

Métastases péritonéale colique chimiothérapie intrapéritonéale techniques et résultats

Marc Pocard

Hôpital Lariboisière Paris

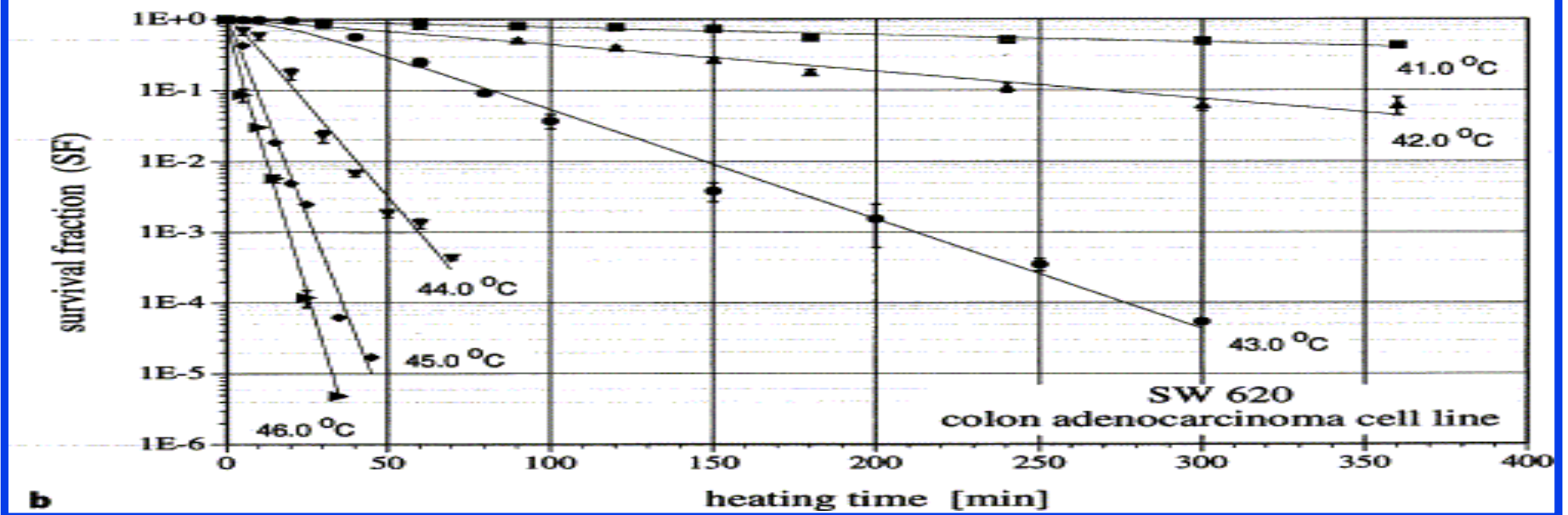
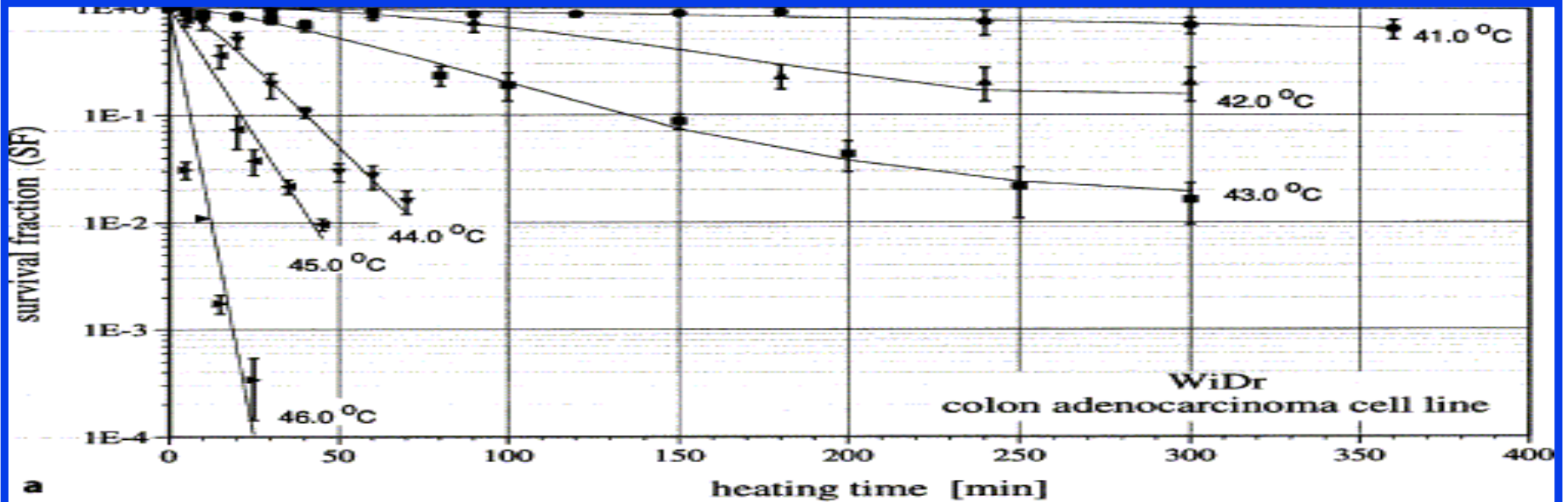
Chirurgie digestive et carcinologique

Unité INSERM 1275 CAP Paris Techno

Réseau RENAPE

Carcinose

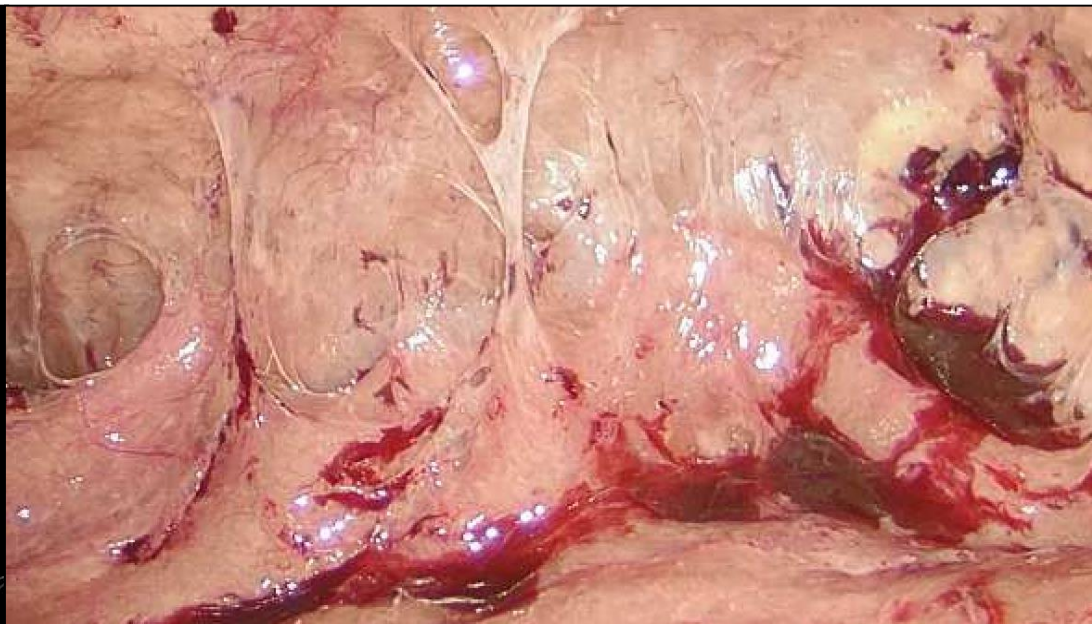
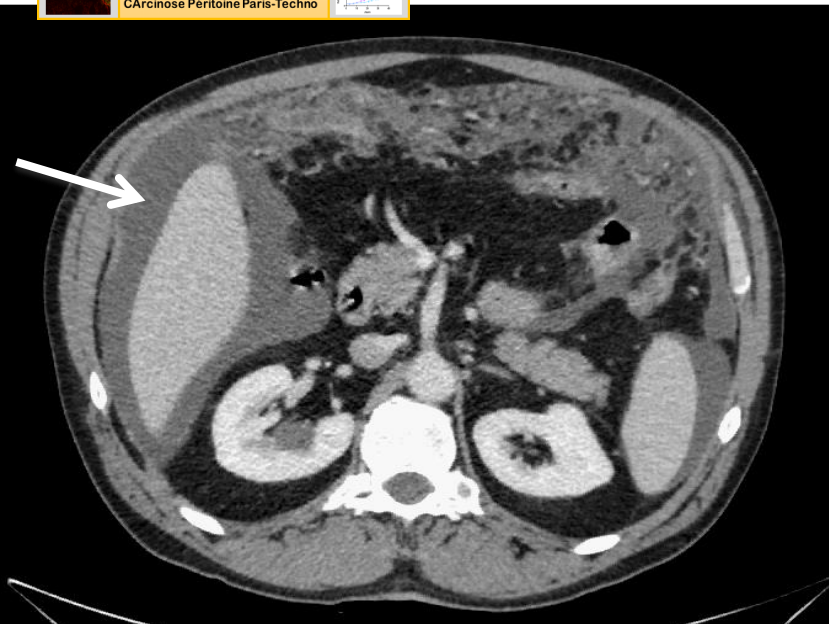
- Rationnel de la chimiothérapie intrapéritonéale
 - Pour les métastases péritonéales
 - Apport de l'Hyperthermie ? Capital ?
- La CHIP
 - Techniques différentes
 - Les drogues
 - Résultats – Prodige 7
 - TNCD



Rationnel : Intra péritonéal / Hyperthermie

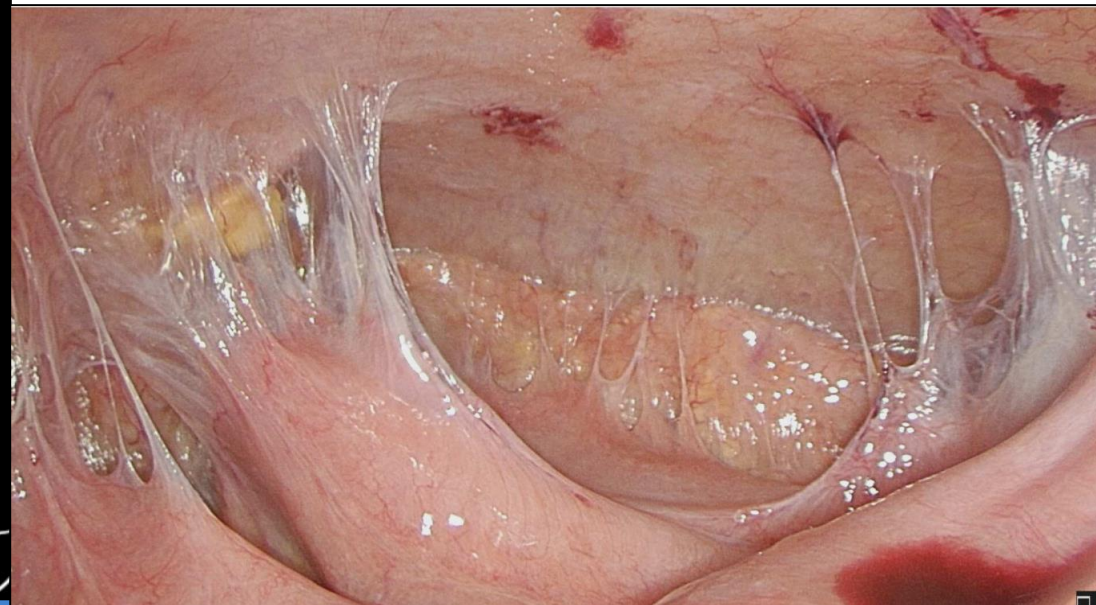
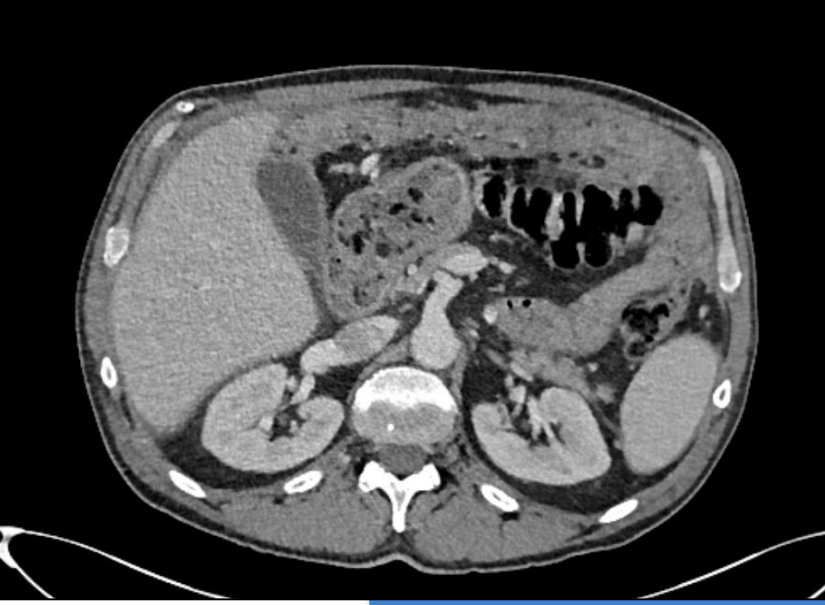
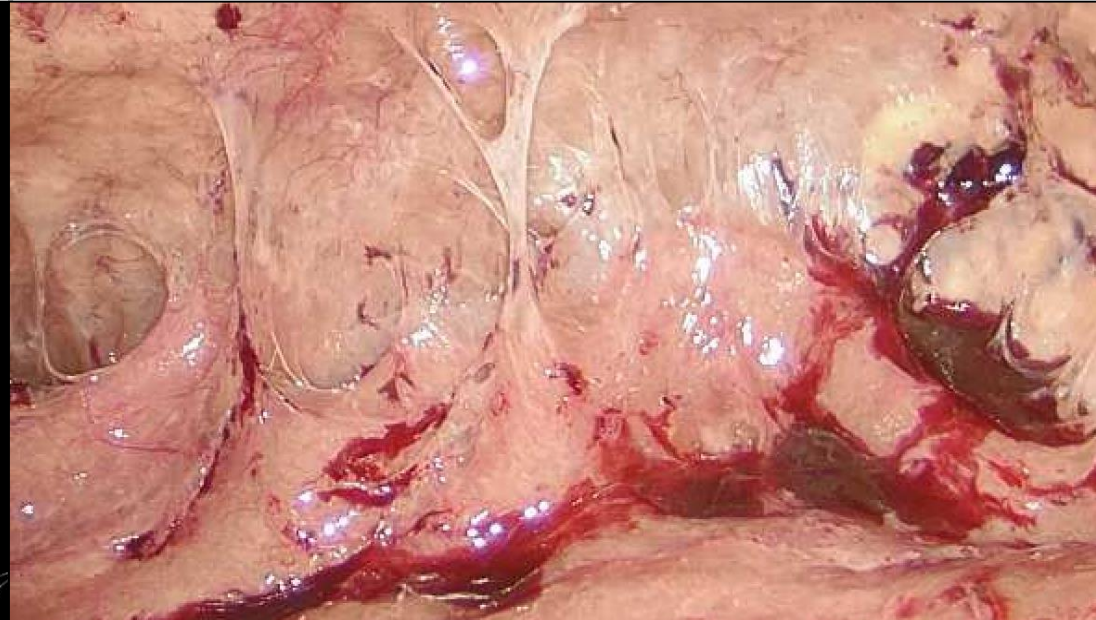
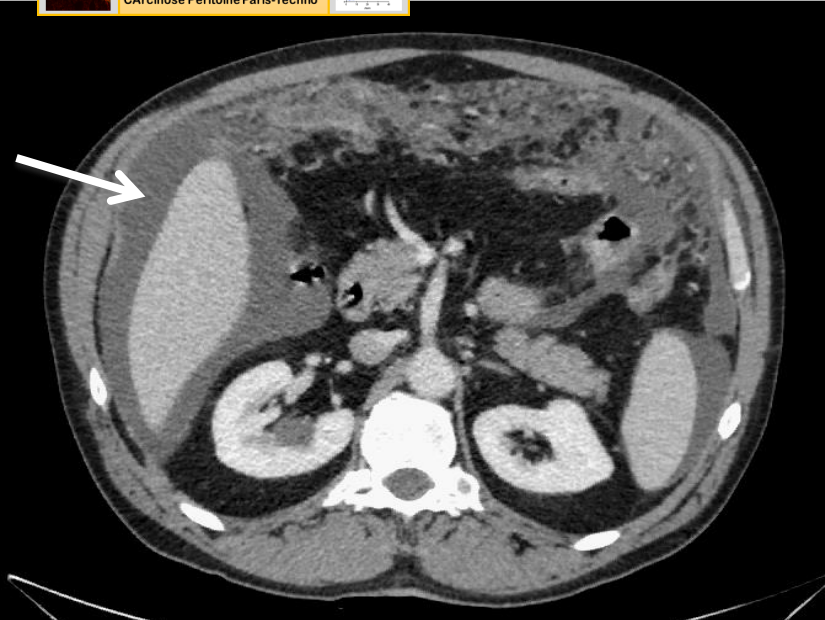
- Ca marche sur les modèles animaux : ip ++. / thermie ?
- Ca marche sur les cellules dans du plastique
- Ca marche dans d'autres cancers : +++ /

- Coté toxique
- Plus c'est chaud plus c'est toxique
- Plus l'hyperthermie est brutale plus c'est toxique
- L'oxaliplatine induit 15 à 20% d'hémorragies postopératoire, c'est spécifique de cette chimiothérapie



Dr Clarisse Eveno – Lille

**Effet combinaison ip
Pour un mésothéliome péritonéal**



La chimiothérapie intrapéritonéale

La chimiothérapie intra-péritonéale postopératoire peut diminuer le risque de récurrence après chirurgie d'un cancer

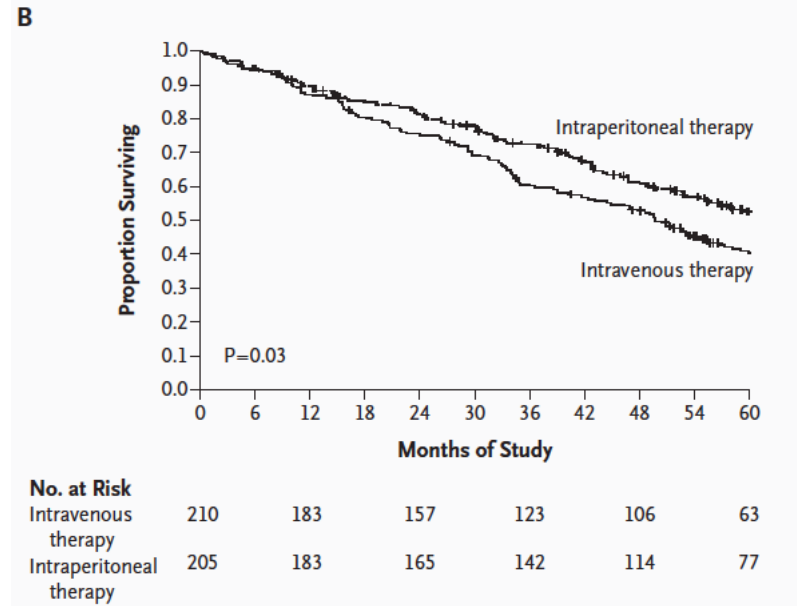
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Intraperitoneal Cisplatin and Paclitaxel in Ovarian Cancer

Deborah K. Armstrong, M.D., Brian Bundy, Ph.D., Lari Wenzel, Ph.D., Helen Q. Huang, M.S., Rebecca Baergen, M.D., Shashikant Lele, M.D., Larry J. Copeland, M.D., Joan L. Walker, M.D., and Robert A. Burger, M.D., for the Gynecologic Oncology Group*

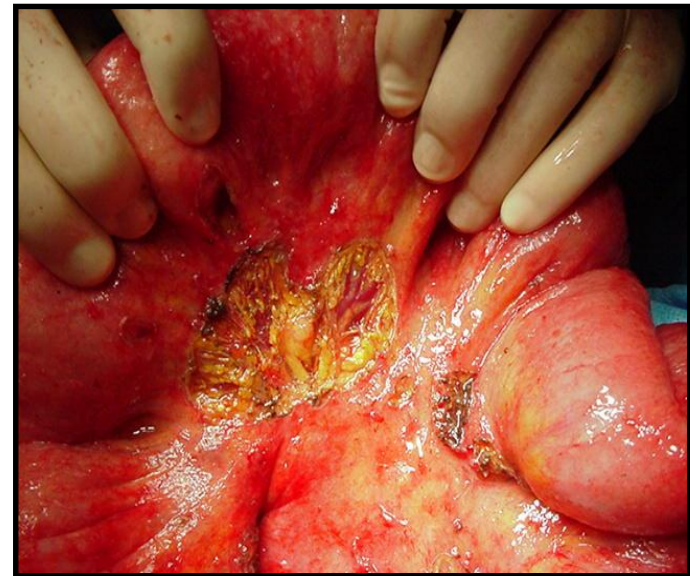
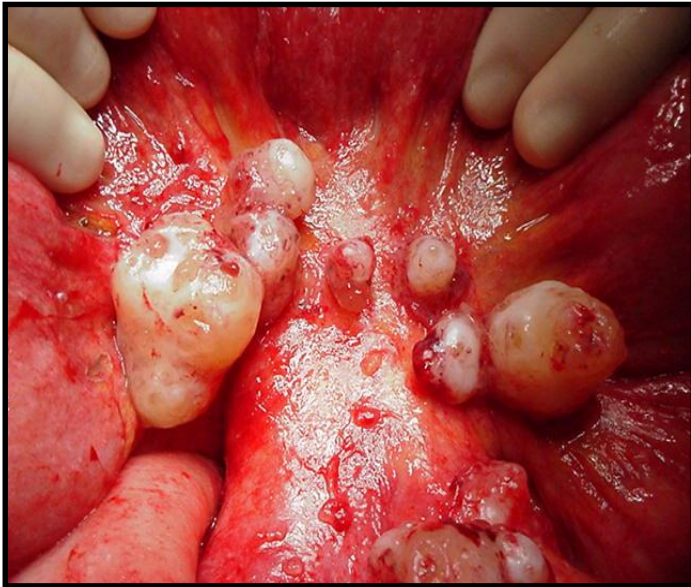
N ENGL J MED 354;1 WWW.NEJM.ORG JANUARY 5, 2006





Paul Sugarbaker 1988 : Nouveau Concept

Maladie MACROscopique traitée par exérèse chirurgicale

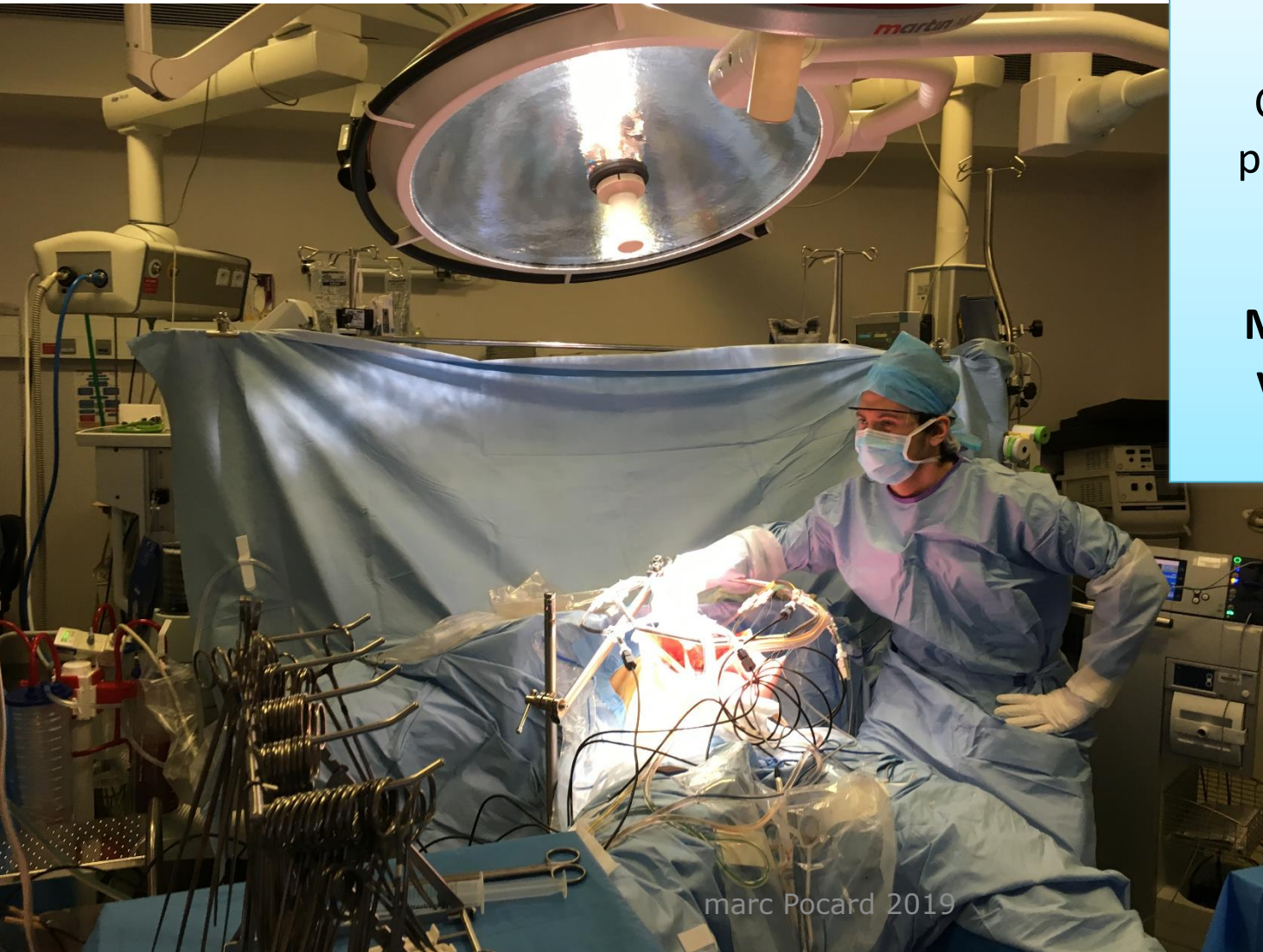


**Maladie MICROscopique résiduelle traitée par chimiothérapie
intra.péritonéale. immédiate (+hyperthermie)**

Les différentes techniques

- **Ventre ouvert**
 - + Contrôle constant / pas de brûlure / (M Pocard)
 - La peur irraisonnée de la chimiothérapie
- **Ventre fermé**
 - + facile à accepter pour certaines équipes / rapide ? (O Glehen)
 - Multiples artifices techniques et plus complexe à apprendre
- **Les centristes**
 - Un ouvert avec une bêche et une main dedans ? (P Sugarbaker)
- **Les CHIP inutiles réalisées en coelioscopie**
 - Pas de chip sur mucocele rompue

Aspects techniques

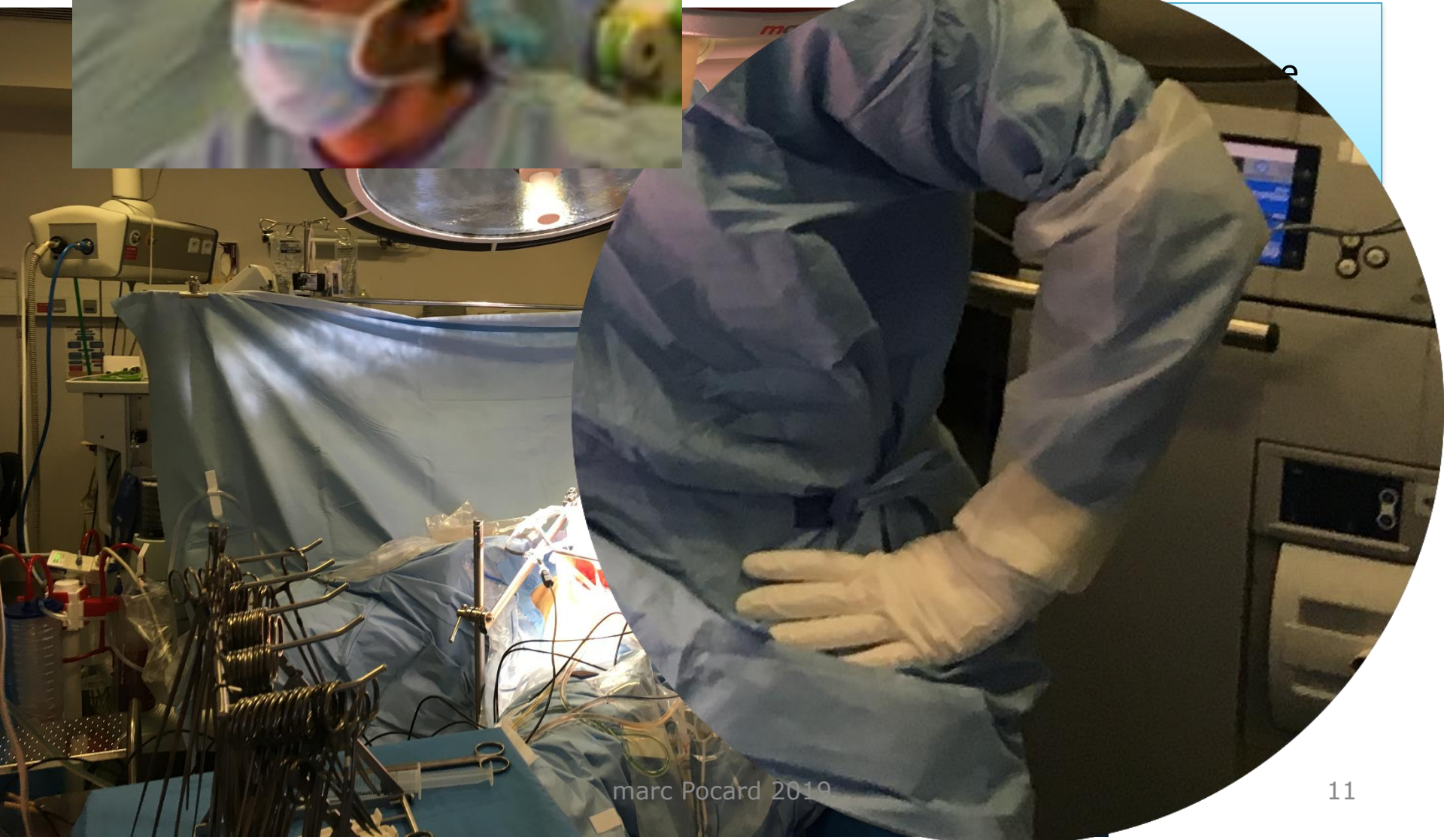


CHIP toxique
pour vos mains
Et vos yeux

**Mais pas pour
vos poumons**

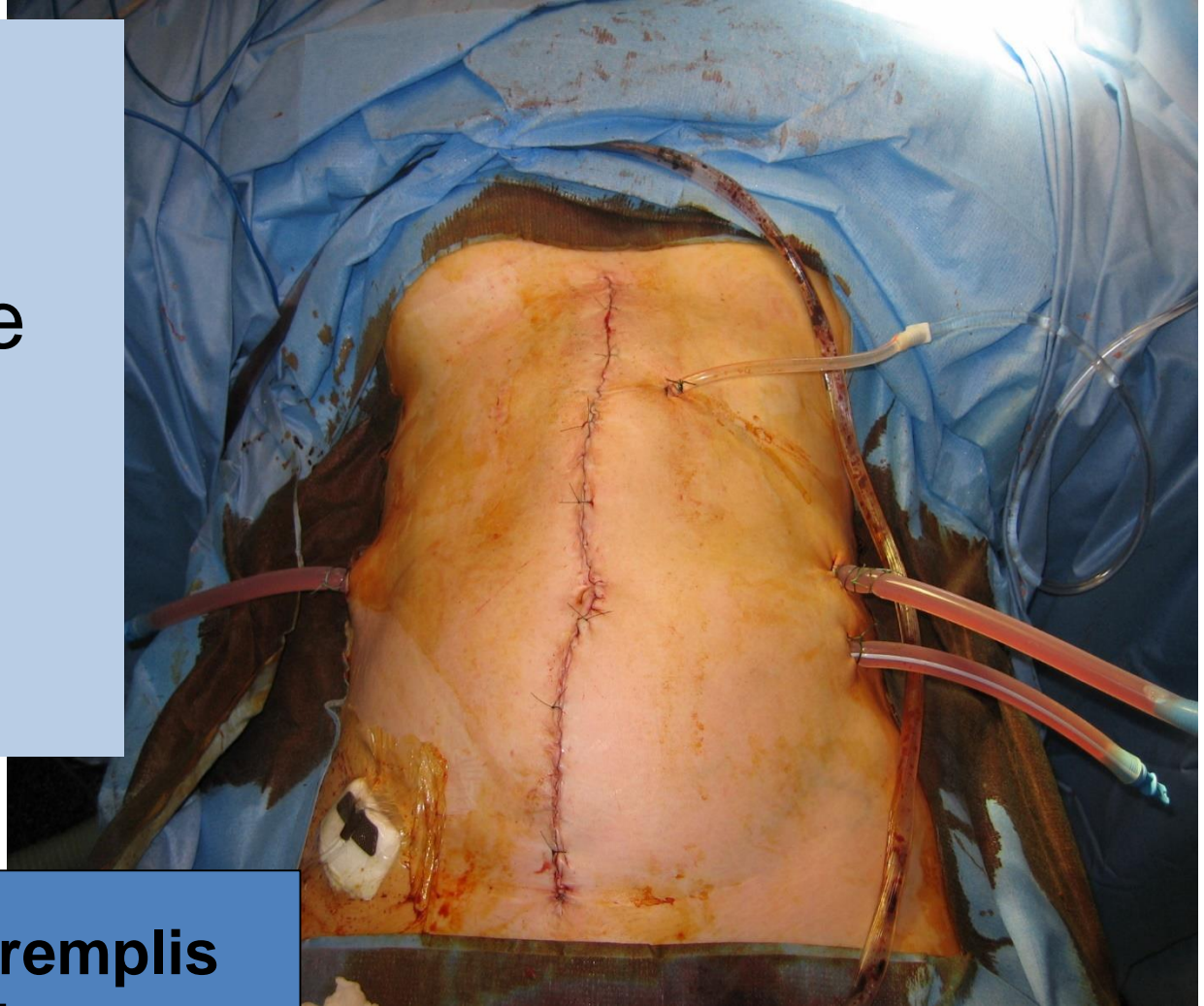


techniques

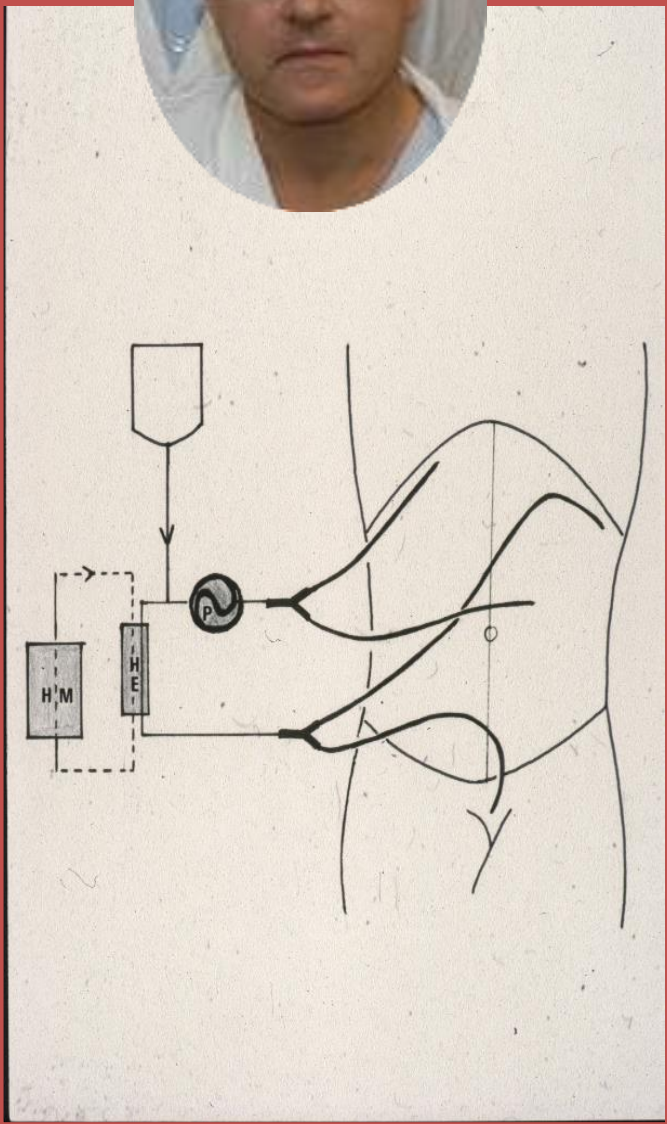


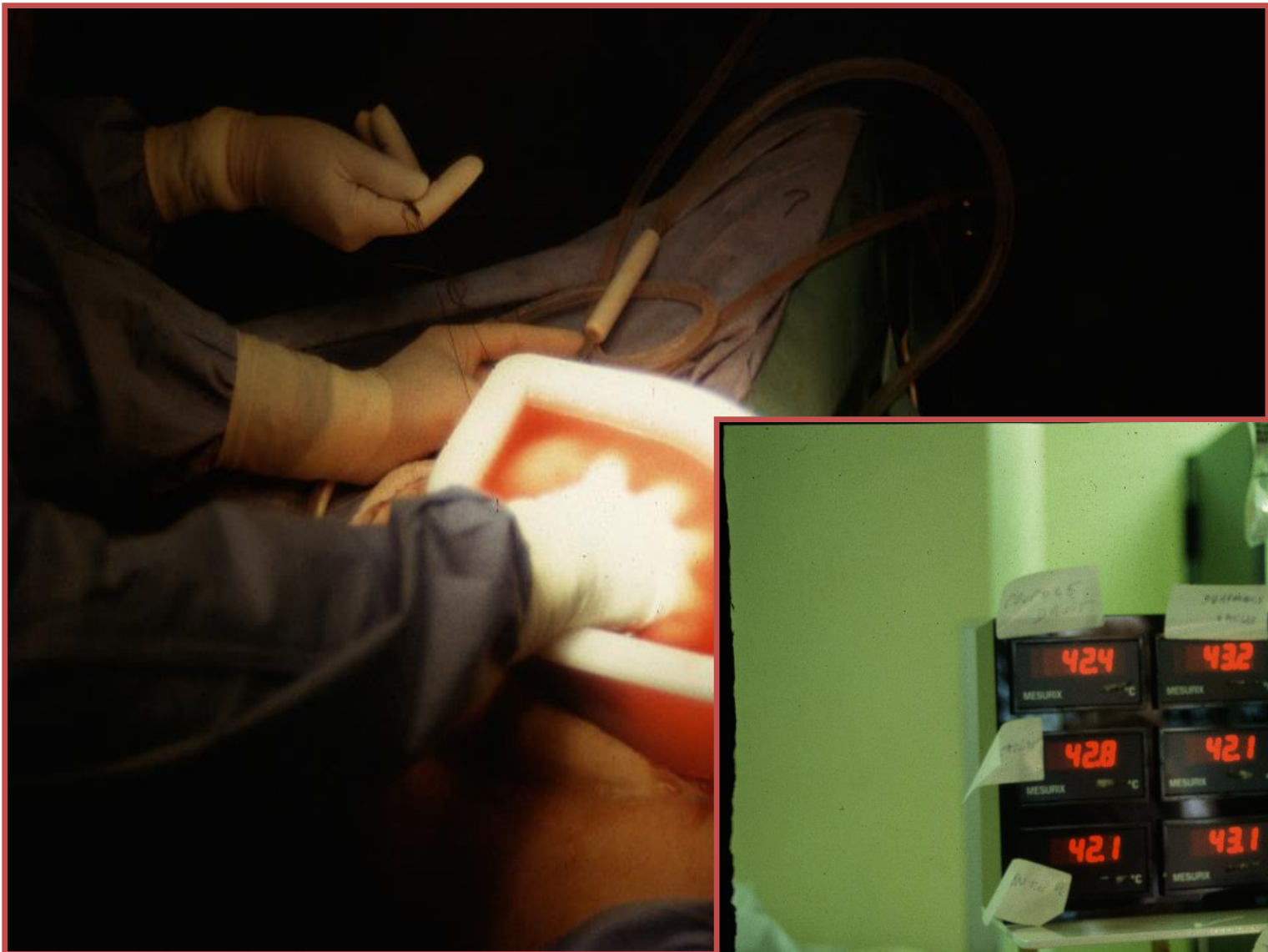
La possibilité la plus simple : la CIPPI

Chimio
Intra
Péritonéale
Post-op
Immédiate



On vide et on remplit
pendant 5 jours





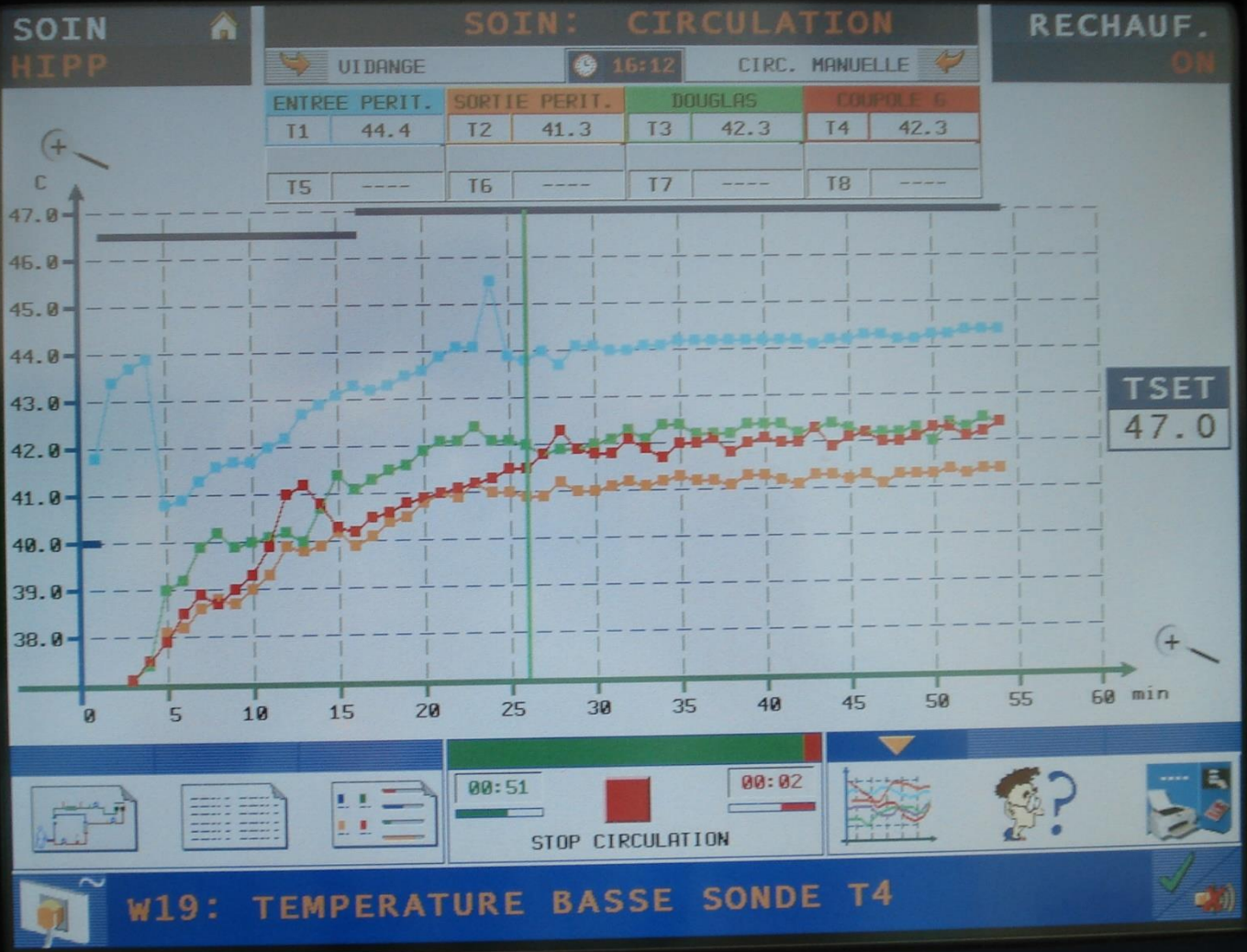


Une machine ?? Pour contrôler la température



Une machine







La vieille machine de l'IGR : Pompe à CEC



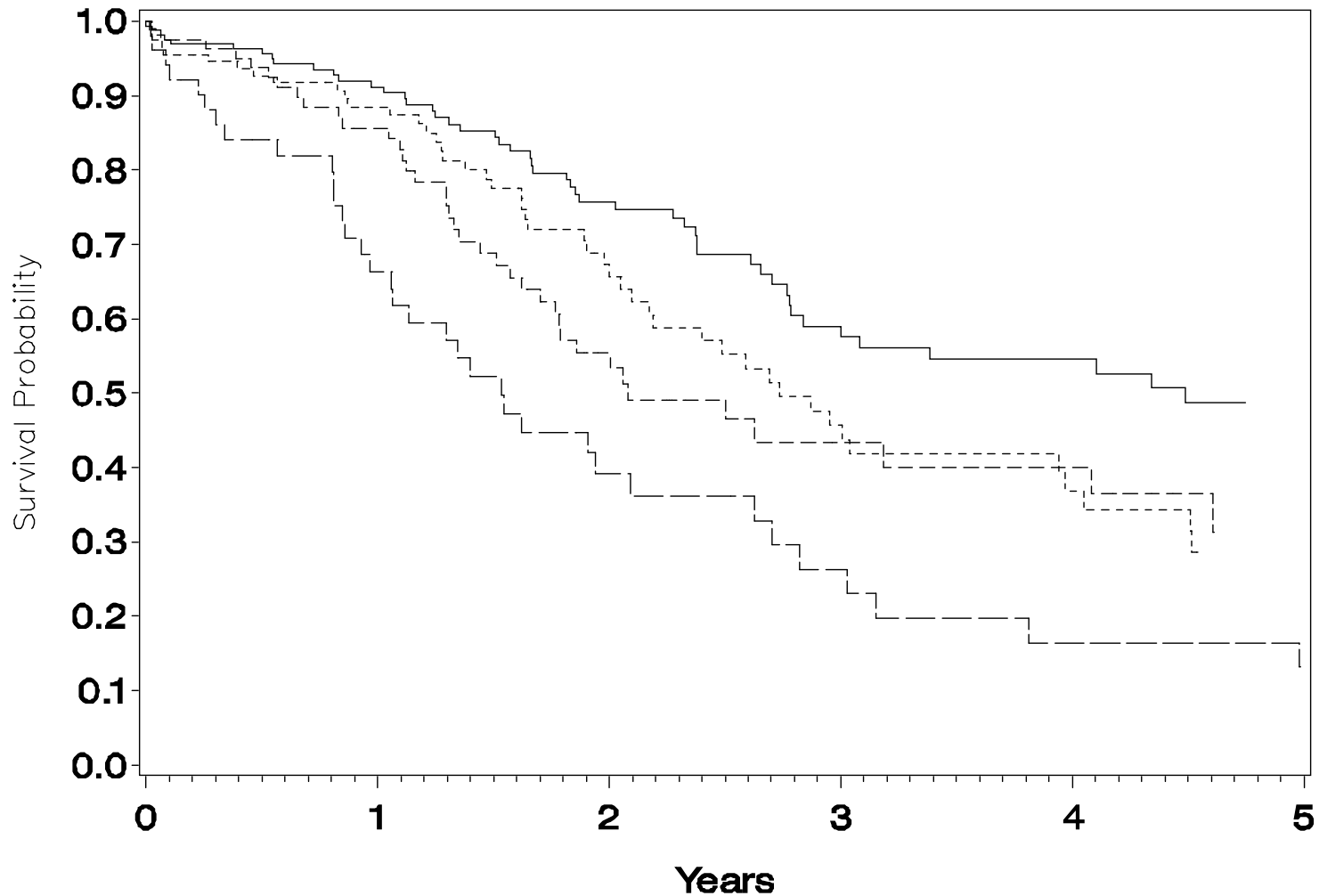
marc Pocard 2019



Une machine qui aspire trop fort



440 patients avec exérèse CCR0 et chimio ip : colon – rectum – grêle et appendice



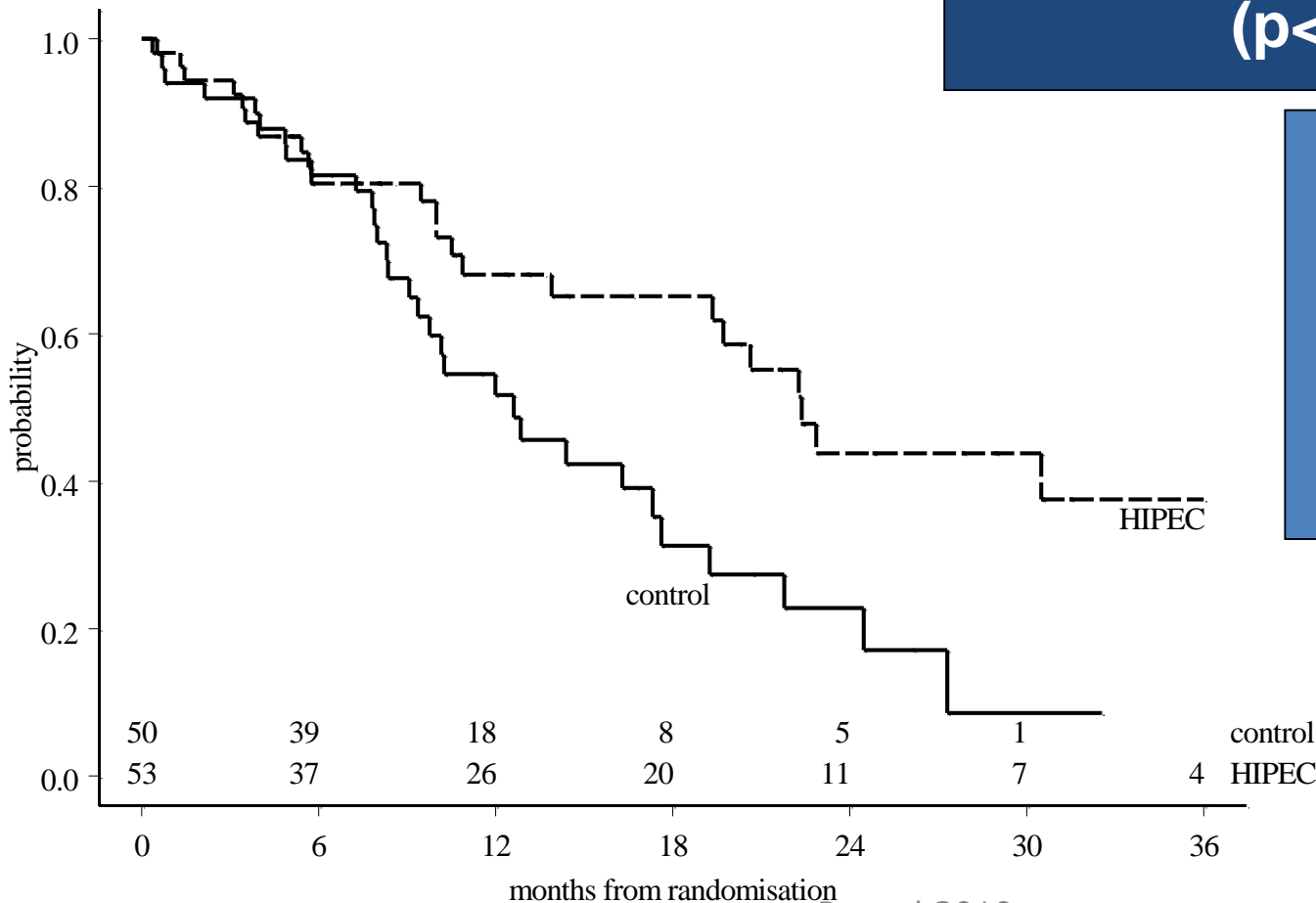
Sugarbaker Grade ——— 0-6 7-12
 - - - - - 13-19 - . - . - . >19

marc Pocard 2019

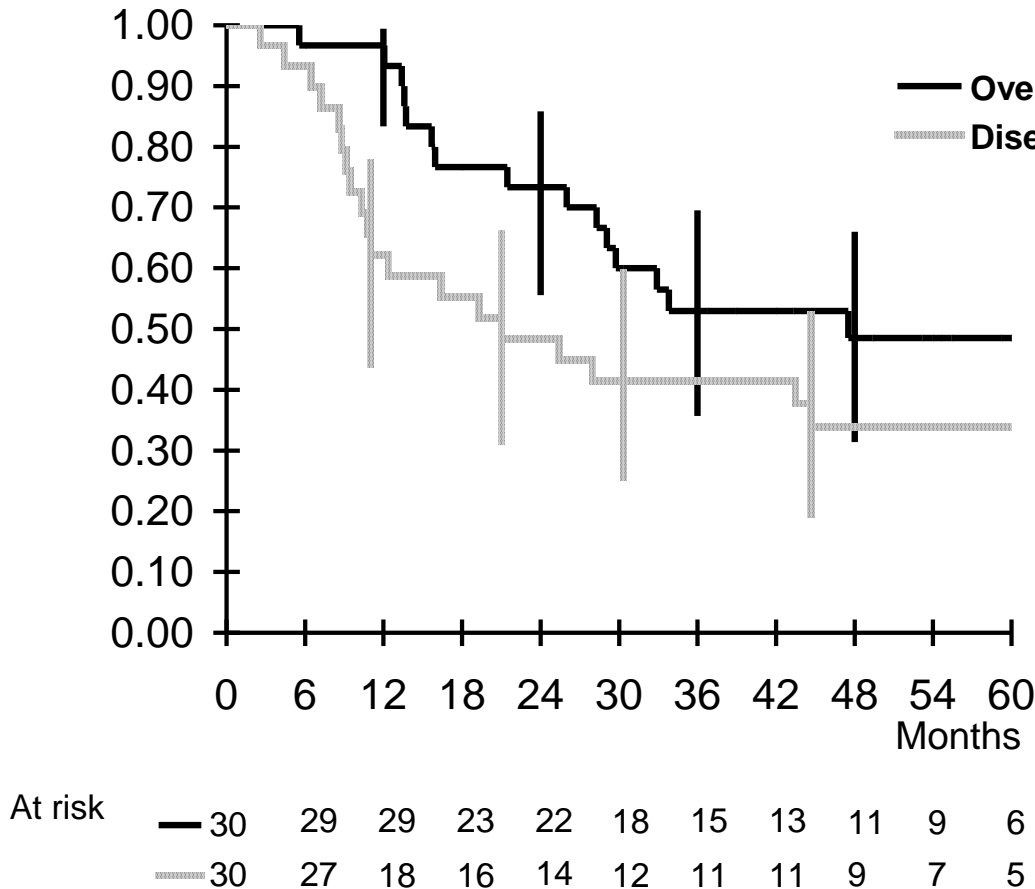
La CHIP n'est plus expérimentale

A 3 ans: 36% vs 10%
($p < 0.01$)

**Etude
 Prospective
 Randomisée
 Verwaal et al
 J Clin Oncol 2003**



La CHIP n'est plus expérimentale



**Survie de carcinose Coliques
CHIP Oxaliplatine
Elias - Pocard**

Complete Cytoreductive Surgery Plus Intraperitoneal Chemohyperthermia With Oxaliplatin for Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin

Dominique Elias, Jérémie H. Lefevre, Julie Chevalier, Antoine Brouquet, Frédéric Marchal, Jean-Marc Classe, Gwenaél Ferron, Jean-Marc Guilloit, Pierre Meeus, Diane Goéré, and Julia Bonastre

J Clin Oncol 2008
27:681-685

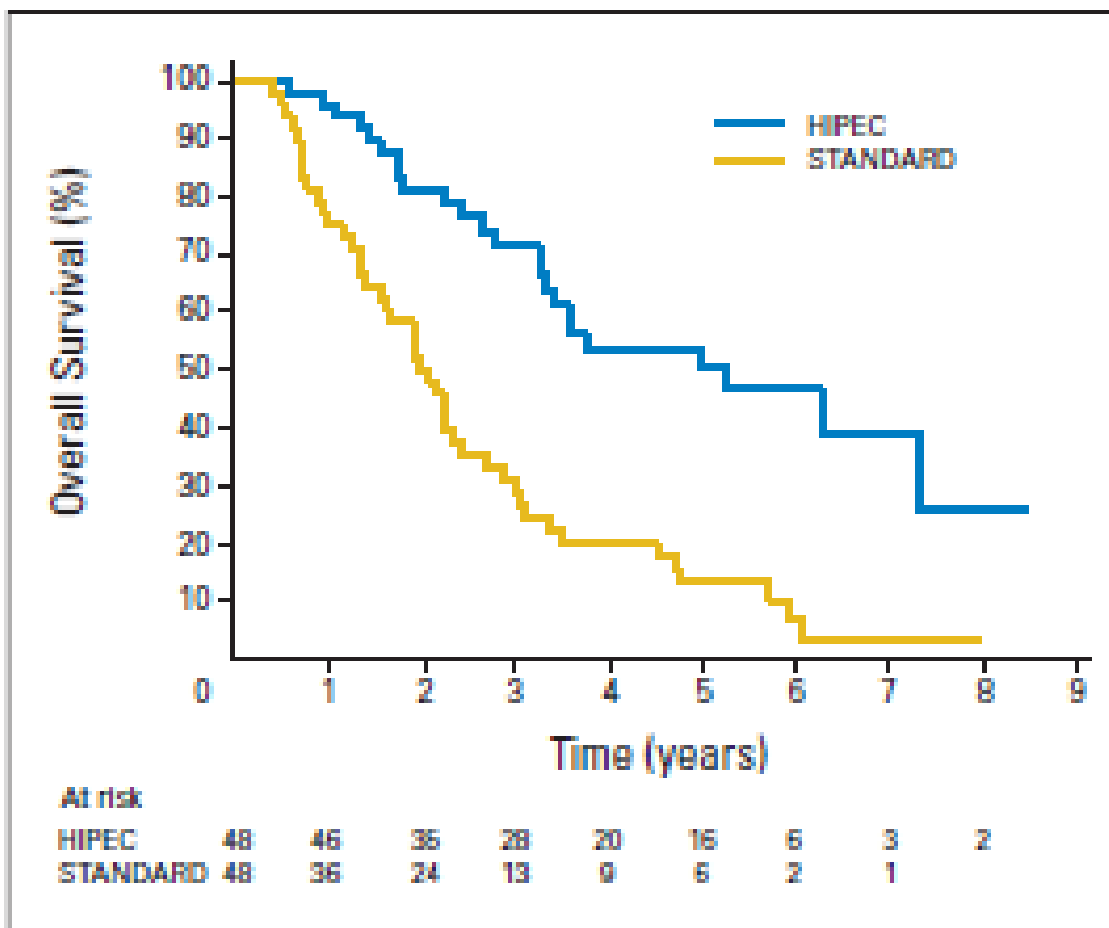
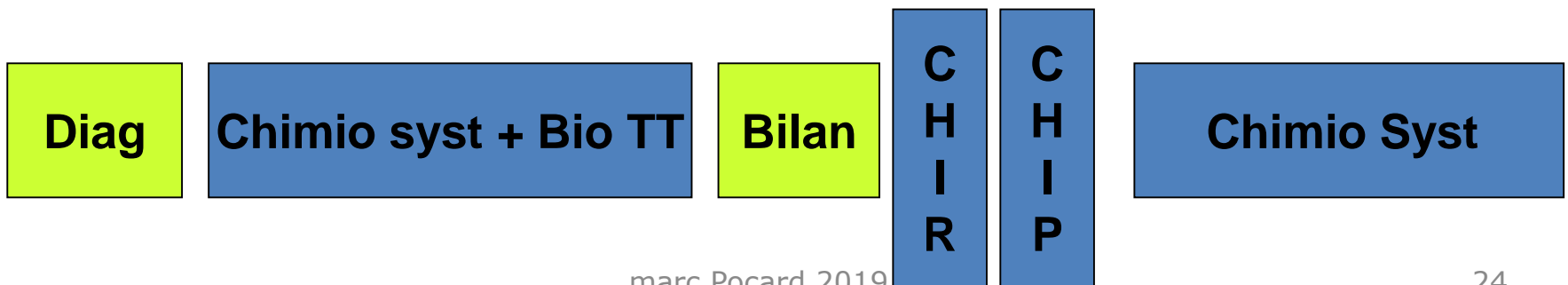


Fig 1. Overall survival of group receiving cytoreductive surgery, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), and systemic treatment versus those receiving standard treatment.

Quelle logique thérapeutique ?

- Aucune survie après 5 ans - autre qu'anecdotique - pour une carcinose d'origine colique sans :
 - **l'exérèse macroscopique de toutes les lésions**
 - **Une chimiothérapie intrapéritonéale**
 - **Une chimiothérapie systémique**



Prodige 7 ! La grande illusion

PC characteristics	HIPEC		Non HIPEC	
	n	%	n	%
Carcinose synchrone	51	38.6	54	40.9
PCI < 11	75	56.4	77	58.3
PCI entre 11 et 15	18	13.5	28	21.2
PCI entre 16 et 24	40	30.1	27	20.5
Exérèse complète	119	89.5	121	91.7
	14	10.5	11	8.3

Pas de randomisation sur le PCI !

On double les complications

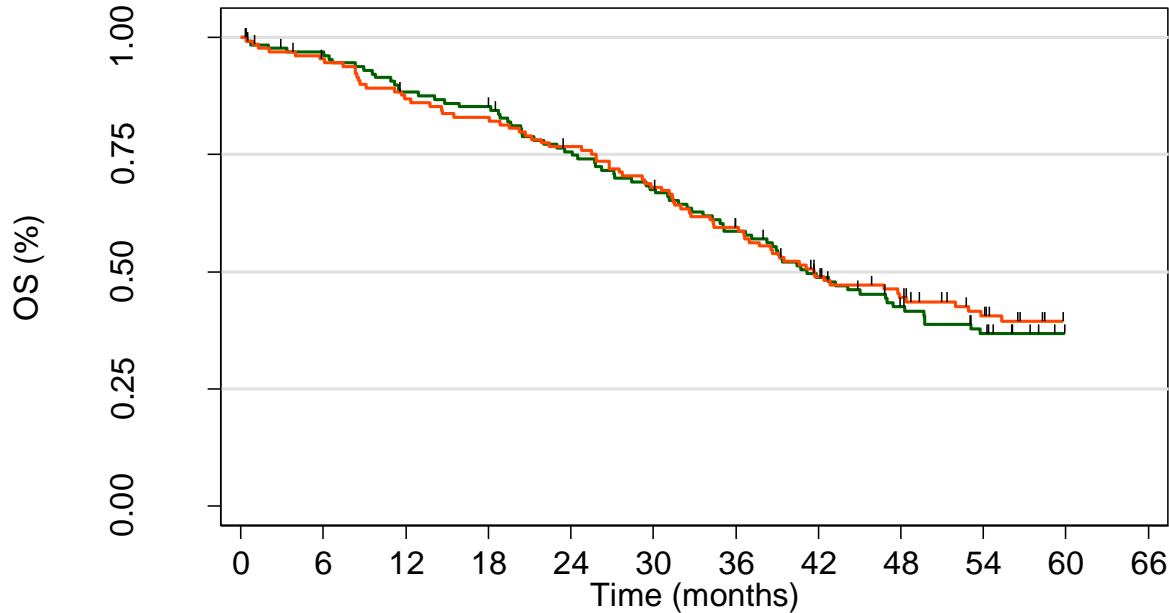
Morbidity at 60 days

	Grades	HIPEC		Non-HIPEC		p-value
		n	%	n	%	
All Complications	3-4-5	32	24.1	18	13.6	0.030
Intra-abdominal complications	3-4	8	6	4	3	0.377
Extra-abdominal complications	3-4-5	27	20.3	16	12.1	0.071

Hospital Stay	days	range	days	range	P-value
		18.0	[8;140]	13.0	[1;62]

Survie totale tous les malades idem

	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%	

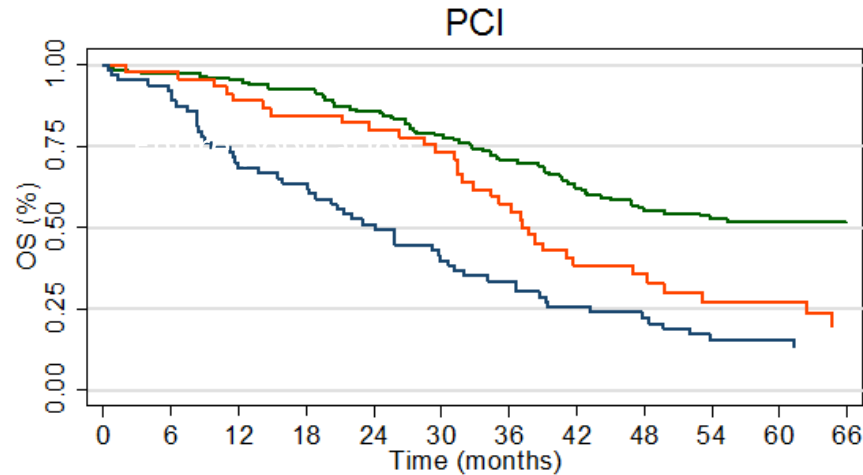


Number at risk

Non HIPEC	132	124	113	109	94	83	72	56	45	36	27	22
HIPEC	133	123	111	106	98	87	74	58	49	37	30	22

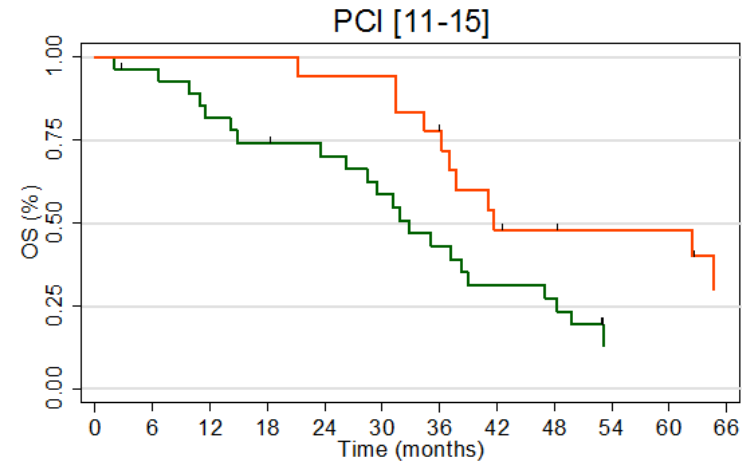


Overall survival and PCI



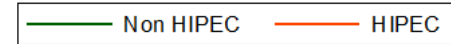
Number at risk

<11	152	145	141	137	125	113	101	83	67	56	42	33
[11-15]	46	44	40	38	35	32	24	16	14	8	8	5
>15	67	58	43	40	32	25	21	15	13	9	7	6



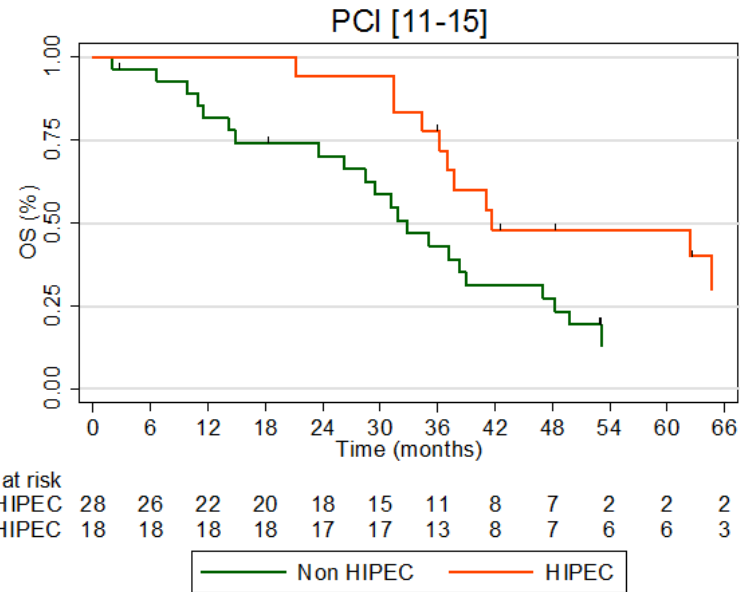
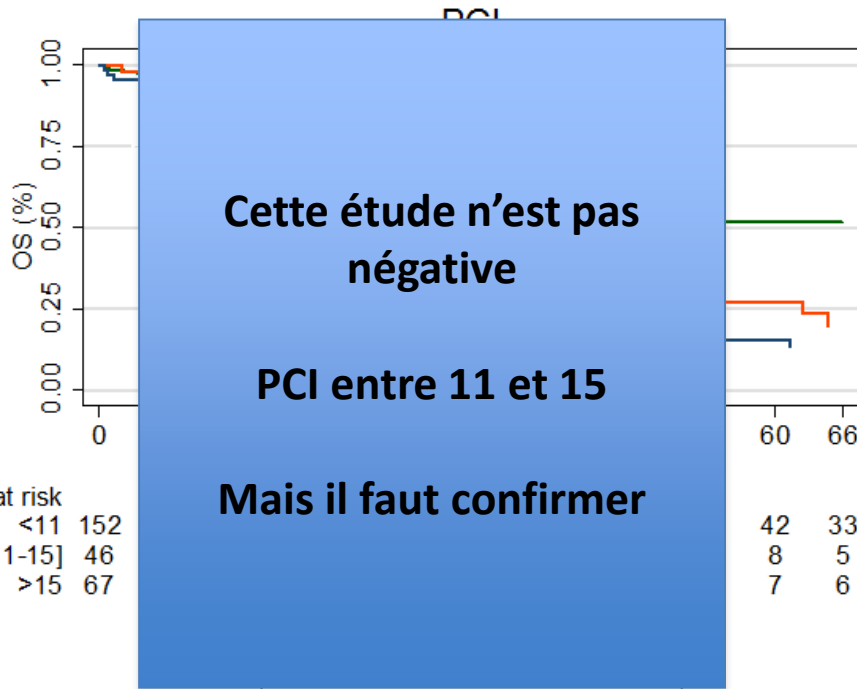
Number at risk

Non HIPEC	28	26	22	20	18	15	11	8	7	2	2	2
HIPEC	18	18	18	18	17	17	13	8	7	6	6	3



OS PCI [11-15]	HIPEC	Non-HIPEC	HR	P-value
Median Survival (months) [95% CI]	41.6 [36.1-nor reach]	32.7 [23.5-38.9]	0.437 [23.5-38.9]	0.0209

Overall survival and PCI



OS PCI [11-15]	HIPEC	Non-HIPEC	HR	P-value
Median Survival (months) [95% CI]	41.6 [36.1-nor reach]	32.7 [23.5-38.9]	0.437 [23.5-38.9]	0.0209

La réaction américaine



- Nous n'avons jamais validé le protocole basé sur l'Oxaliplatine qui nous a toujours semblé trop toxique
- C'est exact ils font 120 mg Oxali sur 90 minutes ...
- Nous pensons que votre protocole de CHIP est mauvais
- Pour nous le standard **reste** de proposer quand cela est réalisable une Chirurgie CRS CC0 et une CHIP par mitomycine

La réaction canadienne

- On va faire le traitement selon les résultats de l'étude, et rien que les résultats mais TOUS les résultats y compris dans les sous groupes
- Pour nous le standard **devient** après PRODIGE7 de proposer quand cela est réalisable une Chirurgie CRS CC0 et RIEN de plus si le PCI est < 10 donc pas de CHIP; une CHIP par Oxaliplatine 460 si le PCI est moyen (entre 10 et 15) et une Chirurgie CRS seule si PCI de plus de 15 en essayant de sélectionner les patients avant pour ne pas opérer si $PCI > 20$

Ce que j'ai appris avec l'étude PRODIGE7

- Il est possible sans CHIP d'avoir une survie Très prolongée, si :
 - Chimiothérapie pré opératoire
 - Chirurgie CC0 dans un centre expert
 - Chimiothérapie post opératoire
- Il est possible avec une CHIP d'augmenter d'un an la survie:
 - Si PCI moyen entre 10 et 15
 - Au prix d'une morbidité augmentée

Pour TOUS !

**Pour ceux qui
peuvent**

Thésaurus National de Cancérologie Digestive[®]

Pour les carcinoses péritonéales : une résection complète des lésions suivie de CT intrapéritonéale (CIP) +/- hyperthermie (CHIP) [21, 23, 87] doit être discutée dans un centre expert (RCP référente RENAPE) lorsque la carcinose est isolée et d'extension modérée chez un malade en bon état général, sans insuffisance viscérale (*recommandation : grade B*). Cette association thérapeutique n'est justifiée que si toutes les lésions > 2 mm ont été retirées. Toute carcinose péritonéale de découverte fortuite au cours d'une laparotomie ou d'une coelioscopie en dehors d'un centre expert préparé pour la CHIP doit être décrite précisément dans le but de statuer sur la possibilité d'exérèse, mais aucun geste de résection ne doit être réalisé. La cytoréduction sans chimiothérapie intra péritonéale est une option à discuter en centre expert (accord d'experts).

La CHIP si elle est décidée hors essai thérapeutique doit avoir une morbidité attendue faible et utiliser la mitomycine (arrêt du protocole oxaliplatine) (*accord d'experts*)

Une CT péri-opératoire intraveineuse est à discuter comme pour les métastases hépatiques pour un total n'excédant pas 6 mois (*accord d'experts*)

En cas de carcinose synchrone à une lésion primitive non menaçante, l'exérèse de la tumeur primitive doit se faire après chimiothérapie et en tout cas dans le même temps que l'exérèse des lésions péritonéales juste avant la CHIP (*accord d'experts*).

Mon avis : s'adapter au PCI et au patient

- Centre de référence de chirurgie de cytoréduction (CRS) comme toute la cancérologie digestive _ donc pas sur une équipe de chirurgie digestive simple mais sur une équipe qui fait la chirurgie du péritoine
- On peut donner une survie prolongée avec chimio IV + CRS = donc ne pas récuser à 80 ans
- On ne peut pas continuer avec CHIP Oxali 43° 30 minutes en dehors d'un PCI élevé entre 10 et 15
- PCI de moins de 10 soit pas de CHIP soit CHIP mitomycine