



Métastases Péritonéales de Cancer Colorectal

Diane Goéré
Service de Chirurgie Digestive
Hôpital Saint-Louis
Paris

diane.goere@aphp.fr

AP-HP. Nord
Université
de Paris



Université de Paris



Liens d'intérêt en relation avec votre présentation

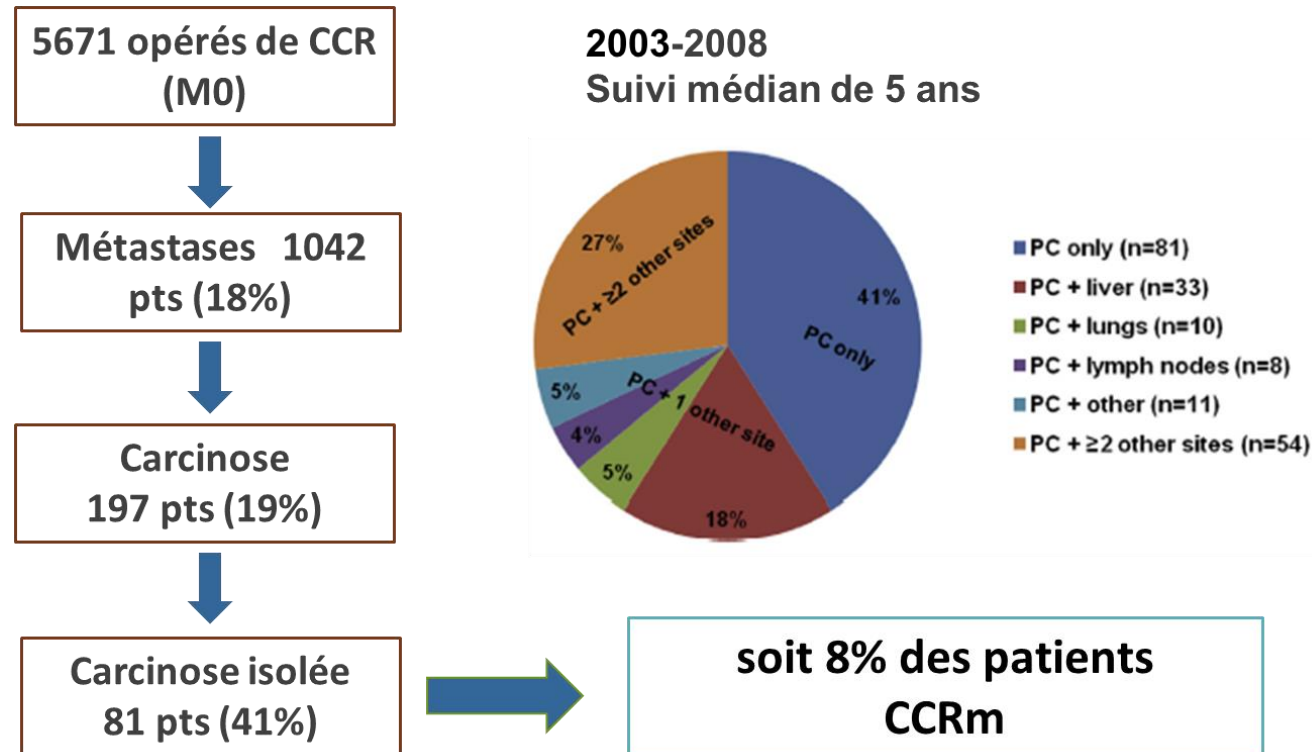
Aucun lien d'intérêt

Objectifs pédagogiques

- Savoir diagnostiquer la carcinose péritonéale d'origine colique
- Connaître la place de la chirurgie de la lésion primitive colique en cas de carcinose synchrone
- Connaître les indications et résultats de la chirurgie de la carcinose péritonéale d'origine colique
- Connaître la place des chimiothérapies intra-péritonéales
- Connaître les traitements symptomatiques, leurs indications et leurs résultats

Incidence

8 à 20% des patients atteints de CCR

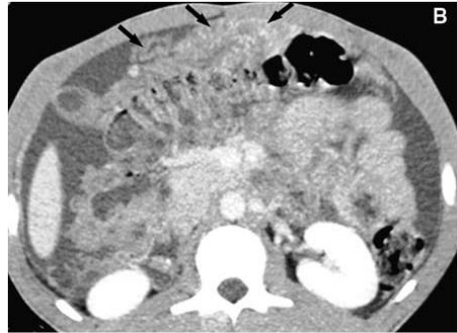


Van Gestel et al. Eur J Surg Oncol 2013
Segelman et al. Br J Surg 2012

Diagnostic des métastases péritonéales

Pas de symptômes spécifiques

Faible sensibilité des examens radiologiques (23 - 76%)



CT : Se 60-79%

Pet-Scan : Se 57%

Sous-estimation
Sensibilité < 30%
si MP < 0,5 mm



=>Diagnostic à un stade avancé

Low et al. Magn. Reson. Imaging. 2000
De Bree et al. J Surg Oncol 2004
Dromain et al. Abdom Imaging 2008
Pfannerberg Ann Surg Oncol 2009
Bamba et al. Hepatogastroenterology 2012
Soussan et al. Eur. Radiol. 2012
Courcoutsakis et al. Abdom Imaging. 2013

Options de Traitement

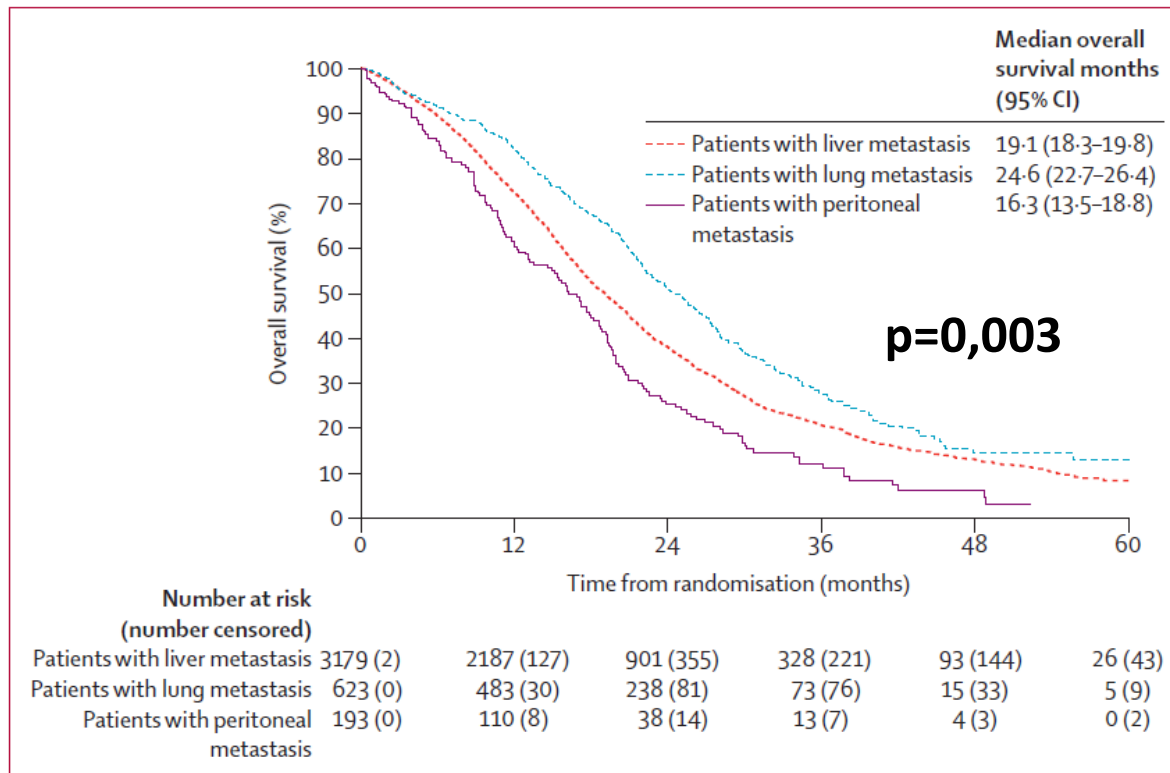
- 1. Chimiothérapie systémique**
- 2. Résection chirurgicale (CRS) associée le plus souvent à une chimiothérapie systémique**
- 3. Chimiothérapie Intra-péritonéale**
 - Après résection R0 : CHIP**
 - sans Résection chirurgicale : PIPAC**

Traitement - Chimiothérapie systémique

10 553 pts stade IV

- 1375 PMCCR + (194 isolées)
- 9178 PMCCR – (4385 pts 1 seul site)

14 RCT phase 3, entre 1997 et 2008



Médiane OS = 16m

Options de Traitement

1. Chimiothérapie systémique

- Patient non opérable
- Maladie péritonéale non résécable
- Métastases extra-péritonéales

2. Résection chirurgicale (CRS) associée le plus souvent à une chimiothérapie systémique

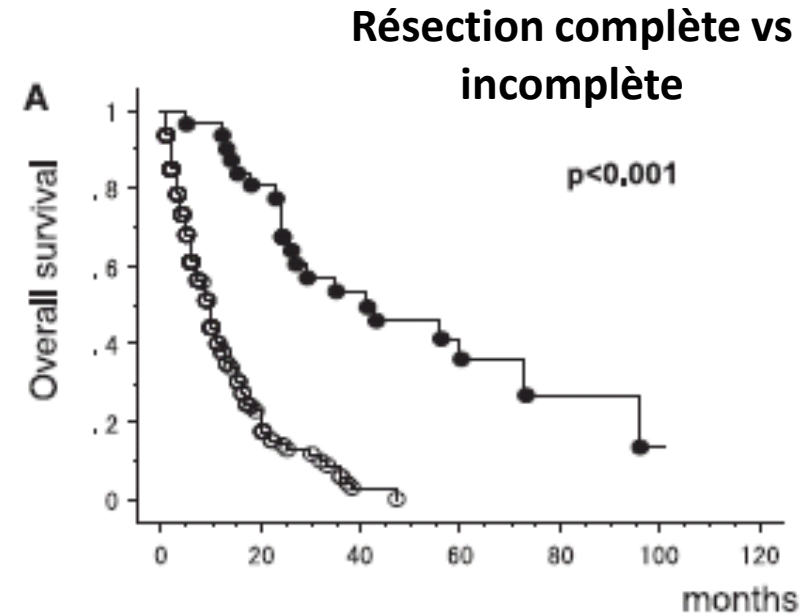
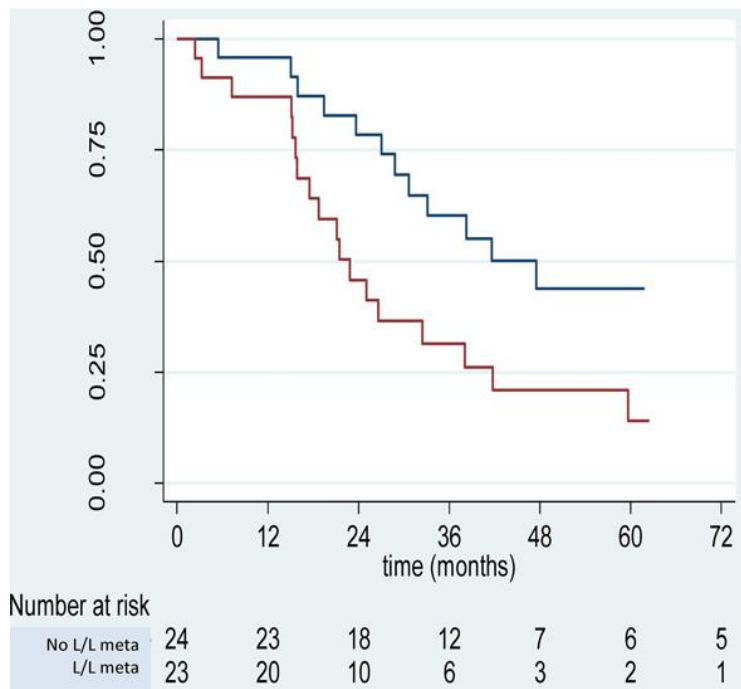
3. Chimiothérapie Intra-péritonéale

- Après résection R0 : CHIP
- sans Résection chirurgicale : PIPAC

Résection chirurgicale sans chimio IP

3 séries rétrospectives
Effectifs: 31-50 patients

OS 5y 24 – 36%



en cas de CP isolée (PCI médian 8)
5y OS 43,8%
DFS 11,1 m

Muslow et al. Br J Surg 2011
Matsuda et al. Surgery 2012
Desolneux et al, Plos One 2015

Options de Traitement

1. Chimiothérapie systémique

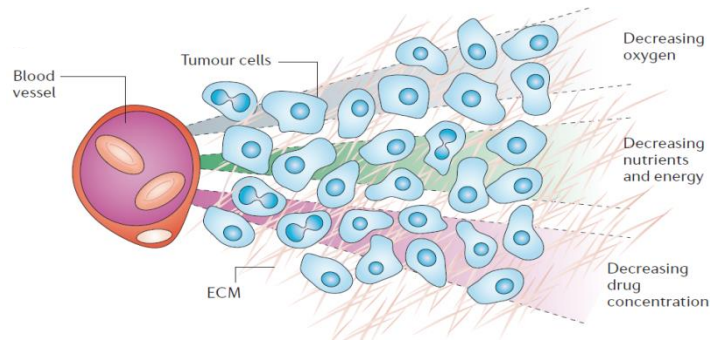
- Patient non opérable
- Maladie péritonéale non résécable
- Métastases extra-péritonéales

2. Résection chirurgicale (CRS) associée le plus souvent à une chimiothérapie systémique : peu de données, faible niveau de preuve (jusqu'aux résultats de PRODIGE 7...)

3. Chimiothérapie Intra-péritonéale

- Après résection R0 : CHIP
- Sans Résection chirurgicale : PIPAC

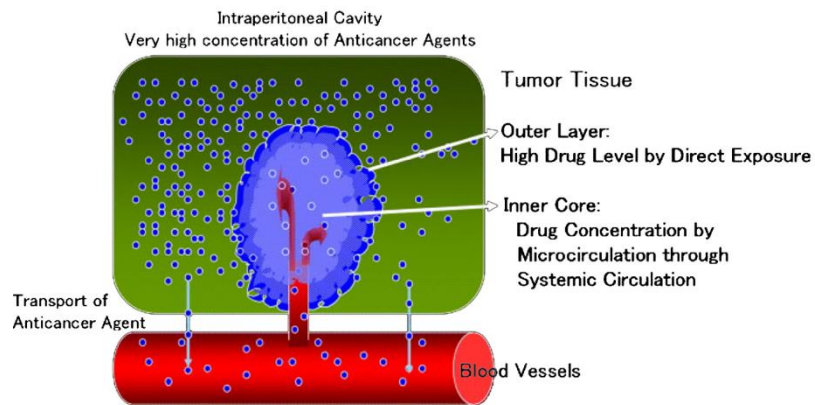
Chimiothérapie Intra-péritonéale - Rationnel



Facteurs influençant la réponse à la chimiothérapie

- Distance entre tumeur et vaisseaux
- Composition de la matrice extra-cellulaire
- Adhésion cellulaire
- Pression intersticielle

Métastases péritonéales = moindre sensibilité ou résistance

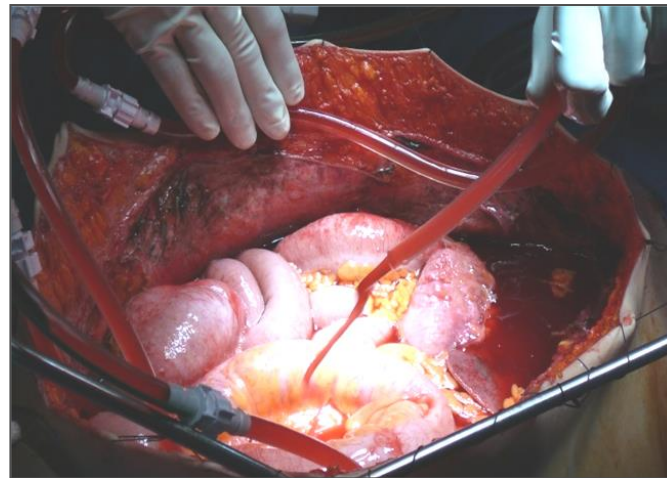


Barrière péritonéo-plasmatique = diminution de la clairance péritonéale

- ↑ concentrations de chimiothérapie IP
- ↑ exposition et pénétration de la molécule
- ↓ effets systémiques de la chimiothérapie

Chimio IP = > intérêt pharmacocinétique

Chirurgie de cytoréduction complète plus CHIP



Chirurgie de cytoréduction complète + CHIP

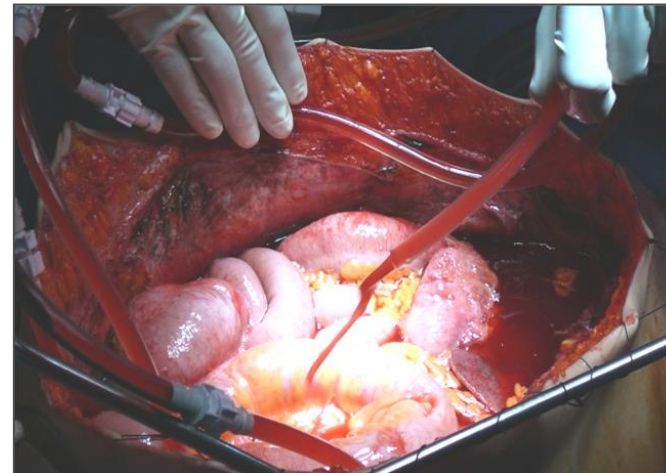
Traiter la maladie visible => CHIRURGIE

+

Traiter la maladie microscopique => CHIMIOThERAPIE IP

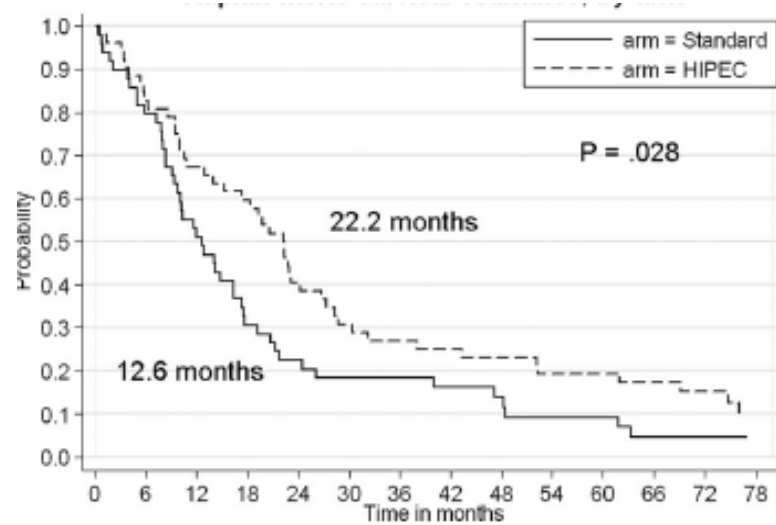
+

Potentialiser les effets locaux => HYPERTHERMIE



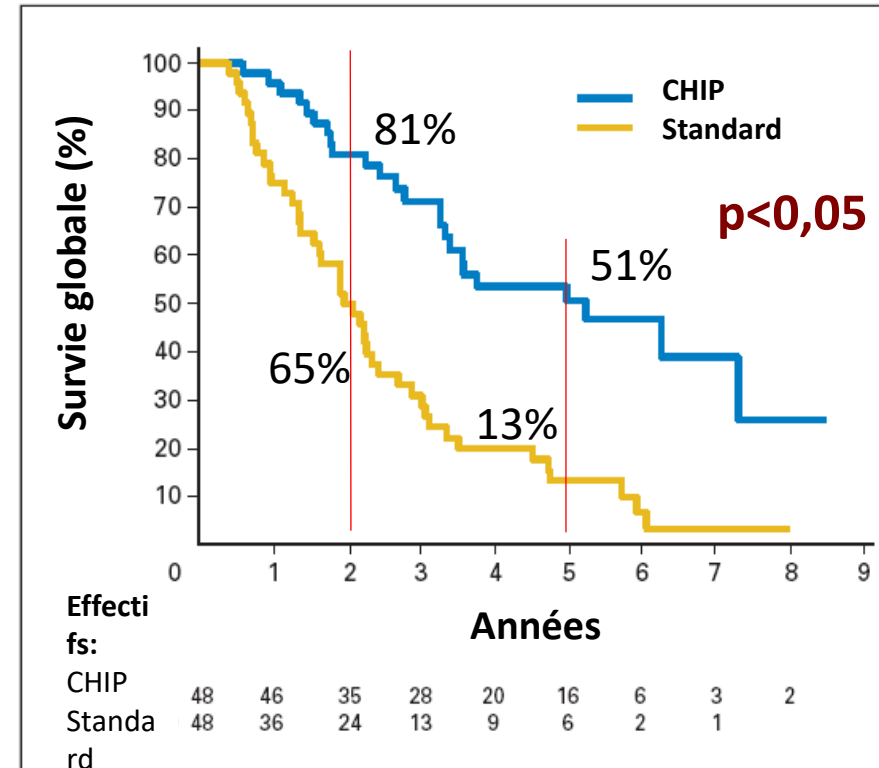
Métastases péritonéales CCR - CHIP

Essai randomisé



Verwall et al. *J Clin Oncol* 2003, *Ann Surg* 2008

Etude comparative

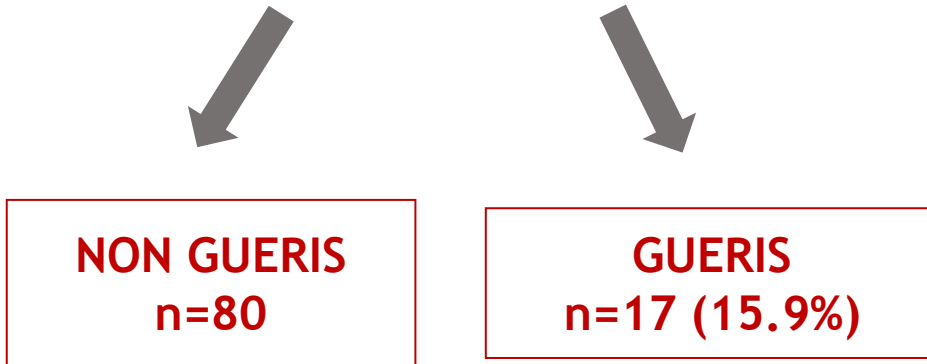


Elias et al. *J Clin Oncol* 2008

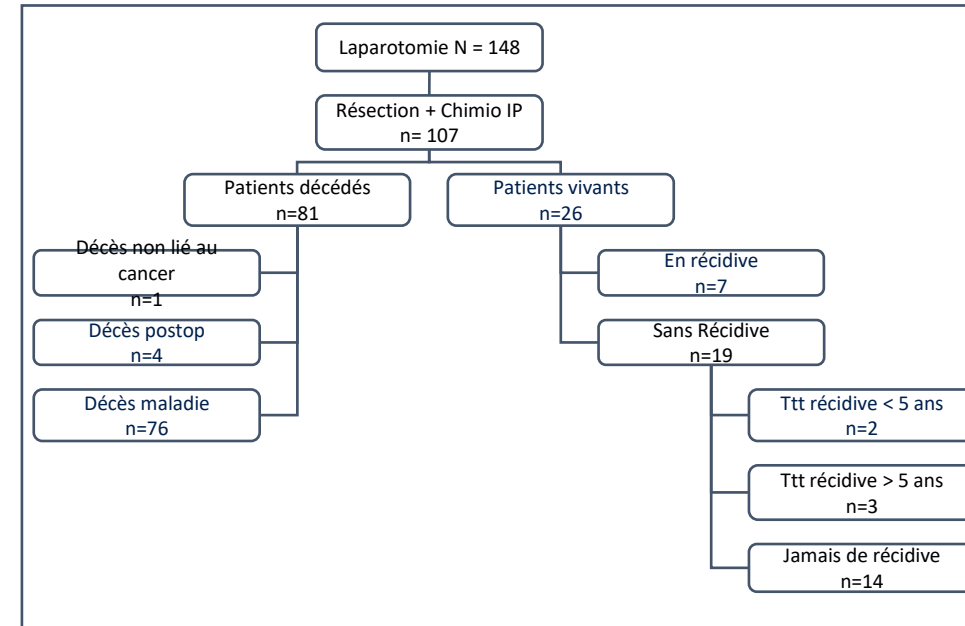
Survie à long terme

De Janv 1995 à Déc 2005
Base de données prospective

Avec un suivi minimal de 5 ans
Guérison = pas de maladie \geq 5 ans



Vivants sans maladie > 5ans = 16% (n=17)



A qui proposer une CRS + CHIP?

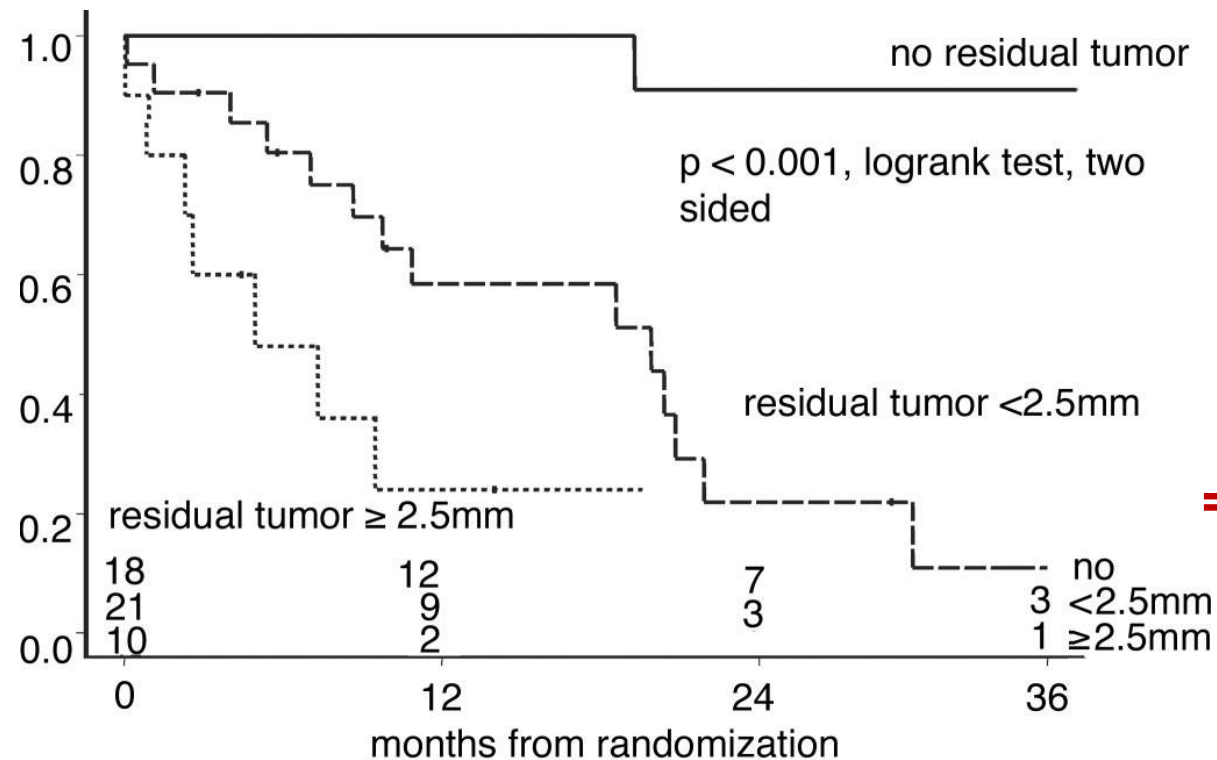
Patient

- OMS 0/1
- Age < 65-70 ans
- Comorbidités associées

Maladie

- Facteurs pronostiques

Pronostic - Résection complète



**Résidus ≥ 2.5mm
= survie médiane 5m**

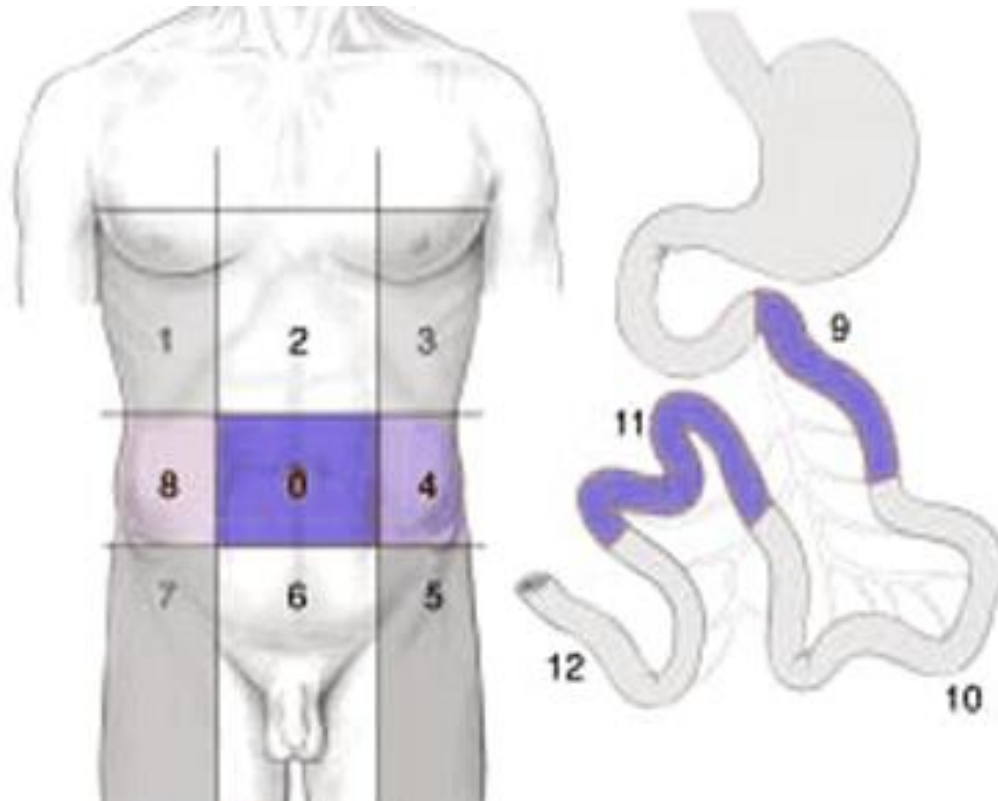
=> Pas de CHIP si résidus > 1 mm

Pronostic- Extension péritonéale

PCI (peritoneal cancer index)

Abdomen divisé en 13 régions

A chaque région est attribué un score (0 à 3) en fonction de la taille des nodules



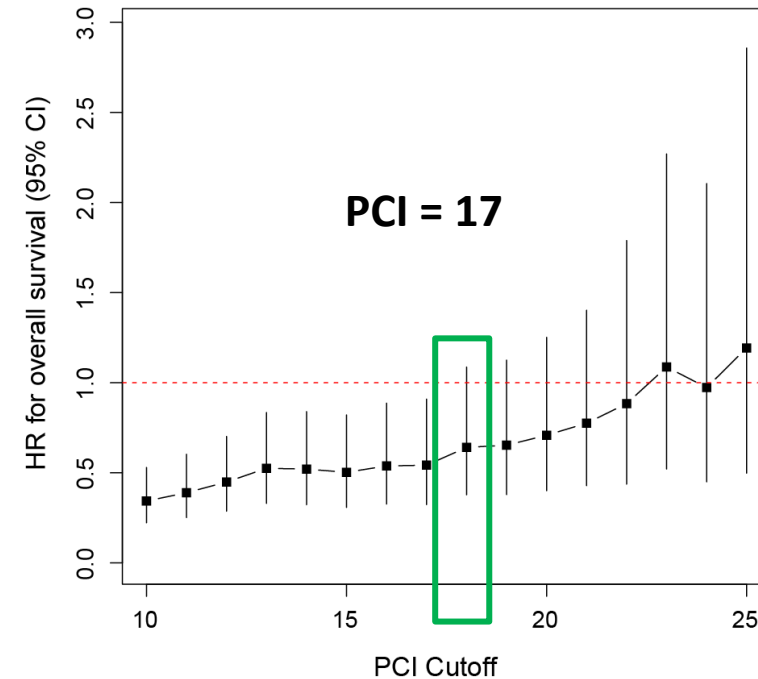
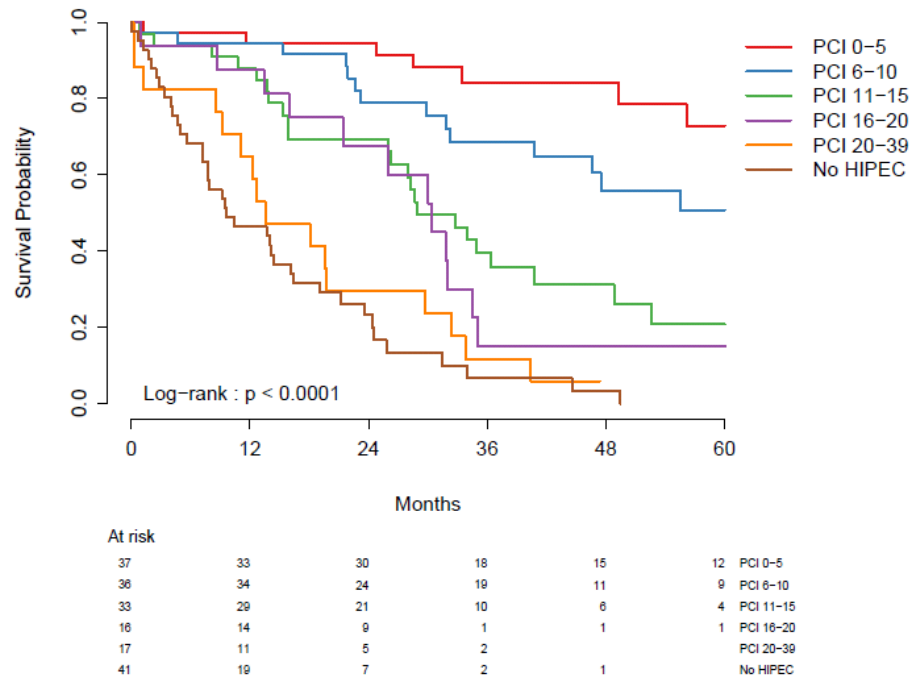
Taille nodules =

- LS1 : 0 à 0,5 cm
- LS2 : 0,5 à 5 cm
- LS3 : > 5 cm

Max = 39

Pronostic- Extension péritonéale

Comparaison des survies pour chaque PCI (compris entre 5 et 36)



PCI > 17 => survie comparable à non réséqués

Facteurs pronostiques

- **Survenue de complications postop**

Glehen O et al. Cancer 2010

Simkens et al. Ann Surg Oncol 2014

- **Métastases extra-péritonéales associées**

Maggiori L et al, Ann Surg 2013

- **Chimiothérapie adjuvante**

Elias et al. Ann Surg 2010

- **Statut N+**

A qui proposer une CHIP

- **Age physiologique $\leq 65 - 70$ ans, OMS < 2**
- **Pas de localisation extra-péritonéale (< 3 MH)**
- **MP résécable en totalité**
- **Index péritonéal inférieur à 17- 20**
- **Risque de complications postopératoires « contrôlé »**

- **Pas de progression sous chimio**

Oui, mais.....

Cytoreductive Surgery Plus Hyperthermic Perioperative Chemotherapy for Selected Patients with Peritoneal Metastases from Colorectal Cancer: A New Standard of Care or an Experimental Approach?

Paul H. Sugarbaker

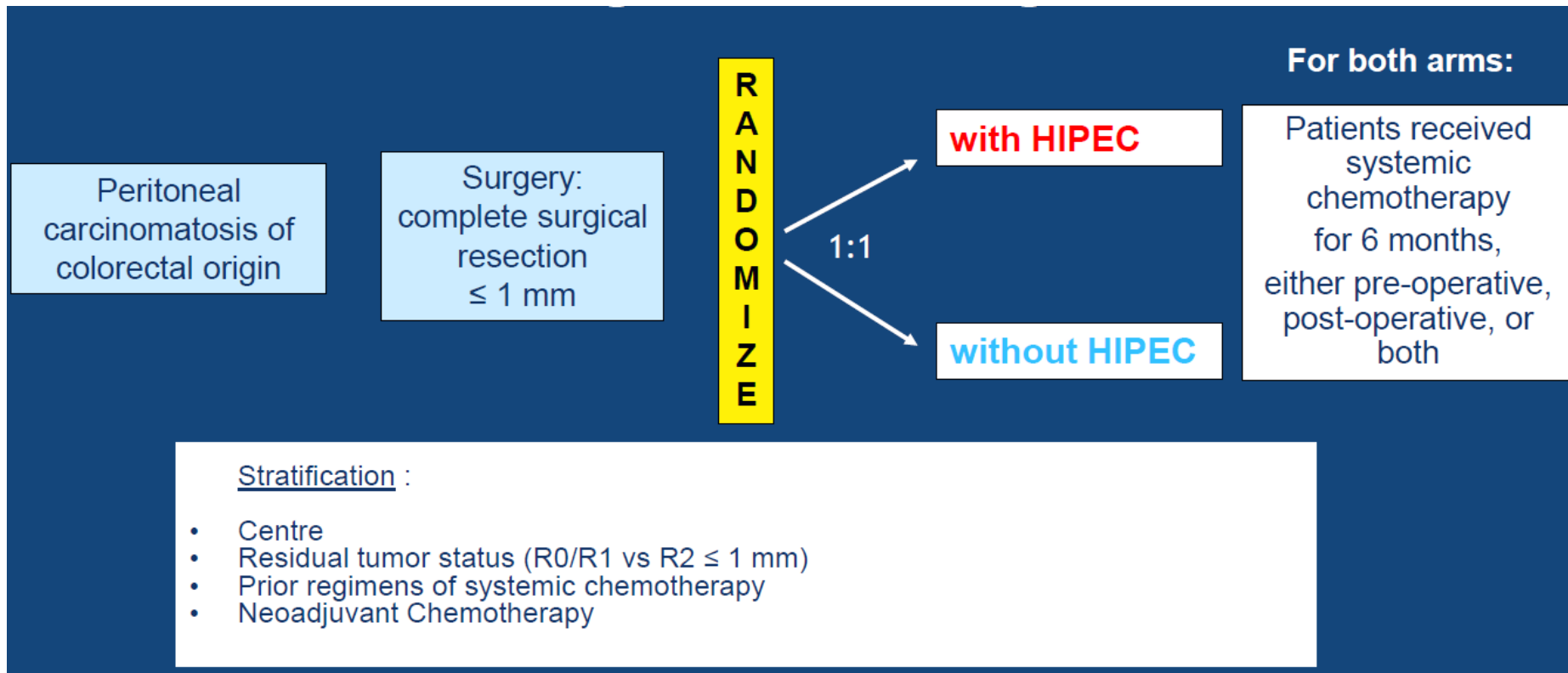
2.8.1. *Is HIPEC Essential in All Patients?* The combined treatment of CRS and HIPEC has been in use for over three decades for colorectal PM, and has consistently shown benefits in terms of long-term survival in a selected group of patients. Nevertheless, many important questions require an answer to optimize this treatment strategy. A basic question, as yet not clarified, concerns the contribution of the colorectal cancer to the CRS. Can some patients survive PM using complete CRS in the absence of HIPEC? If so, how can these patients be identified? In France, a randomized and controlled multi-institutional study to answer this question is currently accruing patients (Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer: Cytoreductive Surgery with or without HIPEC for Colorectal Carcinomatosis). Thus, an answer to this question utilizing perioperative chemotherapy with 5-fluorouracil, oxaliplatin, and irinotecan should become available within several years.

Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicent randomised, open-label, phase 3 trial

*François Quénet, Dominique Elias, Lise Roca, Diane Goéré, Laurent Ghouti, Marc Pocard, Olivier Facy, Catherine Arvieux, Gérard Lorimier, Denis Pezet, Frédéric Marchal, Valeria Loi, Pierre Meeus, Beata Juzyna, Hélène de Forges, Jacques Paineau, Olivier Glehen, on behalf of UNICANCER-GI Group and BIG Renape Group**

Quenet F et al. Lancet Oncol 2021

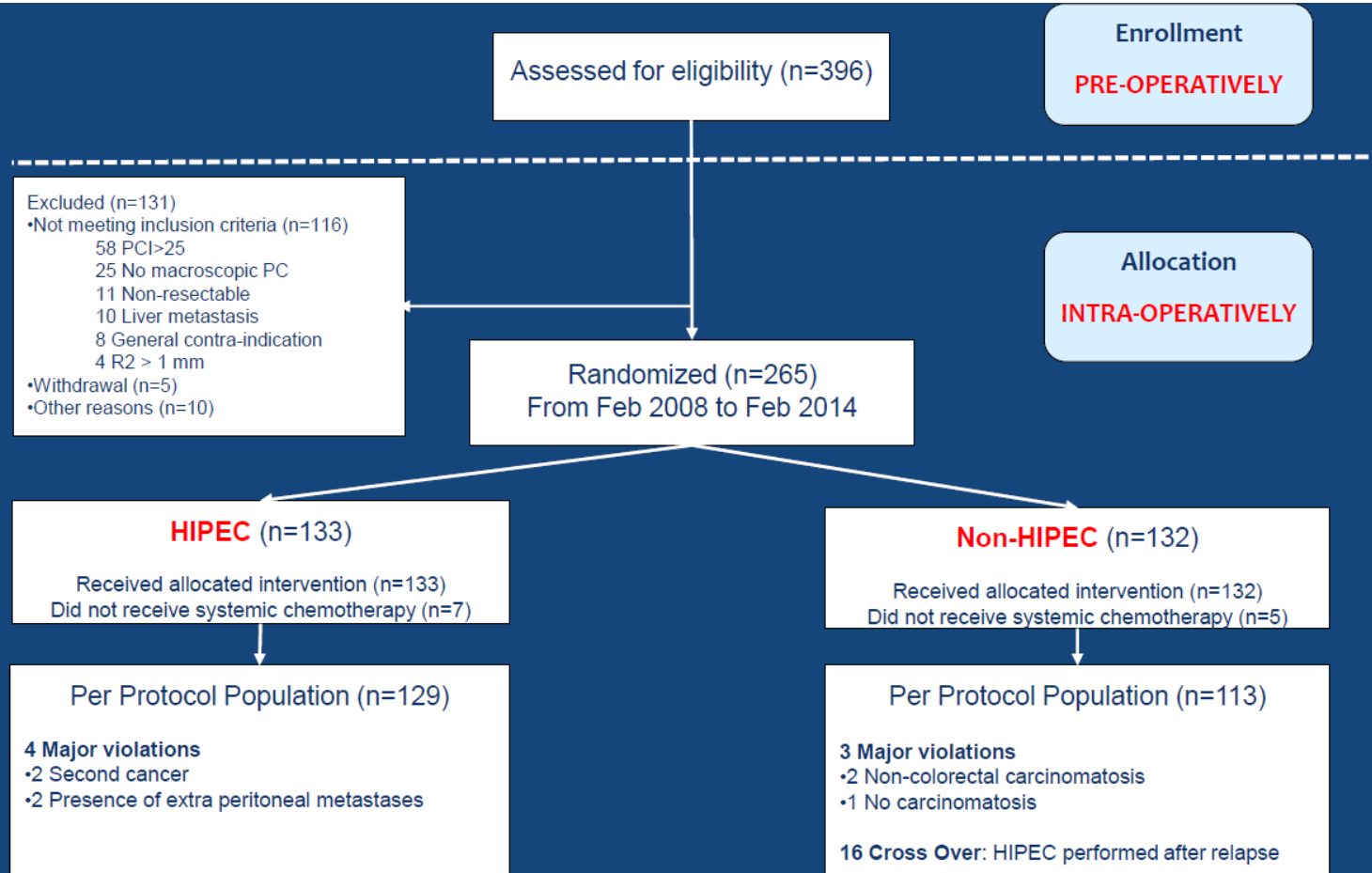




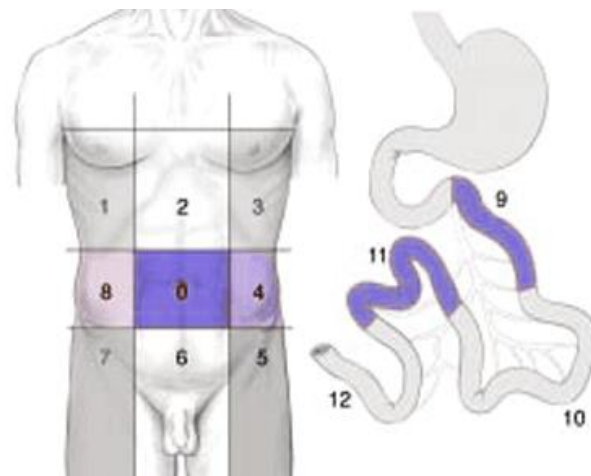
Inclusion

- Histologically confirmed colorectal cancer
- Absence of extra peritoneal metastases including hepatic and pulmonary metastases
- Peritoneal Cancer Index (PCI) < 25
- Macroscopically complete (R0/R1) or with residual tumor tissue ≤ 1 mm (R2)
- All patients had to be treated with systemic chemotherapy for 6 months
- Patients non previously treated with HIPEC
- Patients aged ≥ 18 and ≤ 70 years old

Flow Chart



PC characteristics		HIPEC		Non HIPEC	
		n	%	n	%
Synchronous PC		51	38.6	54	40.9
PCI	< 11	75	56.4	77	58.3
	11 - 15	18	13.5	28	21.2
	16 -24	40	30.1	27	20.5
Complete macroscopic cytoreduction R0/R1		119	89.5	121	91.7
Residual disease >1mm R2		14	10.5	11	8.3



PCI médian = 10

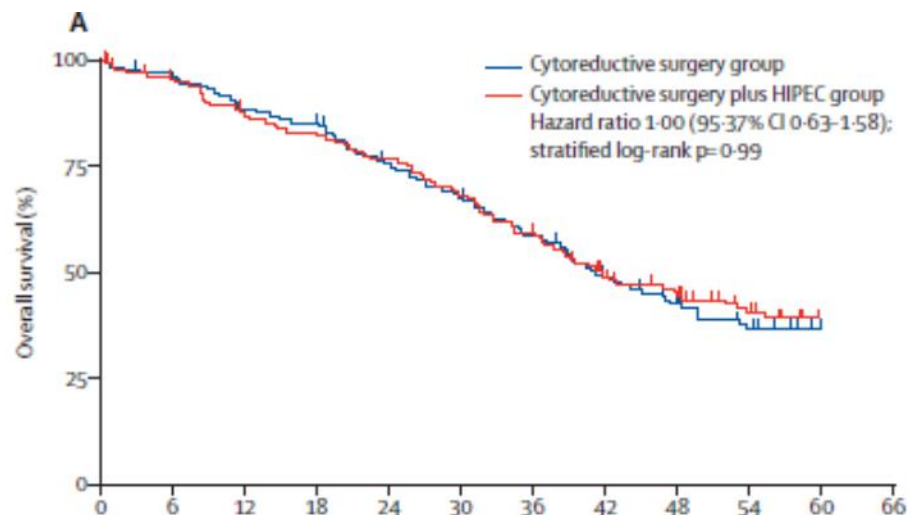
Mortalité et complications postopératoires

30 days	HIPEC	Non-HIPEC
Nb of patients	2	2
Cause of death	Pneumonia	Renal Failure
	IP Hæmorrhage	Multivisceral failure
60 days	HIPEC	Non-HIPEC
Nb of patients	2	1
Cause of death	Pulmonary embolism	Acute respiratory distress
	Sepsis	

Taux de mortalité = 2.6%

		HIPEC		Non-HIPEC	
	Grades	n	%	n	%
All Complications	3-4-5	32	24.1	18	13.6
Intra-abdominal complications	3-4	8	6	4	3
Extra-abdominal complications	3-4-5	27	20.3	16	12.1

Survie Globale



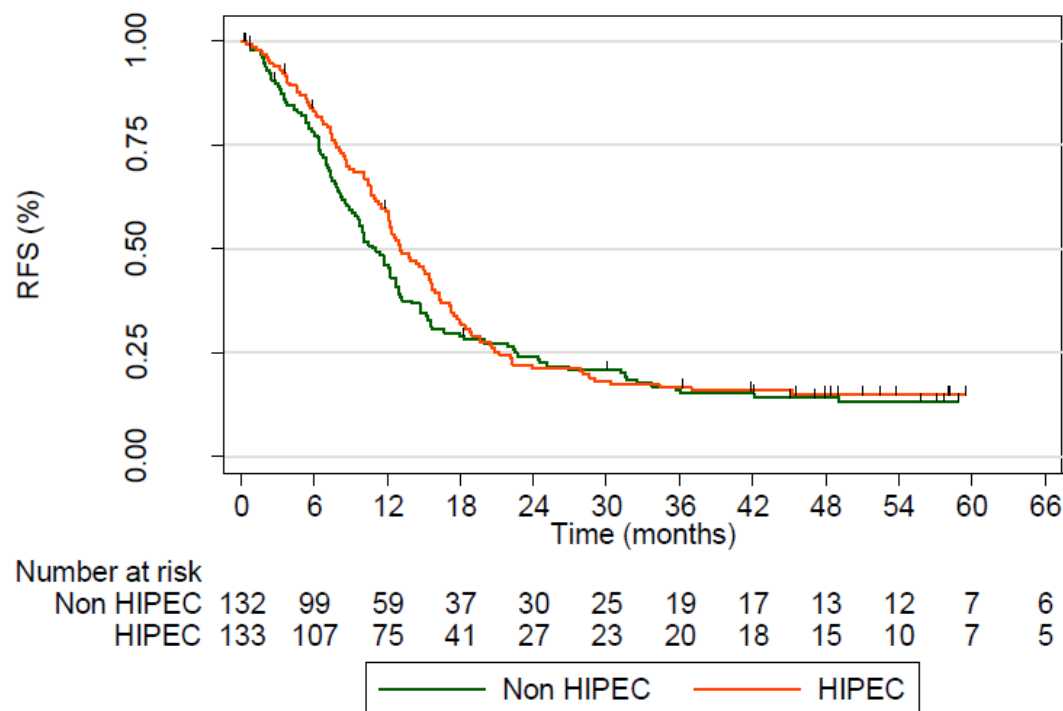
Number at risk
(number censored)

Group	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Cytoreductive surgery group	132 (1)	124 (4)	113 (4)	109 (5)	94 (7)	83 (8)	72 (8)	56 (12)	45 (16)	36 (19)	27 (28)	22 (33)
Cytoreductive surgery plus HIPEC group	133 (2)	123 (4)	111 (5)	106 (5)	98 (5)	87 (5)	74 (7)	58 (10)	49 (14)	37 (22)	30 (28)	22 (33)

	HIPEC	Non-HIPEC	P-value
Median Survival (months) [95% CI]	41.7 [36.2-52.8]	41.2 [35.1-49.7]	0.995
1-year Survival	86.9%	88.3%	
5-year Survival	39.4%	36.7%	

Median FU = 64 m [95% CI: 58.9 – 69.8]

Survie sans récurrence



	HIPEC	Non-HIPEC	P-value
Median Survival (months) [95% CI]	13.1 [12.1-15.7]	11.1 [9.0-12.7]	0.486
1-year Survival	59.0%	46.1%	
5-year Survival	14.8%	13.1%	

-
- **L'addition d'une CHIP à l'oxaliplatine à une chirurgie de cytoréduction (R0/R1 dans 90% des cas) ne permet pas d'améliorer la survie globale, et la survie sans récurrence.**
 - **La survie dans le groupe résection seule était bien supérieure à celle attendue**

=> Réunion d'experts le 23 Nov 2018 à Paris

Indications CHIR + CHIP?

Réunion d'experts le 23 Nov 2018 à Paris

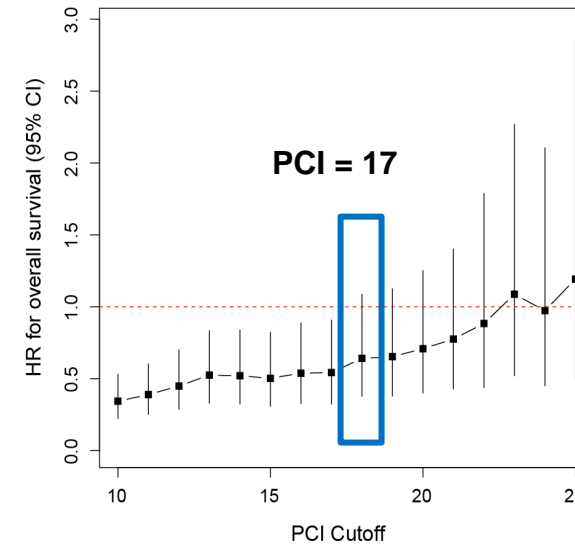
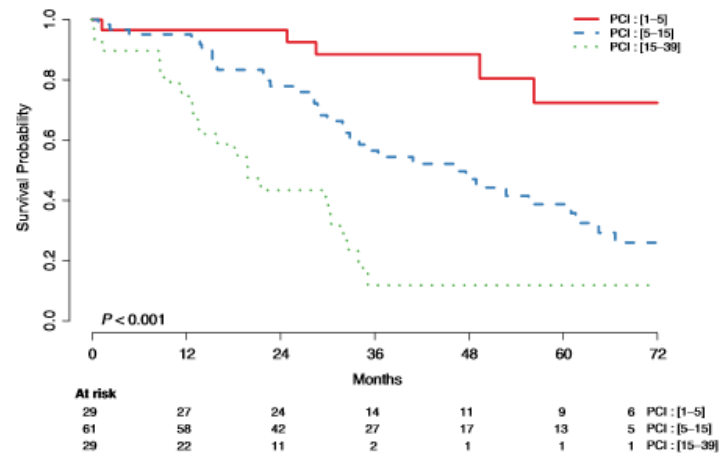
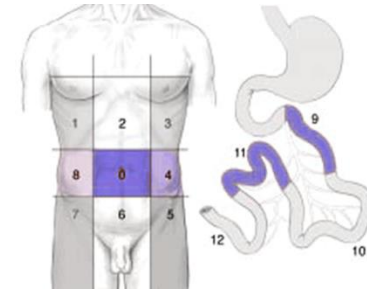
- discussion du dossier du patient en RCP spécialisée était nécessaire avant de proposer un traitement chirurgical des MPCCR : **80% des votes**
- chirurgie encadrée par une chimiothérapie systématique : **100% des votes**
- Pas d'association d'une CHIP à la CRS: **76% des votes**
 - Possibilité de faire une CHIP en dehors d'un essai si exérèse complète
 - Si morbidité attendue raisonnable et indication de CHIP posée en RCP
 - Utilisation de la mitomycine (arrêt du protocole Oxaliplatine)

Traitement préventif des métastases péritonéales d'origine colorectale



Traitement des métastases péritonéales colorectales

Facteur pronostique majeur = étendue de la maladie péritonéale (PCI)



Traitement chirurgical à un stade précoce+++

Elias D. et al. Ann Surg 2014
Goéré D et al. Ann Surg Oncol 2015

Attitude « proactive »

Traitement à un stade précoce avant l'apparition macroscopique des MP

CHIP au moment de la résection de la tumeur primitive à risque

COLOPEC

Diagnostic et traitement à un stade précoce

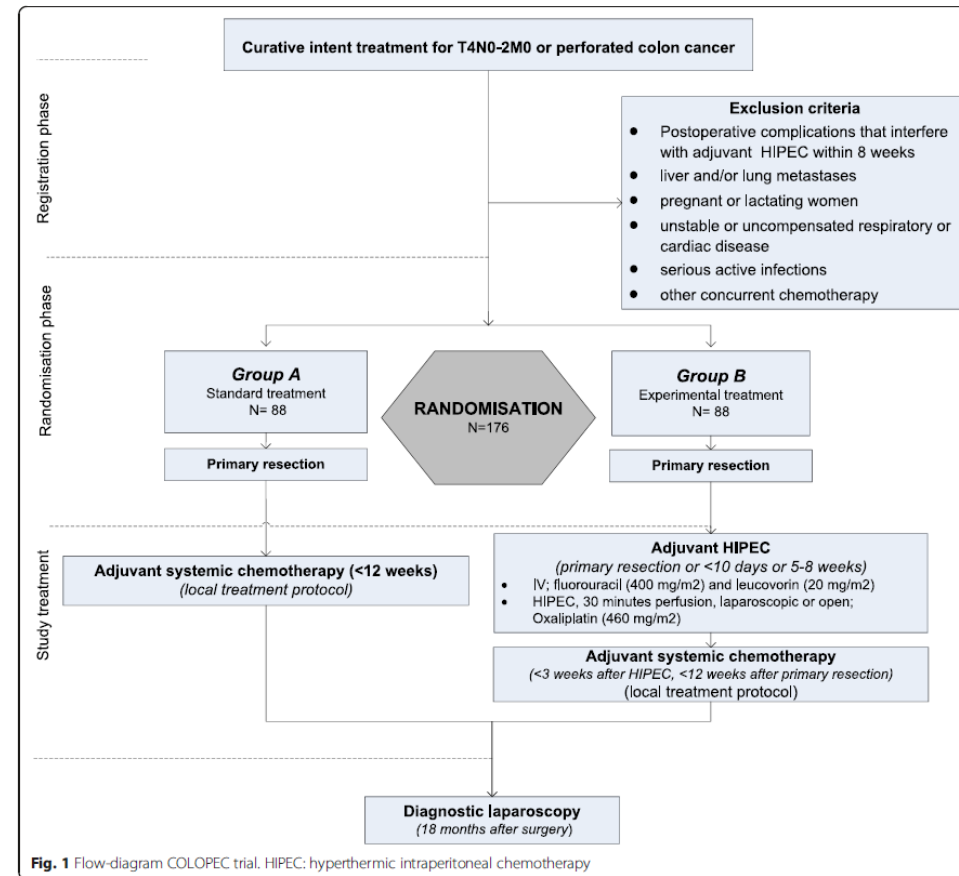
Chirurgie de 2nd-look suivie de CHIP systématiques à distance de la résection de la tumeur primitive chez patients à risque de MP

PROPHYLOCHIP

Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with colon cancer at high risk of peritoneal carcinomatosis; the COLOPEC randomized multicentre trial

➤ T4N0/2M0
➤ Perforé

204 pts



Klaver CE et al. Lancet Gastroenterol Hepatol 2019

Obj principal : survie sans récurrence péritonéale à 18 mois
ACE, TDM, si négatifs => coelio

Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with colon cancer at high risk of peritoneal carcinomatosis; the COLOPEC randomized multicentre trial

- **Avril 2015 – Janv 2017**
- **204 patients randomisés : 102 bras contrôle et 102 bras CHIP**
- **HIPEC 5-8 semaines après resection CCR**
- **Diagnostic MP durant HIPEC à 5-8 semaines = 9 patients**

- **Récidive péritonéale à 18 mois = 23/102 vs 19/100**
- **Pas de différence survie sans récurrence péritonéale à 18 mois :**
80.9% [95% CI 73.3-88.5] vs 76.2% [68.0-84.4], p=0.28
- **Pas de différence DFS et OS**
 - 18-month disease-free survival (HR 1.016, 95% CI [0.646, 1.598])
 - 18-month overall survival (HR 1.139, 95% CI [0.532, 2.439])

=> CHIP à l'oxaliplatine après resection d'un CCR T4 ou perforé ne permet pas d'améliorer la survie sans récurrence péritonéale à 18 mois

PROPHYLOCHIP- NTC-01226394

L'objectif de cette étude multicentrique randomisée de phase 3 était d'évaluer le potentiel bénéfique d'une chirurgie systématique de 2nd look suivie de CHIP systématiques chez les patients à risque élevé de développer des métastases péritonéales colorectales.

Le but était de comparer 2 stratégies thérapeutiques, et non d'évaluer le bénéfice d'une CHIP prophylactique.

Objectifs et Effectif

Objectif principal : Survie sans récurrence à 3 ans (DFS)

Objectifs secondaires:

Survie globale (OS)

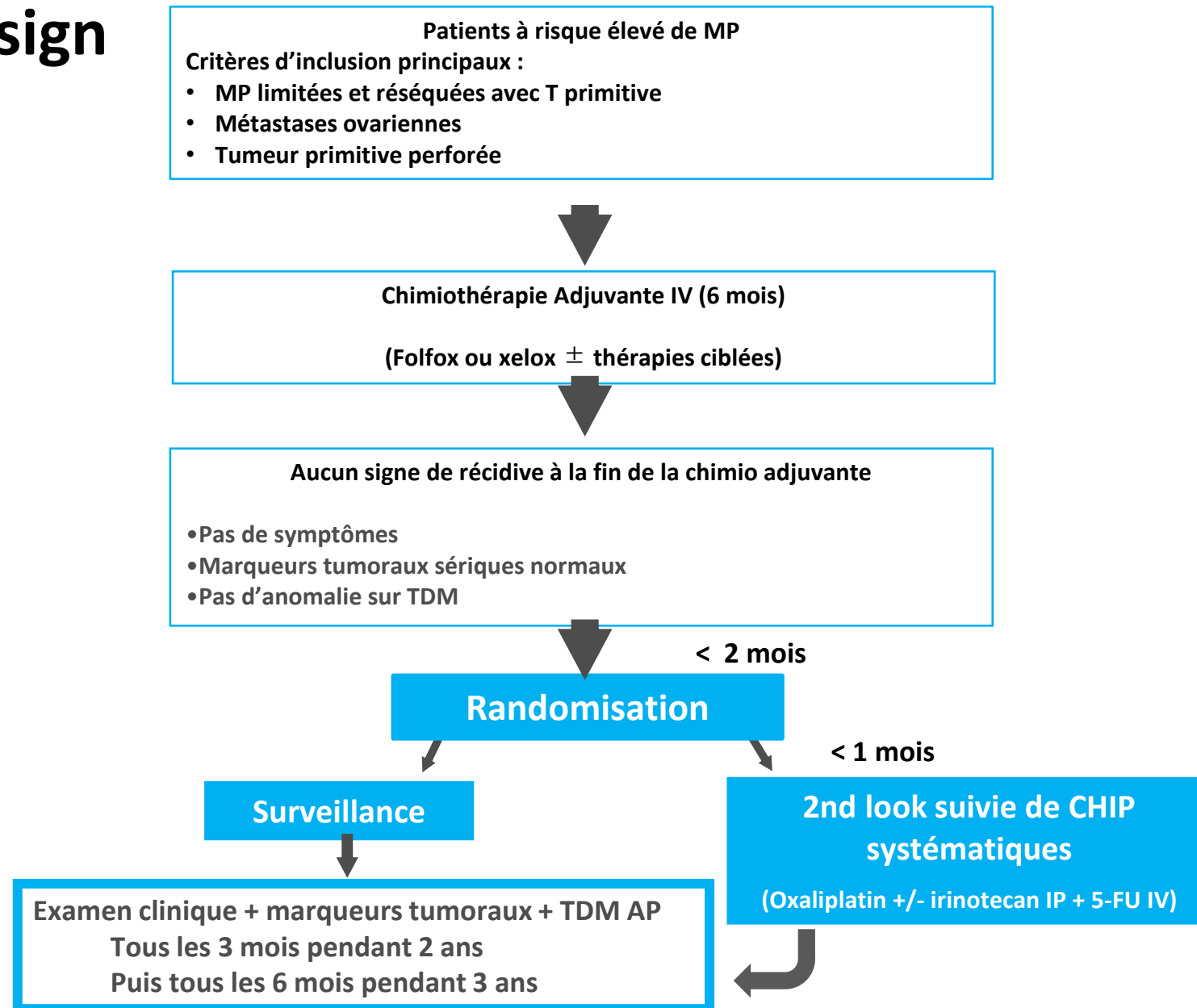
Survie sans récurrence péritonéale

Taux de complications postopératoires

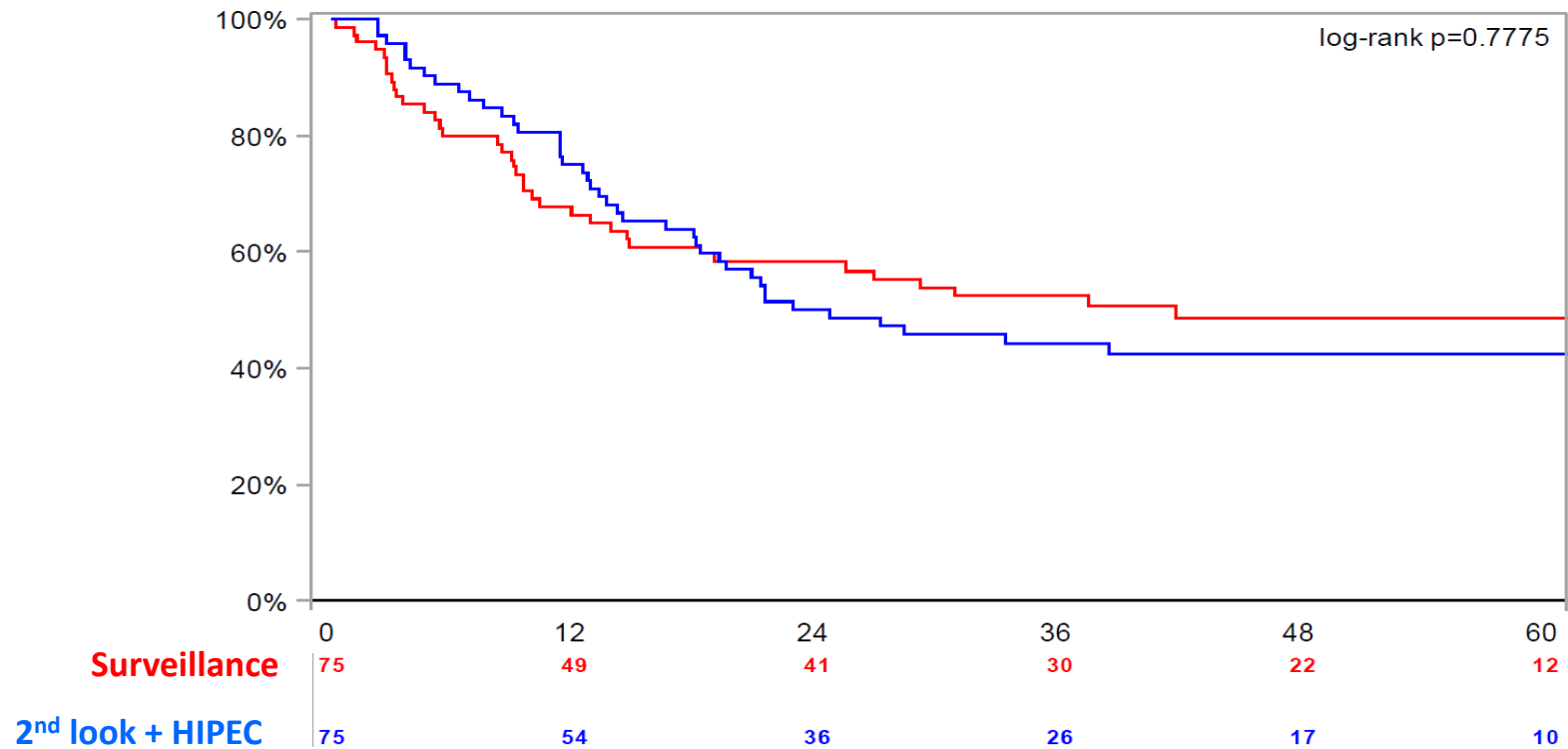


Test Bilatéral; $\alpha = 0,05\%$, $\beta = 20\%$ => 150 patients

Design



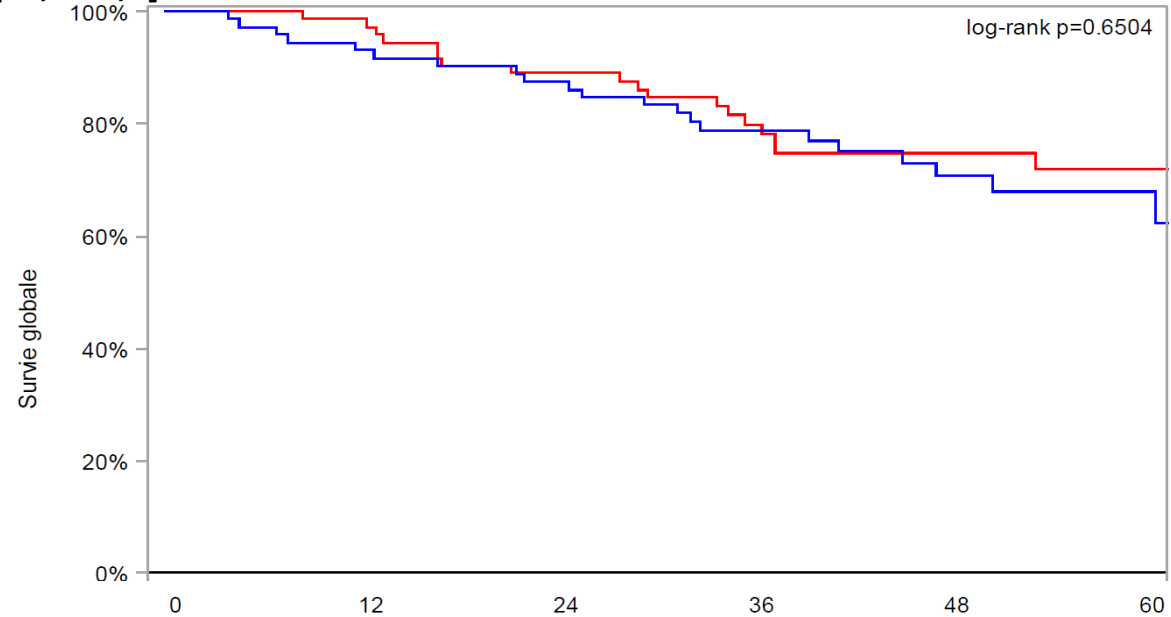
Survie sans récurrence



	Surveillance n=75 (%)	2nd look + HIPEC n =75 (%)
1-y DFS	66.4 [55-76]	75.1 [64-87]
3-y DFS	52.5 [41-64]	44.3 [33-56]
5-y DFS	48.7 [37-60]	42.4 [32-54]

Survie globale

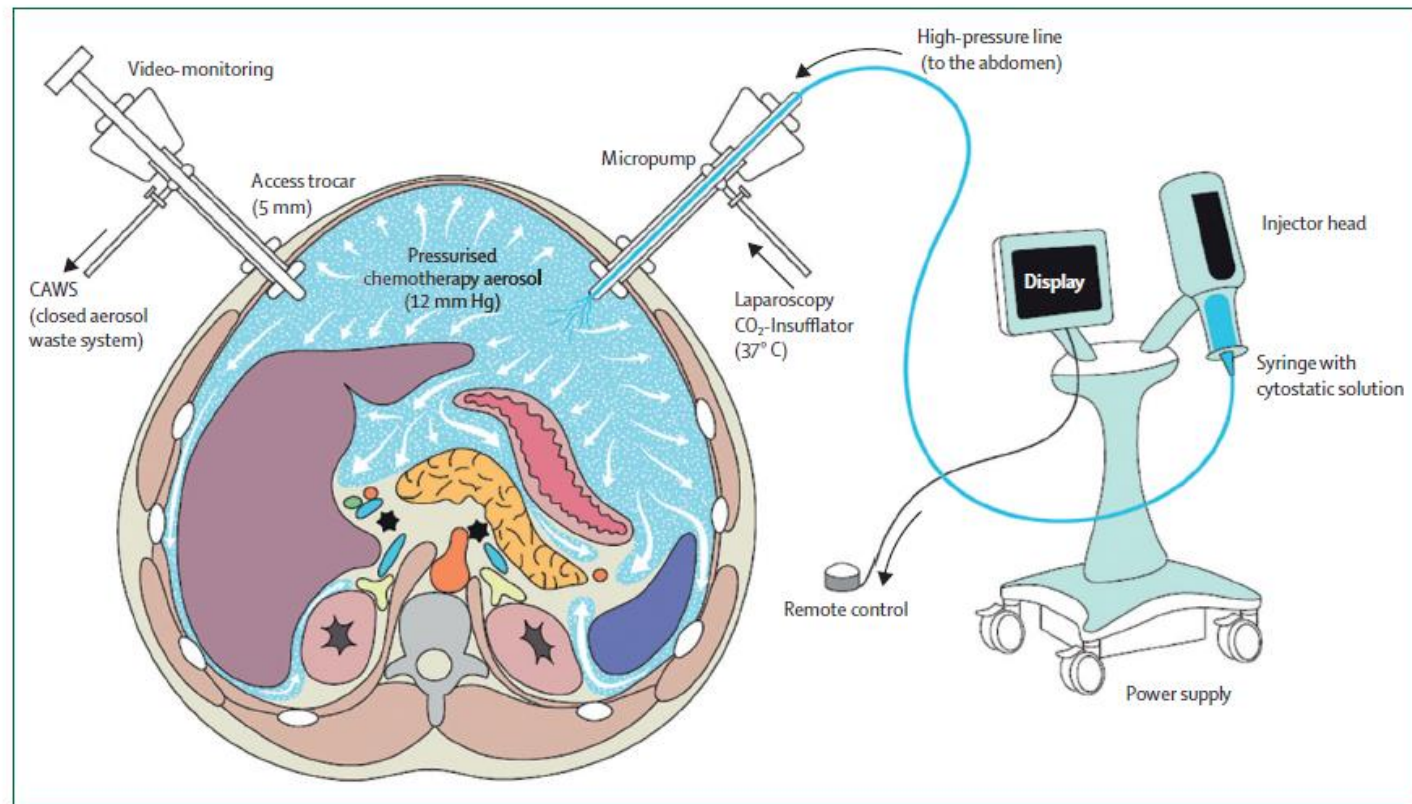
Suivi médian: 50,8 m [47,0-54,8]



Surveillance	75	72	63	47	33	16
2nd look + HIPEC	75	67	63	49	29	13

	Surveillance n=75 (%)	2nd look + HIPEC n =75 (%)
1-y OS	98.6 [93-99]	93.1 [85-97]
3-y OS	79.9 [69-88]	78.8 [68-87]
5-y OS	72 [60-82]	67.9 [55-79]

PIPAC



Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy with oxaliplatin (PIPAC-OX) in patients with colorectal peritoneal metastases – a systematic review

▼
Proceeded to data synthesis
14 studies providing at least one outcome
for PIPAC-OX in patients with CPM

Études rétrospectives ou prospectives de cohorte
Entre 2015-2020
1 à 66 pts (médiane 13)

Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy with oxaliplatin (PIPAC-OX) in patients with colorectal peritoneal metastases – a systematic review

Table 2 Adverse events

Studies	CRC patients	Evaluated patients	Total PIPAC-OX	CTCAE				
				1–2	3	4	5	
Siebert [2019] (13)	2	2	5	ns	ns	2	ns	
Katdare [2019] (14)	3	3	3	1	0	0	0	
Demtröder [2016] (15)	17	17	42	25	4	0	0	
Somashekhar [2019] (16)	1	1	3	0	0	0	0	

Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy with oxaliplatin (PIPAC-OX) in patients with colorectal peritoneal metastases – a systematic review

Studies	CRC patients	Evaluated patients	Total PIPAC-OX	Median (months)	1 year	Calculated from	Follow-up (months)
A. Progression-free survival							
De Simone [2020] (20)	23	16 (b)	32 (b)	3	ns	ns	ns
B. Overall survival							
Demtröder [2016] (15)	17	17	42	15	65% (c)	First PIPAC	22±4 (d)
Ellebæk [2020] (17)	24	24	75	21	60% (c)	First PIPAC	29 [?–?] (e)
De Simone [2020] (20)	23	16 (b)	32 (b)	27	ns	ns	ns
Kurtz [2018] (21)	17	17	ns	Not reached	60% (c)	First PIPAC	10±4 (d)
Sgarbura [2019] (22)	66	66	ns	Not reached	67% (c)	First PIPAC	5 [5–11] (e)

Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy with oxaliplatin (PIPAC-OX) in patients with colorectal peritoneal metastases – a systematic review

Studies	CRC patients	Evaluated patients	Total PIPAC-OX	CRS performed
Demtröder [2016] (15)	17	17	42	2
Ellebæk [2020] (17)	24	24	75	0
Alyami [2019] (25)	31	31	ns	0
Girshally [2016] (26)	ns	ns	ns	6

Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy with oxaliplatin (PIPAC-OX) in patients with colorectal peritoneal metastases – a systematic review

PIPAC-OX. The available evidence regarding PIPAC-OX for CPM is limited and difficult to interpret. Despite these limitations, PIPAC-OX appears safe in patients with CPM and safe for operating personnel. To increase insight in the role of PIPAC-OX in this setting, investigators of ongoing and future studies are encouraged to report separate outcomes of PIPAC-OX for CPM, to stratify their results for PIPAC-OX monotherapy and PIPAC-OX with concomitant systemic therapy, and to stratify survival results for line of palliative treatment.

PIPAC

⇒ inclusion dans les essais

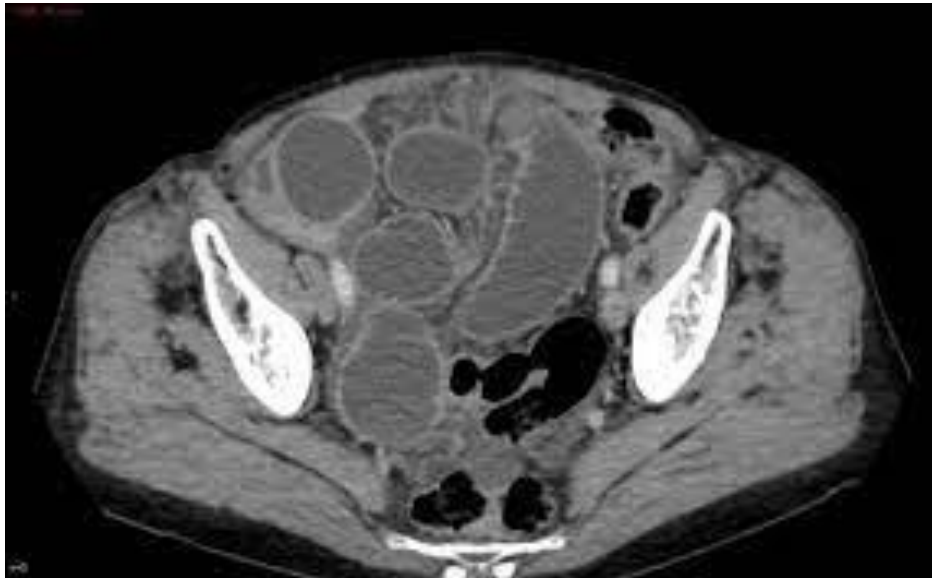
Etudes en cours

Trial number	Country	Design	Status	Research question	Primary
NCT02604784	Italy	Single-arm phase II	Recruiting	Feasibility, efficacy and safety of PIPAC	Colorectal, ovarian and gastric cancer, and CUP
NCT02735928	Italy	Single-arm phase II	Recruiting	Feasibility, efficacy and safety of PIPAC	Ovarian cancer
NCT02320448	Denmark	Single-arm phase II	Active, not recruiting	Feasibility and safety of PIPAC	n.a.
NCT01854255	Germany	Single-arm phase II	Completed	Feasibility, efficacy and safety of PIPAC	Gastric cancer
NCT02475772	Germany	Single-arm phase I Dose escalation	Recruiting	Safety and tolerability of doxorubicin and cisplatin every 4 weeks using a three-group, dose-escalation protocol	Ovarian cancer

PIPOX **France** **Phase I** **clos** **DLT oxali** **carcinose digestive non résecable**

PIPAC ESTOK **France** **Phase II** **en cours** **Faisabilité-réponse** **Carcinose gastrique PCI> 7**

Traitements symptomatiques, indications et résultats



Stratégie thérapeutique médicale dans la prise en charge d'une occlusion sur carcinose péritonéale

Syndrome occlusif

ETAPE 1 : J1 à J3

- Patient à jeun+ réhydratation IV ou SC
- Traitements symptomatiques à adapter selon la situation
 1. **Antiémétiques :**
 - Neuroleptique au choix :
 - Cl au métoclopramide si occlusion complète
 - Halopéridol SC 5 à 15mg/j continu ou discontinu / 8 à 12h
 - Chlorpromazine IV ou SC 12 à 50mg /j continu ou discontinu / 8 à 12h
 - **Dropéridol IV ou SC 2,5 à 5mg/j continu ou disc/ 8 à 12h**
 - En 2^{ème} ligne : anti 5HT3 seul ou en association
 2. **Antisécrétoires anti-cholinergiques**
 - Butylbromure de Scopolamine 40 à 120mg/j SC ou IV continu ou discontinu
 3. **Antisécrétoire analogue de la somatostatine.** A discuter en 1^{ère} intention s'il s'agit d'une récurrence **précoce qui a répondu, lors de l'épisode précédent, aux analogues de la somatostatine (voir étape 2)**
 4. **Antisécrétoire gastrique :** IPP
 - IV en continu sur 24h ou en une injection unique
 - SC possible pour Oméprazole
 5. **Corticothérapie** en cure courte de 5 à 10 jours, voie IV ou SC
 - 1 à 4mg/kg/j de méthylprednisolone en une injection unique
 - ou 0,25 à 1mg/kg/j de dexaméthasone en une injection unique
 6. **Antalgiques** de palier I – II ou III voie IV ou SC
 7. **SNG non systématique :**
 - Souvent nécessaire si vomissements francs et/ou distension gastrique importante
 - A laisser le moins longtemps possible (sécrétions < 1 litre/24h)

ETAPE 2 : Réévaluation à J4

- **Si levée de l'occlusion :**
 - Diminution jusqu'à dose minimale efficace (voire même arrêt) des corticoïdes et anti-cholinergique
 - Réévaluation des traitements symptomatiques
- **Si absence de levée de l'occlusion et persistance des vomissements :**
 - **Introduction d'un analogue de la somatostatine :**
 - Octréotide 600µg/j IV continu ou SC discontinu/24h
 - Ou lanréotide LP 30mg une injection IM/10j
 - **Autres traitements médicaux** à poursuivre en association selon la tolérance et l'efficacité clinique
- **Si analogue utilisé d'emblée : passer à l'étape 3**

Conclusion

- Les métastases péritonéales du cancer colorectal représentent le 3^{ème} site métastatique et sont de pronostic plus sombre que les autres sites métastatiques fréquents (foie, poumon).
- Un traitement curatif par résection complète des lésions, dans des centres experts, a permis d'obtenir des survies prolongées, atteignant 41 mois en médiane.
- L'association de la résection complète à une CHIP à l'oxaliplatine ne permet d'améliorer la survie globale.
- Après résection d'un cancer colorectal à risque élevé de récurrence péritonéale, une CHIP « adjuvante » à l'oxaliplatine n'est pas recommandée.
- L'administration de chimiothérapie intra péritonéale en situation palliative sans résection associée, notamment par la technique dite de PIPAC, est à évaluer dans le cadre d'essais cliniques.

Cinq points forts

- Les métastases péritonéales du cancer colo-rectal (MPCCR) sont le plus souvent diagnostiquées tardivement, à un stade avancé, avec une survie globale médiane de 16 mois.
- L'intérêt de la chimiohyperthermie intrapéritonéale (CHIP) associée à la chirurgie de cytoréduction complète (CCRS) est actuellement remise en cause.
- Après diagnostic de MPCCR, une CCRS doit être discutée. L'indication doit être validée par une RCP de recours.
- Après résection d'un cancer colo rectal à haut risque de MPCCR, une CHIP adjuvante n'est pas recommandée hors essai clinique.
- L'administration de chimiothérapie intra péritonéale en situation palliative sans résection associée, notamment par la technique dite de PIPAC, n'est pas recommandée hors essai clinique.