait devenir un standard. Des études futures devront permettre de définir et d'optimiser les protocoles de traitement mais également la sélection critique des patients afin d'obtenir de meilleurs résultats dans cette maladie dont le pronostic reste bien sombre.

### III. TRAITEMENT DE LA MALADIE PERITONEALE

#### 1. Quel rationnel pour la CHIP ?

L'administration intrapéritonéale de la chimiothérapie a comme avantage théorique une intensification de dose locorégionale, c'est-à-dire qu'elle permet une concentration péritonéale élevée d'un médicament avec une faible concentration plasmatique <sup>29</sup>. C'est la barrière plasma-péritoine qui permet de maintenir ce gradient positif de chimiothérapie dans le péritoine. Par ailleurs, un autre avantage évoqué par certains serait que les médicaments administrés dans la cavité péritonéale sont absorbés à travers la veine porte directement dans le foie et pourraient donc avoir ainsi un effet antitumoral sur les micro-métastases hépatiques <sup>30</sup>.

La chimiothérapie intrapéritonéale est administrée idéalement soit au moment de la chirurgie soit immédiatement après.

L'activité cytotoxique de cette chimiothérapie intrapéritonéale détruit les cellules cancéreuses dans la fibrine qui est produite à la suite du processus de cicatrisation des plaies. L'hyperthermie augmente les effets de la chimiothérapie intrapéritonéale par un effet cytotoxique direct qui empêche la réparation de l'ADN, dénature les protéines, inhibe le mécanisme oxydatif et augmente l'activité lysosomale dans les cellules tumorales <sup>29-32-33</sup>.

De façon indirecte, l'hyperthermie augmente également l'activité cytotoxique de la chimiothérapie par un effet synergique. Elle permet en effet aux médicaments cytotoxiques de pénétrer et d'être absorbés plus efficacement dans les cellules tumorales, augmentant ainsi leur chimio-sensibilité <sup>29-33-34</sup>.

Bien que diverses terminologies aient été utilisées pour cette méthode d'administration intra-opératoire de chimiothérapie associée à de l'hyperthermie, l'acronyme CHIP est maintenant utilisé en français comme la dénomination standard de cette technique <sup>35</sup>. En anglais, on parle de HIPEC pour *Hyperthermic IntraPEritoneal Chemotherapy*.

## 2. CHIP pour le traitement de la carcinose péritonéale (CP)

L'utilisation la plus ancienne de cette technique combinée de chirurgie avec CHIP chez des patients atteints de cancer gastrique a été rapportée par Fujimoto et al en 1988 <sup>36</sup>. Cette équipe japonaise a en effet réalisé une résection étendue de la maladie abdominale chez 15 patients avec cancer gastrique avancé dont 9 avec carcinose péritonéale synchrone et/ou ascite. Cette procédure a été suivie par une CHIP avec de la mitomycine pendant deux heures. Ils avaient aussi utilisé du misonidazole, un sensibilisant cellulaire hypoxique donné oralement avant la chirurgie. Chez 9 patients, l'ascite s'est résolue et la cytologie du lavage péritonéal s'est avérée négative. La survie médiane de ces patients était d'environ 7 mois (7,2 +/- 4, 6 mois)<sup>36</sup>. Les auteurs ont conclu que cette modalité combinée était un traitement sûr et bien toléré.

En 1990, les mêmes auteurs ont mis à jour leurs données et rapporté les résultats sur 59 patients avec cancer gastrique avancé : sur 27 patients avec carcinose péritonéale et ascite, 20 patients ont bénéficié d'une chirurgie étendue suivie d'une CHIP (cohorte 1) tandis que 7 n'ont eu que de la chirurgie (cohorte 2). Les taux de survie de la première cohorte à 6 mois, 1 an et 2 ans étaient respectivement de 94%, 78,7% et 45% tandis qu'aucun patient de la seconde cohorte n'a survécu au-delà de 9 mois.

En 1996, Yonemura et al. <sup>15</sup> ont rapporté pour la première fois un taux de survie à 5 ans de 11% dans une cohorte de 83 patients ayant bénéficié d'une chirurgie cytoréductrice avec CHIP; tous les patients avaient une dissémination péritonéale d'un cancer gastrique.

Le premier rapport dans les pays occidentaux sur le rôle de la chirurgie extensive avec CHIP provient d'une étude de phase II rapportée par l'équipe lyonnaise de Sayag-Beaujard et al. <sup>37</sup> chez 42 patients avec cancer gastrique et maladie péritonéale ayant bénéficié d'une chimiothérapie péritonéale avec mitomycine. La survie médiane globale était de 10,3 mois et la survie à 5 ans de 8%. Peu après, Glehen et al. <sup>38</sup> ont rapporté une étude prospective de 49 patients de la même institution avec cancer gastrique (CG) et carcinose péritonéale (CP). Chez 51 % des patients, la cytoréduction était soit complète (CC0) soit la taille des nodules résiduels était inférieure à 5 mm (CC1). La survie médiane globale était de 10,3 mois et le taux de survie à 5 ans était de 16%. Une cytoréduction complète

(CC0) et un volume tumoral plus petit était associé avec une meilleure survie. Chez les patients avec résection CC0/1, la survie à 5 ans était de 29,4 % et la survie médiane de 21,3 mois.

Dans une grande série de 107 patients rapportée en 2005, Yonemura et al.<sup>39</sup> ont comparé 65 patients avec chirurgie classique suivie par une CHIP avec 42 patients avec péritonectomie (telle que décrite par Sugarbaker et al.<sup>26</sup>) suivie par une CHIP. La survie médiane des 107 patients après CHIP seule était de 11,7 mois avec une survie à 5 ans de 6,7 %, alors que la survie à 5 ans des patients ayant bénéficié d'une péritonectomie et CHIP était de 27%. La conclusion des auteurs était que de réaliser une péritonectomie permettait un taux plus élevé de cytoréduction complète et ainsi une meilleure survie.

Les séries européennes les plus grandes portant sur la chirurgie et la chimiothérapie intrapéritonéale périopératoire chez des patients avec CG et CP provient d'une étude multicentrique réalisée dans 15 centres en France et en Belgique<sup>40</sup>. Ce traitement combiné a, en effet, été réalisé chez 159 patients avec un score PCI moyen de 9,4. Dans cette étude, on note des différences de technique de CHIP, des médicaments utilisés ainsi que leur dose, de la durée de la CHIP ainsi que de la température intrapéritonéale dans les différents centres, la survie à 5 ans était de 13% et la survie médiane de 9,2 mois.

La plupart des données sur la CHIP thérapeutique provient d'études prospectives ou rétrospectives. Mais la première étude de phase 3 randomisée comparant chirurgie et CHIP versus chirurgie seule dans cette population de patients a été rapportée par Yang et al.<sup>41</sup>. 68 patients ont été randomisés entre chirurgie avec CHIP ou chirurgie seule. Le score "peritoneal carcinomatosis index" (PCI) moyen dans les 2 groupes était de 15. Après un suivi médian de 32 mois, 85,3% et 97% des patients sont décédés dans le groupe expérimental et dans le groupe contrôle respectivement.

La survie à 3 ans dans le groupe chirurgie avec CHIP était de 5,9% comparé à 0% dans le bras chirurgie seule. La survie médiane était plus élevée dans le groupe de traitement combiné (11 mois, versus 6,5 mois, P=0.04).

Il est à noter que l'importance de survie médiane à 5 ans (70%) était similaire à celle rapportée dans l'étude randomisée de Verwaal et al. <sup>42</sup> étudiant la chirurgie et la CHIP dans le cancer colorectal.

Les résultats de ces études et d'autres travaux <sup>43-46</sup> sont résumés dans l'Annexe 1. On y relèvera l'hétérogénéité des ces études concernant le type de médicaments utilisés pour la CHIP (mitomycin C , cisplatine, etoposide, doxorubicine...). Néanmoins, un consensus d'experts internationaux semble préférer la mitomycin C ~~au~~ la cisplatine, le 5-FU et la doxorubicine pour la CHIP dans le cancer gastrique <sup>47</sup>.

Dans une méta-analyse de plusieurs études examinant l'efficacité de la chimiothérapie intrapéritonéale dans le cancer gastrique avancé, Cocolini et al. <sup>48</sup> ont rapporté la mortalité liée au cancer à 1,2 et 3 ans dans le sous-groupe de patients avec carcinose péritonéale ; la mortalité était moindre dans le bras combiné par rapport au bas chirurgie seule. Par ailleurs, la rechute péritonéale était significativement moindre dans le bras chirurgie + chimiothérapie intrapéritonéale versus chirurgie seule.

Enfin, dans une revue systématique de 10 études publiées impliquant 441 patients traités par chirurgie et CHIP, Gill et al. <sup>49</sup> ont noté une survie globale médiane de 7,9 mois après CHIP. Dans le groupe des patients ayant bénéficié d'une cytoréduction complète, la survie était de 15 mois. La survie à 5 ans de tous les patients était de 13%.

Les résultats de toutes ces études semblent donc indiquer que la chirurgie cytoréductive associée à une CHIP peut améliorer la survie chez certains patients sélectionnés atteints de cancer gastrique avec carcinose péritonéale. Cependant, il faut garder en mémoire d'autres aspects importants de cette procédure avant de la proposer à un patient :

- Tout d'abord, les résultats de ce traitement combiné dans le cancer gastrique ne sont pas aussi bons que ceux obtenus dans d'autres néoplasies péritonéales et en particulier dans la carcinose péritonéale d'origine colorectale <sup>28, 50</sup>. Ceci pourrait être dû à une biologie tumorale plus agressive en cas de cancer gastrique, à une mauvaise réponse à la chimiothérapie en cas de dissémination rétropéritonéale<sup>40,51</sup> ou à une mauvaise sélection de patients. Après chirurgie

cytoréductive et CHIP dans le cancer gastrique, environ 50% des patients rechuteront<sup>52, 53, 44</sup>, et jusqu'à 80% des patients mourront de leur rechute péritonéale<sup>53, 54, 41</sup>.

- De plus, cette -procédure n'est pas sans risque ; elle peut en effet être associée à une **morbidity et une mortalité considérable**. Une revue systématique rapporte, par exemple, une morbidité de 21,5% et une mortalité de 4,8 % dans 10 études <sup>55</sup>. Les complications les plus fréquentes après chirurgie cytoréductive et CHIP sont les fistules/fuites anastomotiques, l'iléus, les abcès intra-abdominaux et la toxicité hématologique <sup>56-58, 59</sup>. En conséquence, il est important de sélectionner de façon stricte les patients qui pourraient bénéficier de cette procédure.
- Un des facteurs les plus importants associés à un bon pronostic après chirurgie cytoréductive et CHIP en cas de CG avec CP est l'obtention d'une **cytoréduction complète** <sup>38, 56, 57, 60</sup> (CC0). Une cytoréduction complète suivie par CHIP est, en effet, associée à une survie médiane de 11 - 43 mois et une survie à 5 ans de 17-30% alors qu'après cytoréduction incomplète la survie médiane tombe à 3,3-8,5 mois et la survie à 5 ans à 2%.
- **L'étendue de la carcinose péritonéale** est autre facteur pronostique important pour le succès de la CHIP et spécialement pour les patients qui bénéficient d'une cytoréduction complète; le score le plus communément utilisé pour évaluer la CP est le score PCI (péritonal carcinomatosis index). Le score PCI prédit de façon indirecte la probabilité de cytoréduction complète. Yonemura et al. ont rapporté un taux de cytoréduction complète chez 86%, 39% et 7% des patients avec CP d'origine gastrique si le score PCI était respectivement  $\leq 6$ , 7-12 et  $\geq 13$  <sup>52</sup>. Une étude européenne multicentrique a également rapporté que chez les patients avec cytoréduction complète, le score PCI était le seul facteur indépendant prédicteur de survie ; aucun patient ne survivait au-delà de 6 mois et 3 ans si le score PCI était respectivement supérieur à 19 et 12 <sup>57</sup>.

- Le pronostic d'une chirurgie cytoréductive associée à une CHIP dépend aussi de l'expérience de l'institution <sup>57</sup>. Dans une étude multicentrique européenne, il a été rapporté, en effet, un taux de survie à 5 ans de 8% avec une expérience inférieure à 3 ans comparé à un taux de 16% dans des institutions où l'expérience du chirurgien est supérieure à 11 ans.
- La réponse à la chimiothérapie néoadjuvante est un autre facteur pronostic indépendant de même qu'une cytologie négative à la laparoscopie initiale est associée à une meilleure survie à 3 ans par rapport à une cytologie positive (8,5% versus 0%) <sup>61</sup>.
- Les autres facteurs prédictifs d'une meilleure survie incluent une CP synchronisée <sup>38,58</sup>, plus de 6 cycles de chimiothérapie systémique sans effet secondaire majeur <sup>58</sup>, une histologie autre que de type diffus <sup>62</sup> ainsi que l'absence d'ascite <sup>38</sup>.

En conclusion, le candidat idéal pour une chirurgie cytoréductive associée à une CHIP en cas de CG avec CP serait un jeune patient (moins de 60 ans) avec un bon "performance status" (PS), un score PCI <10 avec une tumeur primaire résécable, l'absence d'ascite ou d'atteinte ganglionnaire para-aortique, l'absence de métastases hépatiques ou extra-péritonéales; de plus, il aurait présenté une bonne réponse à la chimiothérapie néoadjuvante et une cytoréduction complète serait possible <sup>52, 57, 47, 60</sup>.

Il est capital de s'entendre avec les différents intervenants pour définir la stratégie thérapeutique dès le diagnostic d'une tumeur gastrique avancée. Le meilleur moyen reste d'en discuter lors d'une réunion multidisciplinaire qui réunit au minimum le chirurgien, l'oncologue, le radiologue, le radiothérapeute et le pathologue. L'évaluation préopératoire, en effet, joue un rôle important pour identifier les patients avec CG qui ont une maladie péritonéale irréséquable ou chez lesquels une cytoréduction complète n'est pas possible afin d'éviter une laparotomie inutile. Bien qu'un Ct-scanner ou PET-CT soit souvent utilisé pour définir le stade de la maladie, leur précision pour poser le diagnostic de carcinose est seulement d'environ 78% et 87% respectivement <sup>63</sup>. Par ailleurs, le score PCI préopératoire estimé par l'imagerie radiologique est souvent plus bas que le vrai

score PCI déterminé en peropératoire.<sup>64</sup> Dans une étude, 34% des patients détectés par CT avec un score PCI  $\leq 6$  avaient en réalité un score PCI peropératoire  $> 6$  <sup>24</sup>. La laparoscopie de staging joue donc un rôle essentiel puisqu'elle permet une visualisation directe de la cavité péritonéale et parvient à détecter une maladie de petit volume non identifiée par l'imagerie standard, spécialement sur l'intestin grêle <sup>65</sup>. Si elle est réalisée par un chirurgien expert en chirurgie de la carcinose, la laparoscopie de staging a une VPP et VPN de 87-97% et 97% respectivement pour évaluer la résectabilité des nodules péritonéaux chez les patients chez lesquels une chirurgie cytoréductive et CHIP est envisagée, et ce pour diverses tumeurs impliquant les surfaces péritonéales. <sup>66</sup>

### 3. CHIP palliative

L'ascite récidivante secondaire à la carcinose péritonéale n'est pas seulement associée à un mauvais pronostic <sup>67</sup> mais elle a également un impact négatif majeur sur la qualité de vie <sup>68</sup>. Aucune des options thérapeutiques « classiques » (paracentèse, diurétiques et chimiothérapie systémique) ne permet en effet une résolution permanente de l'ascite. Des anciennes études ont rapporté la disparition complète de l'ascite chez des patients avec CP d'origine gastrique ayant bénéficié d'une CHIP, suggérant son efficacité dans cette indication clinique <sup>36, 69</sup>.

Plus récemment, la CHIP laparoscopique (sans chirurgie de cytoréduction) a été utilisée à but palliatif chez des patients avec ascite réfractaire<sup>70, 71</sup>. Cette approche a permis la régression clinique complète de l'ascite chez une majorité de ces patients. Dans une revue systématique de 5 études impliquant 76 patients (dont 37 avec cancer gastrique) avec ascite traitée par CHIP laparoscopique, l'ascite a été contrôlée efficacement dans 95% des cas. Il n'y a pas eu de complication majeure ; l'incidence des complications mineures était de 7,6% et la durée moyenne d'hospitalisation allait de 2,2 à 23 jours (72).

La CHIP laparoscopique pourrait donc réduire le temps opératoire et la durée du séjour hospitalier et c'est une technique idéale pour la CHIP palliative<sup>72, 73</sup>. En cas d'ascite réfractaire, le traitement combiné de chirurgie cytoréductive et CHIP n'est pas une bonne option étant donné que la cytoréduction complète est anecdotique dans cette population de patients, que le taux de complication élevé et non justifié par une amélioration de survie.<sup>74</sup>

Une autre technique investigationnelle chez des patients avec CG en rechute est la chimiothérapie intrapéritonéale pressurée (PIPAC) à base de cisplatine et doxorubicine sous forme d'aérosol délivré sous laparoscopie. La chimiothérapie intrapéritonéale pressurée par aérosols (PIPAC) permet d'administrer la chimiothérapie par voie minimalement invasive directement dans la cavité abdominale.-La vaporisation améliore la distribution des agents de chimiothérapie dans la cavité abdominale et l'application sous pression augmente la pénétration locale de la chimiothérapie. Cette approche

thérapeutique investigationnelle pourrait être une alternative palliative après discussion multidisciplinaire permettant le ralentissement de la progression de la maladie, diminution des symptômes et prolongation de la durée de vie. Une étude de phase II chez des patients avec CG et CP en progression avec une ligne de chimiothérapie est en cours. (GA-01; clinicaltrials.gov identifier NCT01854255).

## **IV. DESCRIPTION DE L'ETUDE**

### **Suivi rétrospectif à long terme des patients ayant bénéficié de chimiothérapie néoadjuvante et de chirurgie d'exérèse large avec chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) pour cancer avancé de l'estomac**

#### **1. Objectifs**

Le cancer gastrique est dans la grande majorité des cas diagnostiqué à un stade avancé. Il a par conséquent un pronostic très sombre avec des survies au-delà d'une année qui sont exceptionnelles, notamment lorsqu'une carcinose péritonéale est présente.

Aux Hôpitaux Universitaires de Genève, nous avons choisi, depuis quelques années, une attitude extrêmement bien codifiée pour la prise en charge de ces cas.

Tout d'abord, selon les recommandations internationales, une laparoscopie exploratrice est pratiquée à but diagnostique et tactique chez tous les patients suspects à l'échographie endogastrique (écho-endoscopie) d'être porteurs d'une maladie atteignant le péritoine, soit  $T_{\geq 3}$  (TNM 2007) ou  $T > 4a$  (TNM 2010). Cette laparoscopie permet de confirmer la présence d'une carcinose, d'en définir l'extension et de la prouver par biopsie.

Lorsque la carcinose est limitée et paraît a priori complètement résécable, si le patient est dans une condition physique et psychologique suffisante pour envisager un traitement extrêmement agressif, on lui propose dans un premier temps une chimiothérapie systémique néo-adjuvante avec 4 cycles de docetaxel, cisplatine et 5-fluorouracile (TCF).

Si la chimiothérapie est supportée, si le bilan d'intervalle ne montre pas de nouvelles lésions, on leur propose, par analogie avec les cancers colo-rectaux et ovariens, une chirurgie d'exérèse à visée curative avec chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP).

Le but de cette étude rétrospective a été de recenser les données de survie de ce groupe de patients, puis de les comparer avec celles de la littérature médicale concernant des patients ne bénéficiant que de chimiothérapie, avec ou sans résection palliative.

Cette étude a fait l'objet d'un protocole qui a été approuvé par le comité d'Ethique des Hôpitaux Universitaires de Genève (Annexe 4)

## 2. Patients et méthodes

### *a. Patients*

Après consultation de notre base de données aux Hôpitaux Universitaires de Genève, 16 patients ont été inclus avec un diagnostic initial de cancer gastrique métastatique de façon synchrone au niveau péritonéal. Tous les patients inclus dans cette étude entre janvier 2008 et décembre 2012 ont bénéficié dans notre institution d'un protocole de traitement agressif incluant une chimiothérapie néoadjuvante première, suivie d'une chirurgie de cytoréduction associée, dans le même temps opératoire, à une chimiothérapie intrapéritonéale.

Les critères d'inclusion étaient

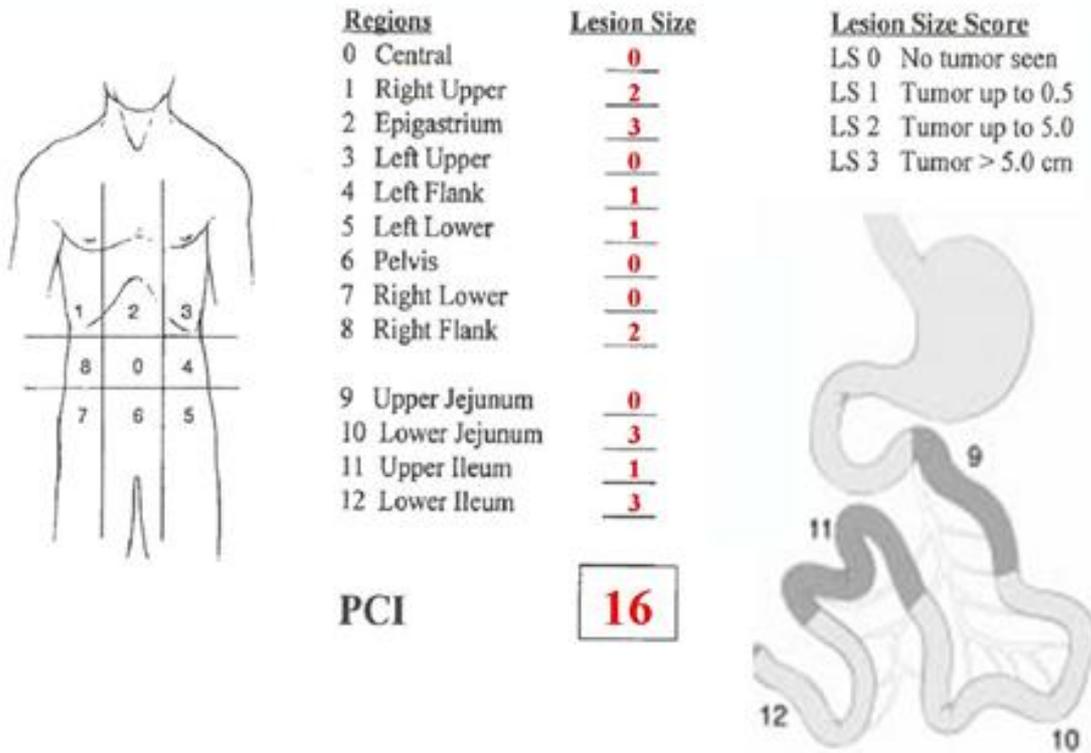
- (1) des patients porteurs d'une carcinose péritonéale d'origine gastrique (score PCI  $\leq$  12), quel que soit le sous-type histologique de la tumeur primitive (pTx Nx M1per) ;
- (2) l'absence de métastases extra-abdominales ou de métastases hépatiques ;
- (3) un status de performance (ECOG PS) entre 0 et 2.

Les critères d'exclusion étaient des patients trop débilités par leur maladie pour supporter un traitement agressif, ou la présence de métastases viscérales ou extra-abdominales.

A la suite de la confirmation histologique du diagnostic, tous les patients porteurs d'une maladie classée au minimum uT3 bénéficiaient d'une laparoscopie diagnostique ; en cas de confirmation d'une maladie métastatique strictement limitée au péritoine avec un score PCI  $\leq$  12 selon le Sugarbaker's Peritoneal Cancer Index (Figure 1), ils étaient inclus dans le collectif. Dans le cas contraire, une attitude purement palliative était décidée.

Figure 1. Sugarbaker peritoneal cancer index

## Sugarbaker peritoneal cancer index



## ***b. Protocole de traitement***

### Laparoscopie diagnostique

Chez tous les patients, une laparoscopie diagnostique initiale était effectuée pour confirmer la carcinose péritonéale isolée puis le score PCI était établi en peropératoire chez tous les patients. [71].

### Chimiothérapie néoadjuvante :

Un régime de chimiothérapie systémique néoadjuvante était administré à tous les patients avec un triplet à base de docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> iv à J1, cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> iv à J1 et 5-fluorouracil 300mg/m<sup>2</sup> /j iv sur 7j en pompe 2 semaines/3 avec du GM-CSF (Neulasta) 6 mg sc à J2 que nous avons décidé d'utiliser. Ce régime agressif, associant 3 molécules, a été choisi au risque d'une toxicité plus importante, notamment hématologique, en raison de son bénéfice démontré dans la littérature. [72].

Ce traitement a été donné pour 4 cycles, chaque 21 jours, et a été suivi par une évaluation radiologique afin d'objectiver la réponse au traitement.

### Chirurgie de cytoréduction puis CHIP

Environ 4 semaines après la fin de la chimiothérapie, une laparotomie était programmée. Cette intervention consistait en une chirurgie de cytoréduction macroscopique complète, incluant la gastrectomie carcinologique (incluant épiploectomie totale, bursectomie et curage ganglionnaire D2) associée à une péritonectomie « à la demande » emportant toutes les lésions de carcinose macroscopiquement identifiées. Pour tous les patients, l'efficacité de la cytoréduction était établie selon les critères décrits par Sugarbaker [73]: CC0=pas de maladie résiduelle, CC1=maladie résiduelle  $\leq 2,5$ mm dans n'importe quelle région; CC2=maladie résiduelle  $\geq 2,5$ mm. Après cytoréduction complète, en fin d'intervention, une chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale était administrée à ventre fermé à base de mitomycine 0.7mg/kg et de cisplatine 1mg/kg avant 2010 et d'oxaliplatine 360mg/m<sup>2</sup>, de 5-fluorouracile 400mg/m<sup>2</sup> et de leucovorin 20mg/m<sup>2</sup> dès 2010. Toutes les interventions ont été effectuées par le Docteur Olivier Huber.

La chimiothérapie était administrée au bloc opératoire le jour de l'intervention par l'oncologue traitant et consiste en un traitement intraveineux (leucovorine et 5-fluorouracil) et un traitement intrapéritonéal (oxaliplatine), tous deux décrits ci- :

## 1. Chimiothérapie intraveineuse

Jour	1
Date	

**LEUCOVORINE (A. folinique) 20mg/m<sup>2</sup> iv**

push

soit mg dose totale IV

X

**5-FLUOROURACIL 400mg/m<sup>2</sup> iv** dans 100ml NaCl 0,9% en 30 min.

soit mg dose totale IV

X

## 2. Chimiothérapie intrapéritonéale

**OXALIPLATINE 360mg/m<sup>2</sup>** intra péritonéale en seringue

soit mg dose totale IP

X

### *Evaluation du traitement*

La réponse tumorale au traitement néoadjuvant a été évaluée par nos pathologues selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) [74]. Après la chirurgie, aucun traitement systémique adjuvant n'a été administré d'office. En cas d'évidence microscopique de marges positives (résection R1), une radiothérapie complémentaire était le plus souvent discutée.

### ***Analyses statistiques :***

Tous les dossiers des patients inclus et traités dans notre institution entre 2008 et 2012 ont été revus. Les données présentées dans cet article sont issues des rapports médicaux. Les résultats sont présentés en médiane (intervalle). Les données de survie ont été calculées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier depuis la date initiale du traitement jusqu'à la survenue d'un événement (rechute ou décès) ou jusqu'à la date de la dernière visite médicale de suivi.

### ***c. Objectifs principaux***

Les objectifs principaux de cette étude rétrospective sont la survie à court et long terme, de même que la morbidité et la mortalité (décès dans les 30 jours postopératoires) associée au traitement.

### 3. Résultats

#### *a. Caractéristiques des patients*

Les caractéristiques des patients sont présentées dans la table 1. Les informations principales suivantes ont été recueillies dans les dossiers : âge à l'intervention, sexe, score ASA, stade pathologique avant et après chirurgie, score PCI lors de la chirurgie, extension de la résection oncologique selon le stade CCR (*Completeness of Cancer Resection*), présence ou non de traitement adjuvant.

Durant la période 2008 à 2012, 16 patients ont été inclus dans notre collectif. La moitié des patients étaient des femmes. L'âge médian des patients lors de la chirurgie était de 48.8 ans (+/- 8.7 ans) et ils étaient tous classés ASA 2. Lors de la chirurgie de cytoréduction, le score PCI moyen était de 6 (+/- 4.3).

A la fin de la chirurgie, tous les patients étaient considérés par l'opérateur comme CCR-0. 5 d'entre eux (31%) ont été considérés comme R1 microscopiquement ; 4 ont bénéficié de radiothérapie complémentaire à des doses variant entre 45 et 54Gy. Le dernier patient est décédé des suites de la chirurgie et n'a pu avoir de traitement complémentaire.

La répartition des stades pathologiques avant et après la chirurgie sont les suivantes : 12 patients étaient cN1, 2 patients cN0 et 2 patients cN2. Après traitement néoadjuvant, 3 patients étaient pN0, 8 patients pN1, 2 patients pN2 et finalement 3 patients pN3.

En moyenne, 30 ganglions (+/- 15) ont été prélevés durant la chirurgie. Seuls 3 patients (18%) étaient N0. Deux d'entre eux étaient N1 au moment du diagnostic.

La durée médiane d'hospitalisation était de 27.5 j (min 16, max 86).

Table 1. Caractéristiques clinico-pathologiques des patients

	median	range
no. of cases	16	
age at CHIP	48,8 (+8.7ans)	
Male/female ratio	1:1	
mean PCI score	6	
no. of R1 margins	5	31%
adjuvant treatment*	4	25%
initial stage		
cN0	2	
cN1	12	
cN2	2	
adjuvant treatment	4	25%
path stage		
pN0	3	
pN1	8	
pN2	2	
pN3	3	
no. of lymph nodes at surgery (mean)	30	
mean hosp stay (days)	27.5	16-86

*b. Traitement - Toxicité du traitement*

Aucune décès lié à la chimiothérapie systémique néoadjuvante n'a été recensé. La majorité des effets secondaires étaient de grade 1 ou 2 selon le NCI-CTC version 4.

Les complications chirurgicales majeures selon la classification de Dildo-Clavien (grade 3-4) ainsi que la mortalité péri-opératoires ont été recensées. (Figure 2).

Concernant le suivi, la date de la rechute oncologique ainsi que, le cas échéant, le type de traitement palliatif instauré et la date du décès ont été également recensés.

### c. Traitement - Complications chirurgicales

Tous les 16 patients ont eu la chirurgie de cytoréduction complète (incluant la gastrectomie) avec CHIP. Parmi les patients traités, 1 patient a présenté des complications sévères suite au geste chirurgical et à la CHIP, sous forme d'un choc hémorragique sur rupture de l'artère splénique ayant entraîné son décès (Clavien 5).

Au total, les 15 autres patients ont tous présenté des complications mineures (Clavien ≤ 2), et 1 seul patient a présenté une complication Clavien 3b, nécessitant un geste radiologique percutané sous anesthésie à visée d'hémostase (embolisation d'un pseudo-anévrisme splénique).

Figure 2. Classification de Dindo-Clavien

Grade	Definition
Grade I	Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic, and radiological interventions. Allowed therapeutic regimens are: drugs as antiemetics, antipyretics, analgesics, diuretics, electrolytes, and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside.
Grade II	Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications. Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included.
Grade III	Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention.
Grade IIIa	Intervention not under general anesthesia.
Grade IIIb	Intervention under general anesthesia.
Grade IV	Life-threatening complication (Including CNS complications)* requiring IC/ICU management.
Grade IVa	Single organ dysfunction (Including dialysis).
Grade IVb	Multiorgan dysfunction.
Grade V	Death of a patient.
Suffix "d"	If the patient suffers from a complication at the time of discharge (see examples in Table-2), the suffix "d" (for "disability") is added to the respective grade of complication. This label indicates the need for a follow-up to fully evaluate the complication.

\*Brain hemorrhage, ischemic stroke, subarachnoidal bleeding, but excluding transient ischemic attacks. CNS = central nervous system; IC = intermediate care; ICU = intensive care unit. Source = 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: 205-13.

#### *d. Résultats oncologiques*

##### *Taux de survie :*

La table 2 montre les taux de survie chez tous les patients après traitement néoadjuvant puis chirurgie (gastrectomie et résection macroscopiquement complète de la carcinose péritonéale) et CHIP. A relever que tous les patients ont été suivis jusqu'au décès ou au dernier contrôle.

Table 2. Taux de survie

Median overall f/u (months)	17,5	2-63
No. of recurrences	9	56%
Median time to recurrence (months)	21	13-60
Median f/u of patients in remission (months)	13	2-60
Cancer specific death	10	63%
Median time to cancer specific death (months)	20,5	13-34
Median CSS	34	
Surgical mortality	1	6%
Cumulative overall survival (no.)	5	31%
Median overall survival (months)	21	2-63

Après un suivi médian de 17,5 mois, la survie médiane était de 21 mois, la survie sans rechute médiane de 23 mois et la survie spécifique au cancer médiane de 34 mois. Ces résultats sont exprimés selon les courbes de Kaplan-Meier dans les figures 1 à 3.

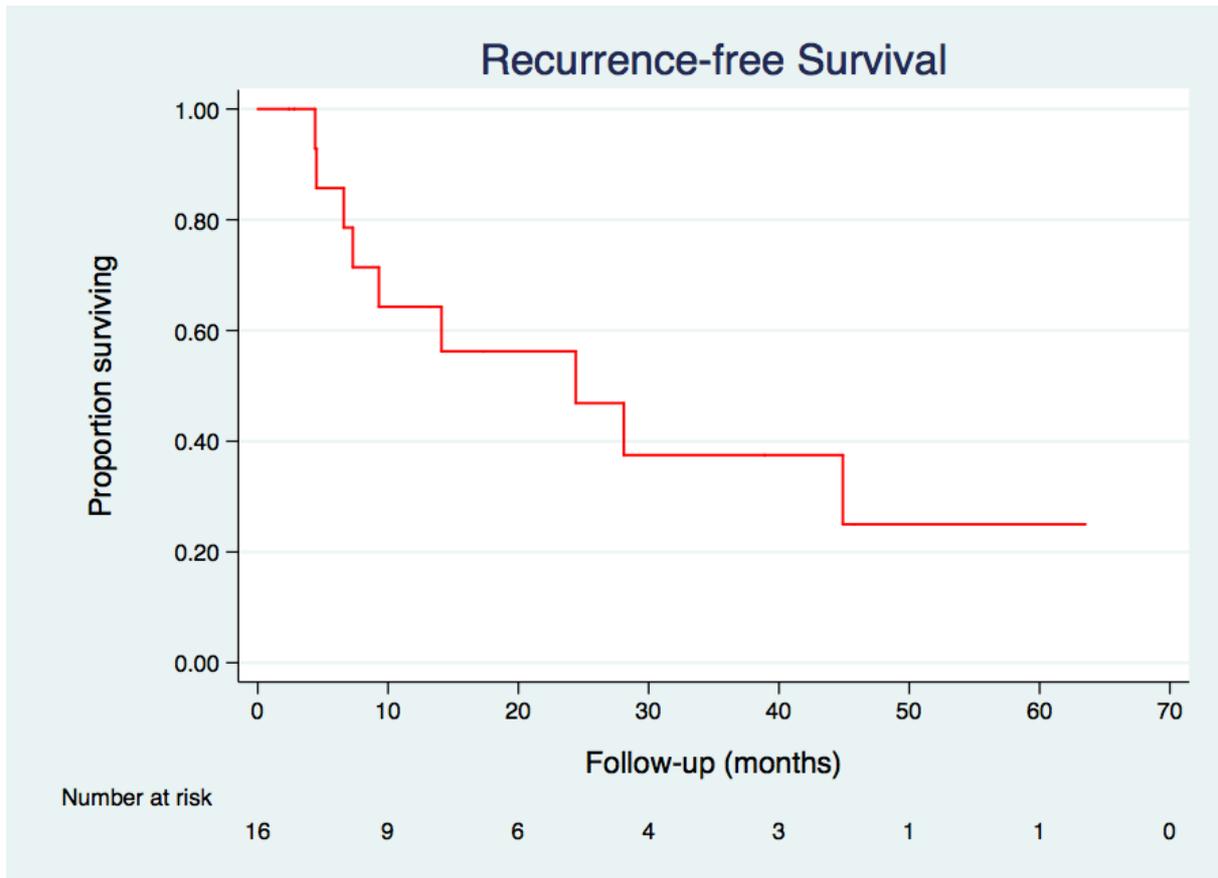


Figure 1. Recurrence-free survival in gastric cancer patients with peritoneal dissemination

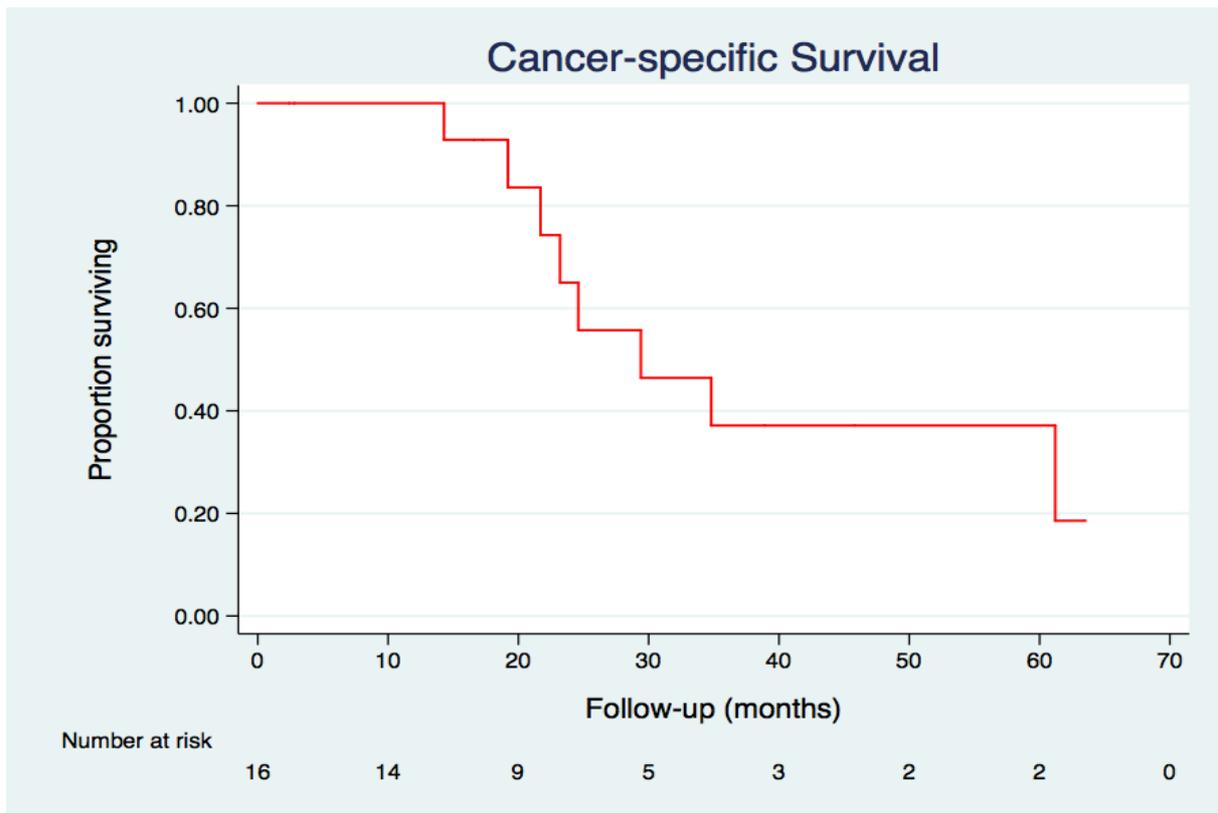


Figure 2. Cancer-specific survival in gastric cancer patients with peritoneal dissémination

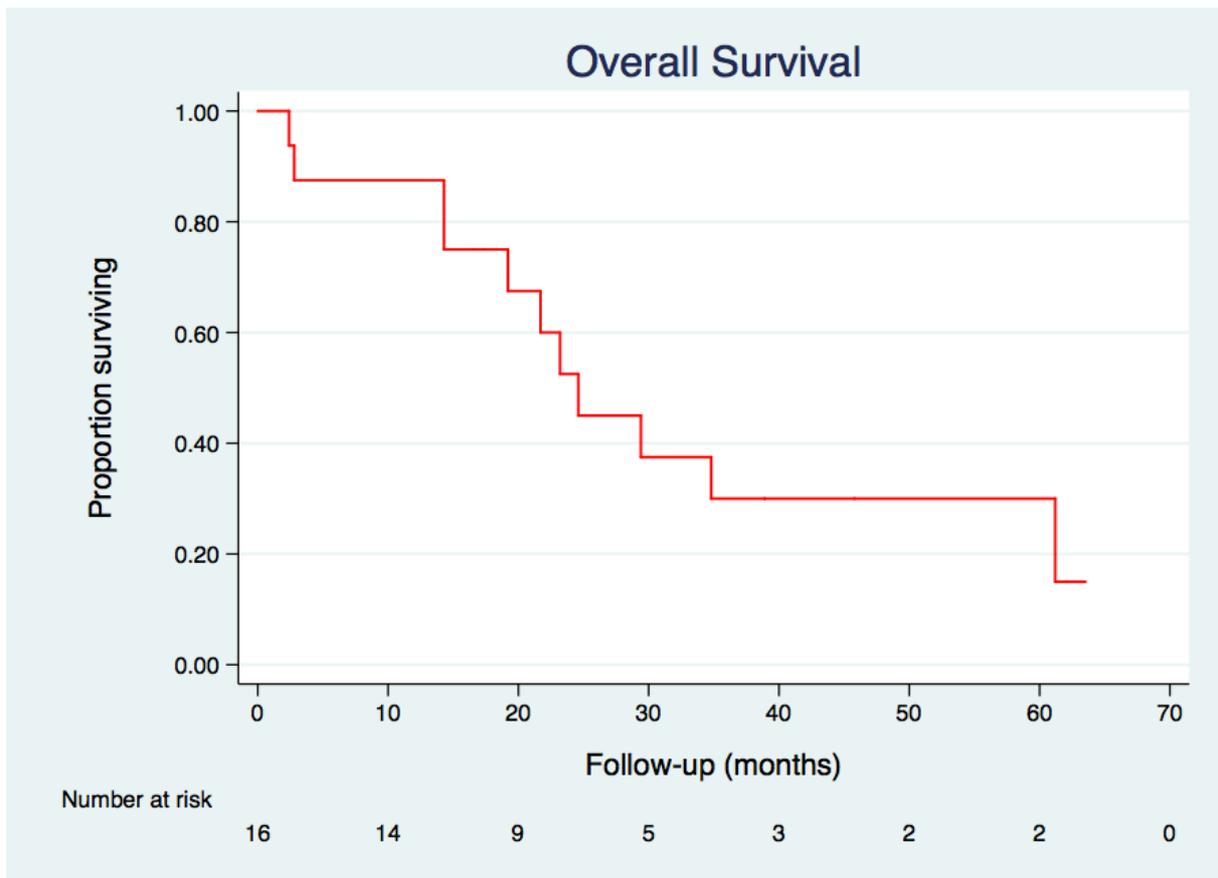


Figure 3. Overall survival in gastric cancer patients with peritoneal dissemination

## 4. Discussion

Les métastases péritonéales des cancers de l'estomac sont fréquentes (jusqu'à 40 % des patients, synchrones au diagnostic) et justifient d'être systématiquement recherchées, même lorsque le cancer semble localisé (nécessité d'une laparoscopie au diagnostic et réalisation d'un score PCI). Souvent, elles sont diffuses et associées à une maladie avancée, engageant le patient vers un traitement palliatif. Cependant, ces métastases peuvent être isolées et réséquables, ce qui doit aujourd'hui amener à discuter un traitement multimodal incluant un traitement chirurgical. En effet, l'analyse de la littérature montre qu'un traitement combiné peut être associé à une augmentation de la survie, parfois même prolongée, dans des cas bien sélectionnés.

Il a donc été examiné - d~~D~~ans cette petite série portant sur 16 patients avec cancer gastrique avancé et carcinose péritonéale :

↳ le devenir en terme de survie spécifique au cancer et

- le devenir en termes de survie globale - a été étudié de façon rétrospective après avec un protocole incluant un traitement néoadjuvant suivi d'une chirurgie de cytoréduction (y compris la gastrectomie radicale et une péritonectomie à la demande) suivie de CHIP ,chez 16 patients avec cancer gastrique avancé et carcinose péritonéale.

-Une réponse objective au traitement néoadjuvant sous forme d'un « down-staging » a été observée chez 6 patients sur 16 (37,5%). En outre, aucune morbidité ou mortalité sévère n'a été observée avec ce protocole de chimiothérapie néoadjuvante.

De plus, tous les patients de l'étude ont eu une chirurgie de cytoréduction complète.

Des complications postopératoires mineures ont été observées chez 87,5 % des patients et la mortalité de ce traitement combiné était de 6,25%, ce qui est légèrement supérieur à ce que l'on retrouve dans la littérature avec ce protocole combiné. En effet, comme nous l'avons déjà annoncé, une revue systématique rapporte, par exemple, une morbidité de 21,5% et une mortalité de 4,8 % dans 10 études <sup>55</sup>. Les complications les plus fréquentes après chirurgie cytoréductive et CHIP sont les fistules/fuites anastomotiques, l'iléus, les abcès intra-abdominaux et la toxicité hématologique <sup>56-58, 59</sup>. En conséquence, il est important non seulement de sélectionner de façon stricte les patients qui pourraient

bénéficiaire de cette procédure mais également d'effectuer cette procédure dans un centre expert.-

Dans cette étude portant sur un traitement combiné (chimiothérapie néoadjuvante suivie de chirurgie cytoréductrice et CHIP), le résultat oncologique global peut être considéré comme encourageant, avec une survie médiane de 21 mois, une survie sans rechute médiane de 23 mois et une survie spécifique au cancer médiane de 34 mois, valeurs clairement différentes de celles obtenues avec traitement palliatif seul.

En effet, lorsque l'on compare ces résultats de cytoréduction avec CHIP par rapport à ceux retrouvés dans la littérature avec chimiothérapie systémique seule (survie médiane de 7 à 11 mois en cas de CG avec carcinose péritonéale), ils sont clairement supérieurs dans cette situation spécifique avec une survie globale médiane de 21 mois.

Cependant, dans cette étude, la La petite taille de ce collectif ne nous a pas donné la puissance statistique suffisante pour effectuer des analyses multivariées, et nous n'avons donc pas eu la possibilité de confirmer ou ~~infirmer~~ d'infirmer certains des facteurs pronostiques de survie spécifique au cancer qui ressortent dans la littérature, soit :

- la réponse au traitement néoadjuvant,
- le score PCI et
- la chirurgie de cytoréduction complète.<sup>26</sup>
- 

Comme déjà discuté, plusieurs études ont démontré des résultats de survie encourageants après traitement combinant chirurgie de cytoréduction et CHIP. Toutefois, cette modalité combinée de traitement ne pouvait être proposée qu'à un sous-groupe sélectionné de patients en bonne condition physique et psychologique et dans des centres spécialisés en raison des taux élevés de morbidité et mortalité.

Avec le protocole de traitement que nous avons choisi, des complications postopératoires sévères (Clavien  $\geq$  3) ne sont survenues que chez deux des 16 patients (12.5%). Chez l'un d'entre eux, elles ont entraîné son décès; le taux de mortalité postopératoire est donc de 6,25%. Un second patient a présenté une complication sévère, ayant mené à une hospitalisation prolongée (Clavien 3b). Tous les autres patients n'ont présenté que des

complications mineures. Le risque spécifique de ce traitement maximaliste n'apparaît ainsi pas réellement prohibitif. Il a pu être obtenu ici aux Hôpitaux Universitaires de Genève, dans un centre de taille moyenne, probablement grâce à l'excellente sélection des patients, réalisée par notre groupe multidisciplinaire, et l'attention toute particulière que nous avons portée à ces patients durant la période postopératoire.

Cette option thérapeutique locorégionale permettrait donc dans certains cas bien sélectionnés (patients sans comorbidités majeures, ECOG PS 0-1, chirurgie cytoréductive complète, score PCI<12) d'obtenir une survie spécifique au cancer bien supérieure (34mois) qu'avec un traitement de chimiothérapie systémique exclusive et représente une option thérapeutique dont il faudrait discuter au moment du diagnostic en concertation pluridisciplinaire. Dans notre pratique, c'est une option envisagée et discutée systématiquement pour les patients qui rentrent dans les critères d'inclusion choisis, soit :

- (1) des patients porteurs d'une carcinose péritonéale d'origine gastrique (score PCI  $\leq$  12), quel que soit le sous-type histologique de la tumeur primitive (pTx Nx M1per) ;
- (2) l'absence de métastases extra-abdominales ou de métastases hépatiques ;
- (3) un status de performance (ECOG PS) entre 0 et 2.

A nouveau, cette procédure complexe devrait donc être réservée à des cas bien sélectionnés ; pour les autres situations et en raison des complications potentielles, d'autres options devraient être privilégiées : chimiothérapie systémique exclusive, CHIP palliative, PIPAC.

Le résultat oncologique global peut être considéré comme encourageant, avec une survie médiane de 21 mois, une survie sans rechute médiane de 23 mois et une survie spécifique au cancer médiane de 34 mois, valeurs assez clairement différentes de celles obtenues avec traitement palliatif seul,

Rappelons que nous discutons des traitements systémiques et locorégionaux pour une situation oncologique avancée dans laquelle non seulement la survie globale prime mais également la qualité de vie. Dans cette étude, nous n'avons pas étudié la qualité de vie

chez ces patients traités avec ce protocole de chimiothérapie néo-adjuvante puis chirurgie avec CHIP. Nous savons ~~déjà~~ déjà néanmoins que des études évaluant la CHIP en traitement palliatif de l'ascite néoplasique secondaire à la carcinose péritonéale démontrent de bons résultats en termes de palliation des symptômes et amélioration de la qualité de vie chez ces patients avec cancer avancé. Rappelons aussi que ce traitement est généralement bien toléré considérant les options thérapeutiques limitées pour cette population de patients.<sup>75</sup>

Ces traitements de CHIP palliative ou PIPAC (qui diffèrent du protocole étudié ici) pourraient donc être proposés à certains patients en situation avancée pour le contrôle des symptômes et actuellement après échec des traitements classiques. Mais il reste encore à déterminer le moment optimal dans l'évolution de la maladie où ces différentes procédures palliatives doivent être effectuées ; ce qui est régulièrement discuté en concertation pluridisciplinaire, c'est d'une part si ces procédures doivent être effectuées plus précocement et d'autre part s'il faudrait les associer avec un traitement systémique. Les études futures permettront peut-être de répondre à ces autres questions de stratégie thérapeutique.

## V. CONCLUSIONS

Dans un centre de taille moyenne comme les Hôpitaux Universitaires de Genève, [et entredans](#) des mains expérimentées, la chirurgie de cytoréduction complète (incluant la gastrectomie synchrone), sur des cas bien sélectionnés (score  $PCI \leq 12$ ) associée à une chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale est faisable avec une raisonnable [sécurité séxurité](#) et permet d'augmenter la survie médiane par rapport au traitement standard de chimiothérapie systémique. En effet, tous les 16 patients inclus, qui ont été opérés par le même chirurgien, ont été considérés libres de maladie macroscopique après la chirurgie (cytoreduction CC-0). Il n'a été déploré que peu de complications chirurgicales majeures (1 Clavien 5 et Clavien 3b). Après un suivi médian de 17,5 mois, la survie médiane était de 21 mois, la survie sans rechute médiane de 23 mois et la survie spécifique au cancer médiane de 34 mois. Une étude avec un plus grand collectif de patients aurait permis de confirmer des critères pronostiques de meilleure survie que nous retrouvons dans la littérature tels que la réponse au traitement néoadjuvant, le score PCI de départ et une chirurgie macroscopiquement complète.

Si l'on compare nos résultats de survie avec ceux des dernières études publiées dans la littérature concernant cette stratégie multimodale, ils sont en tout cas non -inférieurs voir meilleurs en terme de survie médiane (photo 8) et toutes ces études confirment deux facteurs pronostiques indépendants de meilleure survie soit une faible charge tumorale ( $PCI \leq 6$ ) et une chirurgie de cytoréduction complète (CC-0, CC-1). Ces facteurs devraient systématiquement être pris en compte pour la sélection des patients avec cancer gastrique éligibles à une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie cytoréductive associée à une CHIP.

<b>CHIP et cancer gastrique</b>	<b>Survie globale médiane</b>	<b>Taux de survie à 1 et 3 ans</b>
<a href="#">Cancers (Basel)</a> . 2019 Nov 2;11(11)	<b>19.3 mois</b>	<b>73.9% ,36.6%,</b>
<a href="#">Surg Oncol</a> . 2019 Mar;28:159-166.	<b>17 mois</b>	<b>Pas rapportée</b>
<a href="#">Eur J Surg Oncol</a> . 2016 Jul;42(7):1024-34.	<b>14.3 mois</b>	<b>58%, 40%, 32%</b>
<a href="#">Ann Surg Oncol</a> . 2014 Apr;21(4):1147-52	<b>15.8 mois</b>	<b>66 %, 32%</b>
<a href="#">Hepatogastroenterology</a> . 2014 May;61(131):703-6	<b>19.0 mois</b>	<b>38% à 2 ans</b>

Photo 8

Ce sont des études futures qui permettront de définir et d'optimiser tant les protocoles de traitement de chimiothérapie néoadjuvante que les protocoles de chirurgie et CHIP dans le traitement de cette maladie avancée au pronostic sombre. Certaines sont déjà en cours. Une récente visite du site ClinicalTrials.gov (18.3.2019) a révélé qu'au moins 14 études recrutent actuellement pour des études de phase III des patients atteints de carcinose péritonéale d'origine gastrique. La moitié de ces études sont ouvertes en Chine ou en Corée, mais d'autres sont menées également aux USA et en Europe, Plusieurs d'entre elles sont multicentriques. On peut espérer qu'elles apporteront des réponses aux nombreuses questions posées à propos de ces traitements, qu'on ne peut encore à l'heure actuelle que qualifier d'expérimentaux.

De plus, de nouvelles avancées technologiques de même que la compréhension de la biologie moléculaire dans l'amélioration des traitements ont complété l'arsenal thérapeutique. Ainsi, l'intégration des traitements ciblés, ainsi que le développement des biomarqueurs prédictifs (notamment surexpression HER2, instabilité microsatellitaire tumorale) ont permis des progrès majeurs dans la prise en charge de cette maladie au

pronostic sombre. Récemment, il a été démontré que les tumeurs digestives (dont les cancers gastriques) avec instabilité microsatellitaire sont associées à une charge mutationnelle élevée ce qui induit une meilleure réponse à l'immunothérapie. Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire («checkpoint inhibitors») initialement développés dans le mélanome et le cancer pulmonaire permettent en effet aujourd'hui d'obtenir des réponses durables dans des maladies auparavant rapidement mortelles, dont le cancer oeso-gastrique avancé. Des résultats positifs notamment avec le nivolumab et le pembrolizumab ont dorénavant un potentiel thérapeutique dans le cancer gastrique avancé. Ces différentes avancées thérapeutiques liées à la compréhension de la biologie tumorale et de la biologie moléculaire sont source d'espoir pour le praticien comme pour le patient.

## VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. (2013) GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 01.03.2015
2. Abbasi SY, Taani HE, Saad A, Badheeb A, Addasi A (2011) Advanced gastric cancer in Jordan from 2004 to 2008: a study of epidemiology and outcomes. *Gastrointest Cancer Res* 4:122–127
3. Thomassen I, van Gestel YR, van Ramshorst B, Luyer MD, Bosscha K, Nienhuijs SW, Lemmens VE, de Hingh IH (2014) Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: A population-based study on incidence, survival and risk factors. *Int J Cancer* 134: 622–628
4. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Kurokawa Y, Nashimoto A, Kurita A, Hiratsuka M, Tsujinaka T, Kinoshita T, Arai K, Yamamura Y, Okajima K, Group JCO (2008) D2 lymphadenectomy alone or with Para-aortic Nodal Dissection for Gastric Cancer. *N Engl J Med* 359:453–462
5. Spolverato G, Ejaz A, Kim Y, Squires MH, Poultsides GA, Fields RC, Schmidt C, Weber SM, Votanopoulos K, Maithel SK, Pawlik TM (2014) Rates and patterns of recurrence after curative intent resection for gastric cancer: a United States multi-institutional analysis. *J Am Coll Surg* 219:664–675
6. Roviello F, Marrelli D, de Manzoni G, Morgagni P, Di Leo A, Saragoni L, (2003) De Stefano A on behalf of the Italian Research Group for Gastric Cancer. Prospective study of peritoneal recurrence after curative surgery for gastric cancer. *Br J Surg*; 90: 1113–1119
7. Wu CW, Lo SS, Shen KH, Hsieh MC, Chen JH, Chiang JH, Lin HJ, Li AF, Lui WY (2003) Incidence and factors associated with recurrence patterns after intended curative surgery for gastric cancer. *World J Surg* 27:153–158
8. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, Furukawa H, Nakajima T, Ohashi Y, Imamura H, Higashino M, Yamamura Y (2007) Kurita A, and Arai K for the ACTS-GC Group. Adjuvant chemotherapy for Gastric Cancer with S-1, an Oral Fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 357:1810–1820
9. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, Lee KW, Kim YH, Noh SI, Cho JY, Mok YJ, Kim YH, Ji J, Yeh TS, Button P, Sirzén F, SH N (2012) CLASSIC trial investigators.

Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 28:379–315–321

10. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ (2006) MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 355:11–20

11. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, Gunderson LL, Goldman B, Martenson JA, Jessup JM, Stemmermann GN, Blanke CD, Macdonald JS (2012) Updated analysis of SWOG-directed intergroup Study 0116: A phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 30:2327–2333

12. Liang JW, Zheng ZC, Yu T, Wang X, Zhang JJ (2014) Is postoperative adjuvant chemoradiotherapy efficacious and safe for gastric cancer patients with D2 lymphadenectomy? A meta-analysis of the literature. *Eur J Surg Oncol* 40:1614–1621

13. Xiong B, Ma L, Cheng Y, Zhang C (2014) Clinical effectiveness of neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Surg Oncol* 40: 1321–1330

14. Cao J, Qi F, Liu T (2014) Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 49:690–704

15. Yonemura Y, Fujimura T, Nishimura G, Falla R ST, Katayama K, Tsugawa K, Fushida S, Miyazaki I, Tanaka M, Endou Y, Sasaki T (1996) Effects of intraoperative chemohyperthermia in patients with gastric cancer with peritoneal dissemination. *Surgery* 119: 437–444

16. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, Fontaumard E, Brachet A, Caillot JL, Faure JL, Porcheron J, Peix JL, François Y, Vignal J, Gilly FN (2000) Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 88:358–363

17. Kim JG, Ryoo B-Y, Park YH, Kim BS, Kim TY, Im YH, Kang YK (2008) Prognostic factors for survival of patients with advanced gastric cancer treated with cisplatin-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 61:301–307

18. Chau I, Norman AR, Cunningham D, Waters JS, Oates J, Ross PJ (2004) Multivariate prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophago-gastric cancer—

pooled analysis from three multicenter, randomized, controlled trials using individual patient data. *J Clin Oncol* 22:2395–2403

19. VanCutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, Rodrigues A, Fodor M, Chao Y, Voznyi E, et al. (2006) Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 24:4991–4997

20. Bilici A (2014) Treatment options in patients with metastatic gastric cancer: current status and future perspectives. *World J Gastroenterol* 20:3905–3915

21. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK (2010) ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 376:687–697

22. Hong SH, Shin YR, Roh SY, Jeon EK, Song KY, Park CH, Jeon HM, Hong YS (2013) Treatment outcomes of systemic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer with no measurable disease: retrospective analysis from a single center. *Gastric Cancer* 16:290–300

23. Shirao K, Boku N, Yamada Y, Yamaguchi K, Doi T, Goto M, Nasu J, Denda T, Hamamoto Y, Takashima A, Fukuda H, Ohtsu A (2013) Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. randomized phase III Study of 5-fluorouracil continuous infusion vs. sequential methotrexate and 5-fluorouracil therapy in far advanced gastric cancer with peritoneal metastasis (JCOG0106) for the Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. *Jpn J Clin Oncol* 43:972–980

24. Yonemura Y, Endou Y, Sasaki T, Hirano M, Mizumoto A, Matsuda T, Takao N, Ichinose M, Miura M, Li Y (2010) Surgical treatment for peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 36:1131–1138

25. Jacquet P, Sugarbaker PH (1996) Peritoneal-plasma barrier. *Cancer Treat Res* 82:53–63

26. Sugarbaker PH, Yu W, Yonemura Y (2003) Gastrectomy, peritonectomy, and perioperative intraperitoneal chemotherapy: the evolution of treatment strategies for advanced gastric cancer. *Semin Surg Oncol* 21:233–248
27. Sugarbaker PH (2006) New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? *Lancet Oncol* 7:69–76
28. Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, Bereder JM, Quenet F, Sideris L, Mansvelt B, Lorimier G, Msika S, Elias D (2010) Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multiinstitutional study of 1,290 patients. *Cancer* 2010 ; 116:5608–5618
29. González-Moreno S, González-Bayón LA, Ortega-Pérez G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Rationale and technique. *World J Gastrointest Oncol* 2010; 2: 68-75 [PMID: 21160924 DOI: 10.4251/wjgo.v2.i2.68]
30. Speyer JL, Sugarbaker PH, Collins JM, Dedrick RL, Klecker RW, Myers CE. Portal levels and hepatic clearance of 5-fluorouracil after intraperitoneal administration in humans. *Cancer Res* 1981; 41: 1916-1922 [PMID: 7214359]
31. Sugarbaker PH, Cunliffe WJ, Belliveau J, de Bruijn EA, Graves T, Mullins RE, Schlag P. Rationale for integrating early postoperative intraperitoneal chemotherapy into the surgical treatment of gastrointestinal cancer. *Semin Oncol* 1989; 16: 83-97 [PMID: 2669141]
32. Overgaard J. Effect of hyperthermia on malignant cells in vivo. A review and a hypothesis. *Cancer* 1977; 39: 2637-2646 [PMID: 872062]
33. Sticca RP, Dach BW. Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12: 689-701 [PMID: 14567025 DOI: 10.1016/S1055-3207(03)00029-2]
34. Glehen O, Mohamed F, Gilly FN. Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia. *Lancet Oncol* 2004; 5: 219-228
35. González-Moreno S. Peritoneal Surface Oncology: A progress report. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 593-596 [PMID: 16603332 DOI: 10.1016/j.ejso.2006.03.001]
36. Fujimoto S, Shrestha RD, Kokubun M, Ohta M, Takahashi M, Kobayashi K, Kiuchi S, Okui K, Miyoshi T, Arimizu N. Intraperitoneal hyperthermic perfusion combined with surgery effective for gastric cancer patients with peritoneal seeding. *Ann Surg* 1988; 208: 36-41 [PMID: 3133994 DOI: 10.1097/00000658-198807000-00005]

37. Sayag-Beaujard AC, Francois Y, Glehen O, Sadeghi-Looyeh B, Bienvenu J, Panteix G, Garbit F, Grandclément E, Vignal J, Gilly FN. Intraperitoneal chemo-hyperthermia with mitomycin C for gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *Anticancer Res* 1999; 19: 1375-1382 [PMID: 10365109]
38. Glehen O, Schreiber V, Cotte E, Sayag-Beaujard AC, Osinsky D, Freyer G, François Y, Vignal J, Gilly FN. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer. *Arch Surg* 2004; 139: 20-26 [PMID: 14718269 DOI: 10.1001/archsurg.139.1.20]
39. Yonemura Y, Kawamura T, Bandou E, Takahashi S, Sawa T, Matsuki N. Treatment of peritoneal dissemination from gastric cancer by peritonectomy and chemohyperthermic peritoneal perfusion. *Br J Surg* 2005; 92: 370-375 [PMID: 15739249 DOI: 10.1002/bjs.4695]
40. Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, Cotte E, Boutitie F, Mansvelt B, Bereder JM, Lorimier G, Quenet F, Elias D. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2370-2377
41. Yang XJ, Huang CQ, Suo T, Mei LJ, Yang GL, Cheng FL, Zhou YF, Xiong B, Yonemura Y, Li Y. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1575-1581 [PMID: 21431408 DOI: 10.1245/s10434-011-1631-5]
42. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, Zoetmulder FA. 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: 3737-3743 [PMID: 145]
43. Hall JJ, Loggie BW, Shen P, Beamer S, Douglas Case L, McQuellon R, Geisinger KR, Levine EA. Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for advanced gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 454-463
44. Scaringi S, Kianmanesh R, Sabate JM, Facchiano E, Jouet P, Coffin B, Parmentier G, Hay JM, Flamant Y, Msika S. Advanced gastric cancer with or without peritoneal carcinomatosis treated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a single western center experience. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 1246-1252

45. Yang XJ, Li Y, Yonemura Y. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy to treat gastric cancer with ascites and/or peritoneal carcinomatosis: Results from a Chinese center. *J Surg Oncol* 2010; 101: 457-464
46. Magge D, Zenati M, Mavanur A, Winer J, Ramalingam L, Jones H, Zureikat A, Holtzman M, Lee K, Ahrendt S, Pingpank J, Zeh HJ, Bartlett DL, Choudry HA. Aggressive locoregional surgical therapy for gastric peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 1448-1455
47. Bozzetti F, Yu W, Baratti D, Kusamura S, Deraco M. Locoregional treatment of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *J Surg Oncol* 2008; 98: 273-276
48. Cocolini F, Cotte E, Glehen O, Lotti M, Poiasina E, Catena F, Yonemura Y, Ansaloni L. Intraperitoneal chemotherapy in advanced gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 12-26
49. Gill RS, Al-Adra DP, Nagendran J, Campbell S, Shi X, Haase E, Schiller D. Treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and HIPEC: a systematic review of survival, mortality, and morbidity. *J Surg Oncol* 2011; 104: 692-698
50. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, Barone R, Yonemura Y, Cavaliere F, Quenet F, Gutman M, Tentes AA, Lorimier G, Bernard JL, Bereder JM, Porcheron J, Gomez-Portilla A, Shen P, Deraco M, Rat P. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3284-3292
51. Ströhlein MA, Bulian DR, Heiss MM. Clinical efficacy of cytoreductive surgery and hyperthermic chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011; 11: 1505-1508 [PMID: 21999124 DOI: 10.1586/era.11.147]
52. Yonemura Y, Elnemr A, Endou Y, Hirano M, Mizumoto A, Takao N, Ichinose M, Miura M, Li Y. Multidisciplinary therapy for treatment of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2010; 2: 85-97
53. Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, Kobayashi K, Toyosawa T, Isawa E, Sumida M, Ohkubo H. Improved mortality rate of gastric carcinoma patients with peritoneal

carcinomatosis treated with intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion combined with surgery. *Cancer* 1997; 79: 884-891

54. Fujimura T, Yonemura Y, Fushida S, Urade M, Takegawa S, Kamata T, Sugiyama K, Hasegawa H, Katayama K, Miwa K. Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the treatment of peritoneal dissemination in gastric cancers and subsequent secondlook operation. *Cancer* 1990; 65: 65-71

55. Gill RS, Al-adra D, Nagendran J, Campbell S, Shi X, HaaseE SD (2011) Treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and HIPEC: A systematic review of survival, mortality, and morbidity. *J Surg Oncol* 104:692–698

56. Yonemura Y, Kawamura T, Bandou E, Takahashi S, Sawa T, Matsuki N (2005) Treatment of peritoneal dissemination from gastric cancer by peritonectomy and chemohyperthermic peritoneal perfusion. *Br J Surg* 92:370–375

57. Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, Cotte E, Boutitie F, Mansvelt B, Bereder JM, Lorimier G, Quenet F, Elias D (2010) Association Française de Chirurgie. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: A multi-institutional Study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol*; 17:2370–2377

58. Yang XJ, Huang CQ, Suo T, Mei LJ, Yang GL, Cheng FL, Zhou YF, Xiong B, Yonemura Y, Li Y (2011) Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 18:1575–1581

59. Gill RS, Al-adra D, Nagendran J, Campbell S, Shi X, HaaseE SD (2011) Treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and HIPEC: A systematic review of survival, mortality, and morbidity. *J Surg Oncol* 104:692–698

60. Canbay E, Mizumoto A, Ichinose M, Ishibashi H, Sako S, Hirano M, Takao N, Yonemura Y (2014) Outcome data of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric origin treated by a strategy of bidirectional chemotherapy prior to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in a single specialized center in Japan. *Ann Surg Oncol* 21:1147–1152

61. Yonemura Y, Endou Y, Shinbo M, Sasaki T, Hirano M, Mizumoto A, Matsuda T, Takao N, Ichinose M, Mizuno M, Miura M, Ikeda M, Ikeda S, Nakajima G, Yonemura J, Yuuba T, Masuda S, Kimura H, Matsuki N (2009) Safety and efficacy of bidirectional

chemotherapy for treatment of patients with peritoneal dissemination from gastric cancer: selection for cytoreductive surgery. *J Surg Oncol* 100:311–316

62. Königsrainer I, Horvath P, Struller F, Königsrainer A, Beckert S (2014) Initial clinical experience with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in Signet-ring cell gastric cancer with peritoneal metastases. *J Gastric Cancer* 14:117–122

63. Yang QM, Bando E, Kawamura T, Tsukiyama G, Nemoto M, Yonemura Y, Furukawa H (2006) The diagnostic value of PET/CT for peritoneal dissemination of abdominal malignancies. *Gan To Kagaku Ryoho* 33:1817–1821

64. Koh JL, Yan TD, Glenn D, Morris DL (2009) Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 16:327–333

65. Valle M, Garofalo A (2006) Laparoscopic staging of peritoneal surface malignancies. *Eur J Surg Oncol* 32:625–627

66. Sommariva A, Zagonel V, Rossi CR (2012) The role of laparoscopy in peritoneal surface malignancies selected for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol* 19:3737–3744

67. Chu DZ, Lang NP, Thompson C, Osteen PK, Westbrook KC (1989) Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer* 63:364–367

68. Husain A, Bejjani A, Eason A (2010) Malignant ascites symptom cluster in patients referred for paracentesis. *Ann Surg Oncol* 17: 461–469

69. Yonemura Y, Fujimura T, Fushida S, Takegawa S, Kamata T, Katayama K, Kosaka T, Yamaguchi A, Miwa K, Miyazaki I (1991) Hyperthermochemotherapy combined with cytoreductive surgery for treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination. *World J Surg* 15:530–535

70. Garofalo A, Valle M, Garcia J, Sugarbaker PH (2006) Laparoscopic intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for palliation of debilitating malignant ascites. *Eur J Surg Oncol* 32:682–685

71. Facchiano E, Scaringi S, Kianmanesh R, Sabate JM, Castel B, Flamant Y, Coffin B, Msika S (2008) Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for the treatment of malignant ascites secondary to unresectable peritoneal carcinomatosis from advanced gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 34:154–158

72. Facchiano E, Risio D, Kianmanesh R, Msika S (2012) Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: indications, aims, and results: a systematic review of the literature. *Ann Surg Oncol* 19:2946–2950
73. Valle M, Van der Speeten K, Garofalo A (2009) Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal peroperative chemotherapy (HIPEC) in the management of refractory malignant ascites: A multiinstitutional retrospective analysis in 52 patients. *J Surg Oncol* 100:331–334
74. RandleRW, SwettKR, SwordsDS, ShenP, StewartJH, LevineEA, Votanopoulos KI (2014) Efficacy of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of malignant ascites. *Ann Surg Oncol* 21:1474–1479
75. Orgiano L., Pani, F. Astara, G., Madeddu, C. et al. The role of "closed abdomen" HIPEC in the palliative treatment of neoplastic ascites from peritoneal carcinomatosis: report of a single-center experience. *Supportive Care in Cancer*. October 2016. Volume 24, pp. 4293-4299

# VII. ANNEXES

## Annexe 1

### CHIP in gastric cancer and peritoneal carcinomatosis

Ramakrishnan Ayloor Seshadri, Olivier Glehen, *World J Gastroenterol* 2016 January 21; 22(3): 1114-11

**Table 3** Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of established peritoneal carcinomatosis from gastric cancer

Ref.	Country	Type of study	No. of patients	study arm	control	Drug used for HIPEC, dose	Duration (min)	Complete cytoreduction	Morbidity	Mortality	Outcome
Fujimoto <i>et al</i> <sup>[66]</sup> , 1990	Japan	Prospective	20	7 (only surgery)	(surgery + HIPEC)	MMC 10 µg/ml.	120	NA	NA	NA	6 mo survival: 94% vs 57%, <i>P</i> = 0.001 2-yr: 45% Death due to Peritoneal recurrence: 10% vs 100% Median survival: 14.5 mo 3-yr: 28.5%
Yonemura <i>et al</i> <sup>[61]</sup> , 1991	Japan	Prospective	41	Nil		MMC 5 µg/mL. CDDP 30 µg/mL.	40-60		12%	0%	5-yr survival (overall: 11%, CCR0/1: 17%, CCR2: 2%)
Yonemura <i>et al</i> <sup>[65]</sup> , 1996	Japan	Prospective	83	Nil	(surgery + HIPEC)	MMC 30 mg CDDP 300 mg	60	33.7%			Median survival CCR0: 13.9, CCR ≥ 1: 6.8 mo 1,3,5,8-yr survival (HIPEC vs control: 54% vs 11%, 42% vs 0%, 31% vs 0%, 25% vs 0%; <i>P</i> = 0.001) 2, 4, 8-yr survival - P1, P2, P3 - 73%, 62%, 0%; 56%, 62%, 0%; 56%, 21%, 0% (P1 vs P3: <i>P</i> = 0.000524; P2 vs P3: <i>P</i> = 0.00329).
Fujimoto <i>et al</i> <sup>[62]</sup> , 1997	Japan	Prospective case-control	48	18	(surgery + HIPEC) (only surgery)	MMC 10 µg/mL.	120				Death due to peritoneal recurrence-HIPEC vs control 27% vs 94% ( <i>P</i> = 7.077 × 10 <sup>-7</sup> ).
Glehen <i>et al</i> <sup>[63]</sup> , 2004	France	Prospective	49	(CRS + HIPEC)	Nil	MMC 40-60 mg	90	10.2%	Overall - 27% Extensive CRS - 47%	4%	Median survival (overall: 10.3 mo; CCR0/1 vs CCR2: 21.3 mo vs 6.6 mo, <i>P</i> < 0.001; Gilly Stage I/II PC vs stage III/IV PC: 19 mo vs 6.6 mo, <i>P</i> = 0.004) 5-yr survival (overall: 16%, CCR0/1: 29.4%, Gilly Stage I/II PC: 30%)
Hirose <i>et al</i> <sup>[64]</sup> , 1999	Japan	Prospective case-control	17	(CRS + HIPEC)	20 (CRS alone)	MMC 20 mg CDDP 100 mg Etoposide 100 mg	50	HIPEC vs control - 29.4% vs 15%	HIPEC vs control - 35.2% vs 20%	HIPEC vs control - 5.8% vs 0%	Median survival: HIPEC vs control: 11 mo vs 6 mo 1-yr survival: HIPEC vs control: 44.4% vs 15.8%, <i>P</i> = 0.04
Hall <i>et al</i> <sup>[68]</sup> , 2004	United States	Prospective case-control	34	(CRS + HIPEC)	40- no PC (only surgery)	MMC 40 mg	120	R0-21%	35%	0%	Median survival (CRS + HIPEC): Overall: 8 mo; R0/1 vs, R2: 11.2 mo vs 3.3 mo, <i>P</i> = 0.01 2-yr survival - R0/1 vs, R2-45 vs 8%
Yonemura <i>et al</i> <sup>[67]</sup> , 2005	Japan	Retrospective	42	(peritonectomy [P] + HIPEC)	65 (conventional surgery [C] + HIPEC)	MMC 30 mg CDDP 300 mg Etoposide 150 mg	60	Overall 43.9%	Overall - 21.5%	Overall 2.8%	Median survival: Overall: 11 mo; CCR0: 15.5 mo; CCR ≥ 1: 7.9 mo (all patients); CCR0: 19.2 mo; CCR ≥ 1: 7.8 mo (P + HIPEC patients) 5-yr survival: overall-6.7%; P + HIPEC-27%; CCR0: 13%, CCR ≥ 1: 2%
Scarinci <i>et al</i> <sup>[69]</sup> , 2008	France	Retrospective	37	(26 with PC)	Nil	MMC 120 mg CDDP 200 mg/m <sup>2</sup>	60-90	30.7%	27% (all patients)	3.8%	Median survival: CCR0 vs CCR2- 15 mo vs 3.9 mo, <i>P</i> = 0.007 Gilly stage 1 and 2 vs 3 and 4: 15 mo vs 4 mo, <i>P</i> = 0.01
Glehen <i>et al</i> <sup>[66]</sup> , 2010	France	Retrospective	159	(CRS + HIPEC and/or EPIC)	Nil	HIPEC: MMC 30-50 mg/m <sup>2</sup> ± Cisplatin 50-100 mg/m <sup>2</sup> Oxaliplatin 360-460 mg/m <sup>2</sup> ± irinotecan 100-200 mg/m <sup>2</sup> ± iv 5-FU and leucovorin EPIC.	60-120	56.0%	27.8%	6.5%	Median survival: overall: 9.2 mo; CCR0: 15 mo 5-yr survival: overall: 13%; CCR0: 23%
Yang <i>et al</i> <sup>[69]</sup> , 2010	China	Prospective	28	(CRS + HIPEC)	Nil	MMC 10 mg/m <sup>2</sup> 5-FU 600 mg/m <sup>2</sup> MMC 30 mg CDDP 120 mg	30 Day 1 Days 2-5 90-120	CCR0-39.2% CCR1-21.4%	14.3%	0%	2-yr survival - 43% Median survival (mo): PCI ≤ 20 vs PCI > 20-27.7 vs 6.4, <i>P</i> = 0.0001 CCR0 vs CCR1 vs CCR2 and 3-43 vs 9.5 vs 7.5, <i>P</i> = 0.001
Yang <i>et al</i> <sup>[67]</sup> , 2011	China	Randomised controlled trial	34	(CRS + HIPEC)	34 (only CRS)	MMC 30 mg CDDP 120 mg	60-90	58.8% each arm	HIPEC vs control - 14.7% vs 11.7%	Nil	Median survival (mo): HIPEC vs control- 11 vs 6.5, <i>P</i> = 0.04 (all pts) HIPEC vs control: 12 vs 6.5, <i>P</i> = 0.02 (synchronous PC)
Magge <i>et al</i> <sup>[69]</sup> , 2014	United States	Prospective	23	(CRS + HIPEC)	Nil	MMC 40 mg	100	95.6%	52%	4.3%	1,2 3-yr survival (HIPEC vs control): 41.2 vs 29.4%, 14.7 vs 5.9%, 5.9% vs 0% Median survival: 9.5 mo 3-yr survival: 18%

MMC: Mitomycin C; CDDP: Cisplatin; CCR: Cytoreductive score; 5-FU: 5-fluorouracil; HIPEC: Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; CRS: Cytoreductive surgery; MMC: Mitomycin-C.

## Annexe 2

### **Abstract Publication Title**

Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and synchronous cytoreductive surgery for peritoneal carcinomatosis (PC) from gastric cancer (GC) : results from a single center expérience

### **Authors**

M.-L. Amram, D. Benamran, G. Wirth, A.D. Roth, O. Huber Geneva/CH

### **Aim**

The aim of this retrospective study was to assess the early- and long-term outcomes of patients undergoing neoadjuvant chemotherapy followed by combined cytoreductive surgery and HIPEC for PC arising from GC.

### **Methods**

We reviewed all cases of patients treated for PC from GC (any histology) in our institution from 2008 to 2012. Exclusion criteria were presence of visceral or extra-abdominal metastasis, poor performance status (ECOG > 2) and PCI score (Sugarbaker's Peritoneal Cancer Index) > 12 at diagnostic pre-treatment laparoscopy. The identified patients were first treated with neoadjuvant chemotherapy (4 cycles of docetaxel 75mg/m<sup>2</sup>, cisplatin 75mg/m<sup>2</sup> and 5-fluorouracil 300mg/m<sup>2</sup>) and then proceeded to cytoreductive surgery combined with HIPEC (oxaliplatin 360mg/m<sup>2</sup>, 5-fluorouracil 400mg/m<sup>2</sup> and leucovorin 20mg/m<sup>2</sup>). No adjuvant treatment was conducted, except in cases of positive microscopic margins after surgery.

Patients demographics were recorded. Major endpoints considered were short- and long-term survival, as well as morbidity and mortality of surgery. Overall survival, recurrence-free survival and cancer-specific survival were calculated using Kaplan-Meier estimators. Surgical morbidity was recorded using Clavien-Dindo classification.

The study was approved by Ethics Committee of Geneva University Hospital.

## Results

16 patients were included (male to female ratio 1:1). Mean age at surgery was 48.8 (+/- 8.7). All patients were operated by the senior author and considered free of macroscopic disease after surgery (completeness of cytoreduction CC0). Mean PCI score was 6 (+/- 4.3). 5 patients (31%) had positive margins at histopathological evaluation and 4 received adjuvant radiotherapy.

Surgical complications were as follows: 1 Clavien 5 (death, 6.3%) and 1 Clavien 3b (6.3%). After a median follow-up of 17.5 months (2-63), median overall survival was 21 months (2-63), median recurrence-free survival was 23 months (13-60) and median cancer-specific survival was 34 months

# Annexe 3

## Poster (ESMO 2014)



### Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and synchronous cytoreductive surgery for peritoneal carcinomatosis from gastric cancer : results from a single center experience

M.-L. Amram, D.A. Benamran, G. Wirth, A.D. Roth, O. Huber  
Geneve University Hospitals, Switzerland



674P

**Aim:** to assess the early- and long-term outcomes of patients undergoing neoadjuvant chemotherapy followed by combined cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer.

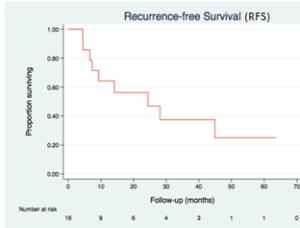
**Methods:** retrospective study of all cases of patients treated for peritoneal carcinomatosis from gastric cancer (any histology) in our institution from 2008 to 2012.

**Exclusion criteria:** presence of visceral or extra-abdominal metastasis, poor performance status (ECOG > 2) and Peritoneal Carcinomatosis Index (PCI) score > 12 at diagnostic pre-treatment laparoscopy.

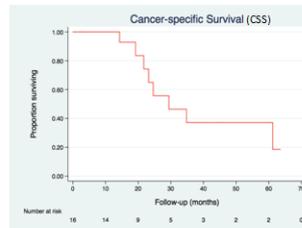
**Demographic characteristics :**

no. of cases :	16
age at CHIP (years):	48.8
Male/female ratio	1:1
mean PCI score	6
no. of R1 margins (n / %)	5 / 31 %
initial stage (n / %)	
cN0	2 / 12 %
cN1	12 / 76%
cN2	2 / 12 %
adjuvant radiotherapy (n / %)	4 / 25 %
path stage (n / %)	
pN0	3 / 19%
pN1	8 / 50%
pN2	2 / 12%
pN3	3 / 19%
no. of lymph nodes at surgery (mean)	30
mean hosp stay (days)	27.5

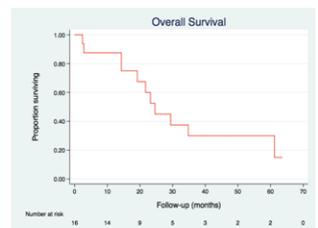
**Results:** with a median overall follow-up of 17.5 months



Median RFS: 23 months



Median CSS : 34 months



Median overall survival : 21 months

**Conclusions:** combined neoadjuvant and cytoreductive surgery associated with HIPEC is a feasible and safe protocol with acceptable morbidity and mortality in experienced centers. Considering the fact that the median overall survival in gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis is 9-10 months, this combined treatment allows to achieve better outcomes for selected patients.

References : Canbay E et. al Ann Surg Oncol. 2014; 21 :1147-1152 / Yonemura et al. Int J Surg Oncol.2012 ; 2012 :148420 / Hall JJ et al. J Gastrointest Surg. 2004 ; 8 :454-463

Corresponding author :  
marie-laure.amram@hcuge.ch

## Annexe 4

Soumission d'un projet de recherche biomédicale

### Protocole du projet de recherche

version 1 du 13.8.2012

### **Suivi rétrospectif à long terme des patients ayant bénéficié de chimiothérapie néoadjuvante et de chirurgie d'exérèse large avec chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) pour cancer avancé de l'estomac**

*NB : le seul genre masculin est utilisé dans le but d'alléger le texte, sans aucune discrimination ou différenciation.*

**But.** Le cancer avancé de l'estomac a un pronostic très sombre. Les survies au-delà d'une année sont exceptionnelles, notamment lorsqu'une carcinose péritonéale (atteinte du péritoine à distance de la tumeur) est présente. Aux HUG, nous avons choisi, depuis quelques années, une attitude extrêmement bien codifiée pour la prise en charge de ces cas. Tout d'abord, selon les recommandations internationales, une laparoscopie exploratrice est pratiquée à but diagnostique chez tous les patients suspects à l'échographie endogastrique (écho-endoscopie) d'être porteurs d'une maladie atteignant le péritoine, soit T3 (TNM 2007) ou T4a (TNM 2010). Cette laparoscopie permet de confirmer la présence d'une carcinose, d'en définir l'extension et de la prouver par biopsie. Lorsque la carcinose est limitée et paraît a priori complètement résécable, si le patient est dans une condition physique et psychologique suffisante pour envisager un traitement extrêmement agressif, on lui propose dans un premier temps une chimiothérapie systémique néo-adjuvante avec 4 cycles de docetaxel, cisplatine et 5-fluorouracile (TCF). Si la chimiothérapie est supportée, si le bilan d'intervalle ne montre pas de nouvelles lésions, on leur propose, par analogie avec les cancers colo-rectaux et ovariens, une chirurgie d'exérèse à visée curative avec chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP). Le but de cette étude est de recenser les données de survie de ce groupe de patients, puis de les comparer avec celles de la littérature médicale concernant des patients ne bénéficiant que de chimiothérapie, avec ou sans résection palliative.

**Méthodologie.** Tous les patients ayant bénéficié d'un traitement de chimiothérapie associée à une chirurgie pour cancer de l'estomac métastatique au péritoine de janvier 2007 à janvier 2012 seront identifiés à partir des données diagnostiques informatisées. Leurs dossiers informatisés seront alors consultés sur DPI, afin de mettre à jour leur histoire médicale depuis la découverte de leur maladie. Les données épidémiologiques seront recueillies, de même que les informations relatives aux traitements reçus, les paramètres de survie (survie globale, survie sans récurrence, survie sans progression tumorale) et aux complications des différents traitements. Le suivi étant dans la plupart des cas assuré aux HUG, la consultation du dossier informatisé fournira toutes ces informations ; dans les quelques cas suivis en-dehors des HUG, les médecins- ou oncologues-traitants seront mis à contribution pour l'obtention des données les concernant.

Enfin, les données des patients de cette étude seront comparées à celles de la littérature existante (très limitée) concernant l'évolution de la maladie de patients similaires, mais traités par chimiothérapie systémique avec ou sans gastrectomie palliative. Nous sommes conscients que les conclusions tirées de ce travail n'auront qu'une portée limitée. Néanmoins, il faudra attendre encore de nombreuses années pour que les données acquises par une étude de phase III largement multicentrique soient disponibles. En effet, un seul protocole est actuellement en cours de discussion au niveau européen, protocole qui devrait être finalisé début novembre 2012 à Berlin, lors du 8<sup>th</sup> World Congress on Peritoneal Surface Malignancies.

**Déroutement et durée de l'étude.** Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur les patients opérés depuis 2007 - date à laquelle le traitement est devenu standardisé dans notre institution.

**Bénéfices attendus de cette étude.** Le traitement du cancer de l'estomac avancé est, comme c'est de plus en plus le cas en onco-chirurgie, individualisé pour chaque patient. Selon son âge, son état de santé préalable, sa volonté de combattre sa maladie, il se voit offrir des modalités thérapeutiques variées. Le but de cette étude sera d'apporter des données objectives sur le pronostic et le suivi des patients des HUG à qui nous offrons de telles thérapies, afin de mieux les conseiller lorsque nous leur offrons lesdites thérapies. Enfin, ces données pourront participer à constituer le rationnel d'une étude prospective de phase III qui seule permettra de trouver des réponses scientifiquement valides aux questions ouvertes à propos de la prise en charge optimale de ces patients.

**Risques pour les sujets de recherche.** Cette étude ne comporte aucun risque pour les patients qui ont été déjà traités. Elle se limite au recueil et à la consultation de données dans le dossier des patients, sans que cela n'affecte la prise en charge décidée initialement. Les données recueillies seront enregistrées dans une base de données informatisée dont seuls les deux investigateurs principaux garderont la clé d'accès. Dès que toutes les données de suivi seront introduites, la base de données sera anonymisée. En aucun cas les patients ne seront recontactés ou reconvoqués pour une consultation, un examen de suivi ou un questionnaire concernant cette étude.

#### **Consentement :**

La grande majorité de ces patients sont malheureusement décédés. Vu qu'il s'agit d'une analyse purement rétrospective de dossiers de patients déjà traités (et souvent déjà décédés), il nous semble que le recueil du consentement auprès des patients ou de leurs proches survivants n'est pas requis,

#### **Critère de sélection**

Les dossiers consultés seront ceux des patients porteurs d'adénocarcinome de l'estomac T3 minimum, N0-2, M1per de janvier 2007 à janvier 2012. Tous ces patients seront inclus dans l'étude rétrospective.

#### **Nombre de patients**

Sur la période mentionnée, il y a 17 patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante par TCF et d'une CHIP. Chaque année, environ 4 patients sont éligibles pour une telle approche thérapeutique.

#### **Références**

Siegel R, Naishadham D, Jemal A : *Cancer statistics, 2012*. CA Cancer J Clin. 2012;62(1):10.

Power DG, Schattner MA, Gerdes H, et al : *Endoscopic ultrasound can improve the selection for laparoscopy in patients with localized gastric cancer*. J Am Coll Surg. 2009;208(2):173.

Okines A, Verheij M, Allum W, et al : *Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol. 2010;21(suppl 5):v50-v54

Roth AD, Adjani J: *Docetaxel-based chemotherapy in the treatment of gastric cancer*, Ann Oncol. 2003;14(suppl 2):ii41-ii44

Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, Elias D, et al : *Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy*. Ann Surg Oncol. 2010 Sep;17(9):2370-7

## Appendice

CG : cancer gastrique

CC : chirurgie cytoréductive

CHIP : chimiothérapie intrapéritonéale hyperthermique

CP : carcinose péritonéale

PCI : peritoneal carcinomatosis index : index entre 0 to 39 (score de 0 à 3 dans chacune des 13 aires abdominales)

PIPAC : Chimiothérapie intrapéritonéale en aérosolisation pressurisée

CC score : score de réduction tumorale

CC score		
CC-0	No peritoneal seeding	Complete
CC-1	tumor nodules after cytoreduction <2.5mm	Complete
CC-2	2.5mm < tumor nodule after cr < 2.5cm	Incomplete
CC-3	nodule > 2.5cm or confluence of unresectable tumor nodule at any site	Incomplete