

Apports de l'hémofiltration en chimiothérapie anticancéreuse intra-artérielle

L. BERTIN, C THAYSE, N. LIETAER, J.-L. VANHERWEGHEM, Département de Néphrologie, Dialyse et Transplantation; G. GHANEM, Institut Bordet; L.O.C.E.; G. TATON, Département de Chirurgie Digestive; P. PANDIN, B. ICKX, Département d'Anesthésiologie; M. GHIJSELS, Département de Radiologie - Néphrologie, Dialyse et Transplantation Hôpital Erasme; Bruxelles BELGIQUE

ABSTRACT

L'injection d'agents chimiothérapeutiques dans l'artère du site tumoral (CIA) couplée à l'hémofiltration (HF) de l'effluent veineux permet l'administration locale de hautes doses sans effets systémiques secondaires.

18 patients, en échec de chimiothérapie générale, pour des cancers digestifs inopérables, ont été soumis à 31 CIA (Actinomycine C, 5 fluorouracil, adriamycine, cisplatine) + HF (400-800 ml/mn pendant 60 minutes).

46% des patients ont démontré une régression partielle de la tumeur. 25% de la dose administrée par le CIA ont été éliminés par l'HF. Aucun effet indésirable systémique n'a été observé. L'acidose induite par le remplacement d'un grand volume filtré par les solutions à l'acétate ou au lactate a pu être corrigée par le couplage à l'HF d'une hémodialyse (HD) au tampon bicarbonate.

En conclusion, la CIA + HF est un nouvel apport thérapeutique dans les cancers inopérables. Techniquement, le couplage de l'HD à l'HF corrige efficacement l'acidose induite par l'HF.

INTRODUCTION

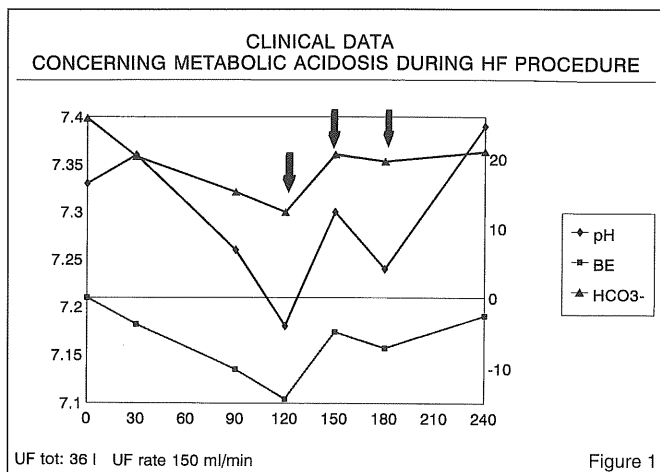
Les tumeurs malignes envahissantes, dépassant souvent les limites anatomiques, ont toujours posé problème aux chirurgiens qui doivent renoncer à leur ablation. Par ailleurs, la chimiothérapie administrée classiquement par voie intraveineuse a l'inconvénient de par sa dispersion dans l'organisme de n'atteindre le site qu'en dose réduite en efficacité, limités que sont les cancérologues par les doses maximales tolérées. L'administration in situ de chimiothérapie devrait fort logiquement répondre à ces constatations. La solution connue depuis les années 60, consiste en l'administration de drogues via un cathéter intra-artériel introduit dans les vaisseaux qui irriguent la tumeur. Récemment, l'utilisation de cathéters implantables a encore augmenté l'efficacité de la chimiothérapie loco-régionale avec une réduction des complications. Les auteurs, MUCHMORE, et KREMENTZ entre autres, ont montré que cette technique apportait des réponses significativement plus importantes (37 à 62%) par rapport à la chimiothérapie par voie systémique classique (10 à 20%) dans le traitement des métastases hépatiques dues à un cancer colorectal primaire, par exemple. Le rêve des chimiothérapeutes

d'atteindre les tissus tumoraux avec une dose élevée de médicaments se heurtait cependant encore à la présence d'une toxicité systémique secondaire, facteur limitant de cette thérapie. Cette technique est cependant fort utilisée aujourd'hui avec succès grâce à ce que les Anglo-saxons appellent "Isolation perfusion". Dans les cas où les tumeurs sont limitées à un membre, même sous forme de nodules multiples importants, il est impossible d'isoler chirurgicalement la racine de ce membre, de le garrotter, et d'introduire des canules artérielles et veineuses qui raccordées à un cœur poumon artificiel permettent de faire circuler dans ce membre ainsi isolé une dose thérapeutique de 10 à 30 fois supérieure à celle tolérée par voie générale. DEDRICK et ses collaborateurs ont ensuite mis au point une méthode d'administration intra-artérielle de drogues, conjointe à une épuration de ces dernières dans le projet d'augmenter l'exposition de la tumeur aux drogues et de diminuer concomitamment les effets toxiques dans les cas d'un cancer du cerveau.

Enfin, une technique inventée par AIGNER permet aujourd'hui d'appliquer la chimiothérapie intra-artérielle non seulement aux tumeurs situées au niveau d'un membre mais aussi dans une partie de l'abdomen tout en minimisant les effets toxiques systémiques. Il s'agit, par exemple, pour une tumeur s'étendant depuis le membre inférieur jusqu'au petit bassin d'administrer la chimiothérapie par un cathéter intra-aortique qui distribuera le médicament dans l'hémicorps inférieur et d'épurer le sang veineux revenant dans la veine cave en l'hémofiltrant. En pratique, le médicament est injecté en 1 h dans l'aorte au moyen d'une pompe, tandis qu'un système extracorporel d'hémofiltration muni de pompes hémofiltre le sang veineux contaminé. Les études pharmacodynamiques de l'injection montrent que le médicament bien que dirigé électivement dans la région malade, est en fait, rapidement lavé par l'énorme débit sanguin qui l'accompagne. D'où l'idée nouvelle d'injecter sélectivement le médicament dans l'artère nourricière de la tumeur tout en bloquant la circulation artérielle aortique, épurant le volume sanguin en fin de traitement. Mais ceci fait encore l'objet d'études cliniques et sort du cadre de l'exposé de ce jour. Donc l'objet de cette thérapie moderne présentée ici est d'augmenter les effets des drogues localement tout en réduisant les effets systémiques secondaires.

MÉTHODE

La méthode pour augmenter l'efficacité de la technique est d'augmenter le volume de liquide filtré durant la procédure en augmentant le débit de sang dans l'hémofiltre pour atteindre des performances maximales. La raison de ce choix est que l'augmentation de la pression transmembranaire n'entraînera pas de façon linéaire une augmentation du volume filtré et ceci dû au fait bien connu de la formation d'un film protéique à la surface de la membrane. Cependant, les liquides de substitution actuellement disponibles sur le marché contiennent du lactate ou de l'acétate comme tampon, ce qui entraîne inévitablement lors d'une hémofiltration haute performance (plus de 10 litres à l'heure) une acidose majeure durant la procédure. Toutefois, l'acidose induite par l'hémofiltration peut être corrigée en utilisant simultanément une dialyse conventionnelle qui utilise du bicarbonate comme liquide de dialyse. Sur ces données cliniques qui concernent l'évolution métabolique de l'acidose, paramétrées durant une hémofiltration classique (avec une filtration de 150 ml/mn), le PH, le bicarbonate, et le base excess chutent de façon importante et rapide appelant une correction par assistance respiratoire ou en bolus de bicarbonate administré par l'anesthésiste (figure 1).



Le propos de cette présentation est la description de la technique et le résultat sur le contrôle de l'acidose chez ces patients. L'efficacité en terme d'extraction des drogues associe donc le processus de diffusion de la dialyse et le processus de convection et de transport des solutés de l'hémofiltration haute efficacité.

33 hémofiltrations conventionnelles et 5 hémofiltrations + hémodialyse ont été pratiquées utilisant un appareil d'hémofiltration et une membrane polyamide de 2 m² de surface FH88H de Gambro (Lund Suède).

Le débit sanguin moyen était de 489 ± 9 ml/mn allant de 350 ml à 800 ml/mn avec de nouveaux cathéters spécialement dessinés pour cette technique, avec un diamètre interne plus large et gradué sur la surface externe de 10 cm en 10 cm afin de faciliter le positionnement des cathéters par le chirurgien. Le cathéter d'aspiration aussi appelé cathéter d'aspiration

artériel possède des ouvertures latérales pour faciliter l'aspiration, ce qui n'est pas le cas du cathéter de retour veineux afin de minimiser une éventuelle recirculation.

La solution de remplacement, du lactate 45 mmol/l, (Hémofiltrasol de Gambro) préchauffée à 38° est réinjectée au patient au même débit que l'hémofiltrat; il est essentiel de maintenir une balance équilibrée entre la solution filtrée et le liquide de remplacement tout au long de la procédure.

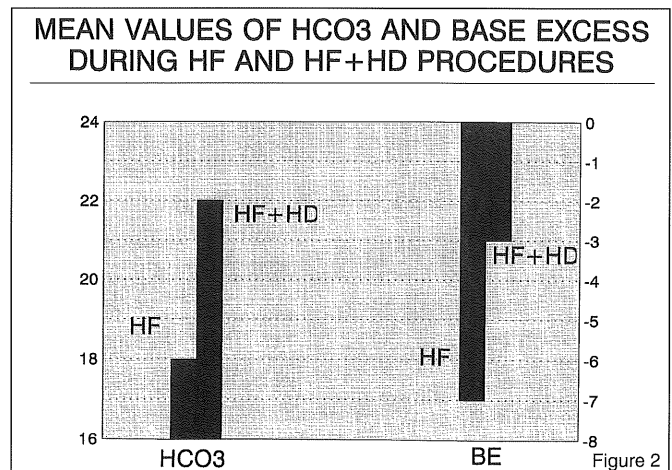
La filtration était de 120 à 150 ml/mn dans l'hémofiltration conventionnelle et de 190 ml/mn à 220 ml/mn dans la technique combinée d'hémofiltration et hémodialyse.

Les volumes d'échange étaient respectivement de 11 à 52 litres et de 17 à 47 litres avec un débit de 7,5 litres par heure pour l'hémofiltration et de 13 litres par heure pour l'hémofiltration + hémodialyse.

Pour l'hémofiltration + dialyse, un dialysat au bicarbonate de 35 mmol/l fut utilisé à contre-courant à un débit de 500 ml/mn.

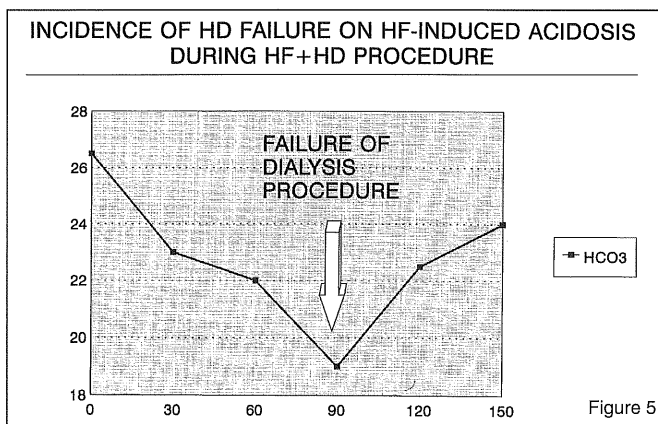
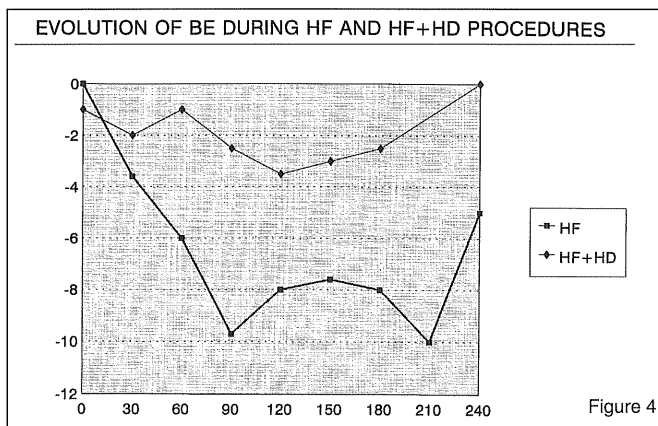
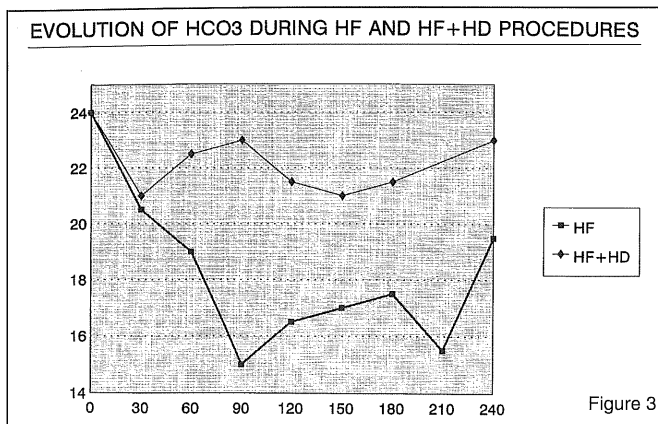
Pour réaliser l'hémodialyse, une simple membrane d'acétate de cellulose (Cordis Duoflux) est placée en série après la solution de remplacement sur la ligne veineuse et avant le retour du sang chez le patient.

Un système d'ultrafiltration contrôlée (Cobe C3) minimise la perte de poids durant la procédure. Les résultats du contrôle de l'acidose ont été contrôlés pour deux paramètres : le bicarbonate et le base excess (figure 2).



Le tableau montre les valeurs moyennes et les déviations standard durant les deux procédures. Le graphique nous montre l'évolution du bicarbonate avant, pendant, et après la procédure. Pendant 60 minutes, les niveaux du bicarbonate durant l'hémofiltration conventionnelle sont significativement plus bas que lors de l'hémofiltration + dialyse et ceci malgré une perfusion et des corrections en amont de bicarbonate par l'anesthésiste (figure 3).

Les résultats sont identiques pour le base excess (figure 4). Montre l'incidence sur le bicarbonate systémique pendant un



arrêt intempestif de 5 minutes de distribution de dialysat et ceci juste avant le prélèvement (figure 5). Malheureusement, nous ne disposons pas de données immédiates après la remise en route du générateur de dialysat.

RÉSULTATS CLINIQUES

De mai 1992 à mai 1993, nous avons traité par cette technique combinant l'hémofiltration et l'hémodialyse 17 patients présentant un cancer régional envahissant, primaire ou récurrent. 29 HF-HD combinées ont été réalisées. Les malades retenus avaient déjà bénéficié précédemment de cure complètes de chimiothérapie par voie générale mais hélas sans résultats. Avant et après les traitements, des mesures des tumeurs furent réalisées par tomographie, CT scan, par acquisition hélicoïdale, ultrasonographie hépatique et ou scintigraphies osseuses. Une évolution de l'état général ainsi qu'un bilan sanguin rénal et

hépatique ont été effectués systématiquement. Enfin, la technique leur a été expliquée, et leur consentement obtenu. La cohorte de patients étaient composée de 11 hommes et 6 femmes avec un âge moyen de 55 ans. L'origine primaire des tumeurs étaient des adénocarcinomes du colon ou du rectum, carcinome de l'œsophage et adénocarcinome de l'estomac. Les cathéters de chimiothérapie furent mis en place par voie angiographique dans les artères afférentes aux tumeurs (artère hépatique et iliaque principalement).

CRITÈRES DE RÉPONSE CLINIQUE

Un suivi biologique a été effectué tous les 2 jours pendant les 21 jours suivant la procédure, comprenant un comptage des cellules sanguines incluant les granulocytes, une évaluation des plaquettes, de l'hémoglobine, de la créatinine sérique, du taux de GOT, GPT et phosphatases alcalines. 4 semaines après le traitement, un bilan d'imagerie médicale a été réalisé. Nous avons défini comme **Réponse complète** la disparition de signes de la maladie (Tableau 1).

RÉPONSE A LA CHIMIOTHÉRAPIE			
Cas N	Age années	Nombre de Traitements	Réponse
1 BH	61	1	PD §
2 BA	59	2	SD, NE §
3 CA	70	2	PR, PR
4 DH	70	2	SD, SD §
5 DA	57	2	PR, PD §
6 DN	49	2	SD, PD §
7 DJ	45	1	PR
8 HC	53	2	PR, PR
9 KE	56	2	PR, SD
10 PM	44	2	PR, CR
11 PP	57	2	PR, PR
12 RM	64	3	SD, SD, PD §
13 SJP	60	1	PR
14 TJ	55	1	PD §
15 VJ	69	2	PD, PD
16 VG	65	2	SD, PD
17 WH	70	1	PD
18 WL	66	1	PD

Une réponse partielle est définie par la diminution de 50% ou plus de la masse tumorale sans apparition de nouvelles lésions ou augmentation d'une autre lésion (métastases par exemple).

Une stabilité de l'évolution est définie lorsque 50% de diminution de la tumeur n'ont pas été atteints et enfin, une progression de la maladie est définie par une augmentation de 25% de la taille de la tumeur ou d'une lésion connue.

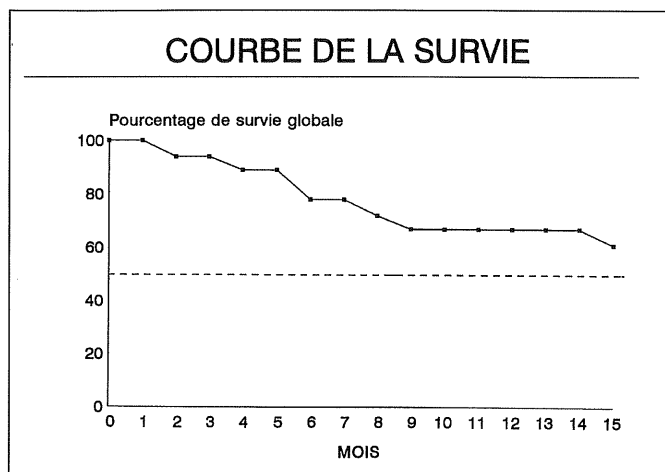
Complications chirurgicales et angiographiques

Nous n'avons pas eu de complications majeures durant l'acte chirurgical. 3 patients ont eu une légère hypotension transitoire au début de traitement et 1 patient a vu son traitement arrêté pour découverte d'occlusion de l'artère hépatique

pendant le placement percutané du cathéter. Des courbes de concentration et d'élimination de la MMC ont été effectuées pendant la procédure.

Taux de réponse et pronostic

Le tableau 2 montre l'évolution de ces patients sur une période de 15 mois après la reprise en traitement. Nous ne disposons pas, pour des raisons éthiques évidentes, d'un groupe témoin n'ayant pas bénéficié du même traitement.



Effets secondaires du traitement

Une thrombocytopénie et une granulocytopénie bénignes étaient les effets secondaires les plus importants. Nous n'avons pas observé de néphrotoxicité secondaire telle que nécrose tubulaire ou de syndrome d'hémolyse urémique (Tableau 3).

EFFETS SECONDAIRES LIÉS A LA CHIMIOTHÉRAPIE					
	0	WHO GI	WHO GII	WHO GIII	WHO GIV
Nausées	90%	10%	-	-	-
Vomissements	100%	-	-	-	-
Alopécie	68%	-	-	32%	-
Fibrose pulmonaire	0%	0%	0%	0%	0%
Néphrotoxicité	0%	0%	0%	0%	0%
Granulocytopénie	24%	17%	7%	24% 1000-1900/mm ³	28% <1000/mm ³
Thrombopénie	48%	14%	17%	10% 25000-49000/mm ³	21% <25000/mm ³

NB : correction de la granulocytopénie par GCSF sc

NB : aucune transfusion de plaquettes

CONCLUSION

Ces premiers résultats encourageants montrent l'efficacité potentielle de la technique; une amélioration peut être espérée en augmentant concomitamment les doses injectées et l'hémo-filtration recapturée des doses chimiothérapeutiques avant leur dispersion dans le volume systémique, mais cela nécessite la poursuite des investigations en matière de dosage de combinaison des drogues et probablement de tolérance individuelle.

Cependant, en ce qui concerne la possibilité de la technique en terme de confort pour le patient, nos résultats suggèrent du point de vue des dialyseurs qu'une correction acceptable du bicarbonate systémique peut être obtenue grâce à une hémodialyse simultanée durant la chimiothérapie locale des cancers gastro-intestinaux avancés et nous permet une augmentation de l'efficacité en termes de volumes filtrés et donc des clairances des drogues.

De plus, ce procédé nous garantit un meilleur confort et une récupération plus rapide après anesthésie comme premiers bénéfices de l'utilisation simultanée de l'hémodialyse et de l'hémo-filtration.