

COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur F. Puech

EXTRAIT
des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique

Publié le 10 décembre 2010

Nota. Le « texte long » des recommandations pour la pratique clinique incluant les communications des experts et les références bibliographiques est publié dans un numéro spécial du Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction (Vol. 39 / suppl. 2 au n°8) sous la référence : J Gynecol Obstet Biol Reprod 2010;39:S1-S342



—

TRENTE-QUATRIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 8-11 décembre 2010

La perfusion isolée de pelvis dans les récurrences pelviennes non opérables en zone irradiée : résultats préliminaires

C. UZAN ¹, J. MURET ², D. GOERE ¹, A. HAKIME ³, T. DEBAERE ³,
S. BONVALOT ¹
(Villejuif)

Résumé

La perfusion isolée pelvienne (PIP) sous circulation extracorporelle est une technique qui permet d'obtenir des concentrations élevées de médicaments dans la cavité pelvienne. Cette technique s'est améliorée dans le temps, avec notamment l'adjonction d'une combinaison anti-G au-dessus de la bifurcation iliaque et les abords vasculaires percutanés. C'est une approche potentiellement intéressante chez des patients présentant des récurrences localement évoluées de carcinomes d'origine gynécologique ou digestive, en territoire déjà irradié. Le TNF- α (facteur de nécrose tumorale), en association à du melphalan, semble apporter des taux de réponse comparables à ceux déjà obtenus dans les perfusions de membres. Une étude préliminaire de phase I a donné des résultats

Institut Gustave Roussy - 39 rue Camille Desmoulins - 94805 Villejuif

1 - Département de chirurgie

2 - Département d'anesthésie

3 - Département de radiologie interventionnelle

Correspondance : catherine.uzan@igr.fr

encourageants en termes de faisabilité et de réponse précoce. Une étude randomisée est en cours qui, en cas de récurrence pelvienne non opérable de tumeur digestive ou gynécologique en zone irradiée, compare PIP au traitement standard.

Mots clés : chimiothérapie locorégionale, perfusion pelvienne, TNF- α , chirurgie

Déclaration publique d'intérêt

Je soussignée, Dr Uzan, certifie que ni moi ni aucun de mes co-auteurs n'a de conflit d'intérêt direct ou indirect (en nature ou financier) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

Les carcinomes pelviens localement évolués et leurs récurrences locales pariétales ou pré-sacrées exposent à des chirurgies mutilantes, pouvant aboutir à des pelvectomies [1]. Dans certains cas, la chirurgie est impossible ou inutile, exposant le patient à l'évolution locale de la maladie. Ces récurrences locales sont peu chimiosensibles, car survenant en zone préalablement irradiée. De plus, les patients ont déjà reçu une ou plusieurs lignes de chimiothérapie. D'où l'idée de concentrer les médicaments par une voie d'administration locorégionale, en utilisant des molécules susceptibles de lever le mécanisme de résistance lié à la pression interstitielle élevée dans ces récurrences. Contrairement aux perfusions de membres, les perfusions pelviennes sont encore du domaine de la recherche, mais avec des avancées récentes notables. Nous présentons ici les résultats d'une étude préliminaire qui est actuellement complétée par une étude de phase III.

PERFUSIONS DE MEMBRE

Les perfusions d'organes isolés ont été développées dans les années 1960 [2]. Ces techniques sont issues des progrès technologiques qui venaient d'être obtenus à l'époque en chirurgie cardiaque. L'isolation d'un segment anatomique (membre ou viscère) par une circulation extracorporelle, suivie d'un « lavage » avant le rétablissement du circuit vasculaire normal, permet de réaliser des chimiothérapies à des doses 10 à 20 fois supérieures à ce qui est possible en

systémique. Cette procédure se distingue donc de la chimiothérapie intra-artérielle « classique » qui permet un effet de concentration, mais n'autorise pas l'utilisation de doses supérieures à la dose maximale tolérable. En effet, malgré un effet de « premier passage », la majorité de la chimiothérapie repasse dans la circulation générale, exposant aux toxicités systémiques. Comme d'autres types d'interventions chirurgicales, les perfusions isolées se sont énormément perfectionnées en 40 ans, avec en particulier l'adjonction de l'hyperthermie [3], la simplification des circuits et les abords percutanés. Ces améliorations techniques successives ont permis d'utiliser dans des conditions strictes de sécurité le TNF- α (facteur de nécrose tumorale).

Le TNF- α a été découvert en 1975 [4]. Son intérêt principal en cancérologie est qu'il transforme la tumeur en « éponge » en diminuant la pression interstitielle qui y est élevée, en particulier en terrain irradié, et en augmentant la perméabilité membranaire aux antimétabolites. Son autre mécanisme d'action est la nécrose des vaisseaux tumoraux, et il agit comme un anti-angiogénique [5-7]. Ces actions combinées lèvent les facteurs de résistance concernant certains antimétabolites, en favorisant leur pénétration dans des tissus scléreux, puis en les aidant à franchir la membrane cellulaire.

Dans les sarcomes et mélanomes avec métastases en transit, a donc été développée une association du TNF- α avec un antimétabolite par voie locorégionale. Cette technique a permis d'éviter des amputations mais les doses de TNF- α étant initialement élevées, la mise en application de ces perfusions de membres était difficile à la fois pour des raisons réglementaires, et en raison des risques liés aux fuites du TNF- α . Par la suite, de nouvelles études ont été réalisées avec des doses plus faibles de TNF- α .

En 2005 [8], il a été montré que les doses faibles de TNF- α étaient suffisantes et donnaient les mêmes taux de réponses complètes que les doses fortes en association au melphalan. Le retentissement des fuites de TNF- α à pourcentage équivalent est moindre, ce qui permet d'alléger la technique et de limiter les risques. Dans cette étude, le taux de réponses complètes radiologiques est de 36 % sans effet dose. Les taux de réponses complètes histologiques (0 % cellules viables) et de très bons répondeurs (moins de 10 % de cellules viables) sont de 13 % et 14 % respectivement. Ces résultats ont été confirmés par une deuxième étude prospective incluant 100 patients qui ont reçu 1 mg de TNF- α [9]. Ces résultats reproductibles ont permis de sécuriser et d'alléger la procédure, et d'en diminuer les coûts.

Dans les indications de métastase en transit de mélanomes, la perfusion de membre est devenue une option efficace avec le

melphalan seul à la dose de 10 mg/litre de membre perfusé, ce qui permet d'obtenir des taux de réponse objective de l'ordre de 70 % tout en évitant la neurotoxicité des autres médicaments [10]. De même, l'utilisation du melphalan en association au TNF- α dans les perfusions de membre pour sarcomes permet d'obtenir environ 30 % de RC, alors que le melphalan n'est pas une drogue habituellement efficace dans ces histologies. C'est l'association du TNF- α au melphalan qui permet de lever le mécanisme de résistance, et d'envisager son utilisation dans d'autres modèles tumoraux car c'est le médicament qui permet d'avoir le moins de toxicité locorégionale par voie locorégionale.

ÉVOLUTION DES TECHNIQUES DE PERFUSION PELVIENNE ET MISE AU POINT D'UNE TECHNIQUE EXPÉRIMENTALE DE PERFUSION PELVIENNE CHEZ L'ANIMAL

La technique du « stop-flow » pelvien consiste à canuler l'aorte et la veine cave en amont de la bifurcation iliaque [11]. Cette technique permet de concentrer le médicament dans la cavité pelvienne mais donne un taux élevé de fuites par les collatérales vasculaires [12, 13]. Plusieurs techniques destinées à augmenter la concentration et le temps de contact des médicaments ont été développées [14].

Une des solutions est d'isoler complètement le pelvis par la CEC, les garrots et une combinaison anti-G au-dessus de la bifurcation aortique. Au cours d'une étude expérimentale de perfusion isolée pelvienne réalisée chez le veau [15], il a été mis au point une technique permettant de diminuer les fuites de la région perfusée vers le compartiment systémique grâce à l'adjonction d'une combinaison anti-G positionnée au-dessus des canulations aortique et cave. L'objectif était d'améliorer les ratios de concentration de médicament entre la région pelvienne perfusée sous circulation extracorporelle et la circulation systémique.

Il a été démontré que l'utilisation de la combinaison anti-G a augmenté significativement l'exposition aux médicaments dans le compartiment pelvien dans lequel était effectué le « stop-flow ». Cette amélioration technique a permis d'appliquer cette procédure dans des indications de tumeurs pelviennes chez l'homme en utilisant une dose faible de TNF- α .

TECHNIQUE DE LA PERFUSION PELVIENNE ISOLÉE AVEC G-SUIT CHEZ L'HOMME

La technique combine la réalisation d'un « stop-flow » pelvien et l'utilisation de la combinaison anti-G. Au début, les canulations étaient réalisées chirurgicalement. Rapidement, elles ont été réalisées par voie percutanée dans un objectif de simplification pour le patient.

On commence par la mise en place du G-suit au-dessus de l'ombilic qui est gonflé progressivement par paliers de 50 mm Hg avec une surveillance hémodynamique par Doppler œsophagien ou sonde de Swan-Ganz (SvO₂ et débit continu) et des pressions de ventilation par pression de crête. Ce test est effectué après l'induction et après optimisation du remplissage afin de déterminer le niveau maximum de gonflage toléré par le patient (critères de tolérance : hémodynamiques et biologiques), et est répété après le clampage aortico-cave et la mise en route de la CEC afin de déterminer le niveau de gonflage maximum toléré en présence du clampage et au moment de l'injection de TNF.

Les abords artériels et veineux sont obtenus par méthode de Seldinger où les axes artériels fémoraux droits et veineux fémoraux gauches sont ponctionnés en percutané avec une aiguille cathlon 18 G sous guidage échographique. Une fois les introducteurs à valve mis en place, les ballons d'occlusion sont introduits sur guide rigide sous contrôle fluoroscopique. La taille des ballons varie de 13 à 33 mm et elle est adaptée aux diamètres de la terminaison aortique et l'origine de la veine cave préalablement mesurées sur des imageries préopératoires (IRM ou scanner). Le circuit de retour veineux est raccordé après purge de la voie latérale de l'introducteur à valve. Le plus souvent, un ballon de 20 mm est utilisé pour occlusion aortique alors qu'un ballon de 27 mm est utilisé pour occlusion veineuse.

Avant de démarrer la CEC, les ballons d'occlusion aortiques et caves sont inflatés à l'aide de produit de contraste dilué à 50 % avec du sérum physiologique. Cette inflation est contrôlée par fluoroscopie qui montre l'application exacte des parois du ballon à la paroi des vaisseaux. L'occlusion complète est vérifiée par injection dans la lumière interne du cathéter à ballonnet aortique qui montre l'arrêt complet de la circulation dans l'aorte basse. L'occlusion complète veineuse est vérifiée par injection de produit de contraste à travers le désilet veineux pour démonstration d'absence de toute circulation vers la veine cave inférieure. La combinaison anti-G est alors regonflée et les garrots de membre sont gonflés à 45 mm Hg.

Le circuit de CEC est raccordé aux deux lignes (veineuse et artérielle), avec un oxygénateur et deux échangeurs thermiques. La CEC est démarrée après avoir gonflé les ballonnets aortique et cave, la combinaison anti-G et les garrots des membres inférieurs. En général, le débit de pompe est aux alentours de 150 ml/min.

Les médicaments sont alors injectés. À T 0 : injection du TNF- α = 0,3 mg (dose fixe). À T + 5 minutes : injection du melphalan = 1,5 mg/kg de poids. Le temps de traitement total est de 30 minutes. Puis on effectue un lavage du circuit et de la cavité pelvienne. En fin de procédure, les ballons sont dégonflés, et retirés à travers les introducteurs à valve qui sont ensuite retirés également. La voie d'abord veineuse est comprimée manuellement alors que la voie d'abord artérielle est endo-liée à l'aide du système Proglide®.

PERFUSION PELVIENNE SOUS CEC CHEZ L'HOMME : PREMIERS RÉSULTATS

L'étude la plus large [16] comporte 49 patients présentant un cancer colorectal localement évolué. Ils ont eu une PIP (sans combinaison anti-G, ce qui ne permet donc pas l'utilisation du TNF-alpha) d'une heure avec les drogues suivantes : paclitaxel 30 mg/m² ; 5-Fluorouracil 5-FU : 1 500 mg/m², cisplatine/oxaliplatine 60-130 mg/m², et mitomycine (15-20 mg/m²). Les rapports d'aires sous la courbe (AUC) des concentrations des drogues étaient d'un facteur 10. Une réponse objective a été observée chez 14 patients sur 26 chez lesquels ce traitement avait été effectué à visée néo-adjuvante. Dans le groupe palliatif, 17 des 23 patients (74 %) ont eu une amélioration des symptômes. Des résultats similaires ont été retrouvés par d'autres [17-19], sur des patients en situation de récurrences localement évoluées et prétraitées, survenant le plus souvent en territoire irradié. Ces taux de réponses objectives de 25 à 36 % sont donc encourageants, cela d'autant que 60 à 80 % des patients ont une bonne amélioration de leurs douleurs.

Une étude de phase I/II a été réalisée en France dans le cadre d'un PHRC national de 2004 sur des carcinomes d'origine gynécologique (récurrences de cancer du col) et digestive et des sarcomes localement évolués [20]. Elle a associé cette technique de « stop-flow » avec une combinaison anti-G, en utilisant des doses « faibles » de TNF- α (0,3 mg) et le melphalan (1,5 mg/kg). La perfusion pelvienne sous CEC était réalisée en hyperthermie (38 °C) avec garrots placés à

la racine des membres et une combinaison anti-G gonflée progressivement à 90 mm Hg. L'étude a inclus 25 patients évaluable. Il devait être conclu à l'efficacité du traitement en cas de RC \geq 30 % (soit 6 ou plus réponses complètes) et à son inefficacité en cas de RC inférieures à 10 %. Les résultats sont très encourageants : le traitement est bien supporté sans complications chirurgicales, et les complications ventilatoires ou hémodynamiques observées au cours de la procédure (augmentation du débit cardiaque, de la pression artérielle systémique et pulmonaire et diminution de la compliance pulmonaire) ont pu être jugulées grâce à la prise en charge au cours de l'anesthésie [21]. Aucune séquelle postopératoire n'a été observée. L'essentiel de la toxicité est représenté par la toxicité hématologique, corrigée si nécessaire par des transfusions. Des IRM pelviennes avec T1 dynamique après injection de produit ont été effectuées avant la perfusion et 2 mois après. Les critères suivants ont été utilisés pour apprécier la réponse : plus de 90 % nécrose = réponse complète, plus de 50 % nécrose = réponse partielle, moins de 50 % nécrose = stable, et augmentation de la taille = progression. Les résultats en termes de réponses complètes sont très intéressants puisque 7 des patients inclus ont présenté une réponse complète, ce qui permet déjà de conclure que le traitement est considéré comme efficace (plus de 6 RC).

ÉTUDE DE PHASE III DE PERFUSIONS PELVIENNES DANS LES TUMEURS PELVIENNES LOCALEMENT ÉVOLUÉES

Il s'agit d'un essai multicentrique de phase III randomisé, stratifié sur la localisation (digestif *versus* gynécologique) financé par un PHRC national 2008. On compare la perfusion isolée pelvienne avec injection de TNF-alpha 0,3 mg et de melphalan 1,5 mg/kg au traitement standard (chimiothérapie selon protocoles en vigueur). Cette étude, qui a débuté en février 2009, concerne les récurrences pelviennes isolées pour lesquelles une chirurgie curatrice (R0) n'est pas réalisable (essentiellement les récurrences situées au niveau de la paroi pelvienne et les récurrences centropelviennes non accessibles à une chirurgie complète) ou lorsque les patientes ont refusé cette chirurgie qui nécessite le plus souvent 1 ou 2 stomies définitives. L'objectif principal de cette étude est d'apprécier l'impact de cette technique sur la survie globale, seul paramètre indiscutable dans des situations où la date exacte d'une poursuite évolutive n'est pas toujours facile à confirmer. Parmi les

objectifs secondaires, on évaluera la survie sans progression, la toxicité et la qualité de vie des patients. Le bénéfice de ces nouvelles stratégies peut en effet être défini par l'absence de progression (réponse objective [CR et PR] + réponse mineure + maladie stable) à un moment prédéfini, par exemple un an chez des patients qui avaient une maladie en progression [22]. Les patients qui seront inclus devront présenter des carcinomes épidermoïdes et adénocarcinomes ou autre tumeur pelvienne localement évoluée d'origine gynécologique (utérus, vagin) ou digestive (rectum ou canal anal). Cent vingt-deux patients sont nécessaires à l'étude (61 dans le groupe standard, 61 dans le groupe PIP). À ce jour, plus du tiers des patients ont déjà été inclus, avec un rythme d'inclusions conforme aux prévisions.

CONCLUSIONS

Comme pour la perfusion de membre, l'adjonction du TNF- α a permis de transformer les résultats de la perfusion pelvienne avec 30 % de RC chez des patients lourdement prétraités avec une toxicité gérable. La technique est très simplifiée grâce à la radiologie interventionnelle. Un essai de phase III est en cours comparant ce traitement à ceux qui sont disponibles actuellement dans cette situation.

Bibliographie

- [1] Crowe PJ, Temple WJ, Lopez MJ, Ketcham AS. Pelvic exenteration for advanced pelvic malignancy. *Semin Surg Oncol* 1999; 17:152-60.
- [2] Creech O, Kremenz ET, Ryan RF, Winblad JN. Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extra corporeal circuit. *Ann Surg* 1958;148:616-32.
- [3] Hahn GM. Potential for therapy of drugs and hyperthermia. *Cancer Res* 1979;39:2264-8.
- [4] Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci* 1975;72:3666-70.
- [5] De Wilt JH, ten Hagen TL, de Boeck G, van Tiel ST, de Bruijn EA, Eggermont AM. Tumour necrosis factor alpha increases melphalan concentration in tumour tissue after isolated limb perfusion. *Br J Cancer* 2000; 82(5):1000-3.
- [6] De Wilt JH, Manusama ER, van Tiel ST, van Ijken MG, ten Hagen TL, Eggermont AM. Prerequisites for effective isolated limb perfusion using tumour necrosis factor alpha and melphalan in rats. *Br J Cancer* 1999;80(1-2): 161-6.
- [7] Eggermont A, Schraffordt Koops H, Liénard J, Ouderkerk M. Destruction of tumor associated vessels by isolated limb perfusion with TNF: angiographic observations in sarcoma patients. *Eur J Surg Oncol* 1994;20:403-4.
- [8] Bonvalot S, Laplanche A, Lejeune F, Stoeckle E, Le Pêchoux C, Vanel D *et al.* Limb salvage with isolated perfusion for soft tissue sarcoma: could less TNF-alpha be better? *Ann Oncol* 2005;16(7):1061-8.
- [9] Bonvalot S, Rimareix F, Causseret S, Le Pêchoux C, Boulet B, Terrier P, Le Cesne A, Muret J. Hyperthermic isolated limb perfusion in locally advanced soft tissue sarcoma and progressive desmoid-type fibromatosis with TNF 1 mg and melphalan (T1-M HILP) is safe and efficient. *Ann Surg Oncol* 2009 Dec;16(12): 3350-7.
- [10] Fraker DL, Alexander HR, Andrich M, Rosenber SA. Treatment of patients with melanoma of the extremity using hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan, tumor necrosis factor, and interferon gamma: results of a tumor necrosis factor dose-escalation study. *J Clin Oncol* 1996;14(2):479-89.
- [11] Aigner KR. Pelvic stop-flow infusion and hypoxic pelvic perfusion with mitomycin and melphalan for recurrent rectal cancer. *Reg Cancer treatment* 1994;1:6-11.
- [12] Guadagni S, Aigner KR, Palumbo G, Cantore M, Fiorentini G, Pozzone T *et al.* Pharmacokinetics of mitomycin C in pelvic stopflow infusion and hypoxic pelvic perfusion with and without hemofiltration: a pilot study of patients with recurrent unresectable rectal cancer. *J Clin Pharmacol* 1998;38(10):936-44.
- [13] Wanebo HJ, Chung MA, Levy AI, Turk PS, Zezeridis MP, Belliveau JF. Preoperative therapy for advanced pelvic malignancy by isolated pelvic perfusion with the balloon-occlusion technique. *Ann Surg Oncol* 1996;3(3):295-303.
- [14] Begossi G, Belliveau JF, Wanebo HJ. Pelvic perfusion for advanced colorectal cancers. *Surg Oncol Clin N Am* 2008;17(4):825-42.
- [15] Bonvalot S, Bonnay M, Drouard-Troalen L, Cavalcanti A, Le Pêchoux C, Le Cesne A *et al.* Pressure-suit combined with pelvic stop-flow: a feasibility study in a bovine model. *Eur J Surg Oncol* 2007;33(1):114-8.
- [16] Wanebo HJ, DiSiena M, Begossi G, Belliveau J, Gustafson E. Isolated chemotherapeutic perfusion of pelvis as neoadjuvant or palliative therapy for advanced cancer of the rectum. *Ann Surg Oncol* 2008;15(4):1107-16.
- [17] Pohlen U, Rieger H, Kunick-Pohlen S, Berger G, Buhr HJ. Phase II study of regional chemotherapy using the hypoxic abdominal perfusion technique in advanced abdominal carcinoma. 5-FU pharmacokinetics, complications and outcome. *Anticancer Res* 2007; 27(1B):667-74.
- [18] Strocchi E, Iaffaioli RV, Facchini G, Mantovani G, Ricci S, Cavallo G *et al.* Stop-flow technique for loco-regional delivery of high dose chemotherapy in the treatment of advanced pelvic cancers. *Eur J Surg Oncol* 2004;30(6): 663-70.
- [19] Maruo T, Motoyama S, Hamana S, Yoshida S, Ohara N, Yamasaki M *et al.*

Percutaneous pelvic perfusion with extracorporeal chemofiltration for advanced uterine cervical carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2008;17(4):843-56.

[20] Bonvalot S, Muret J, Debaere T, Drouard-Troalen L, Bonniaud G, Morice P *et al.* High response rates with isolated pelvic perfusion (IPP) with a pneumatic anti-shock garments (PASG) and low-dose TNF- α for locally advanced pelvic sarcomas and carcinomas: a phase II unicenter trial. *J Clin Oncol* 2008;26:(May 20 suppl;abstr 10586).

[21] Muret J, Bonnet L, Bonvalot S, Israel P, Baguenard P, Chevalet M *et al.* Tolérance anesthésique, respiratoire et hémodynamique d'une perfusion isolée de pelvis avec injection de TNF-a et de melphalan dans le traitement de sarcomes évolués du pelvis et de la racine des membres. *Ann Fr Anesth Reanim* 2006;25:R117.

[22] Van Glabbeke M, Verweij J, Judson I, Nielsen OS. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Progression-free rate as the principal end-point for phase II trials in soft-tissue sarcomas. *Eur J Cancer* 2002;38(4):543-9.