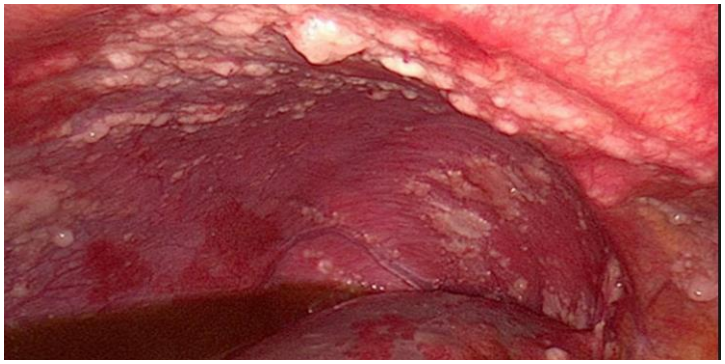
oncomel
RÉSEAU D'ONCOLOGIE LIBÉRALE DE LA MÉTROPOLE LILLOISE

Quoi de neuf dans la prise en charge des métastases péritonéales d'origine colorectale en 2019 ?

Dr BRIEZ NICOLAS
Chirurgie viscérale et digestive
Hôpital Privé Le Bois

- Epidémiologie -



- Carcinose péritonéale

  → synchrone : 5% des cancers colorectaux
  → 2000 cas / an en France
  → métachrone : 10 à 40 %
  → Pronostic défavorable
  → Difficultés de prise en charge
    → CT systémique
    → Chirurgie de cytoréduction +/- CHIP
    → Traitement palliatif
  → Survie globale inférieure à 5% en cas de CT systémique

- Quelle logique thérapeutique ? -

- Traitement par chimiothérapie -

Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: an analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database

Jan Franko, Qian Shi, Jeffrey P Meyers, Timothy S Maughan, Richard A Adams, Matthew T Seymour, Leonard Saltz, Cornelis J A Punt, Miriam Koopman, Christophe Tournigand, Niall C Tebbutt, Eduardo Diaz-Rubio, John Souglakos, Alfredo Falcone, Benoist Chibaudel, Volker Heinemann, Joseph Moen, Aimery De Gramont, Daniel J Sargent, Axel Grothey, for the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) Group

Lancet Oncol 2016; 17: 1709–19

	Study name	Accrual period	Treatment comparisons*	Number of patients†	Patients with peritoneal metastasis
Saltz,[9] 2008	N016966	February, 2004–February, 2005	FOLFOX4 *vs* FOLFOX4+BEV *vs* XELOX *vs* XELOX+BEV	1965	252 (13%)
Tournigand,[10] 2006	OPTIMOX1	January, 2000–June, 2002	FOFOLX4 *vs* FOLFOX7->LV5FU2	612	37 (6%)
André,[11] 2007	OPTIMOX2	December, 2002–June, 2003	mFOLFOX7-> CFI->mFOLFOX7 *vs* mFOLFOX7->LV5FU2->mFOLFOX7	201	34 (17%)
Tournigand,[12] 2004	C97-3	December, 1997–December, 1999	FOLFIRI->FOLFOX6 *vs* FOLFOX6->FOLFIRI	220	29 (13%)
Koopman,[13] 2007	CAIRO	January, 2003–December, 2004	Cap+IRI->Cap+Ox *vs* Cap->IRI->Cap+Ox	703	42 (6%)
Tol,[14] 2009	CAIRO2	June, 2005–December, 2006	Cap+Ox+Bev in KRAS unselected population *vs* Cap+Ox+Bev + cetuximab (*KRAS*^{wt}) *vs* Cap+Ox+Bev+ cetuximab (*KRAS*^{mut})	578	29 (5%)
Maughan,[15] 2011	COIN	March, 2005–May, 2008	5FU+Ox in unselected patients *vs* 5FU+Ox (Intermit) in unselected patients *vs* 5FU+Ox + cetuximab (*KRAS*^{wt}) *vs* 5FU+Ox + cetuximab (*KRAS*^{mut}) *vs* CAPOX *vs* 5FU+Ox (Intermit) *vs* CAPOX+ cetuximab (*KRAS*^{wt}) *vs* CAPOX+ cetuximab (*KRAS*^{mut})	2271	331 (15%)
Seymour,[16] 2007	FOCUS	May, 2000–December, 2003	5FU->FOLFIRI *vs* 5FU->FOLFOX *vs* 5FU->IRI *vs* FOLFIRI *vs* FOLFOX	2070	313 (15%)
Seymour,[17] 2011	FOCUS2	January, 2004–July, 2006	FUFOL *vs* FOLFOX *vs* CAP *vs* CAPOX	454	86 (19%)
Diaz-Rubio,[18] 2007	03-TTD-01	April, 2002–August, 2004	FOLFOX *vs* XELOX	338	13 (4%)
Tebbutt,[19] 2010	AGITG MAX	July, 2005–June, 2007	CAP *vs* CAP+BEV *vs* CAP+BEV+ mitomycin	471	86 (18%)
Souglakos,[20] 2006	HORG 99.30	October, 2000–December, 2004	FOLFIRI *vs* FOLFOXIRI	282	73 (25%)
Falcone,[21] 2007	GONO	November, 2001–April, 2005	FOLFIRI *vs* FOLFOXIRI	242	35 (14%)
Moosmann,[22] 2011	FIRE II	September, 2004–December, 2006	CAPIRI+cetuximab (*KRAS*^{mut}) *vs* CAPIRI+cetuximab (*KRAS*^{wt}) *vs* CAPOX+cetuximab (*KRAS*^{mut}) *vs* CAPOX+cetuximab (*KRAS*^{wt})	146	15 (10%)

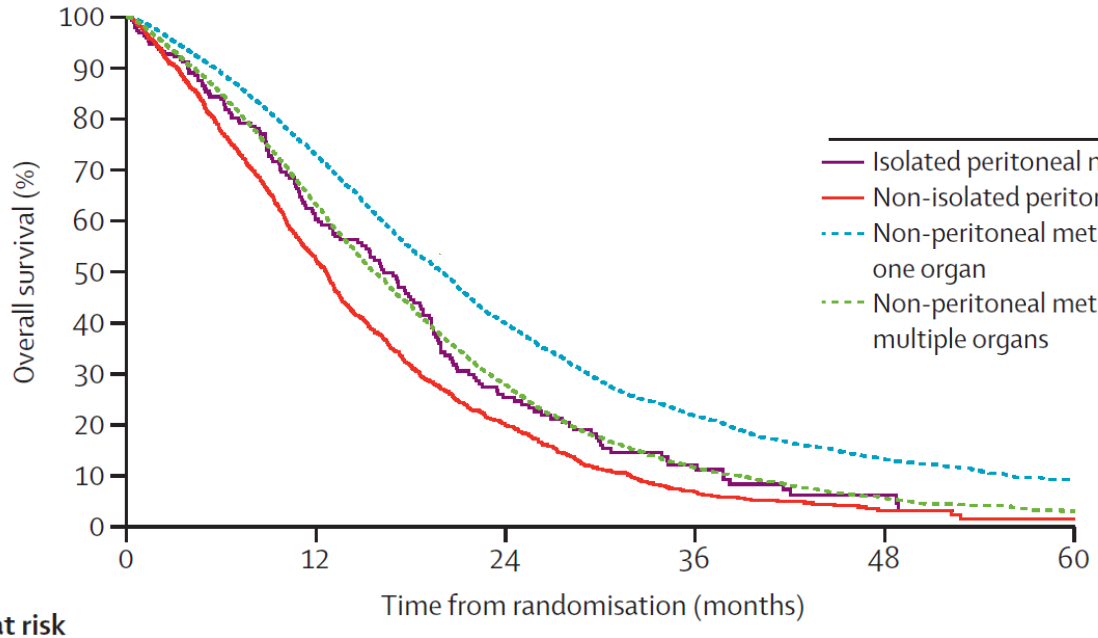
- Quelle logique thérapeutique ? -

- Traitement par chimiothérapie -

Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: an analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database

Jan Franko, Qian Shi, Jeffrey P Meyers, Timothy S Maughan, Richard A Adams, Matthew T Seymour, Leonard Saltz, Cornelis J A Punt, Miriam Koopman, Christophe Tournigand, Niall C Tebbutt, Eduardo Diaz-Rubio, John Souglakos, Alfredo Falcone, Benoist Chibaudel, Volker Heinemann, Joseph Moen, Aimery De Gramont, Daniel J Sargent, Axel Grothey, for the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) Group

Lancet Oncol 2016; 17: 1709–19



	Median overall survival months (95% CI)
Isolated peritoneal metastasis	16·3 (13·5–18·8)
Non-isolated peritoneal metastasis	12·6 (12·0–13·1)
Non-peritoneal metastasis in one organ	20·0 (19·4–20·6)
Non-peritoneal metastasis in multiple organs	15·7 (15·2–16·3)

Number at risk (number censored)						
Patients with isolated peritoneal metastasis	193 (0)	110 (8)	38 (14)	13 (7)	4 (3)	0 (2)
Patients with non-isolated peritoneal metastasis	1181 (4)	583 (43)	175 (75)	35 (43)	9 (11)	2 (5)
Patients with non-peritoneal metastasis in one organ	4385 (3)	3031 (183)	1302 (499)	462 (338)	122 (208)	35 (61)
Patients with non-peritoneal metastasis in multiple organs	4790 (3)	2873 (176)	977 (468)	243 (253)	56 (98)	12 (27)

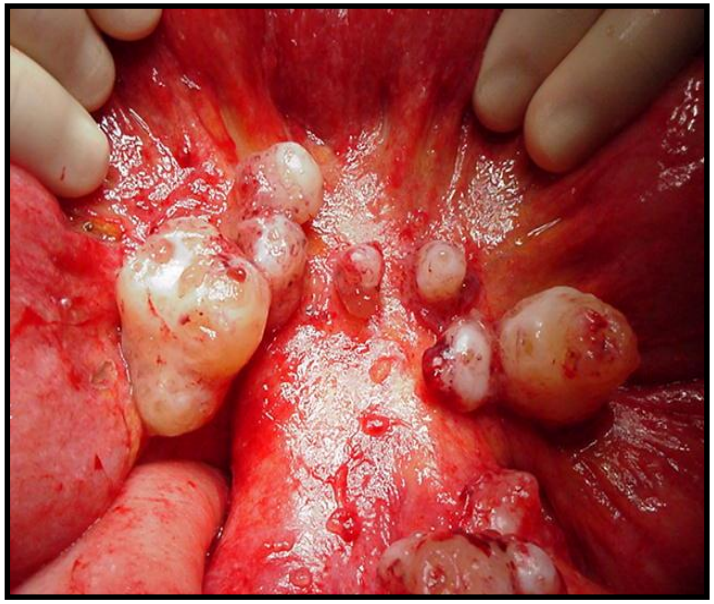
- Quelle logique thérapeutique ? -

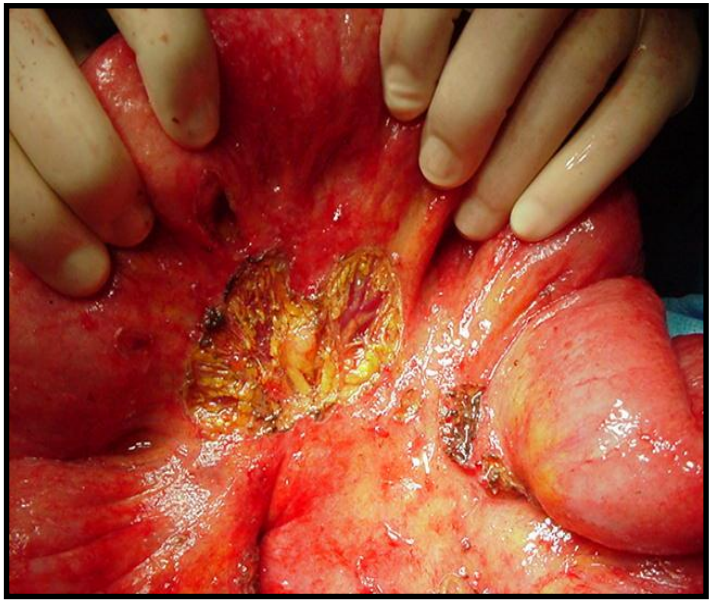
- Traitement chirurgical -

1988 : SUGARBAKER nouveau concept

→ maladie MACRSCOPIQUE traitée par exérèse chirurgicale

→ Maladie MICROSCOPIQUE résiduelle traitée par CHIP (Chimiothérapie Hyperthermique Intra-Péritonéale)





Rationnel :

→ Mise en contact de l'agent cytotoxique directement en contact avec la maladie péritonéale micrométastatique
→ Hyperthermie: effet cytotoxique + augmentation efficacité de certaines molécules
→ Limitation des doses de chimiothérapie systémique et donc de la toxicité
→ Mais majoration de la morbidité post-opératoire ++

Littérature :

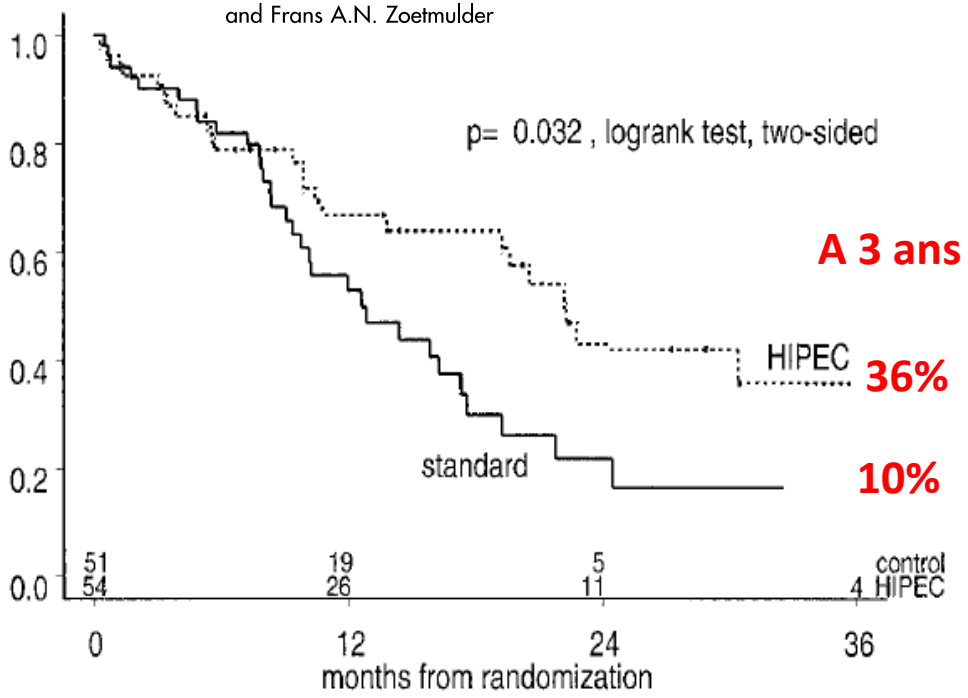
→ Essais rétrospectifs
→ Quelques essais prospectifs randomisés
→ 1 méta-analyse
→ Mais résultats biaisés par une extrême sélection des patients
→ 1 étude randomisée récente française **PRODIGE 7**

Essai randomisé

Randomized Trial of Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Versus Systemic Chemotherapy and Palliative Surgery in Patients With Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Cancer

Journal of Clinical Oncology, Vol 21, No 20 (October 15), 2003

By Vic J. Verwaal, Serge van Ruth, Eelco de Bree, Gooike W. van Slooten, Harm van Tinteren, Henk Boot, and Frans A.N. Zoetmulder



A 3 ans

36%

10%

Mais:

→ CT utilisée non actuelle

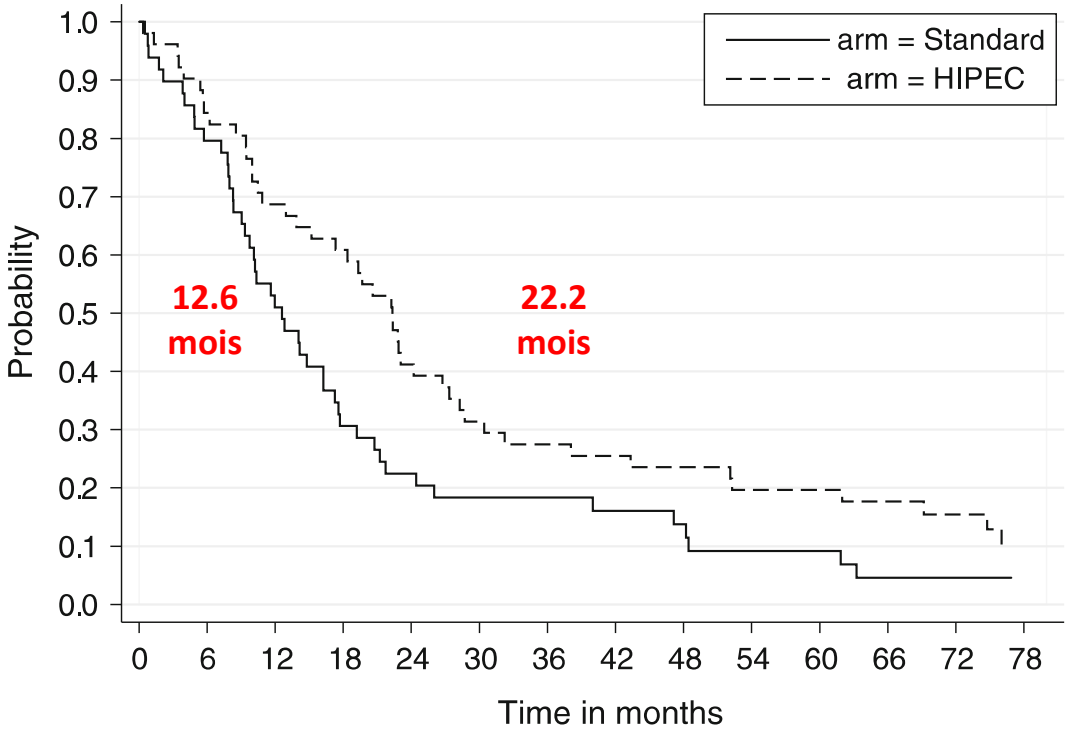
→ Bras contrôle imparfait

Résultats à long terme

8-Year Follow-up of Randomized Trial: Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Versus Systemic Chemotherapy in Patients with Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Cancer

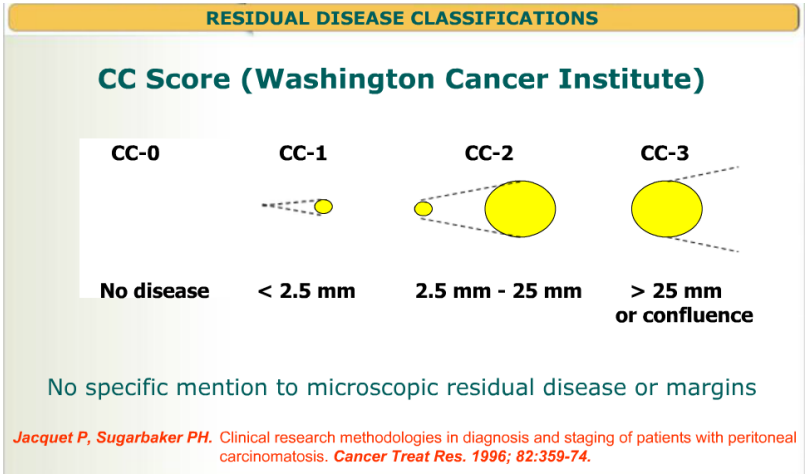
Vic J. Verwaal, MD, PhD,[1] Sjoerd Bruin, MD,[1] Henk Boot, MD, PhD,[2] Gooike van Slooten, MD,[1] and Harm van Tinteren, ScM[3]

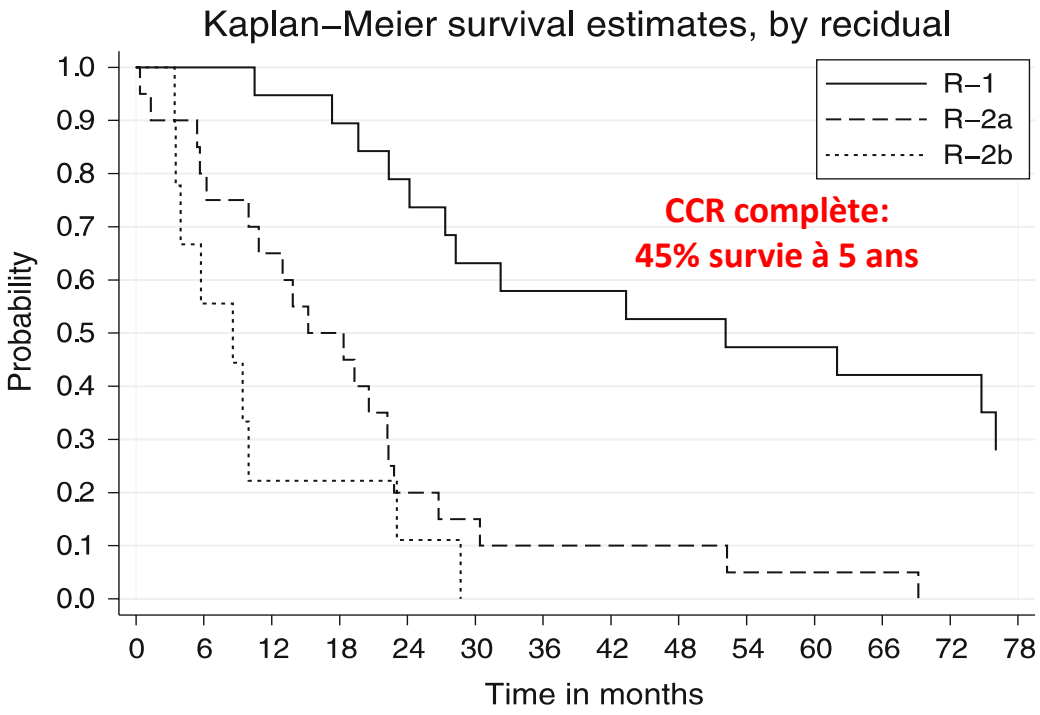
Annals of Surgical Oncology **15**(9):2426–2432



Objectif de la chirurgie:

Résection macroscopiquement complète (CC0)





CCR complète:
45% survie à 5 ans

CC0 (n=18)
CC1 (n=21)
CC2 (n=10)

8% Mortalité
Morbidité, 19% toxicité médullaire

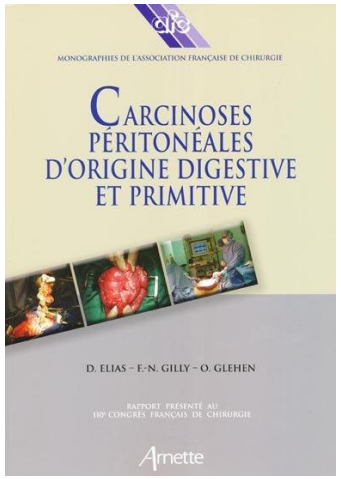
Etudes rétrospectives de large effectif

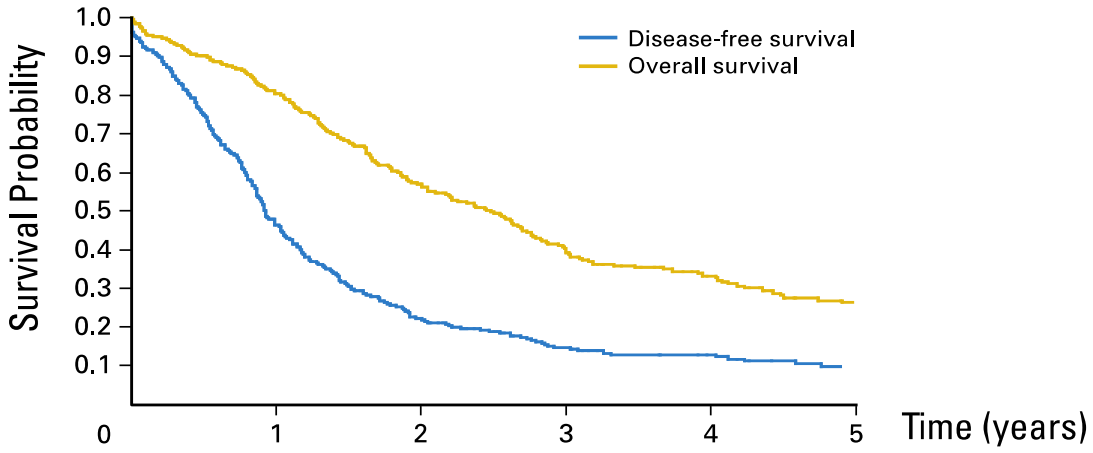
Peritoneal Colorectal Carcinomatosis Treated With Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy: Retrospective Analysis of 523 Patients From a Multicentric French Study

Dominique Elias, François Gilly, Florent Boutitie, François Quenet, Jean-Marc Bereder, Baudouin Mansvelt, Gérard Lorimier, Pierre Dubè, and Olivier Glehen

VOLUME 28 · NUMBER 1 · JANUARY 1 2010

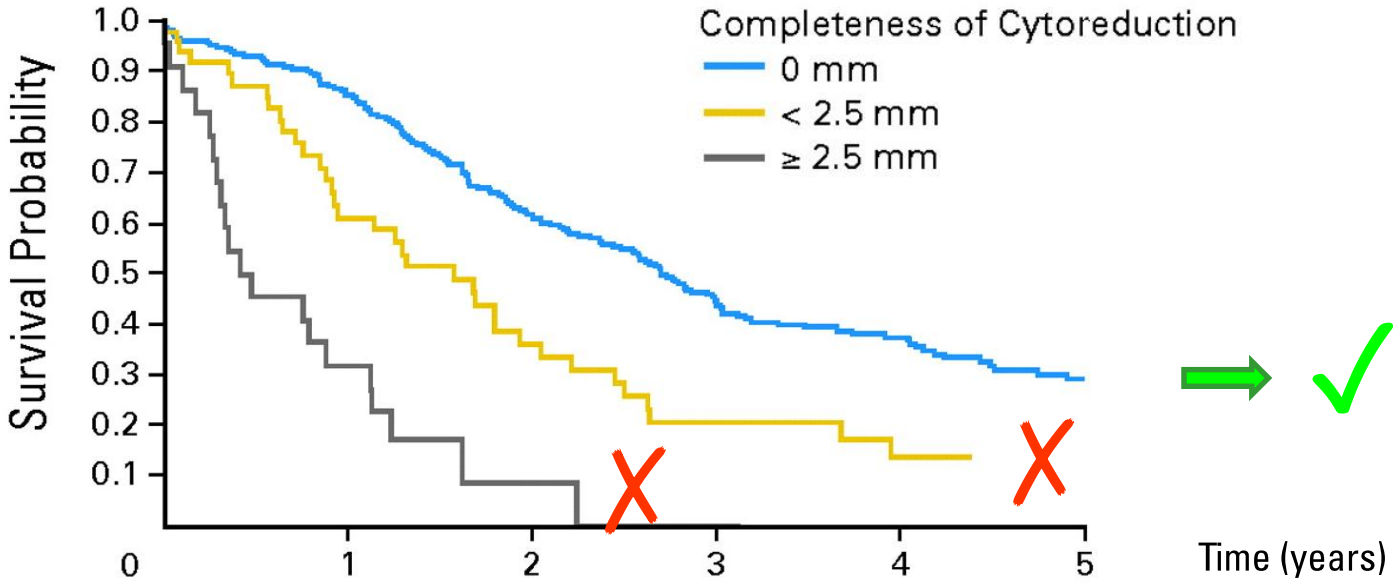
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY





523 patients : 84% HIPEC / 85% CC0

Survie globale : 27% (5ans) / médiane 33 mois



→ Importance majeure du CC0

Multicentriques internationales

Cytoreductive Surgery Combined With Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy for the Management of Peritoneal Carcinomatosis From Colorectal Cancer: A Multi-Institutional Study

O. Glehen, F. Kwiatkowski, P.H. Sugarbaker, D. Elias, E.A. Levine, M. De Simone, R. Barone, Y. Yonemura, F. Cavaliere, F. Quenet, M. Gutman, A.A.K. Tentes, G. Lorimier, J.L. Bernard, J.M. Bereder, J. Porcheron, A. Gomez-Portilla, P. Shen, M. Deraco, and P. Rat

VOLUME 22 · NUMBER 16 · AUGUST 15 2004

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

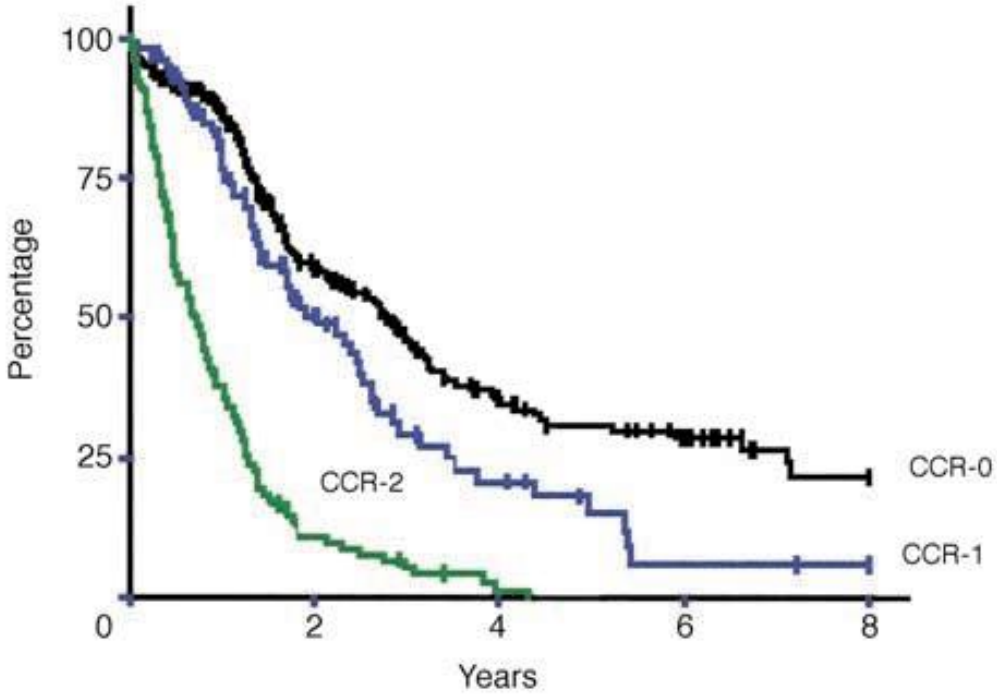
506 Patients Treated With Cytoreductive Surgery Combined With Perioperative Systemic Chemotherapy

From the Centre Hospitalo-Universitaire Lyon Sud, Pierre Bénite; Equipe Accueil 3738, Université Claude Bernard Lyon 1, Oullins; Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand; Institut Gustave Roussy, Villejuif; Centre Val d'Aurelle, Montpellier; Centre Paul Papin, Angers; Centre Hospitalo-Universitaire l'Archet 2, Nice; Centre Hospitalier de Bellevue, Saint-Etienne; Centre Hospitalo-Universitaire, Dijon, France; Shizuoka Cancer Centre, Shizuoka, Japan; Tel Aviv Medical Center, Tel Aviv, Israel; Didimotichon General Hospital, Didimotichon, Greece; San Giuseppe Hospital, Empoli, Florence; Regina Elena National Cancer Institute, Roma; Istituto Nazionale Tumori, Milano; Hospital Santiago Apostol, Vitoria, Spain; Washington Hospital Center, Washington, DC; Wake Forest University, Baptist Medical Center, Department of General Surgery, Winston-Salem, NC; and SharpHealthCare, San Diego, CA.

Variable	No. of Patients
Completeness of cytoreduction	
CCR-0	271
CCR-1	106
CCR-2	129
Perioperative intraperitoneal chemotherapy	
IPCH	383
EPIC	235
IPCH + EPIC	112

Drug	IPCH		EPIC	
	No. of Patients	%	No. of Patients	%
Mitomycin	274	71.4	2	0.9
Mitomycin + cisplatin	48	12.5	—	—
Oxaliplatin	32	8.4	—	—
Mitomycin + fluorouracil	—	—	113	52.1
Fluorouracil	—	—	95	43.8
Others	29	7.7	7	3.2
Total	383	100	235	100

→ Importance majeure du CC0



Type of Complication	No.	%
Digestive fistula	42	8.3
Hematologic toxicity	12	2.4
Systemic sepsis	10	2
Postoperative bleeding	9	1.8
Intra-abdominal abscess	9	1.8
Respiratory distress	8	1.6
Pneumonia	8	1.6
Urinary fistula	5	1
Line sepsis	5	1
Bowel obstruction	5	1
Pulmonary embolism	2	0.4
Peritonitis	2	0.4
Other	6	1.2
Combined morbidity	116	22.9
Mortality	20	4

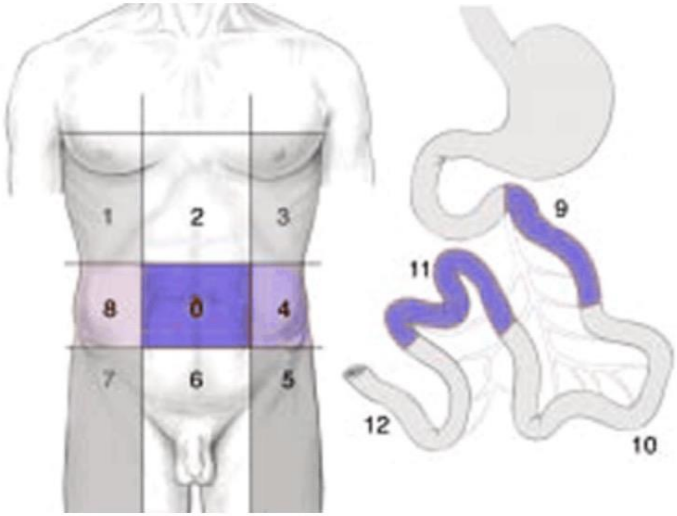
→ Médiane de survie de 32 mois

Survie à 5 ans 20 %

IMPORTANCE DU PCI

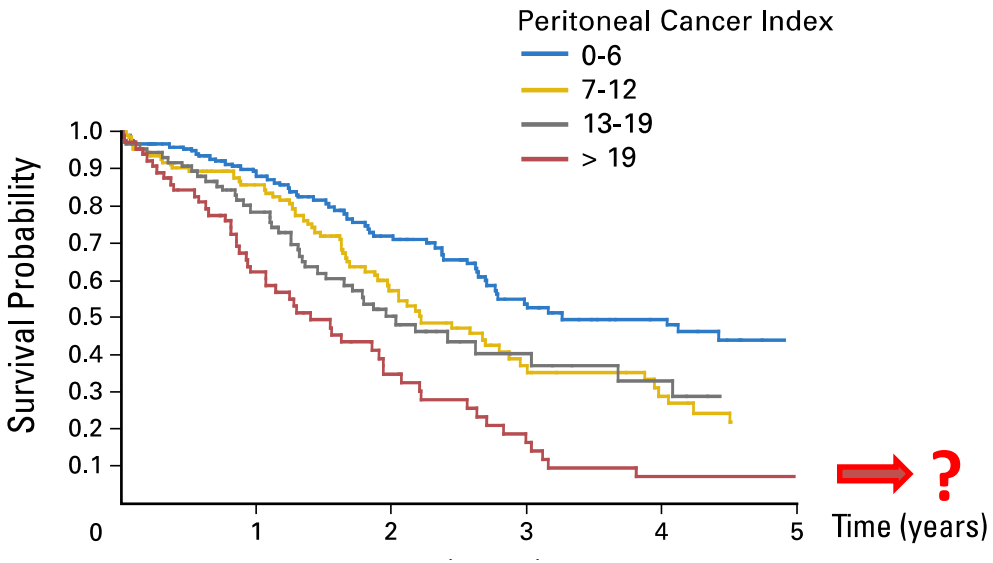
→ Score de Sugarbaker (Péritoneal Cancer Index)
→ Etendue de la maladie péritonéale
→ Taille des nodules ET localisation
→ De 1 à 39

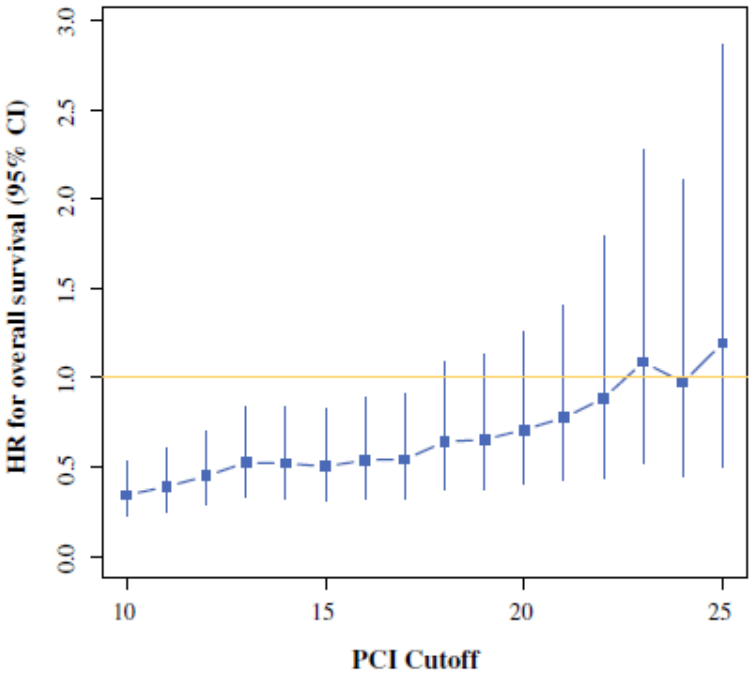
- *0 : pas de tumeur*
- *1 : tumeur <0,5 cm*
- *2 : 0,5 et 5 cm*
- *3 : >5 ou nodules confluents pour chaque région*



Régions			
0	Central	7	Inférieur droit
1	Supérieur droit	8	Flanc droit
2	Epigastre	9	Jéjunum supérieur
3	Supérieur gauche	10	Jéjunum inférieur
4	Flanc gauche	11	Iléon supérieur
5	Inférieur gauche	12	Iléon inférieur
6	Pelvis		

→ lien PCI et survie





Extent of Colorectal Peritoneal Carcinomatosis: Attempt to Define a Threshold Above Which HIPEC Does Not Offer Survival Benefit: A Comparative Study

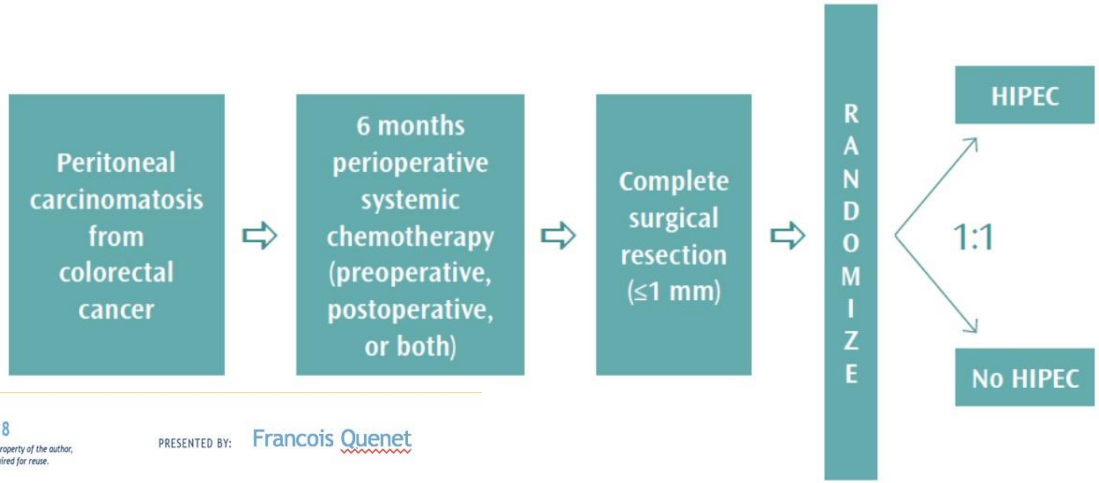
Diane Goéré, MD, PhD[1], Amine Souadka, MD[1], Matthieu Faron, MD[1,2], Alexis S. Cloutier, MD[1], Benjamin Viana, MD[1], Charles Honoré, MD[1], Frédéric Dumont, MD[1], and Dominique Elias, MD, PhD[1]

Ann Surg Oncol (2015) 22:2958–2964

- → Pronostic bon < 6
- → Pronostic catastrophique au-delà de 19
- → **Chirurgie licite jusque 17**

PRODIGE 7

→ Etude randomisée multicentrique française
→ 264 patients avec carcinose péritonéale d'origine colo-rectale
→ Comparaison CRS + CHIP vs CRS sans CHIP
→ Chimiothérapie systémique 6 mois (avant / après / 2)
→ PCI < 25
→ Pas d'autre site métastatique
→ Objectif principal : survie globale
→ Objectifs secondaires : morbidité / toxicité / facteurs pronostiques



Slides are the property of the author, permission required for reuse.

PRODIGE 7

DONNES DEMOGRAPHIQUES

Demography	HIPEC		Non -HIPEC	
	n	(%)	n	(%)
Men	65	48.9	67	50.8
Women	68	51.1	65	49.2
WHO performance status				
0	105	79.5	100	76.9
1	26	19.7	30	23.1
2	1	0.8	0	
Missing	1		2	
Primary Tumour Localisation				
Right colon	51	38.3	50	37.9
Transverse colon	10	7.5	8	6.1
Left colon	57	42.9	58	43.9
Rectum	12	9.0	14	10.6
Primary Tumour Treatment				
Surgery	107	80.4	100	75.8
Chemotherapy	65	48.9	63	47.7
Previous Treatment of PC				
Surgery	29	21.8	37	28.0
Chemotherapy	19	14.3	20	15.2

→ Groupes comparables

PRODIGE 7

MALADIE PERITONEALE

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

→ Groupes comparables

→ PCI médian : 10

PRODIGE 7

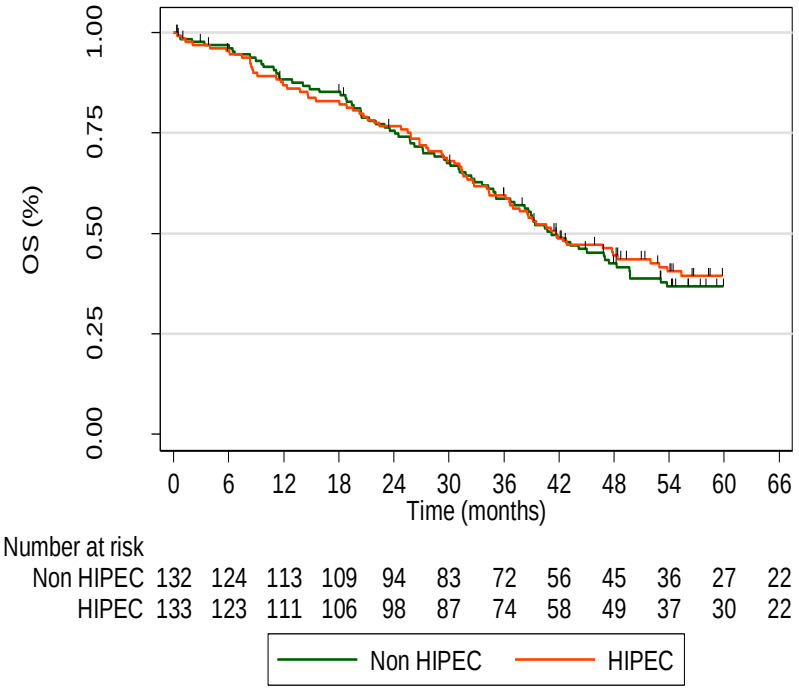
→ Suivi médian : 64 mois

→ Mortalité : 2,5%

→ Morbidité : 24 % CHIP vs 13% sans CHIP (p=0,03)

→ **Survie globale: aucune différence**

→ **Survie sans récidive : aucune différence**



	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%	

HR=1.00: 95%CI [0.73 – 1.37] p=0.995

PRODIGE 7

La CHIP à l'oxaliplatine n'améliore pas la survie des patients traités curativement pour carcinose péritonéale d'origine colo-rectale

- → Hyperthermie 43° délétère ?
- → Oxaliplatine inadaptée ?
- → Complications hémorragiques augmentées
- → Morbidité globale augmentée
- → Revenir à un protocole de mitomycine?

Oxaliplatin +/-irinotecan	N	Mortality	Morbidity Grade III-IV
Quenet 2011 *Ann Surg*	146	4%	47%
Glockzin 2013 *J Surg Oncol*	307	2.5%	42.5%
Quenet 2018 *ASCO*	133	2.6%	41%
Mitomycin C			
Sugarbaker 2006 *Ann Surg Oncol*	356	2%	19%
Ansari 2016 *Eur J Surg Oncol*	1000	1%	15%
Cisplatin +/- doxorubicin			
Bakrin 2012 *Ann Surg Oncol*	246	0.4%	12%
Van Driel 2018 *New Engl J Med*	110	0%	27%

CONFERENCE DE CONCENSUS APRES PRODIGE 7

Conférence de consensus nationale pour la prise en charge des métastases péritonéales de cancers coliques
Institut Curie 23 novembre 2018

Niveau accord

- 61 participants : Oncologues, Radiologues, Pathologistes, Chirurgiens

- **Recommandations** pour la Prise en charge et Traitement de référence :
  - Prendre Avis auprès d'une RCP ayant une forte expérience en pathologie du péritoine — **80%**
  - → Transfert ou pas du patient selon proposition de la RCP

  - Chimiothérapie pré et postopératoire / pas plus de 6 mois — **100%**
    - Pas d'anti-angiogénique en postopératoire

  - Chirurgie d'exérèse radicale menée par médiane xyphopubienne — **100%**
    - Pas de cytoréduction par cœlioscopie

  - Possibilité de faire une CHIP en dehors d'un essai si exérèse radicale — **76%**
    - Si morbidité attendue raisonnable et indication de CHIP posée en RCP

    utilisation de la mitomycine (arrêt du protocole Oxaliplatine)

POUR CONCLURE

- **Pas d'amélioration de la survie avec la CHIP**
- **GOLD STANDARD = CHIRURGIE DE CYTOREDUCTION COMPLETE**
- **Sélection des patients ++**
- **PCI < 17, contrôle de la maladie par la CT systémique, pas d'autre lésion secondaire (<3 MH)**
- **Attente nouveaux essais thérapeutiques**