

# La **CHIP** et **PIPAC** dans le traitement des carcinoses péritonéales



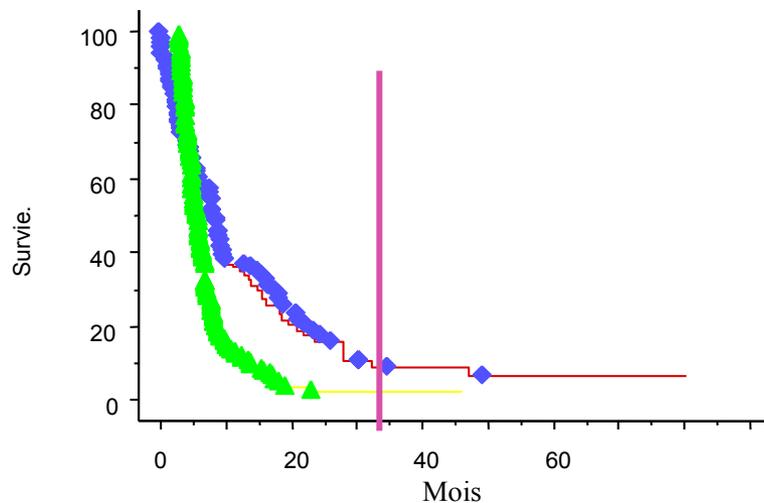
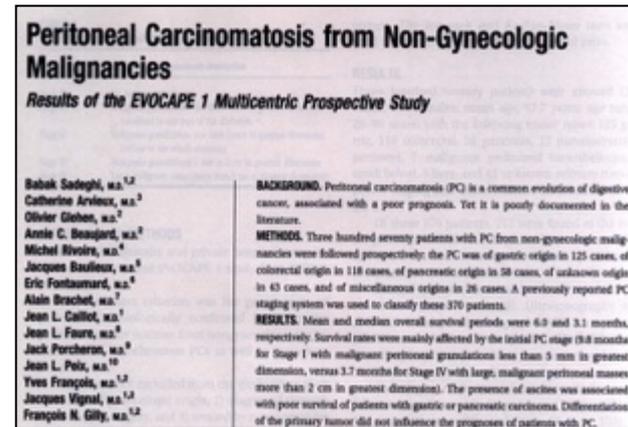
**Dr Julio ABBA**  
**Praticien Hospitalier**  
**Service de Chirurgie Digestive**  
**CHU Grenoble**



**EMR 37-38 Ciblage Thérapeutique en Oncologie**

# Histoire naturelle des carcinoses

- Jusqu'en 1990 : carcinose péritonéale = stade métastatique terminal des cancers digestifs
- Pronostic spontané :



- Médiane globale de survie de 3,1 mois
- 10% survie 2 ans 0% survie à 5 ans

# Travaux expérimentaux

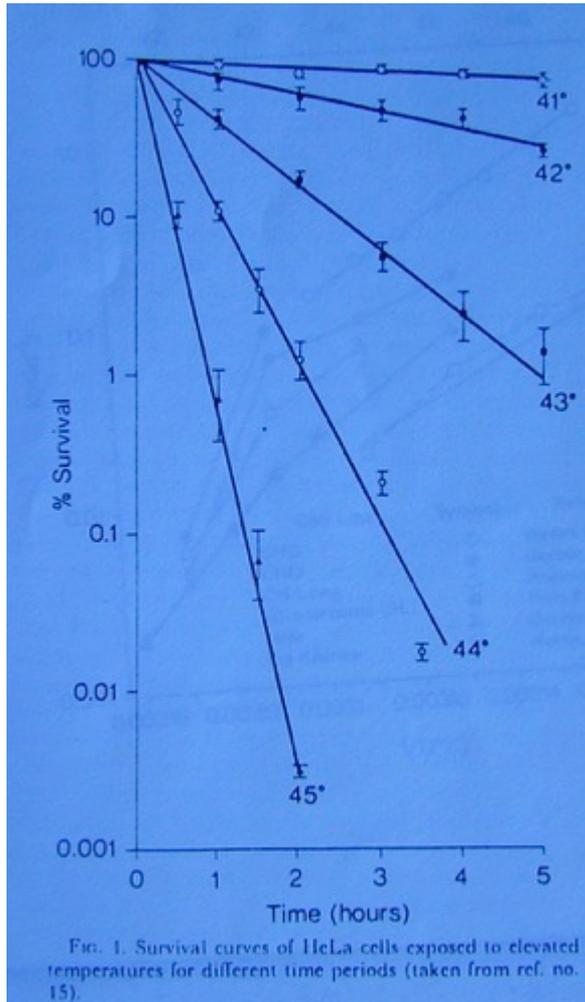


- 1980: J.Spratt
- 1984: S.Koga (Yonago)
- 1986: S.Fujimoto (Chiba)
- 1989: F.Gilly (Lyon)
- 1990: Y.Yonemura (Kanazawa)
- 1991: P.Sugarbaker (Washington)



***Carcinose= métastases péritonéales***

- ✓ **Péritonectomie**
- ✓ **Exérèse d'organe**
- ✓ **Chimio-hypothermie**



# Origine des carcinoses

## 1) Tumeurs primitives

- ❑ Tumeur du mésentère
- ❑ Tumeur de l'épiploon
- ❑ Tumeur de la séreuse
  - ❑ **Pseudomyxome** : 1 cas /M/an
  - ❑ **Mésothéliome** : >1,1 cas /M/an?
  - ❑ Carcinome séreux primitif
  - ❑ Psamocarcinomes, Tumeur desmoplastique à petites cellules rondes, autres.

# Origine des carcinoses

## 2) Tumeurs secondaires

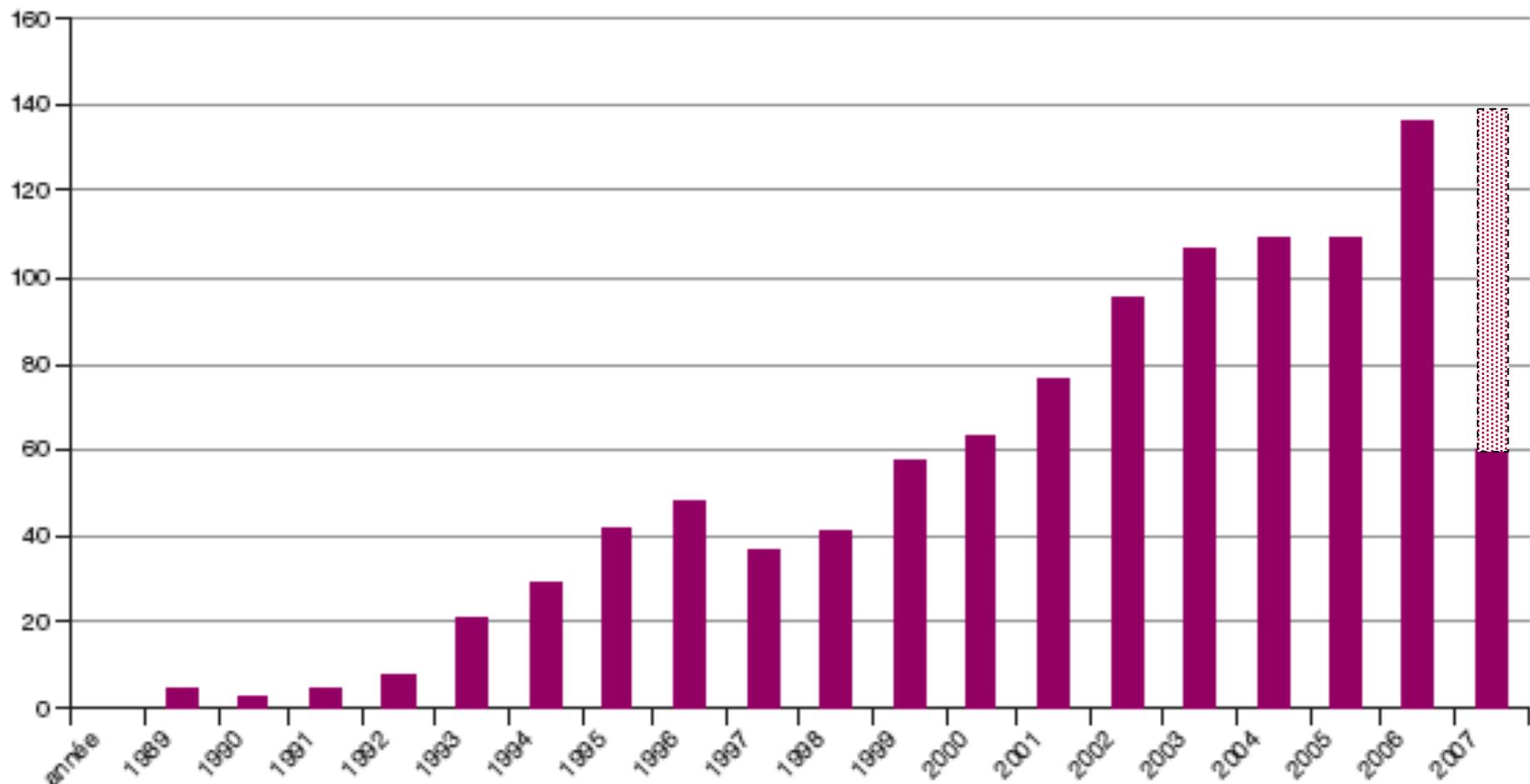
- Adénocarcinome colorectal et appendice
- Adénocarcinome gastrique
- Adénocarcinome ovaire
- ETC...

# Rapport “carcinose primitive et d’origine digestive”

## Association Française de Chirurgie (AFC)

• Etiologies de la carcinose	N	%
Cancer colo-rectal	523	40,5
Pseudomyxome péritonéal	301	23,3
Estomac	159	12,3
Mésothéliome péritonéal	88	6,8
Adénocarcinome appendiculaire	50	3,9
Adénocarcinome du grêle	45	3,5
Carcinome séreux primitif péritonéal	33	2,5
Sarcomatose	28	2,2
Autres	66	

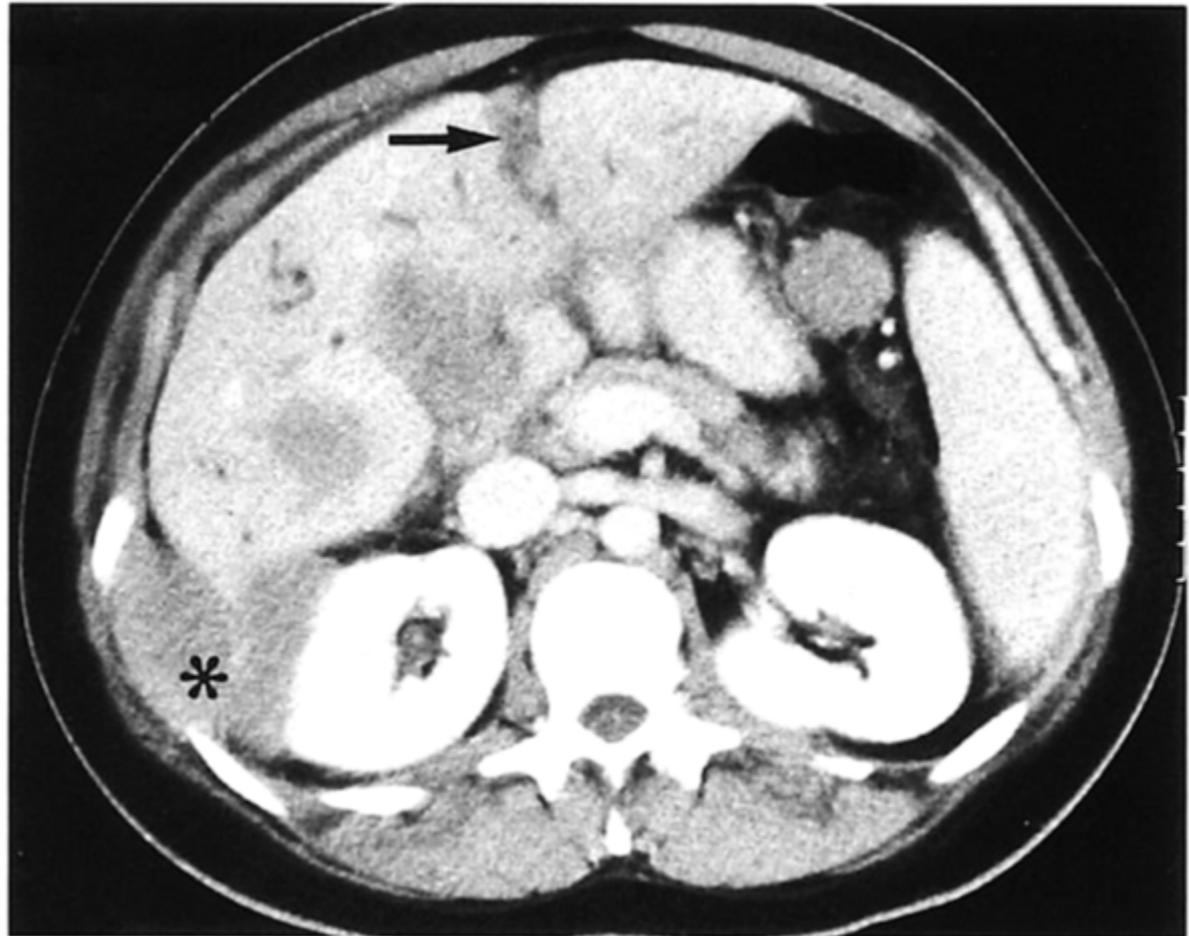
# Traitement à visée curatif de la carcinose en France:



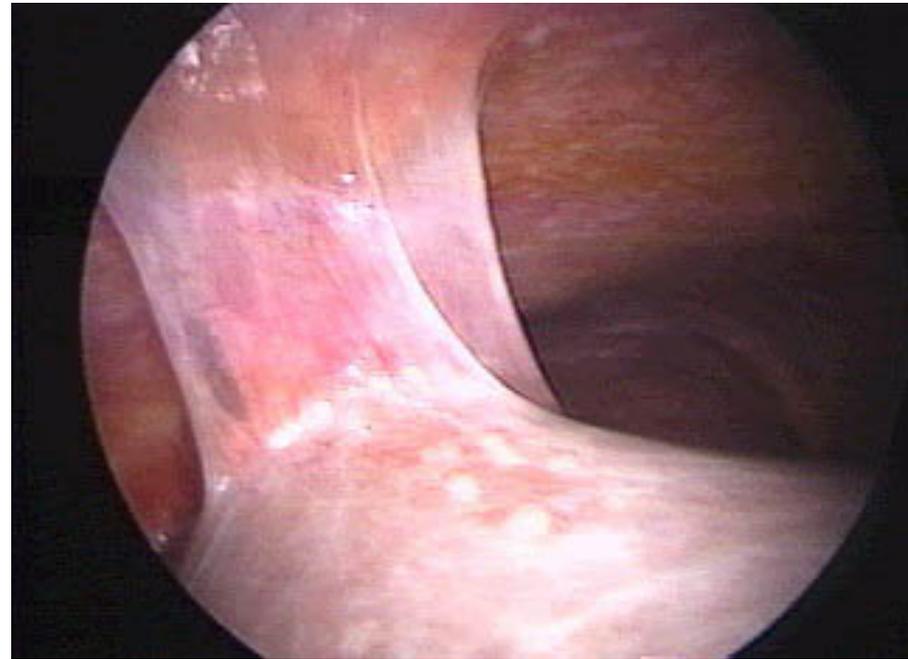
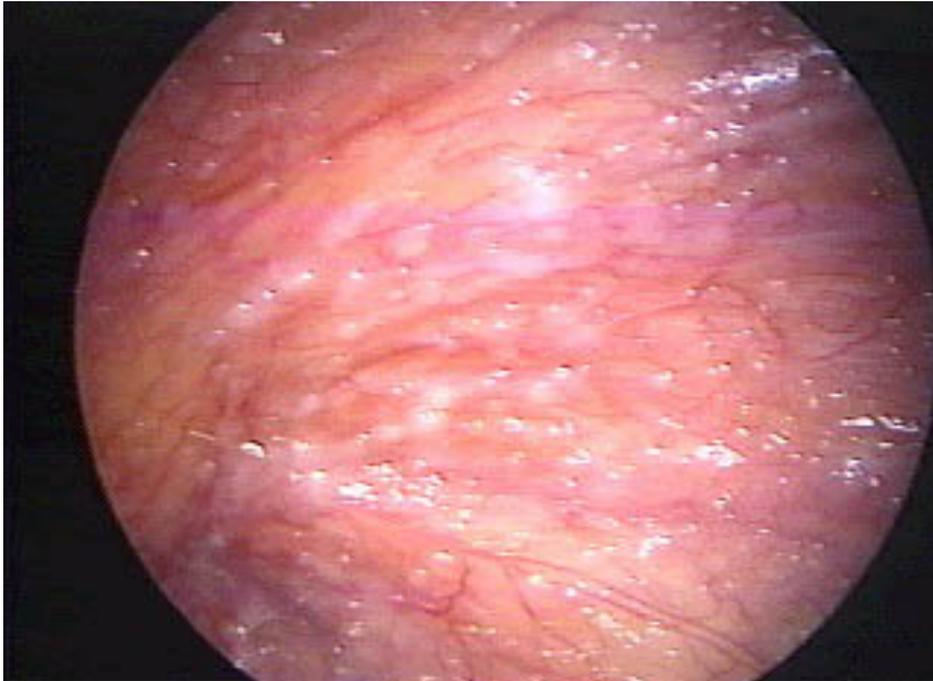
1 Évolution du nombre annuel de procédures de traitement par chirurgie de cytoréduction et chimiothérapie intrapéritonéale péri-opératoire pour carcinomes péritonéaux.

# Diagnostic préopératoire: performance moyenne/résécabilité

- TDM
- IRM
- TEP...



# Miliaire carcinomateuse



# Extension majeure



# Coelioscopie exploratrice première dans certains cas

- Mise en place des trocarts = ligne médiane



- Exploration rigoureuse : classification



# Score de carcinose PCI

## Classification de Sugarbaker Peritoneal Cancer Index (PCI)

•Scores 0-3

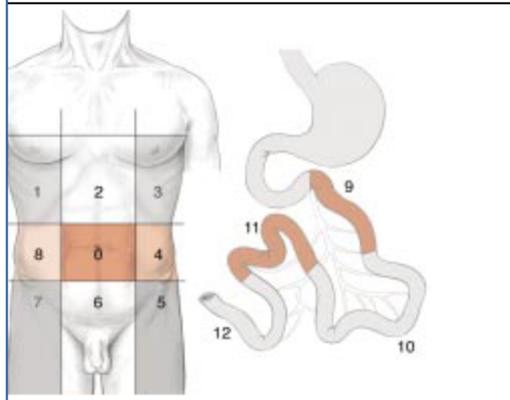
selon taille

carcinose

(<5mm,

5mm-5cm,>5

cm)

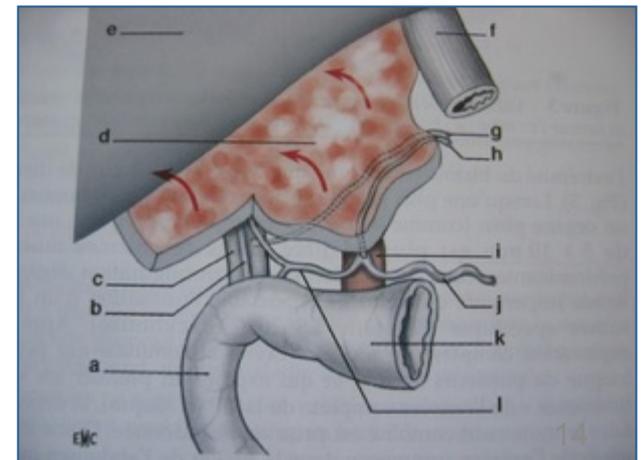


X / 39

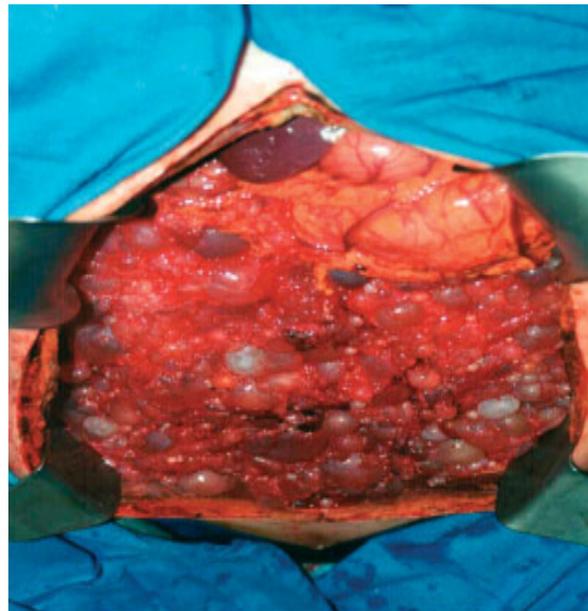
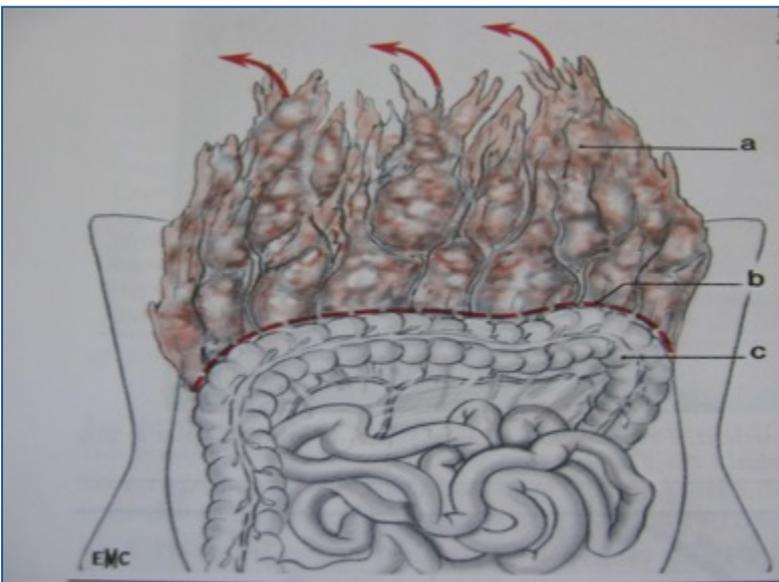
- Chirurgie de Cyto-reduction
- CHIP (Chimiotherapie Hyperthermique Intrapéritoneale)

# Principe de technique opératoire

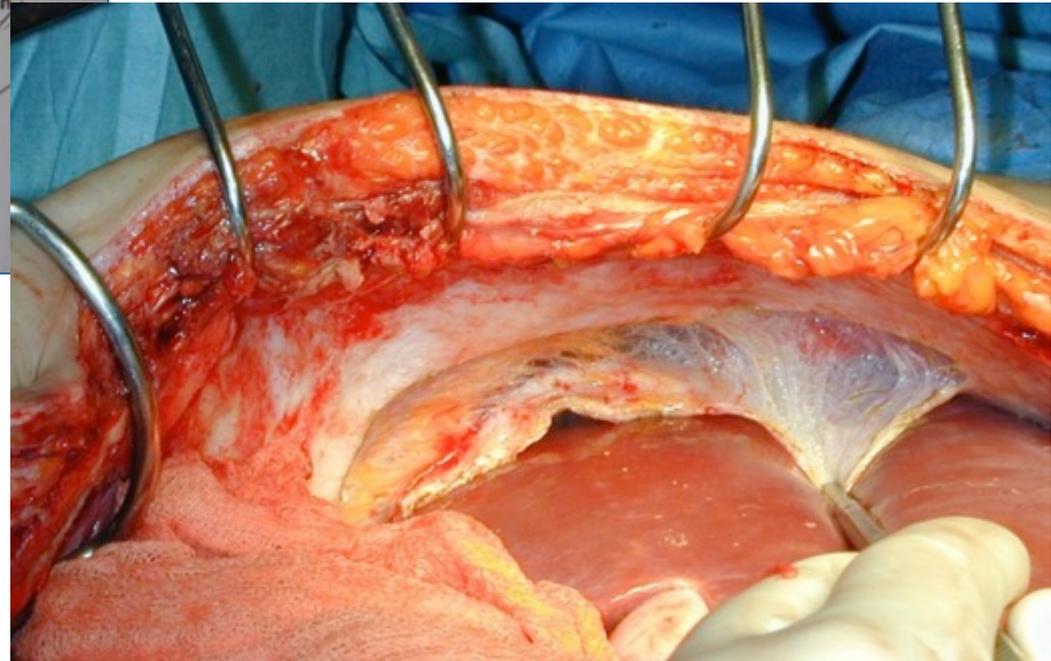
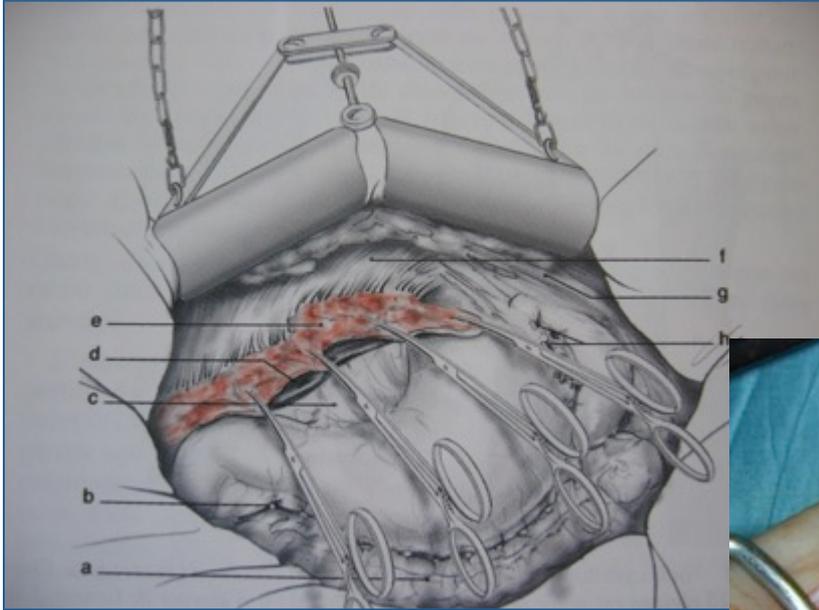
- Exploration : exérèse R0 possible?
- Contreindications:
  - atteinte du pédicule hépatique ou multiples métas
  - Atteinte vésicale totale
  - Atteinte de tout le grêle



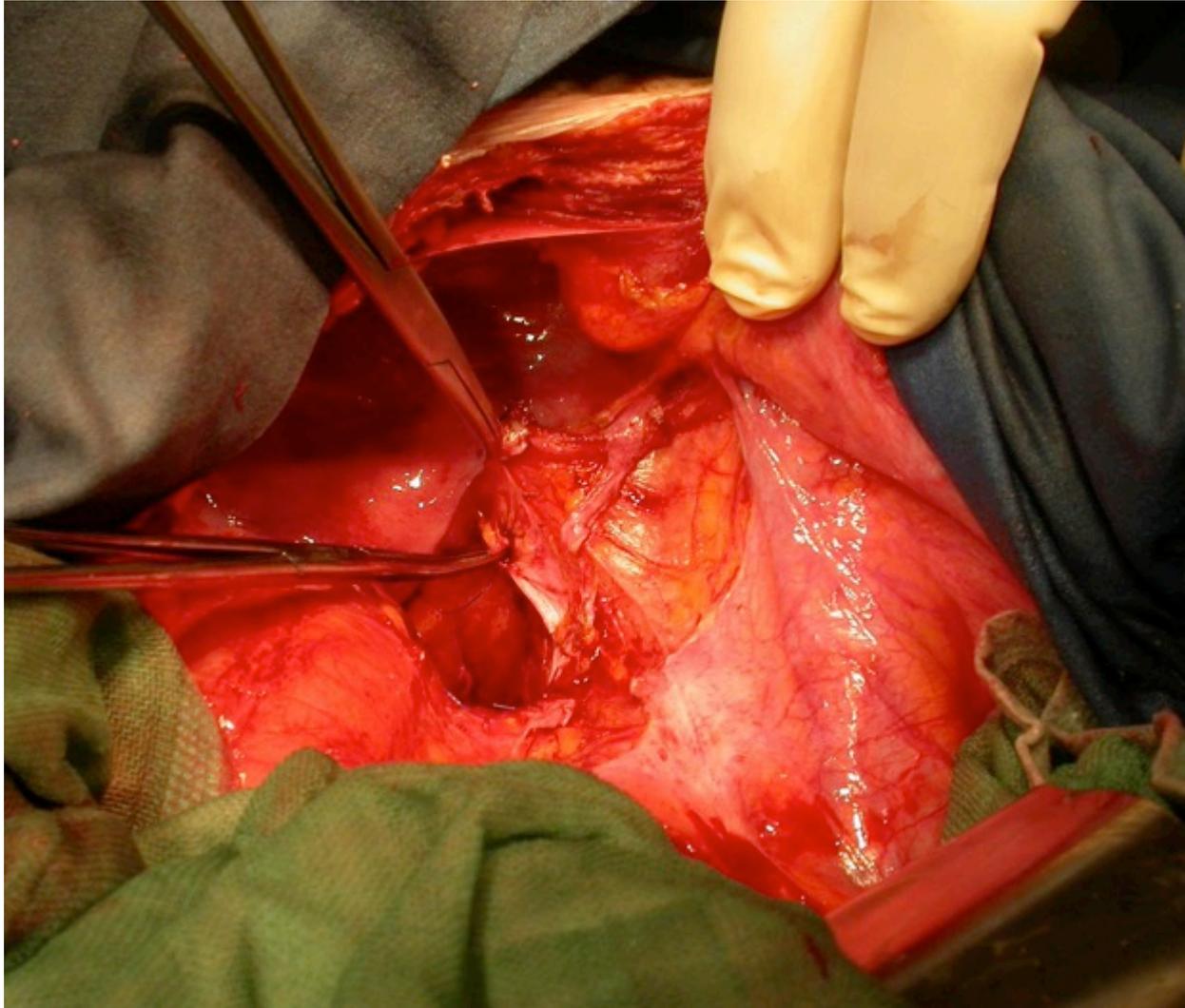
# Omentectomie systématique



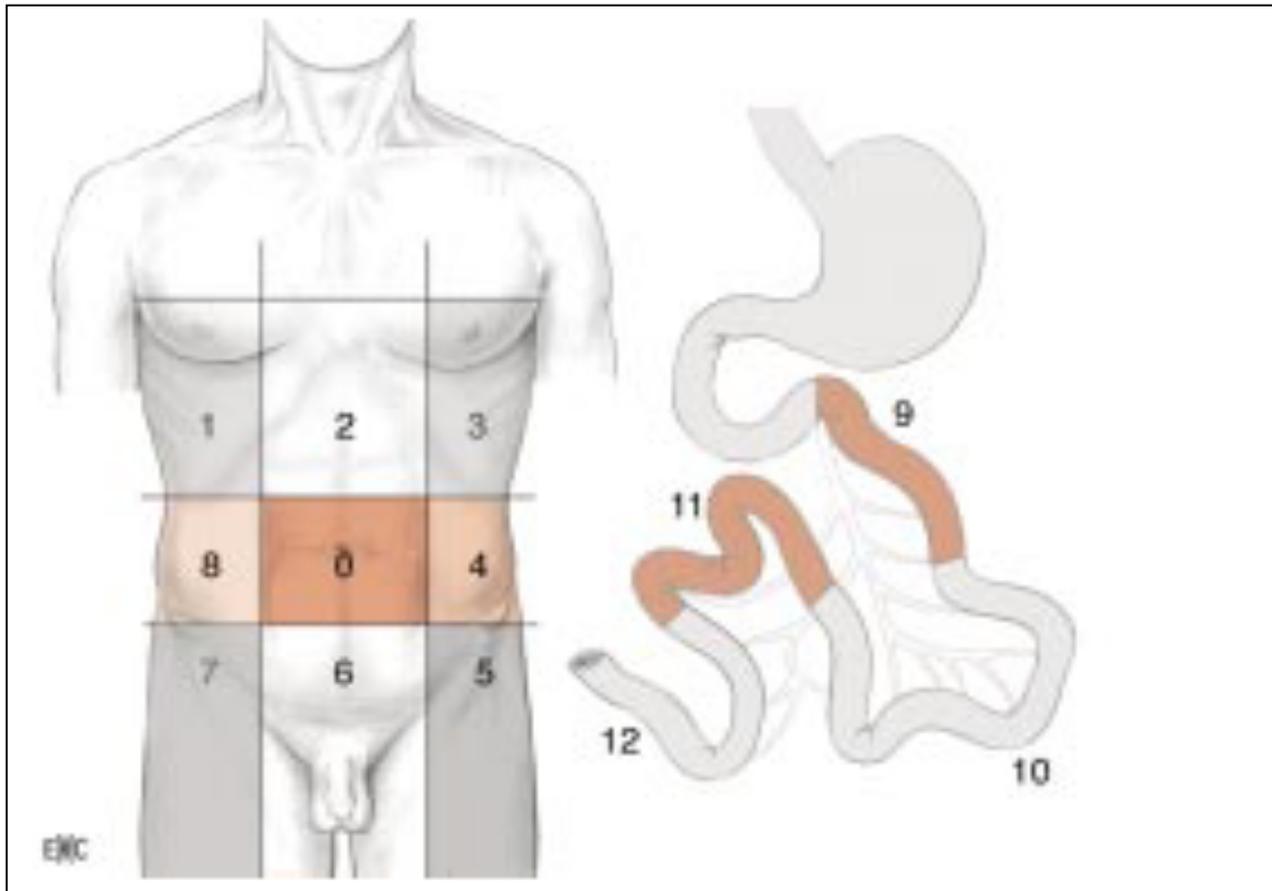
# Exérèse diaphragmatique



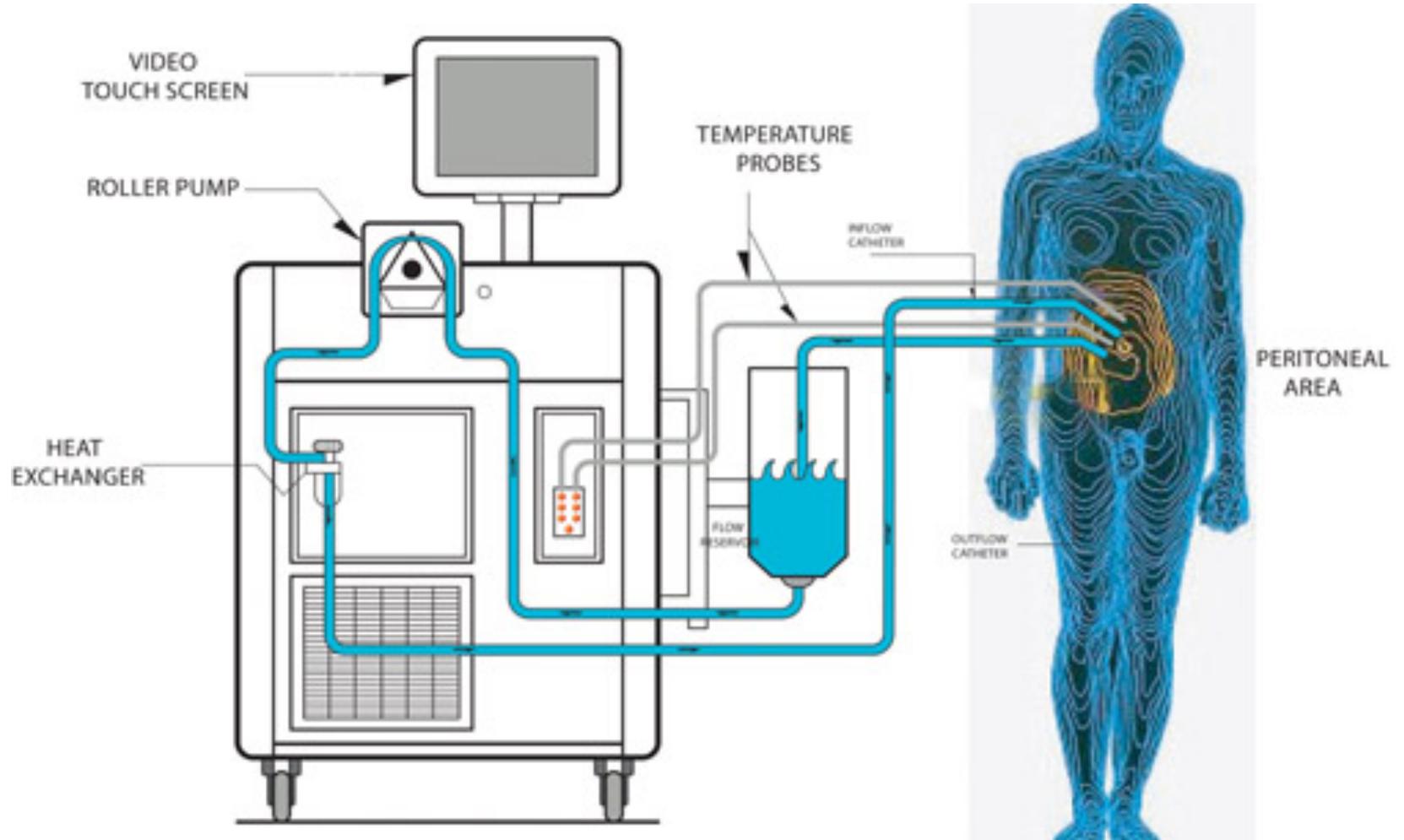
# Exérèse péritonéale des nodules



# Bilan en fin d'intervention



# Après exérèse complète R0 : CHIP



# Durée 30mn à 1h30 selon les drogues

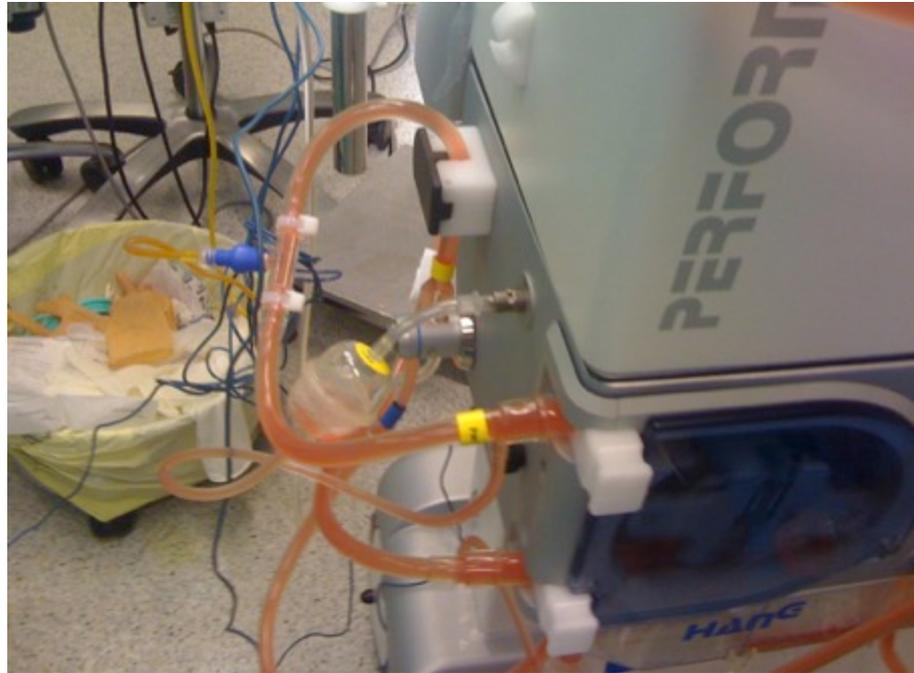
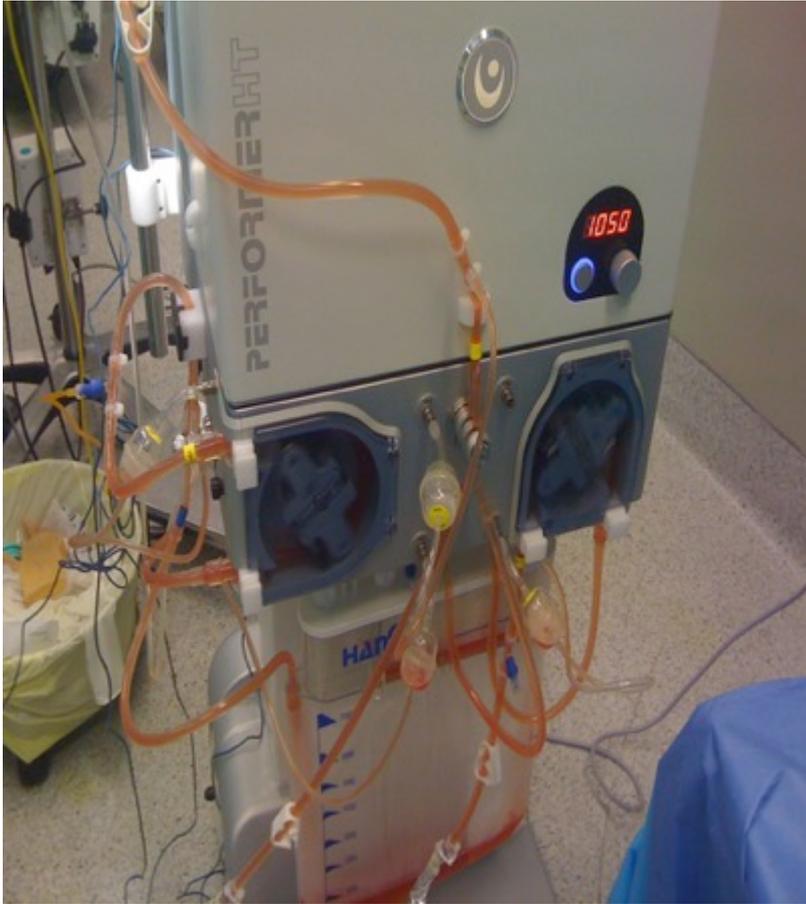
2-3 drains d'entrée  
3 drains de sortie  
2-3 sondes thermiques



2 drains

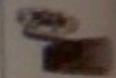
# CHIP: Technique





# CIRCULATION

18:30



05:41    101:09    04:43    87:05    00:00    00:00

ENTREE	SORTIE	DONGLAS	MESENTERE	SONDE 5	SONDE 6	SONDE 7	SONDE 8
44.2	41.6	----	41.1	----	----	----	----

**SORTIE DU RECHAUFFEUR**  
**45.0**  
 [45.0]

**ENTREE DU RECHAUFFEUR**  
 PR2=180 MMHG  
 41.3 °C

**ENTREE DE LA POMPE PM1**  
 PR1=-8 MMHG



**ENTREE DU PATIENT**  
**1050**

PR5=44 MMHG  
**SORTIE DU PATIENT**  
 PR3=4 MMHG  
 973 ML/MIN

**VOLUMES**  
**4510**  
 [4500]

**3494**  
 [3500]

**1016**  
 [1000]

**TEMPS**  
**00:10**  
 [01:30]



# Complications postopératoires

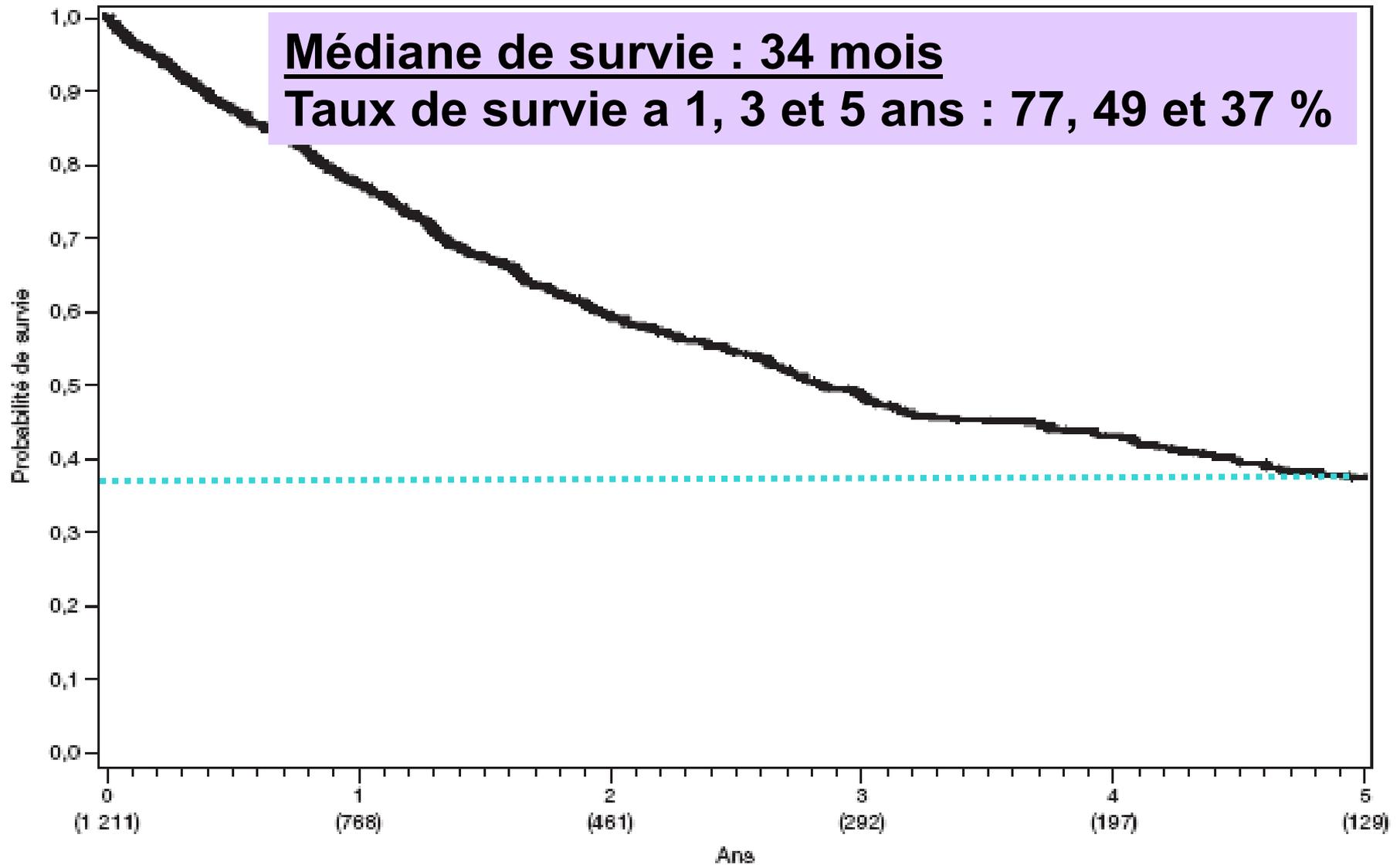
Mortalité : 4,1%

Morbidité grade 3-4 : 33,8 %

*Tableau IV* Principales causes de décès et de morbidité postopératoires de la série

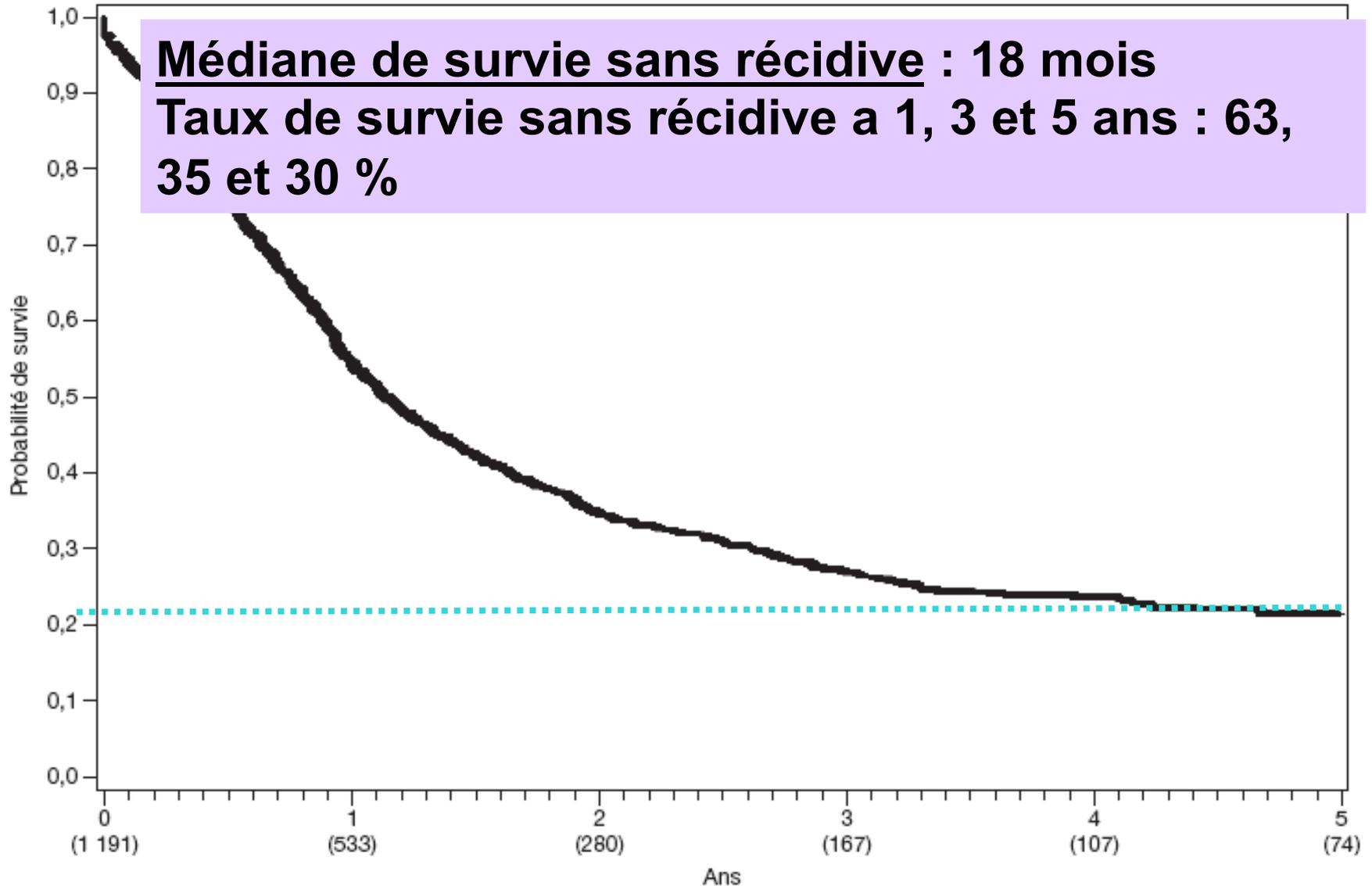
Cause	Nombre	Fréquence (%)
Décès	55	4,1
Défaillance multiviscérale	11	0,8
Choc septique	10	0,7
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	10	0,7
Fistule digestive ou péritonite	4	0,3
Défaillance cardio-respiratoire	3	0,2
Embolie pulmonaire	2	0,1
Arythmie cardiaque	2	0,1
Choc hémorragique	2	0,1
Insuffisance rénale	2	0,1
Hémorragie cérébrale	1	0,1
Infarctus du myocarde	1	0,1
Ischémie mésentérique	1	0,1
Syndrome de Mendelson	1	0,1
Complications grade 3-4	422	33,8
Réintervention	178	13,8
Aplasie	161	13,2
Fistule digestive	123	9,6
Pneumopathie	115	9
Hémorragie intrapéritonéale	95	7,7
Abcès intrapéritonéal	90	7,0
Septicémie	32	2,3
Iléus postopératoire	20	1,5
Insuffisance rénale	14	1,0

Étiologie : toute  
Mortalité totale

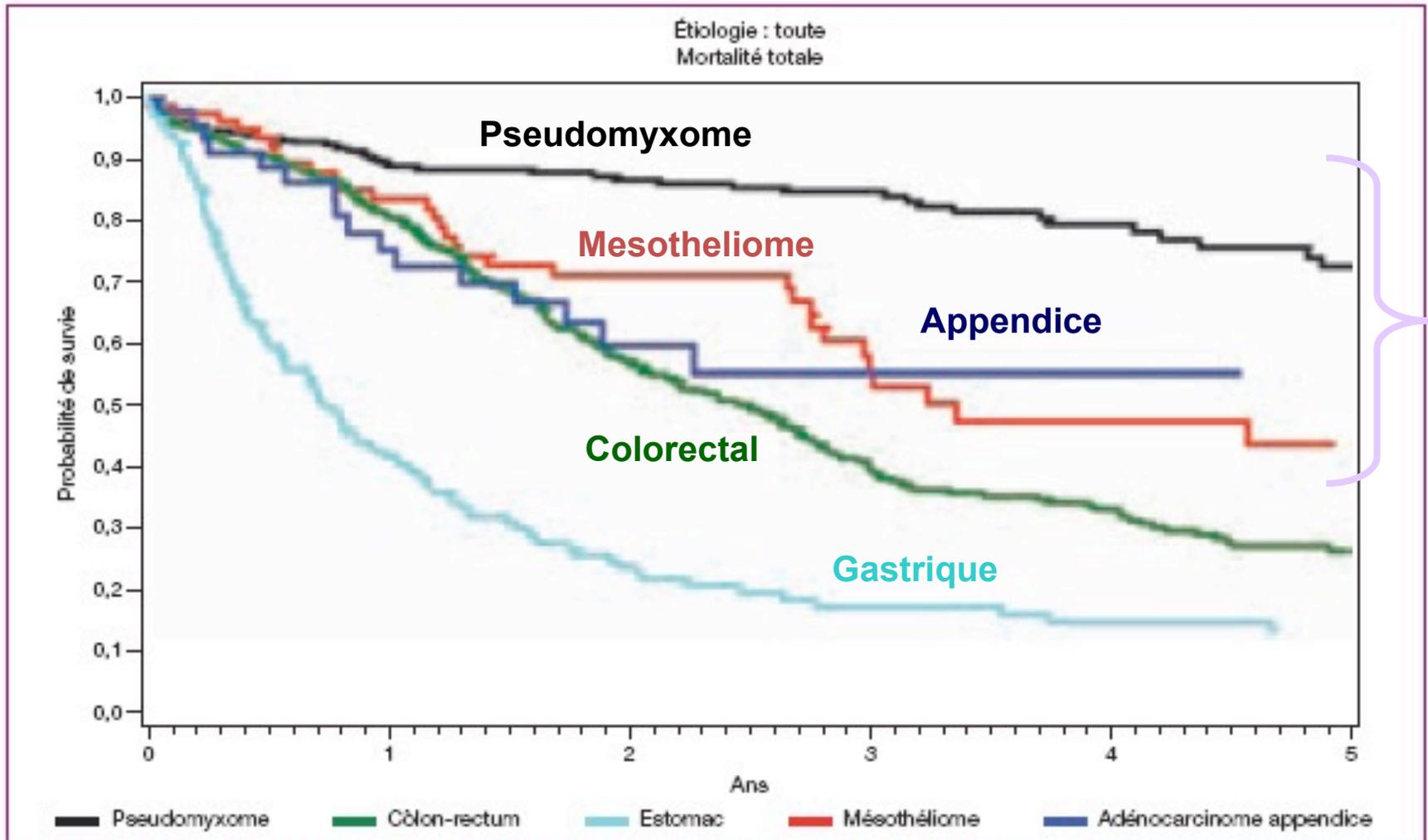


2 Survie globale de 1 211 patients traités par chirurgie de cytoréduction et chimiothérapie intrapéritonéale péri-opératoire.

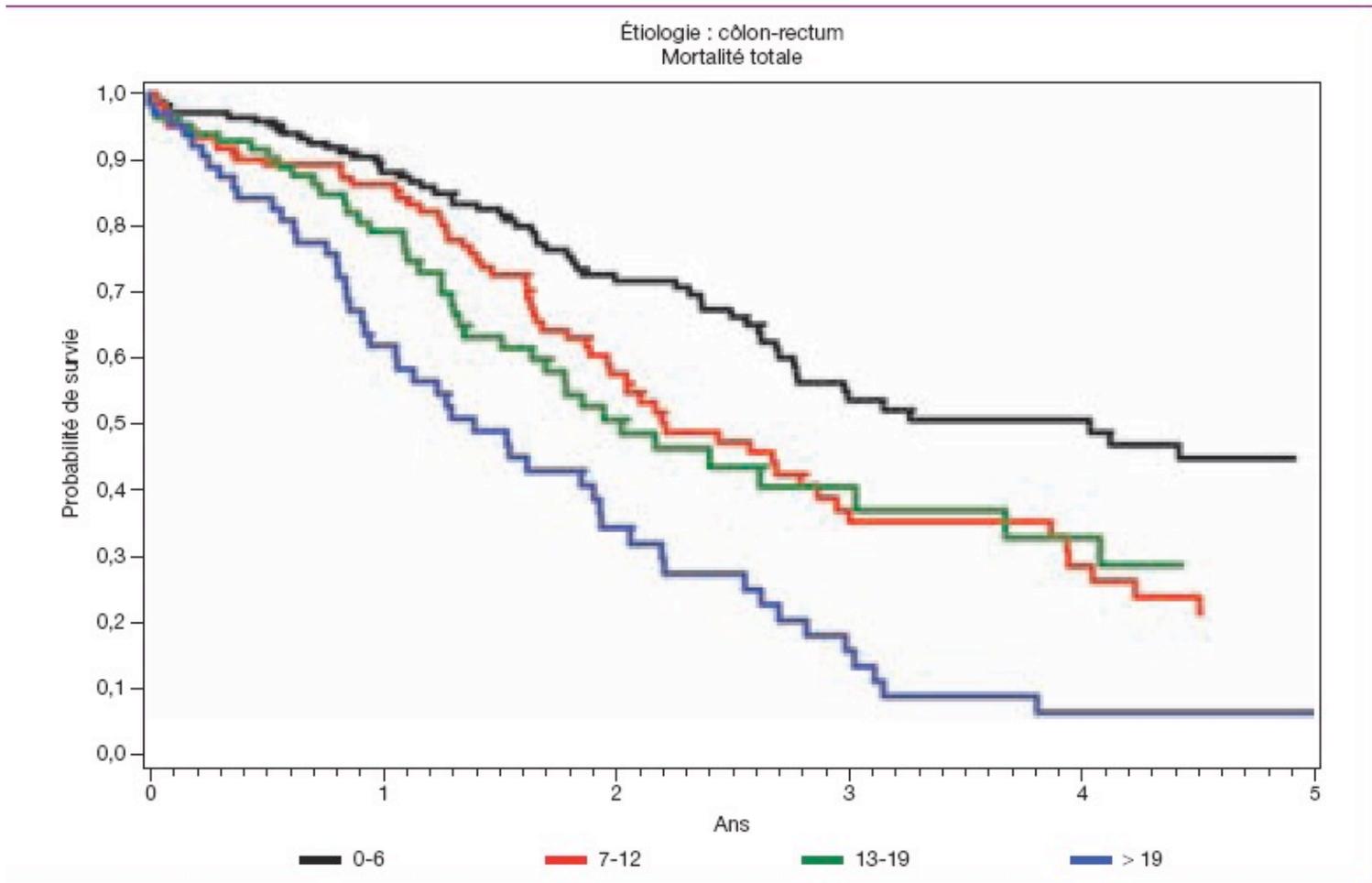
Étiologie : toute  
Survie sans récurrence



# Variation de survie selon l'étiologie de la carcinose



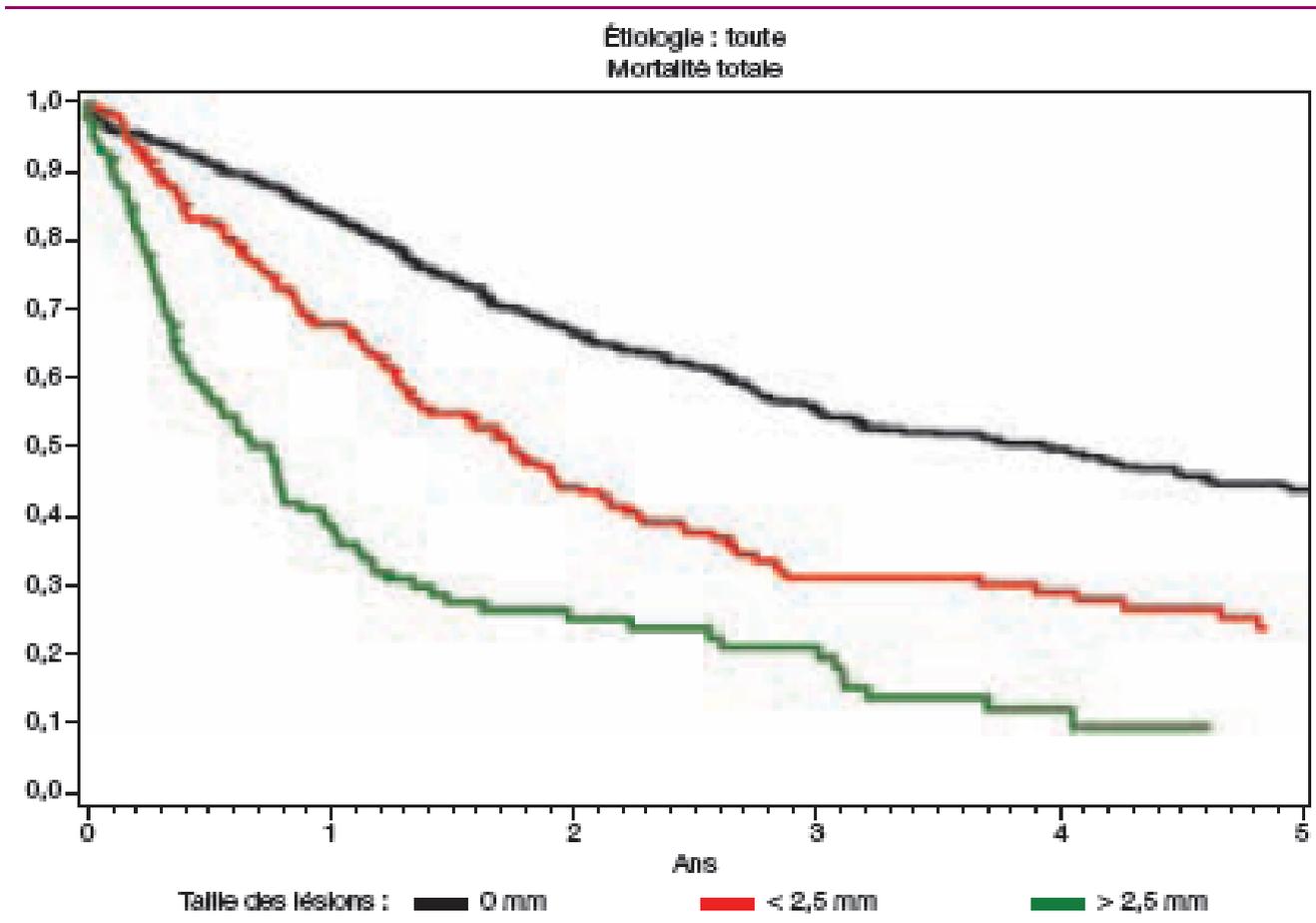
# Carcinose d'origine colo-rectale pronostic selon l'indice de Sugarbaker (PCI)



**13** Survie globale de 496 patients avec carcinose colo-rectale en fonction de l'indice d'extension péritonéale de Sugarbaker.

# Carcinose d'origine colorectale

## Qualité Exérèse



6 Survie globale en fonction de la radicalité de la chirurgie de cytoréduction.

# CHIP OVAIRE

- Traitements KC ovaire par peritonectomie depuis 1995 (*Rose PG et al The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. N Engl J Med 1995; 332: 629-34. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. N Engl Med 2004; 351: 2489-97*).
- Apport de la CHIP?
- Résultats mitigés pour cancer chimiorésistants

World J Surg (2007) 31:1813-1820  
DOI 10.1007/s00268-007-9146-8



## Cytoreductive Surgery and Intraperitoneal Chemohyperthermia for Chemoresistant and Recurrent Advanced Epithelial Ovarian Cancer: Prospective Study of 81 Patients

Eddy Cotte · Olivier Glchen · Fabrice Mohamed ·  
Franck Lamy · Claire Falandry · François Gollfer ·  
François Noël Gilly

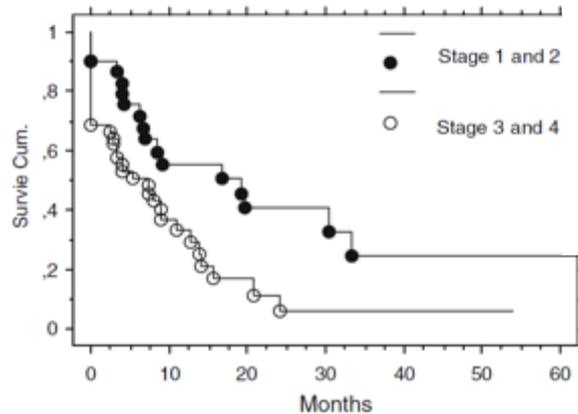


Fig. 3 Disease-free survival based on the peroperative peritoneal carcinomatosis stage

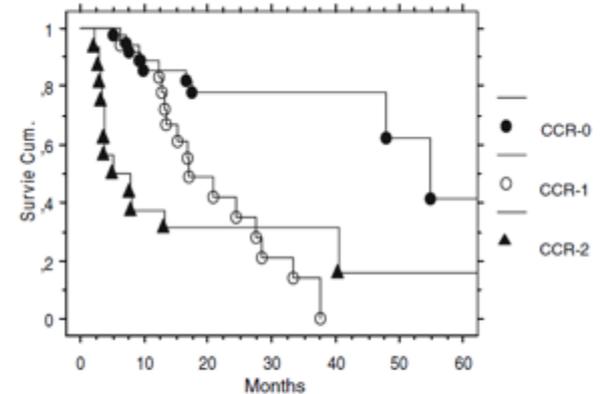
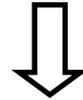


Fig. 4 Overall survival based on completeness of cytoreduction (CCR)

# 2011 : Protocole FEDEGYN 02 / 0410 - CHIPOR

**Patientes présentant une récurrence de cancer de  
l'ovaire intrapéritonéale à plus de 6 mois du  
traitement initial**

**Chimiothérapie** (minimum 6 cures):  
Carboplatine + paclitaxel or carboplatine + caelix



**Consultation chirurgien:** validation de la faisabilité de résection complète



Visite pré-opératoire:  
Recueil de consentement– **Inclusion** dans CHIPOR



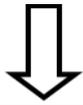
**Chirurgie**

Delai entre dernier cycle de  
Chimiothérapie et la chirurgie  
5-12 weeks

# Protocole FEDEGYN 02 / 0410 - CHIPOR

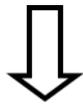
CHIRURGIE

Incomplete (reliquat >0.25 cm)

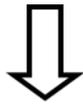


Résection : Complete  
(Cc0 ou CC1 reliquat <0.25cm)

Patient sortie d'essai



**RANDOMISATION**



Bras A

Bras B

Sans CHIP

CHIP



Visites Post Opératoires:  
Après 7 jours et 1 mois



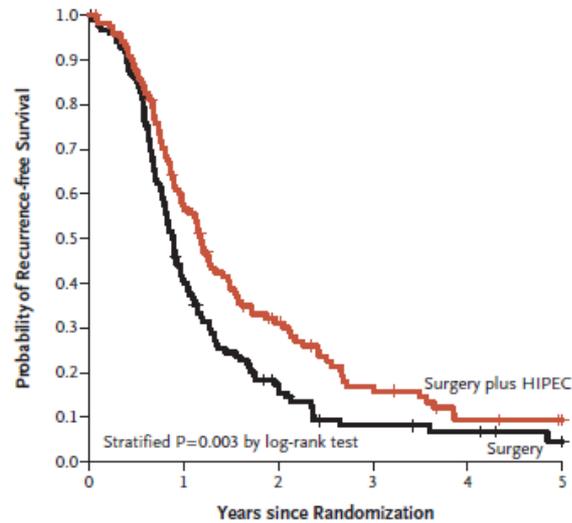
Visites de suivi:  
Tous les 3 mois pendant 4 ans

M	P	Protocole	Nature	Auteur	Le	Type	Points
		CHIP	Assistant de soins	Dr TRILING BERTRAND	07/12/2017 10:40		ETB
		CHIP Cancer gastrique avancé. Gastro-CHIP Bras A ESSAI CLINIQUE	Chimiothérapie	Pr ARVEUX Catherine	30/03/2016 08:40	Chir dig	UM
		CHIP Cancer ovaire récidive doxorubicine seule	Chimiothérapie	Pr ARVEUX Catherine	13/06/2017 16:24	Chir dig	UM
		CHIP OCR Risque hémorragique. Oxaliplatine 250 mg/m <sup>2</sup> HORS ESSAI	Chimiothérapie	Pr ARVEUX Catherine	30/03/2016 08:40	Chir dig	UM
		CHIP OCR. Oxaliplatine 300 mg/m <sup>2</sup> HORS ESSAI	Chimiothérapie	Pr ARVEUX Catherine	30/03/2016 08:40	Chir dig	UM
		CHIP Digestif. Mitomycine 0.6mg/kg HORS ESSAI	Chimiothérapie	Pr ARVEUX Catherine	30/03/2016 08:47	Chir dig	UM
		CHIP Digestif. Mitomycine 1 mg/kg HORS ESSAI	Chimiothérapie	Pr ARVEUX Catherine	30/03/2016 08:47	Chir dig	UF
		CHIP Mésothéliome. Cisplatine 50 mg/m <sup>2</sup> - Doxorubicine 1.5 mg/m <sup>2</sup>	Chimiothérapie	Pr ARVEUX Catherine	13/06/2017 16:24	Chir dig	UM
		CHIP Prolo Léger. Mitomyc 0.4mg/kg - Caplat 0.5 mg/kg HORS ESSAI	Chimiothérapie	Pr ARVEUX Catherine	30/03/2016 08:40	Chir dig	UM
		CHIP Pseudomyxome. Mitomyc 0.5mg/kg-Caplat 0.8 mg/kg HORS ESSAI	Chimiothérapie	Pr ARVEUX Catherine	30/03/2016 08:40	Chir dig	UM
		CHIP Pseudomyxome. Mitomyc 0.5mg/kg-Caplat 1 mg/kg HORS ESSAI	Chimiothérapie	Pr ARVEUX Catherine	30/03/2016 08:40	Chir dig	UM
		CHIPOR Fedegyn02. Cancer ovaire récidive Bras B ESSAI CLINIQUE	Chimiothérapie	Dr COSTAN Cristina	11/02/2014 09:01	Chir dig	UM

# Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer

W.J. van Driel, S.N. Koole, K. Sikorska, J.H. Schagen van Leeuwen, H.W.R. Schreuder, R.H.M. Hermans, I.H.J.T. de Hingh, J. van der Velden, H.J. Arts, L.F.A.G. Massuger, A.G.J. Aalbers, V.J. Verwaal, J.M. Kieffer, K.K. Van de Vijver, H. van Tinteren, N.K. Aaronson, and G.S. Sonke

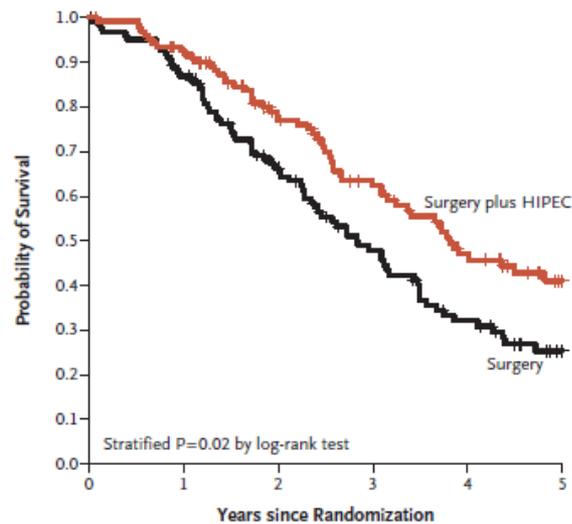
## A Recurrence-free Survival



### No. at Risk

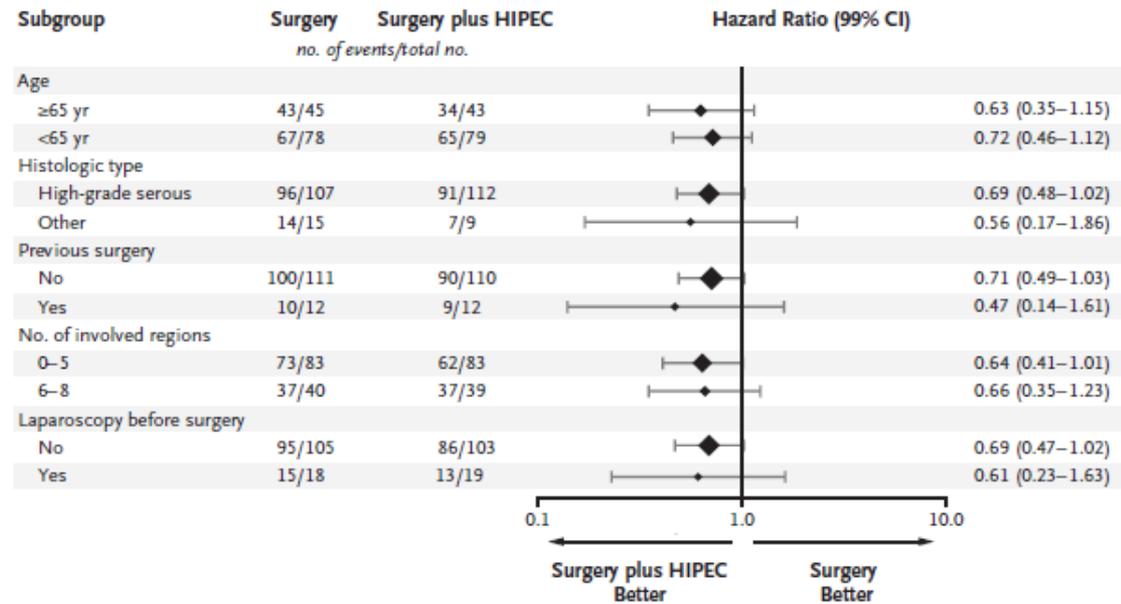
	0	1	2	3	4	5
Surgery	123	48	18	7	5	2
Surgery plus HIPEC	122	67	31	15	7	5

## B Overall Survival



### No. at Risk

	0	1	2	3	4	5
Surgery	123	103	70	44	27	12
Surgery plus HIPEC	122	108	79	56	37	20



# Séquelles

- Physiques :
  - Dénutrition : HAP (fréquent)
  - Diarrhées si colectomie
  - Stomie temporaire ou définitive
- Psychologiques
  - Ovariectomie (fréquent) : ménopause précoce
  - Maladie grave : pronostic
  - Chimio adjuvante éventuelle (cancer colorectal)

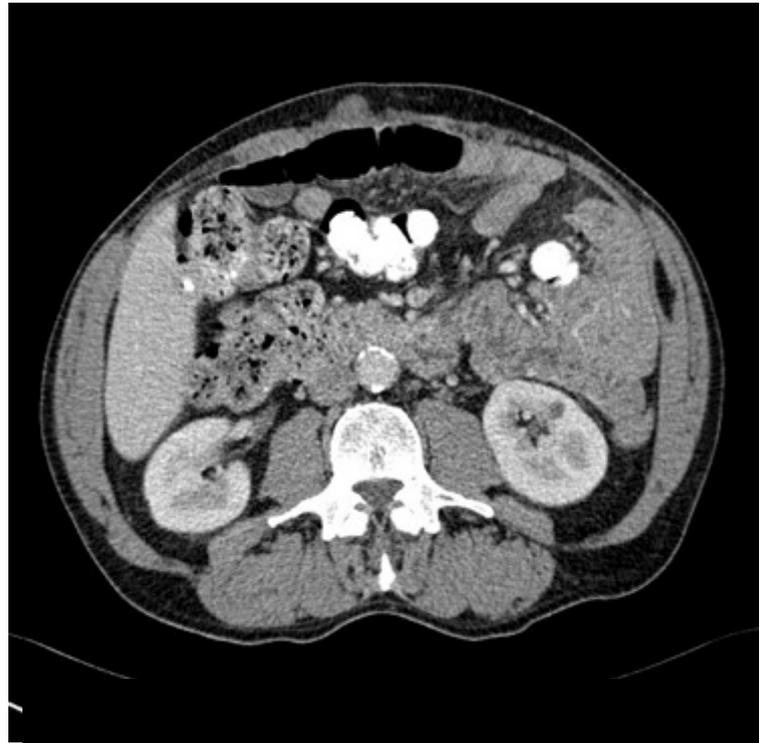
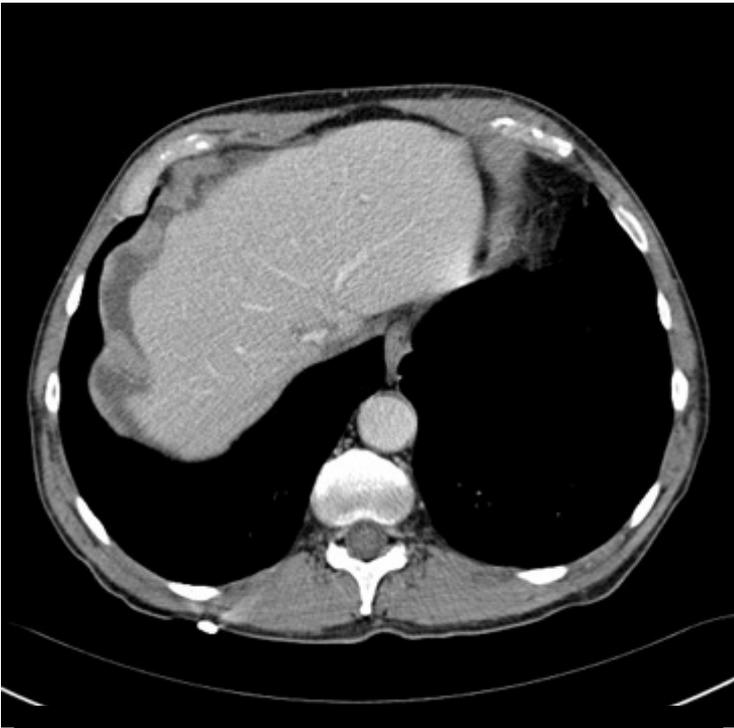
# Cas clinique

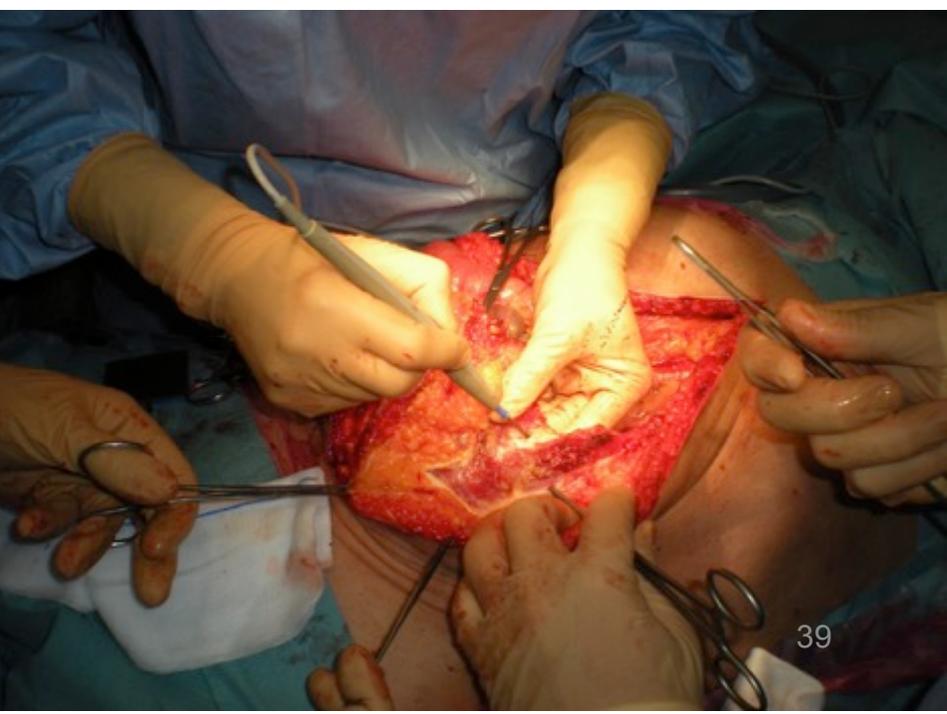
- Patient 60 ans
- Douleur en FID
- Suspicion d'appendicite...

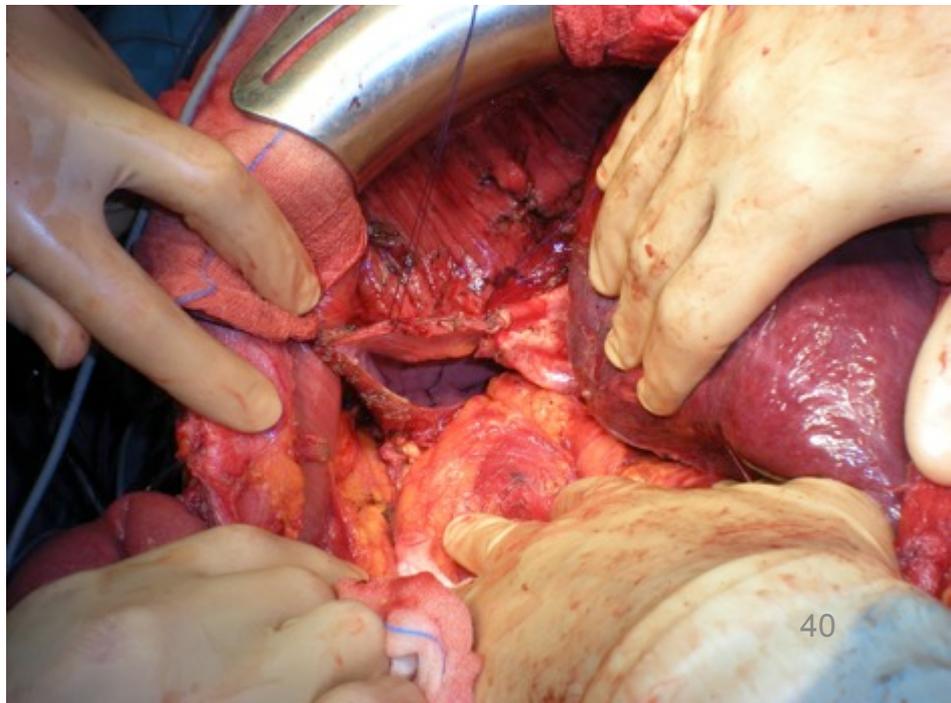
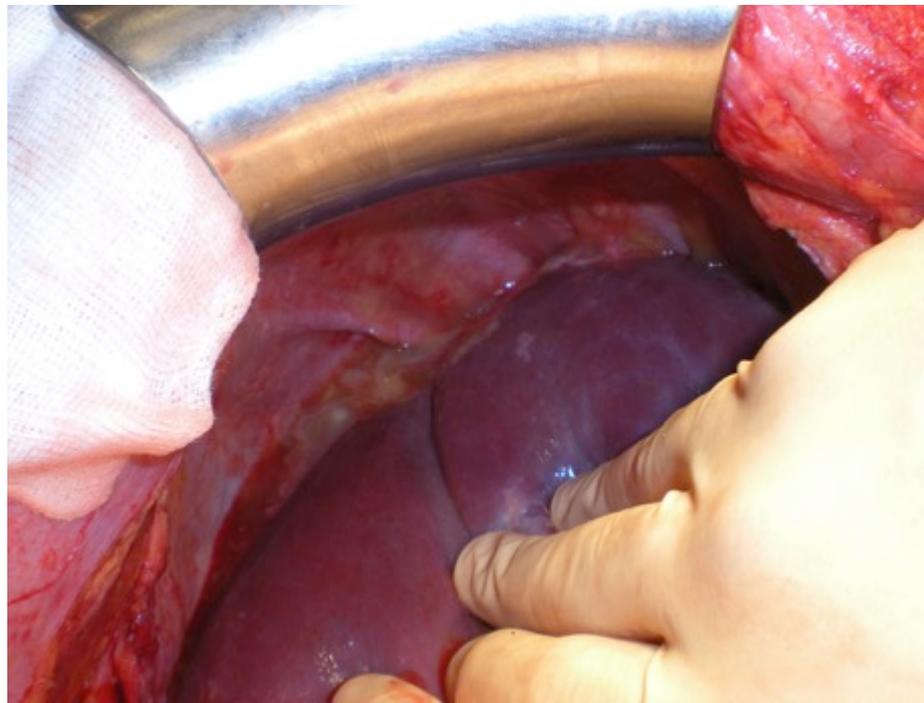
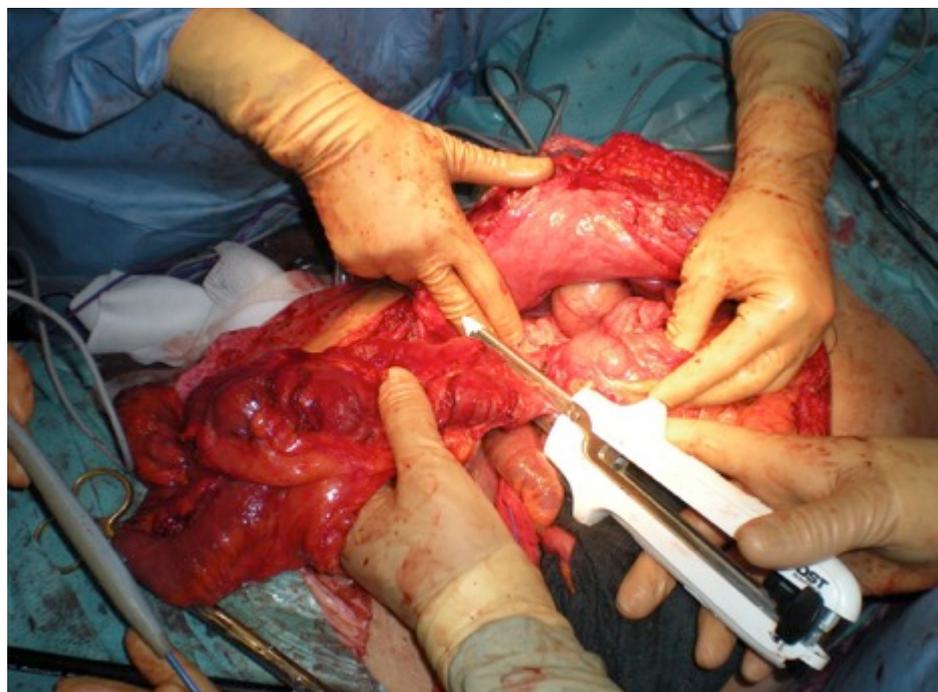
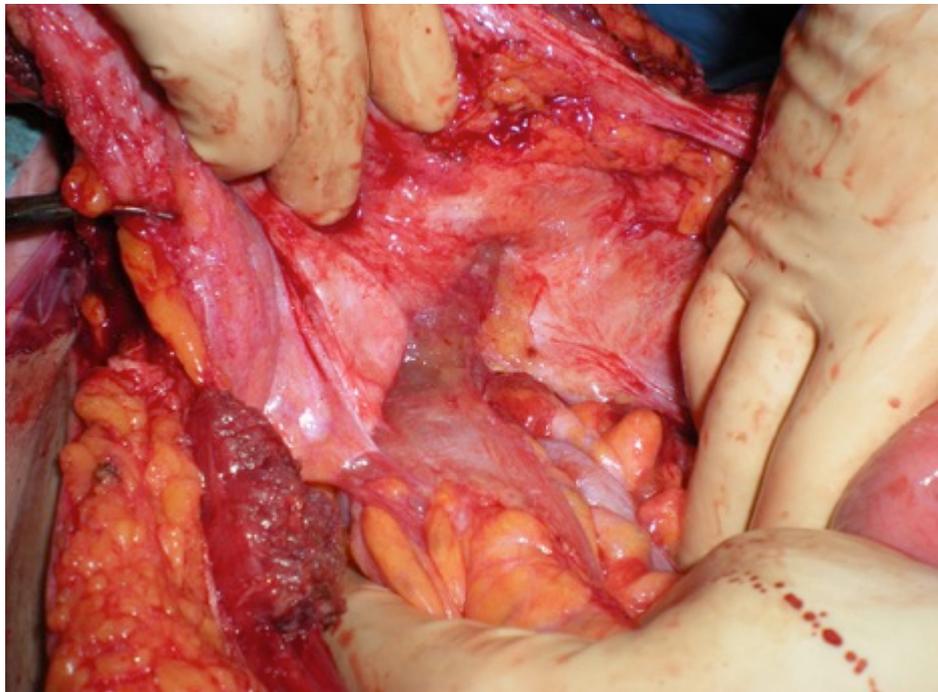


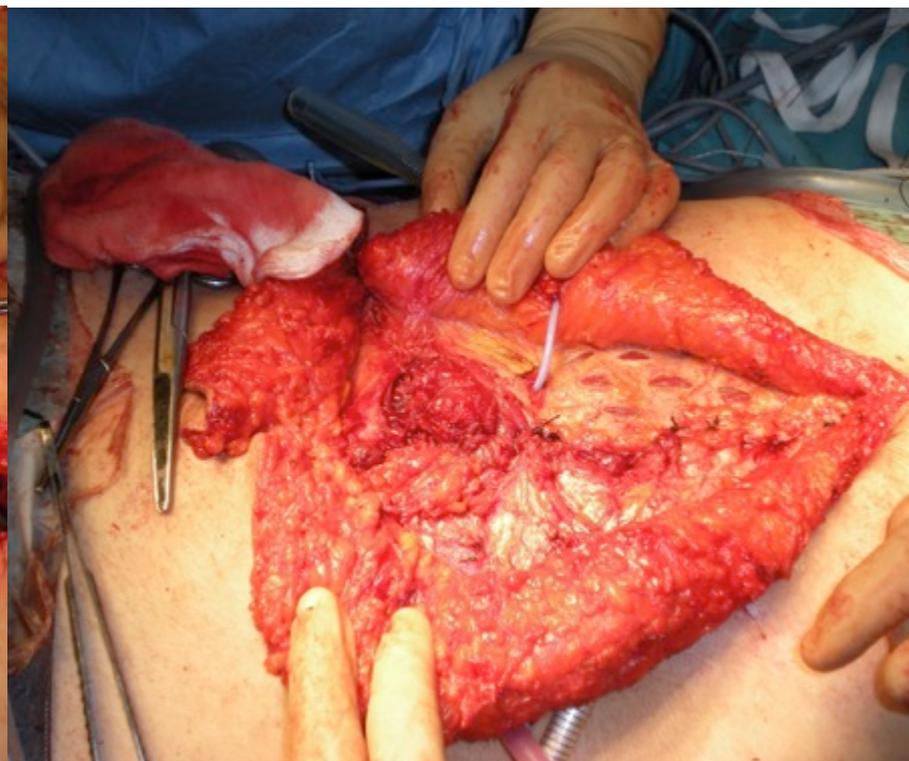
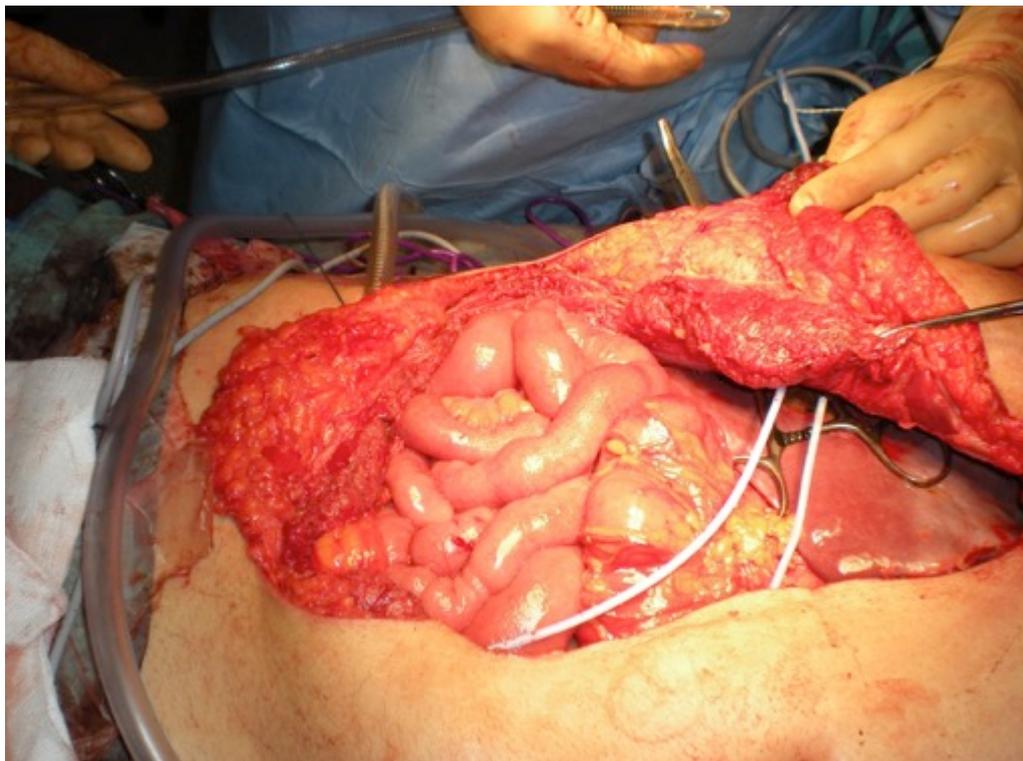
# Drainage radiologique

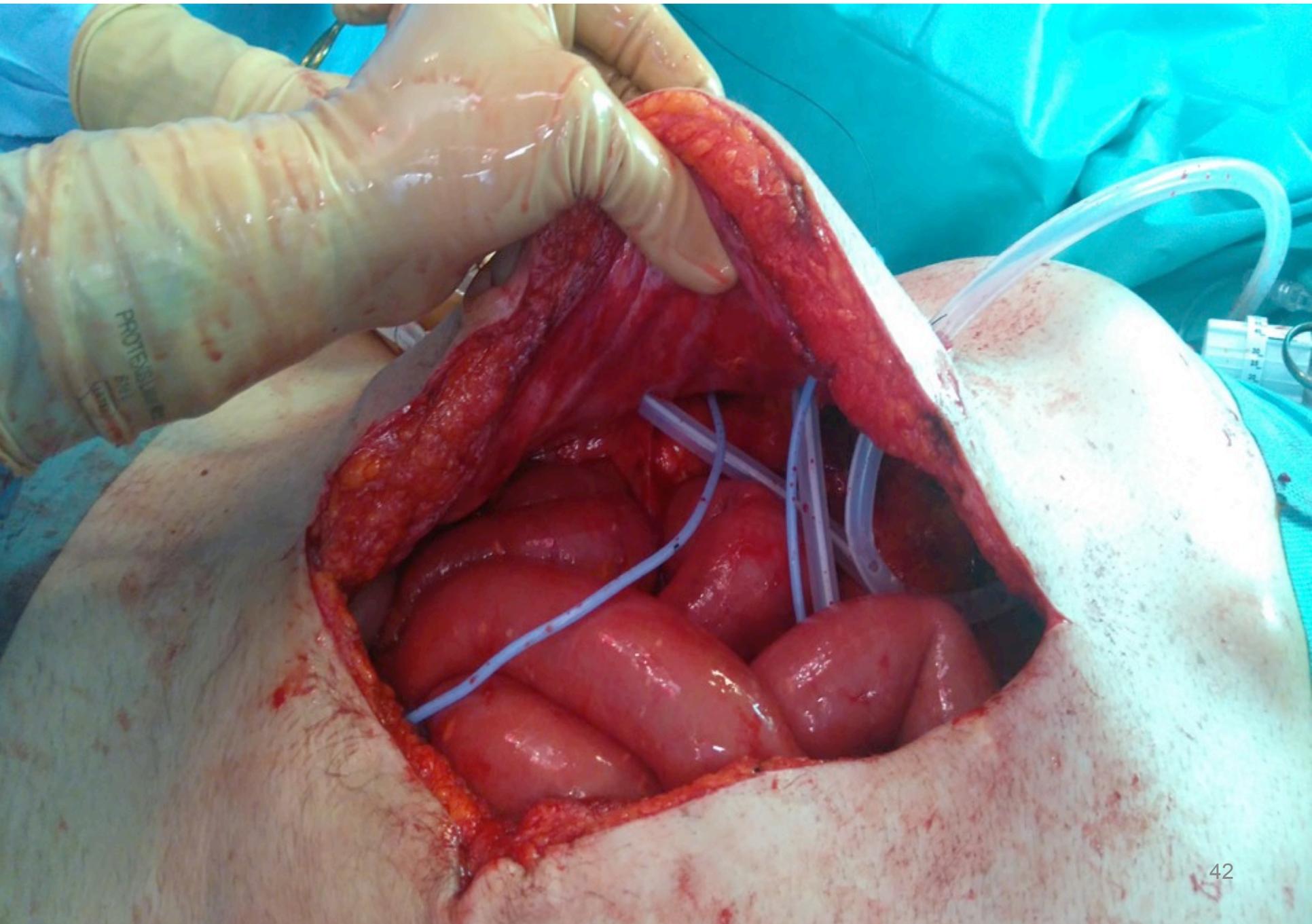












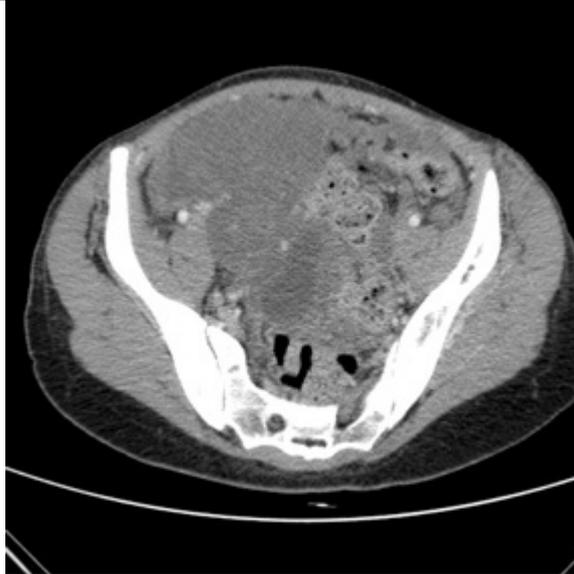


# Patiente de 23 ans

- ATCD : 0

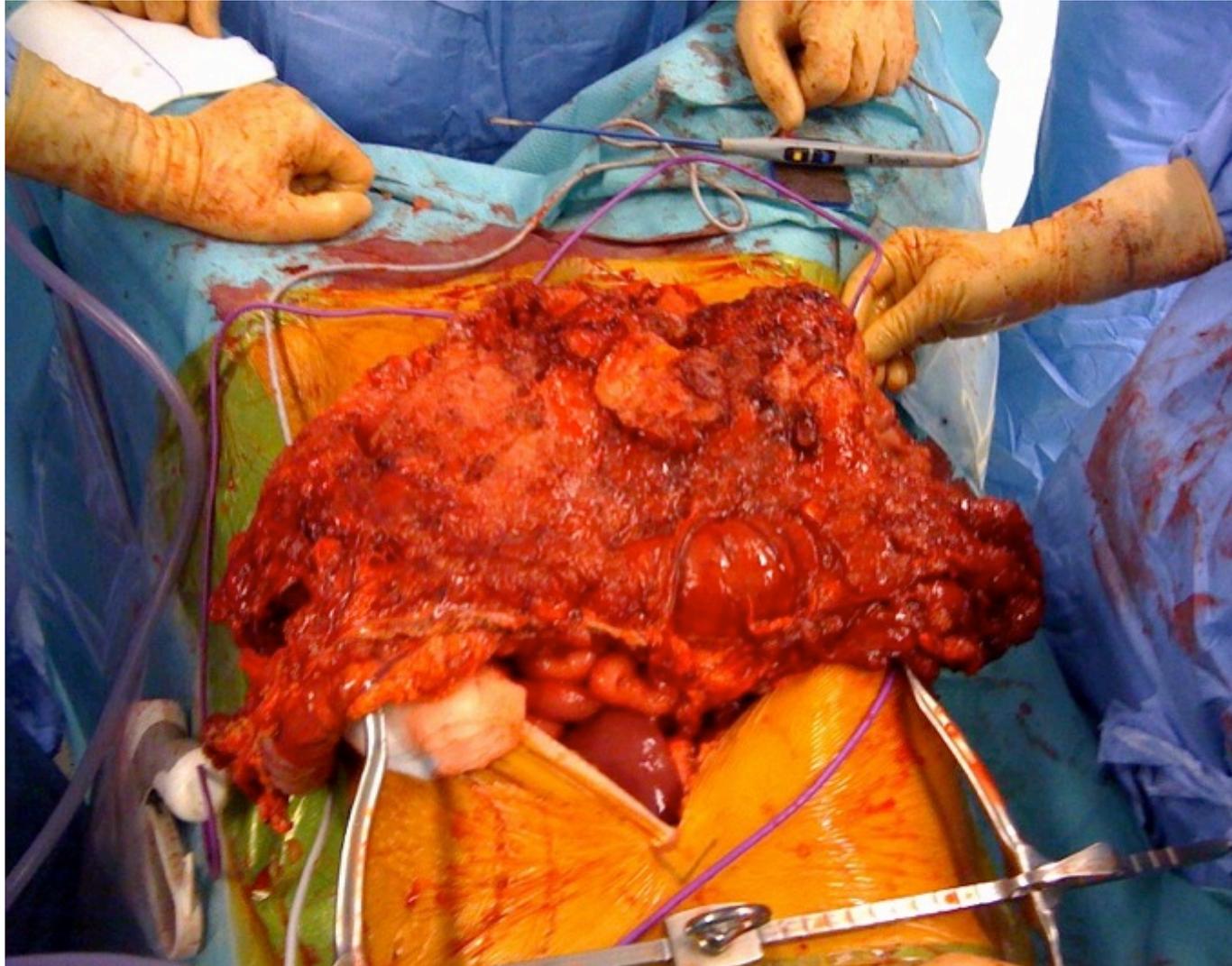
*Origine algérienne*

- Anamnèse
  - Douleurs abdominales en Algérie, -8Kg
  - Echo pelvienne : *masse latéro-utérine + lame d'ascite*
  - TDM : *épanchement péritonéal d'allure cloisonnée renfermant quelques zones pseudo-kystiques de taille variable. Formation kystique homogène à paroi fine et régulière.*
  - Coelioscopie exploratrice
  - Biopsies péritonéales et épiploïques : *plages de dégénérescence mucineuse orientant vers un pseudo myxome péritonéal.*





- COLECTOMIE TOTALE - CHOLECYSTECTOMIE + PERITONECTOMIE DU PEDICULE HEPATIQUE - RESECTION TOTALE DU DIAPHRAGME DROIT, PARTIELLE DU DIAPHRAGME GAUCHE - SPLENECTOMIE TOTALE - RESECTION DU MUSCLE DE TREITZ - COLPOHYSTERECTOMIE BILATERALE AVEC DOUGLASSECTOMIE TOTALE -- RESECTION PARIETALE VESSIE - RESECTION PARIETALE - RESECTION DES 2 GOUTTIERES PARIETO-COLIQUES DROITE ET GAUCHE - RESECTION DU RECTUM JUSQU'A MI-HAUTEUR DE L'AMPOULE RECTALE - SUTURES JEJUNALES ET ILEALES - DRAINAGE THORACIQUE BILATERAL - DRAINAGE PERICARDIQUE - ANASTOMOSE ILEO-RECTALE MECANIQUE - CHIP Durée 11H



# PIPAC

Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy

# CARCINOSE PERITONEALE

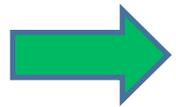
- Médiane globale de survie de 3,1 mois
- 10% survie 2 ans 0% survie à 5 ans

Kanellos et al 2003 *Dis Colon  
Rectum*  
Bosch B et al 2003 *Br J Surg.*

# INDICATIONS



• **CONTROLE DES COMPLICATIONS DE LA MALADIE PERITONEALE**

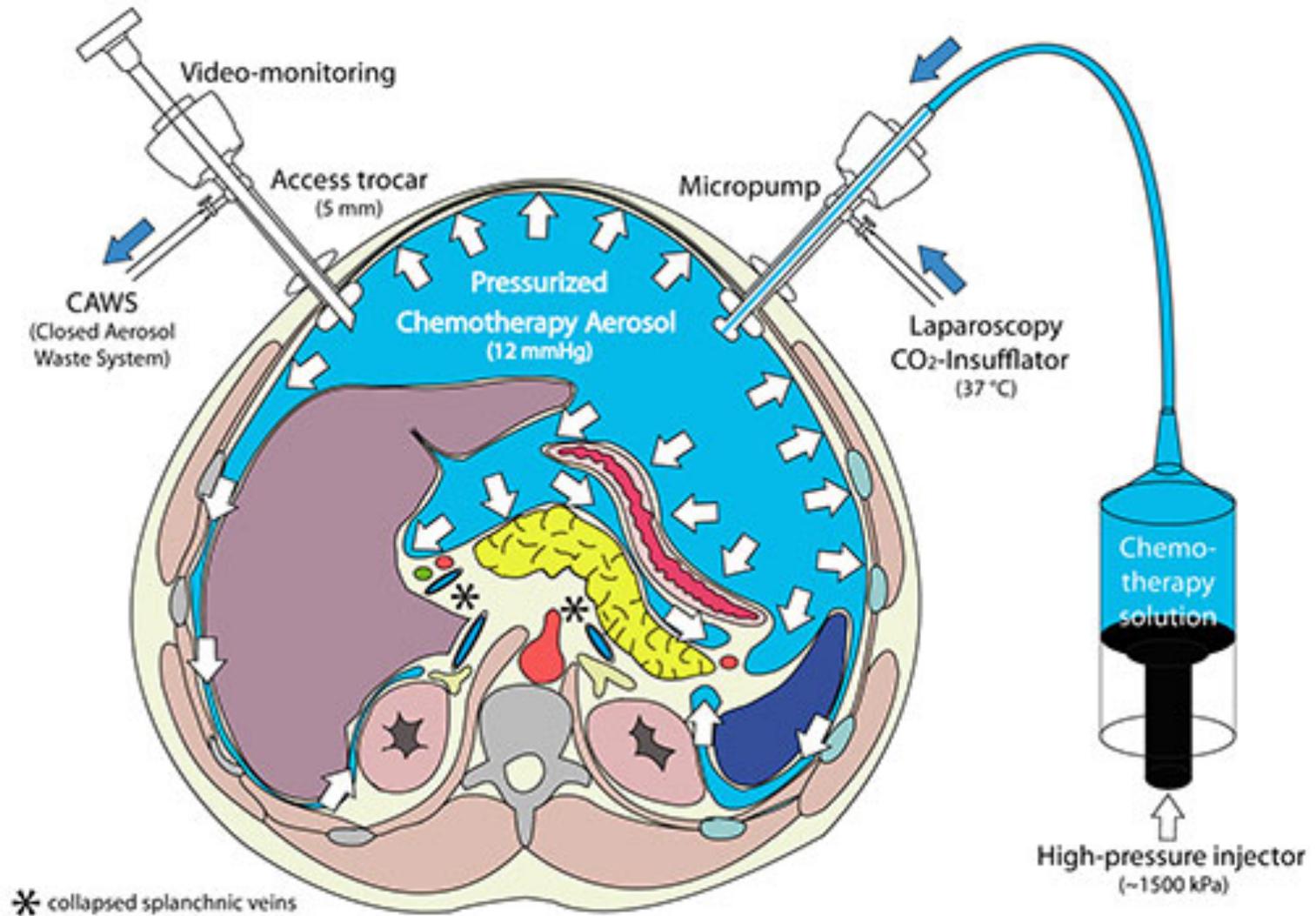


• **NEOADJUVANT PRE CHIRURGIE DE CYTO-REDUCTION/CHIP**

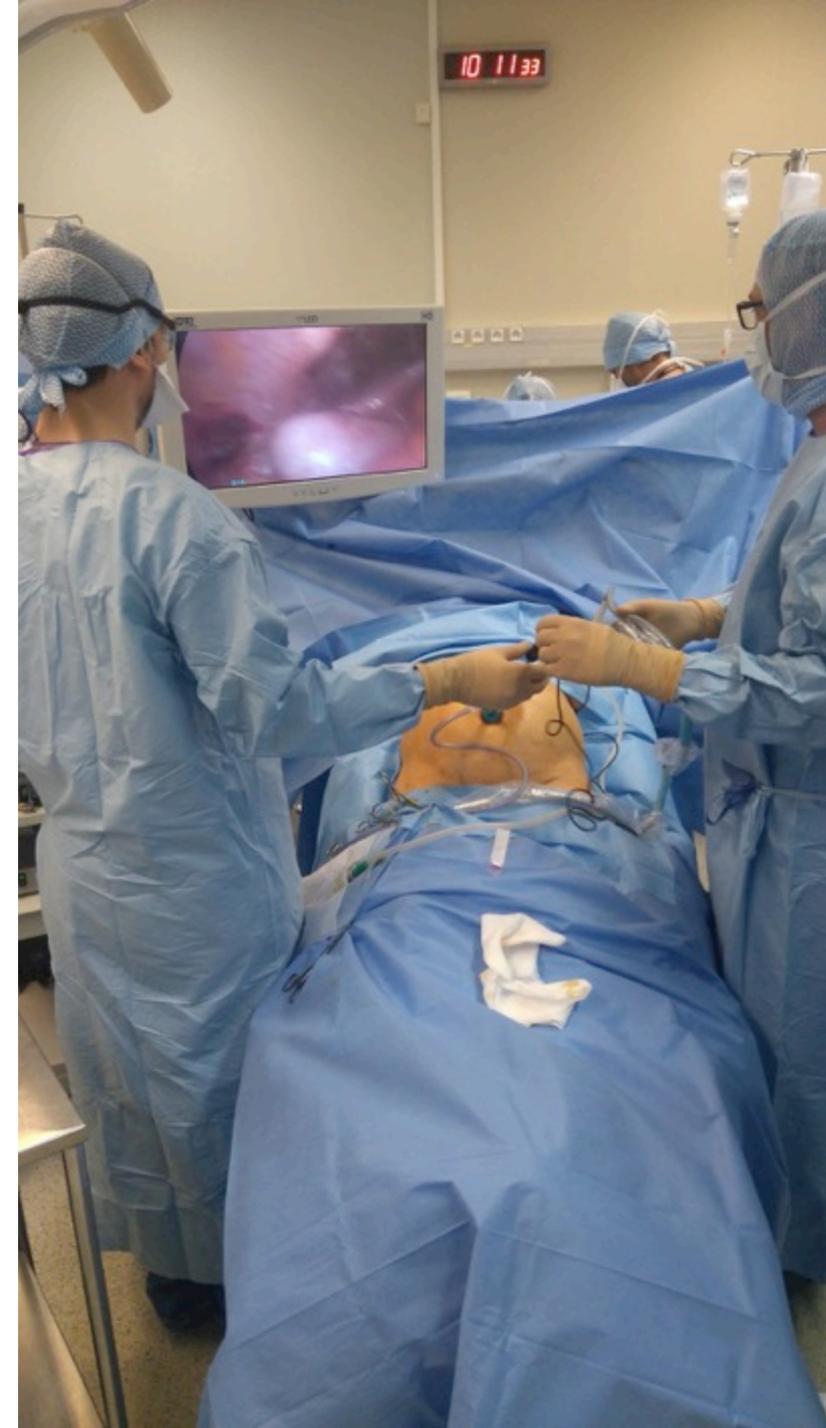
# CONTRE-INDICATIONS

- Occlusion intestinale
- Thrombose de la veine porte
- Contre-indications médicales au pneumopéritoine (Coelioscopie)

# TECHNIQUE



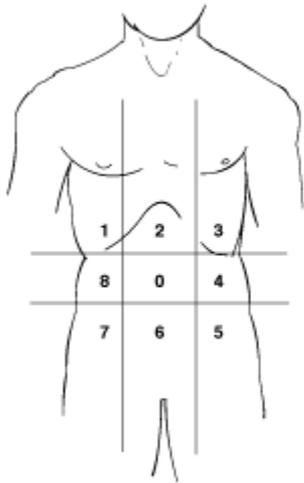
# TECHNIQUE





# TECHNIQUE

## Peritoneal Cancer Index



### Regions

- 0 Central
- 1 Right Upper
- 2 Epigastrium
- 3 Left Upper
- 4 Left Flank
- 5 Left Lower
- 6 Pelvis
- 7 Right Lower
- 8 Right Flank
- 9 Upper Jejunum
- 10 Lower Jejunum
- 11 Upper Ileum
- 12 Lower Ileum

### Lesion Size Score

### Lesion Size Score

- LS 0 No tumor seen
- LS 1 Tumor up to 0.5 cm.
- LS 2 Tumor up to 5.0 cm.

**PCI**



# TECHNIQUE





# TECHNIQUE



# TECHNIQUE



# TECHNIQUE



# TECHNIQUE





# TECHNIQUE

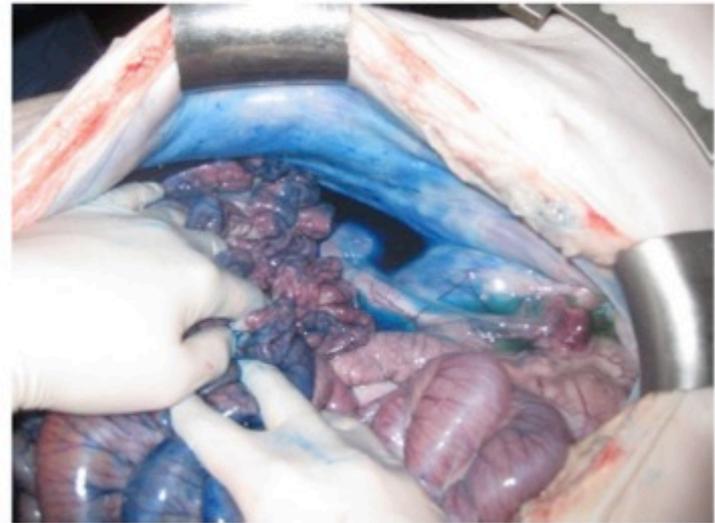
## Bénéfices

- **Staging**
- Faible dose de chimiothérapie (1/4 à 1/10 par rapport à la CHIP)
  - Faible **toxicité** systémique
  - Coût
- Meilleure **distribution**
- **Pénétration** plus profonde dans le tissu
- Possibilité de traitements combinés

# TECHNIQUE: DISTRIBUTION

IPC

PIPAC



Reznicki et al. *BMC Cancer* (2016) 16:654  
DOI 10.1186/s12885-016-2668-4

BMC Cancer

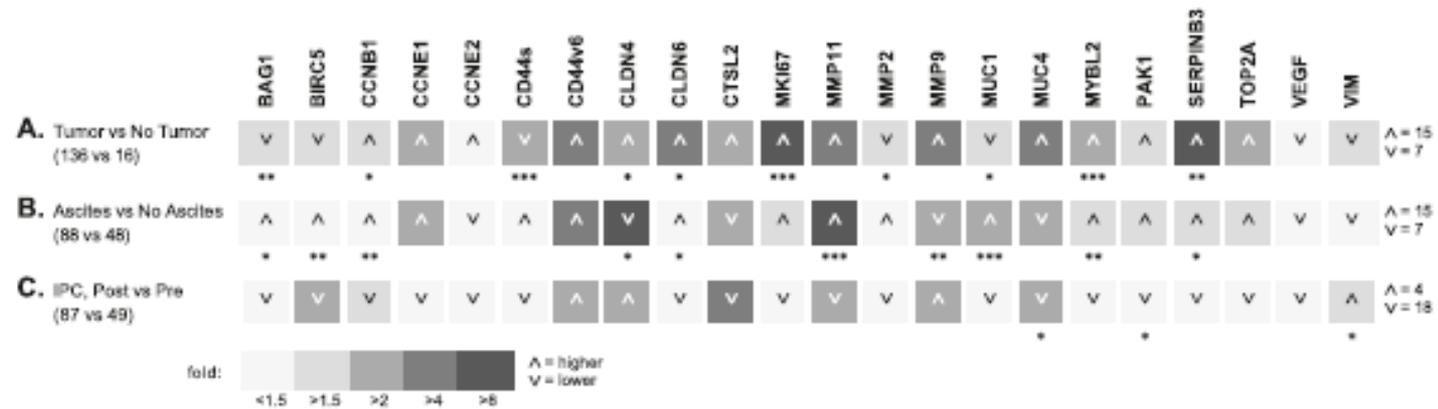
RESEARCH ARTICLE

Open Access



## Dynamic changes of tumor gene expression during repeated pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPA)

Günther A.  
Marc-Andr



CHANGEMENTS GÉNÉTIQUES QUI DIMINUENT L'AGRESSIVITÉ

Fig. 1 Comparison of gene expression between groups of a samples histologically assessed as tumor vs. tumor-free; b obtained after initial IPC (post, treated) vs. initial sampling before the application of the chemotherapy aerosol; and c obtained after initial IPC (post, treated) vs. initial sampling before the application of the chemotherapy aerosol. The color scale indicates the fold change in gene expression between groups. The direction of change is indicated by different levels of gray (from  $<1.5$ -fold, lightest gray to  $>8$ -fold, darkest gray) and arrows (higher (up) or lower (down) in the first group). The numbers of genes expressed higher/lower are indicated at the far right. Statistical significance of differences between the groups (Mann-Whitney rank sum test) is indicated by asterisks (\*\*\*,  $p < 0.001$ ; \*\*,  $p < 0.01$ ; \*,  $p < 0.05$ ). A color version of the figure is available in Additional file 7

# EFFICACITE THEORIQUE

3 EFFETS

1st effect (red curve): Acute chemical peritonitis (aspecific)  
(C-reactive protein > 10 mg/L up to POD 3)

2nd effect (blue curve): specific cytotoxic effect  
(culminates at POD 14 to 21)

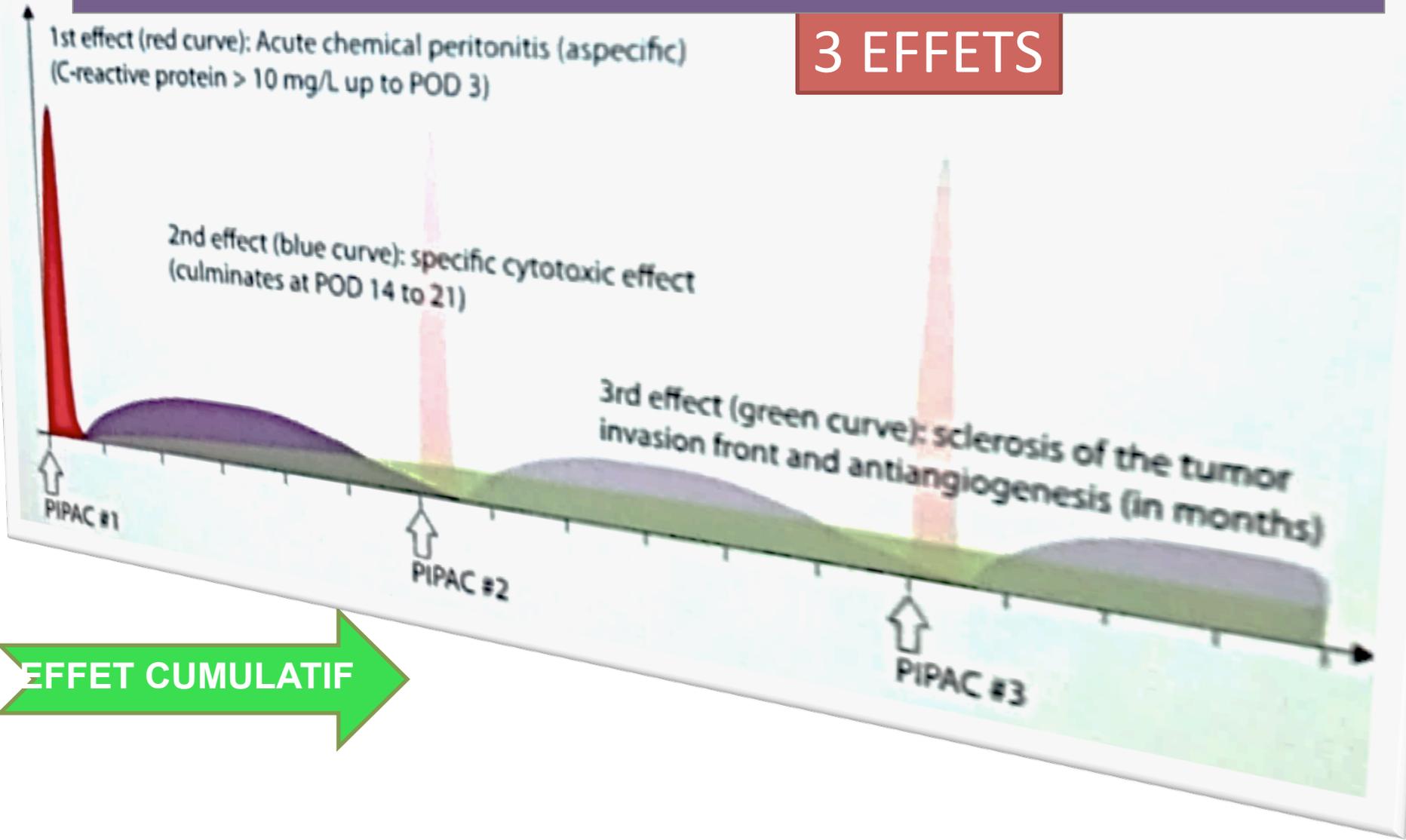
3rd effect (green curve): sclerosis of the tumor  
invasion front and antiangiogenesis (in months)

PIPAC #1

PIPAC #2

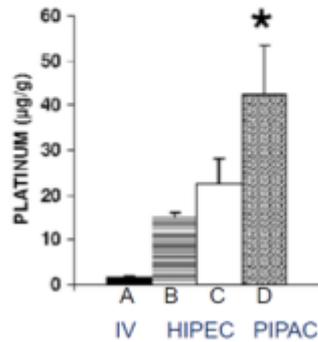
PIPAC #3

EFFET CUMULATIF



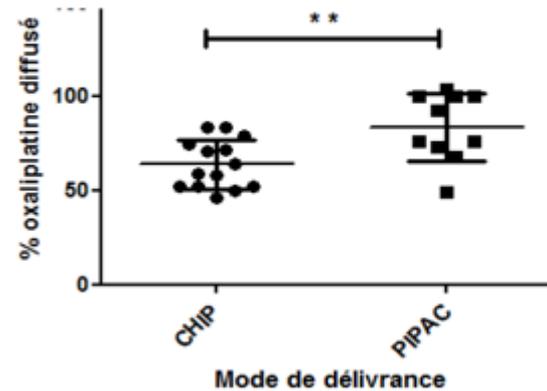
# TECHNIQUE : PENETRATION

Intraperitoneal pressure =  
intratumoral platin concentration



Esquis et al Ann  
Surg 2006

Degree of oxaliplatin penetration into tumor nodes



# Cancer de l'OVAIRE chimio résistant

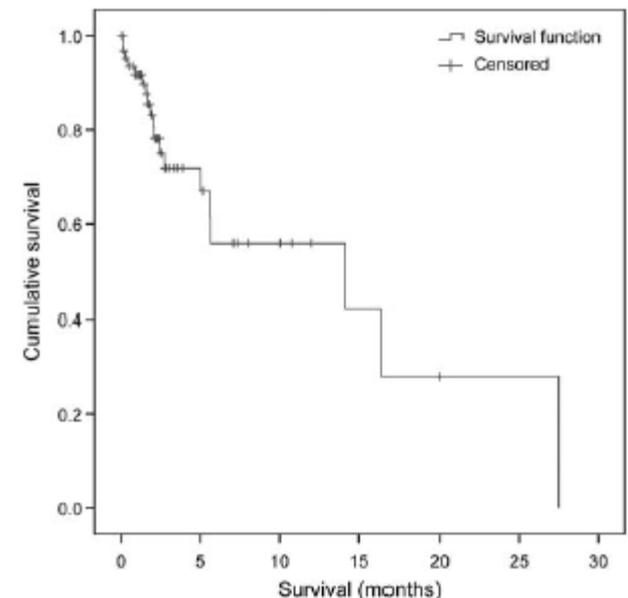
ANTICANCER RESEARCH 35: 6723-6730 (2015)

## Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy with Cisplatin and Doxorubicin in Women with Peritoneal Carcinomatosis: A Cohort Study

CLEMENS B. TEMPFER<sup>1</sup>, GÜNTHER A. REZNICZEK<sup>1</sup>, PAULA ENDE<sup>1</sup>,  
WIEBKE SOLASS<sup>2</sup> and MARC-ANDRÉ REYMOND<sup>3</sup>

99 Malade  
S  
252 PIPAC

Survie cumulée après  
12 et 24 mois  
de 56% et 28%



# Cancer de l'OVAIRE chimio résistant

Gynecologic Oncology xxx (2013) xxx-xxx



Fig. 1. Computed tomography (CT) scans before the first PIPAC (left), after the first PIPAC (middle), and after the second PIPAC (right) demonstrating regression of ascites and peritoneal carcinomatosis.

amélioration de la qualité de vie

facteur indépendant pronostique

# Carcinose irreséquable: Estomac ++, pancréas, CR, vessie.

J Gastro  
DOI 10.

ORIG

Pres  
with  
Met

Giorgi  
Wiebke

Patient	Operation	Response	CTCAE grading	Adverse event
1	2×PIPAC, small bowel resection	CR	1	Abdominal pain
2	1×PIPAC	N/A	1	CRP
3	4×PIPAC	CR	1	CRP
4	1×PIPAC, ileostomy	N/A	3	CRP, Cholangitis
5	4×PIPAC	PR	3	Hepatotoxicity, abdominal pain
6	2× PIPAC	SD	1	CRP
7	4× PIPAC	PD	1	CRP
8	1× PIPAC	N/A	1	Abdominal pain
9	5× PIPAC	CR	1	Abdominal pain, CRP
10	5×PIPAC, adhesiolysis, incisional hernia repair	CR	1	Hepa
11	4× PIPAC	PR	4	Aller
12	3× PIPAC, small bowel resection	PR	3	Hepa
13	3× PIPAC	CR	1	Abd
14	1× PIPAC	N/A	1	CRP
15	2× PIPAC	PR	1	CRP
16	2× PIPAC	PR	1	N/V, CRP
17	3× PIPAC	SD	1	Renal toxicity, CRP
18	2× PIPAC, gastrectomy	CR	1	CRP
19	2× PIPAC	PR	5	CRP, Hepatotoxicity, progressive SBO, death
20	1× PIPAC	N/A	3	CRP, Hepatotoxicity
21	2× PIPAC	PD	3	Hepatotoxicity
22	1× PIPAC	N/A	5	Ascites decompensation, death
23	5× PIPAC	SD	3	Hepatotoxicity, CRP, 2× Access lesion
24	1× PIPAC	N/A	1	Access site extravasation

17 Malades + 2 PIPAC:

88 % REPONSE (CR-PR-SD)

PIPAC pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy, CRS cytoreductive surgery, CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0, CR complete remission, PR partial remission, SD stable disease, PD progressive disease, CRP C-reactive protein, RT renal toxicity, NV nausea-vomiting, SBO small bowel obstruction

# Carcinose irreséquable: Estomac ++, pancréas, CR, vessie.



Clin Exp Metastasis  
DOI 10.1007/s10585-017-9849-7



RESEARCH PAPER

## Peritoneal metastasis from pancreatic cancer treated with pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC)

Martin Graversen<sup>1</sup> · Sönke Detlefsen<sup>2</sup> · Jon F Michael Bau Mortensen<sup>1</sup>

5 malades 16 PIPAC

4 malades → regression histologique

Survie de 14 mois

Table 1 Characteristic of patients

	Gemcitabine + S-1 (2)	No	No	No	No
Age (years)					
Sex (M/F)					
ECOG performance status					
Survival since pancreatic resection (months)					
Survival since diagnosis of PC (months)					
Survival since PIPAC (months)					
Palliative chemotherapy prior to PIPAC (series)					
Combination of systemic chemotherapy and PIPAC (series)					
First PIPAC procedure date	January 25, 2016	April 14, 2016	September 12, 2016	December 19, 2016	January 18, 2017
Number of PIPAC procedures	3	5	4	2	2
Still in therapy	No	No	No	No	Yes
Date of death	November 24, 2016	Alive	Alive	March 3, 2017	Alive

# Carcinose irreséquable: Estomac ++, pancréas, CR, vessie.



## Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy with oxaliplatin in colorectal peritoneal metastasis

**C. Demtröder\***, **W. Solass†**, **J. Zieren\***, **D. Strumberg‡**, **U. Giger-Pabst\*** and **M.-A. Reymond\*§**

\*Department of Surgery, Marien Hospital, Ruhr University Bochum, Heme, Germany, †Institute of Pathology, Medical School Hanover, Hannover, Germany, ‡Department of Internal Medicine, Oncology and Haematology, Marien Hospital, Ruhr University Bochum, Herne, Germany and §Department of Surgery, University of Magdeburg, Heme, Germany

Received 4 March 2015; accepted 15 July 2015; Accepted Article online 24 September 2015

**Table 3** Adverse events observed in 17 patients after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy 92 mg/m<sup>2</sup> body surface for colorectal peritoneal metastasis.

Patient	PIPAC (n)	Response	CTCAE
1	4	Complete	1
2	4	Complete	3
3	2	Major	3
4	3	Complete	1
5	1	N/A	1
6	1	N/A	1
7	4	Major	1
8	6	Complete	1
9	1	N/A	3
10	3	Major	1
11	4	Major	1
12	2	No response	1
13	3	No response	3
14	2	Complete	1
15	4	Complete	1
16	2	Complete	0
17	2	Partial	1

CTCAE, common terminology criteria for adverse events, version 4.0; AP, abdominal pain; RT, renal toxicity; LT, liver toxicity; N/V, nausea/vomiting; CRP, C-reactive protein; CK, creatine kinase.

17 malades 48 PIPAC

77 % reponse (CR-PR-SD)

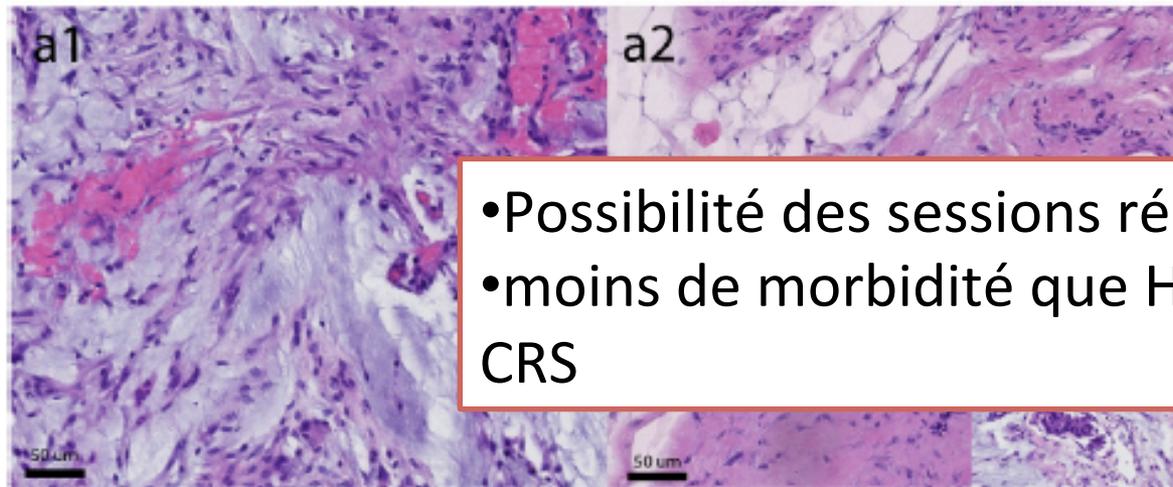
Survie 15 mois

# Pseudomyxome volumineux

## Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) with cisplatin and doxorubicin in a woman with pseudomyxoma peritonei: A case report



Clemens B. Tempfer<sup>a\*</sup>, Wiebke Solass<sup>b</sup>, Bernd Buerkle<sup>a</sup>, Marc-André Reymond<sup>c</sup>



- Possibilité des sessions répétées
- moins de morbidité que HIPEC-CRS

Fig. 2. Intraoperative findings (microscopy) before PIPAC #1 (panel a1) and 6 weeks after PIPAC #2 (panel a2) confirming pseudomyxoma peritonei (PMP). Before PIPAC, histology showed peritoneal infiltration by a poorly differentiated adenocarcinoma with extracellular mucus deposits with isolated tumor cells in 4/5 biopsies. After therapy, 2/3 biopsies were tumor free, showing fibrosis with acute and chronic inflammation. The third biopsy revealed localized peritoneal infiltration by a highly regressive mucinous adenocarcinoma (panel a2, inset \*).

# Carcinose primitive étendue



Systematic review

## Systematic review of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy for the treatment of advanced peritoneal carcinomatosis

F. Grass<sup>1</sup>, A. Vuagniaux<sup>1</sup>, H. Teixeira-Farinha<sup>1</sup>, K. Lehmann<sup>2</sup>, N. Demartines<sup>1</sup> and M. Hübner<sup>1</sup>

Departments of Visceral Surgery, <sup>1</sup>University Hospital of Lausanne (CHUV), Lausanne, and <sup>2</sup>University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland  
Correspondence to: Pr. N. Demartines, Department of Visceral Surgery, CHUV, 46 Rue du Bugnon, CH-1011 Lausanne, Switzerland  
(e-mail: demartines@chuv.ch)

29 références ( 16 études précliniques et 13 cliniques)

Taux de carcinose de reponse histologique à la thérapie d'origine ovarienne, colorectale et gastrique :  
de 62-88, 71-86 et 70-100 pour cent respectivement.

# INDICATIONS



**Traitement séquentiel**

# INDICATIONS: Traitement séquentiel

Girshally et al. *World Journal of Surgical Oncology* (2016) 14:253  
DOI 10.1186/s12957-016-1008-0

World Journal of  
Surgical Oncology

RESEARCH

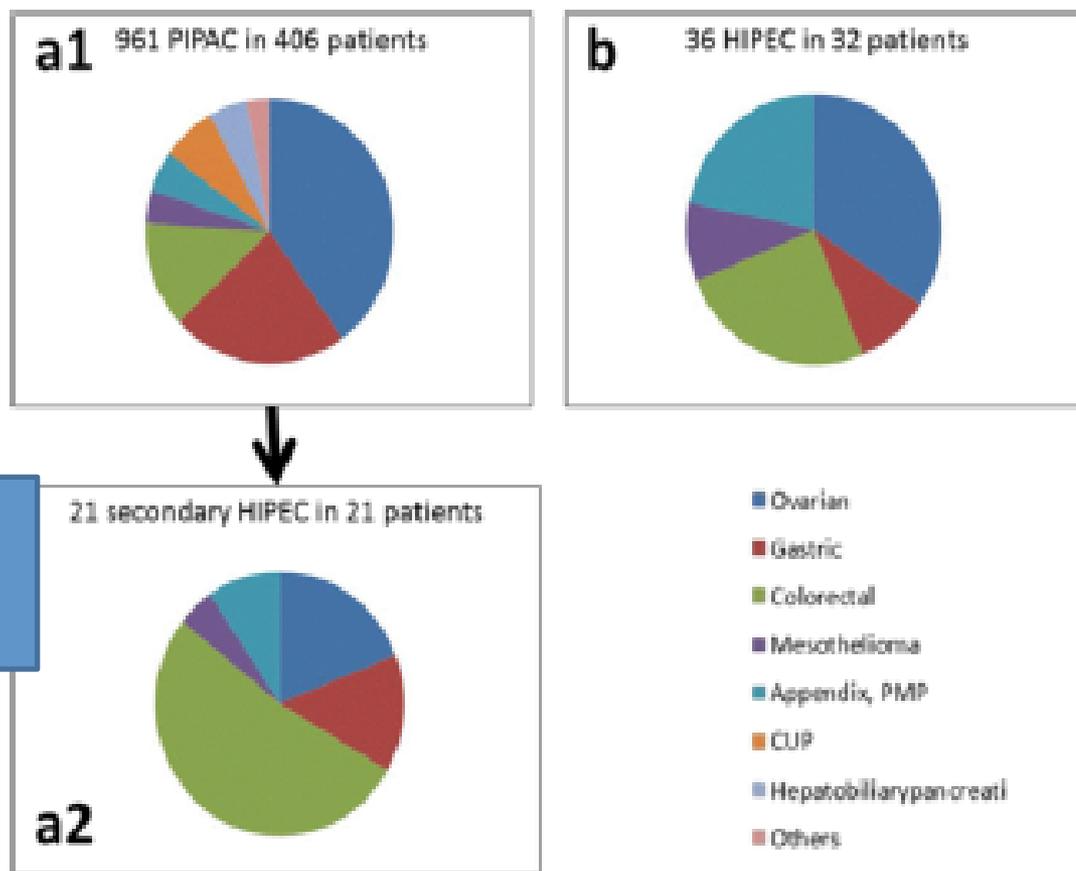
Open Access



Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) as a neoadjuvant therapy before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

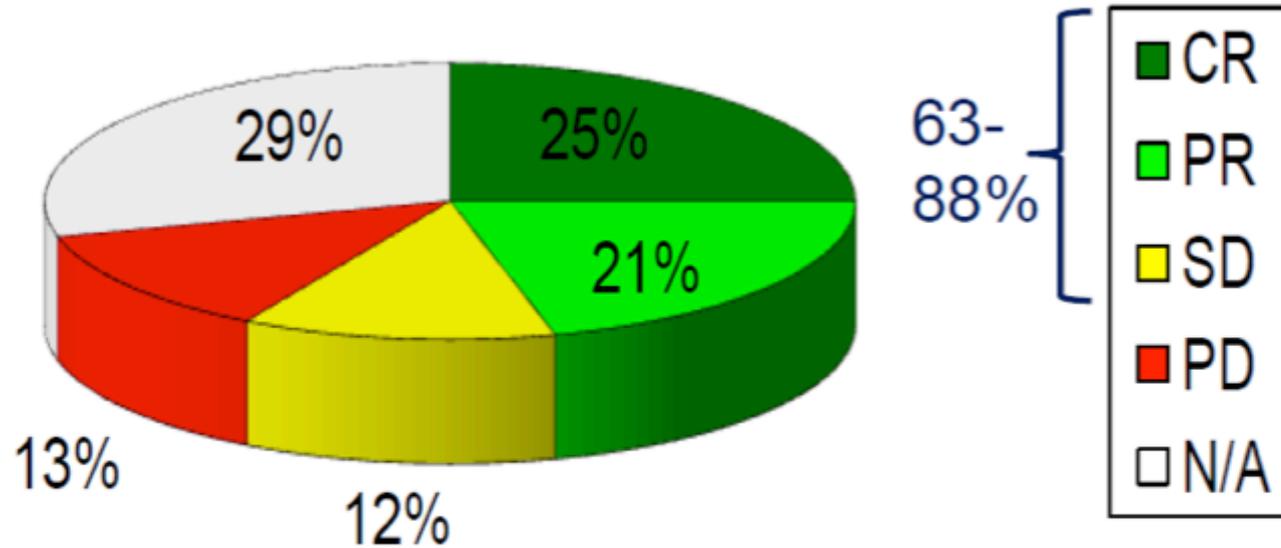
Ramy Girshally<sup>1,2</sup>, Cedric Demtöder<sup>1,2</sup>, Nurettin Albayrak<sup>1</sup>, Jürgen Zieren<sup>1,2</sup>, Clemens Tempfer<sup>1,2</sup>  
and Marc A. Raymond<sup>2\*</sup>

# INDICATIONS: Traitement séquentiel



**Fig. 1** Indications for PIPAC (**a1**), for CRS and HIPEC (**b**) for CRS and HIPEC after "neoadjuvant" PIPAC (**a2**). In our institution, primary indications for PIPAC and HIPEC are relatively similar with a majority of ovarian cancers. However, indication for PIPAC was 12x more frequent than indication for CRS and HIPEC. Secondary CRS and HIPEC were performed in 5.1 % of PIPAC patients with a majority of colorectal cancer patients. PIPAC might allow secondary CRS and HIPEC in selected patients with colorectal cancer who were not eligible primarily for such procedure

# EFFICACITÉ



*Reymond et al PIPAC 2014*

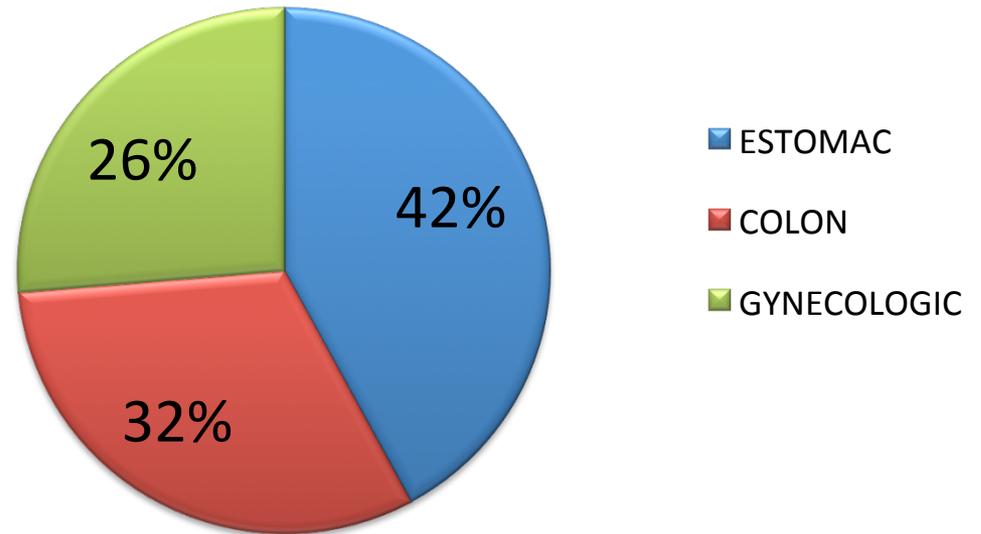
gastric

# NOTRE EXPERIENCE



42 PIPAC

TYPE DE CANCER

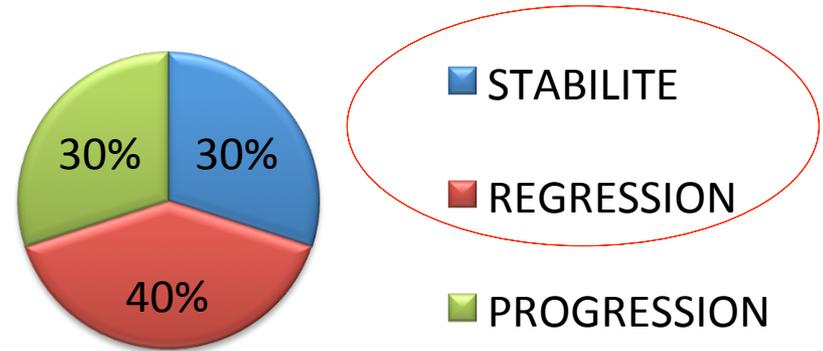




# NOTRE EXPERIENCE

PCI moyen:17

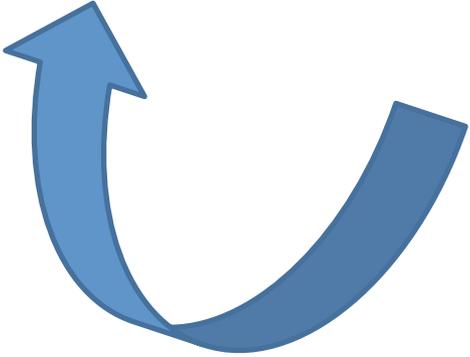
## + 2 PIPAC: RESULTATS ABDOMINAL





# NOTRE EXPERIENCE

1 CCR CHIP



20  
MALADES

# FEMME, 56 ans

**ATCD** hystérectomie pour fibrome, thrombose sur PAC sous-clavier droit

## HDM

**Novembre 2017** → ulcère du fundus.

Anatomopathologie: cellules en bague à châton. HER2 (-)

Echoendoscopie: stade UT3N+

PET scan: hyper métabolisme intense de la lésion

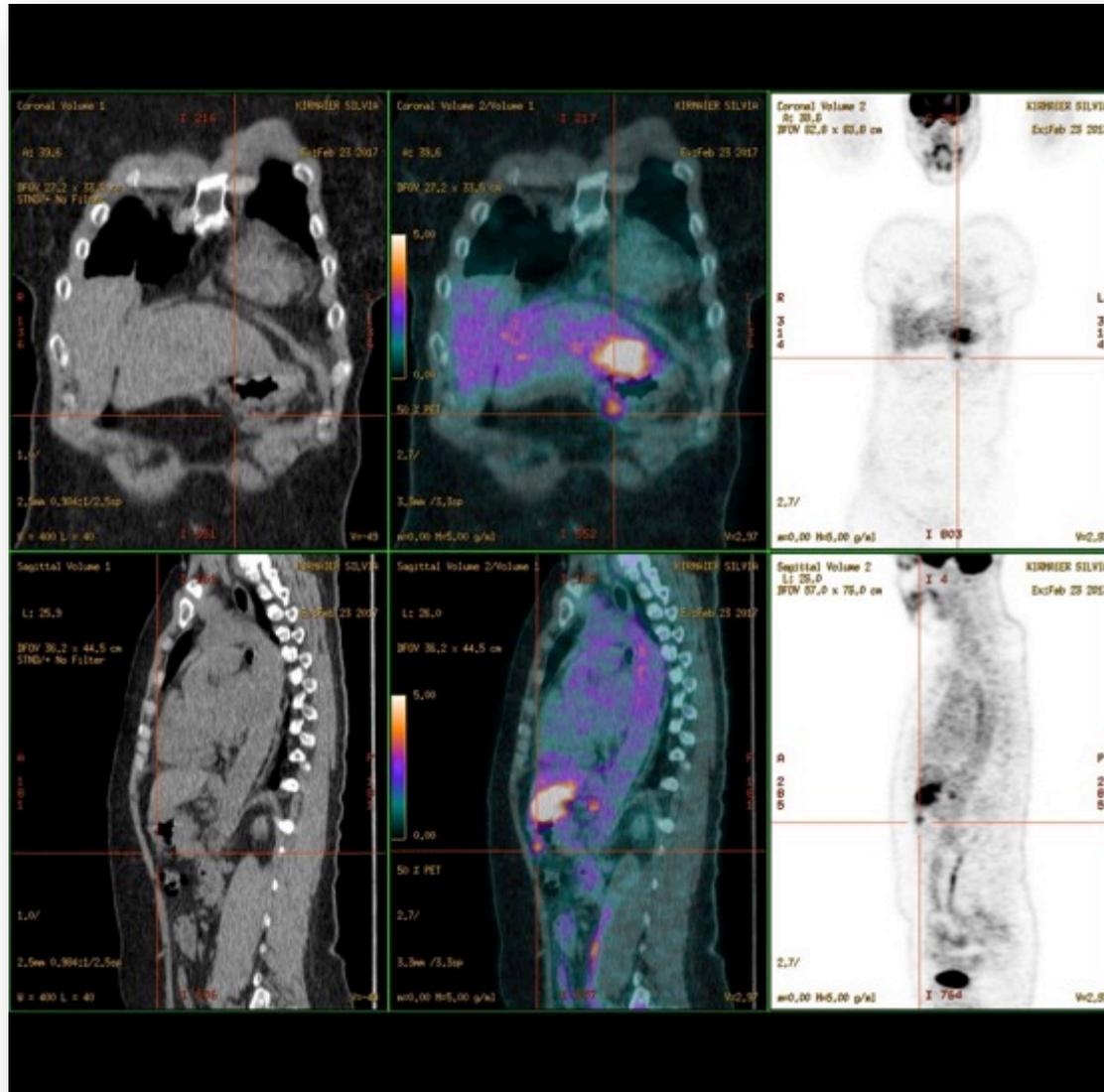
proliferative de la petite courbure gastrique avec des adénopathies localisées au niveau du tronc coélique et sous l'estomac

**RCP** Coelio explo + chimio

**Mars 2017** → Coelio PCI 20

**Chimiothérapie** par Folfox (4 cures)

# FEMME, 56 ans



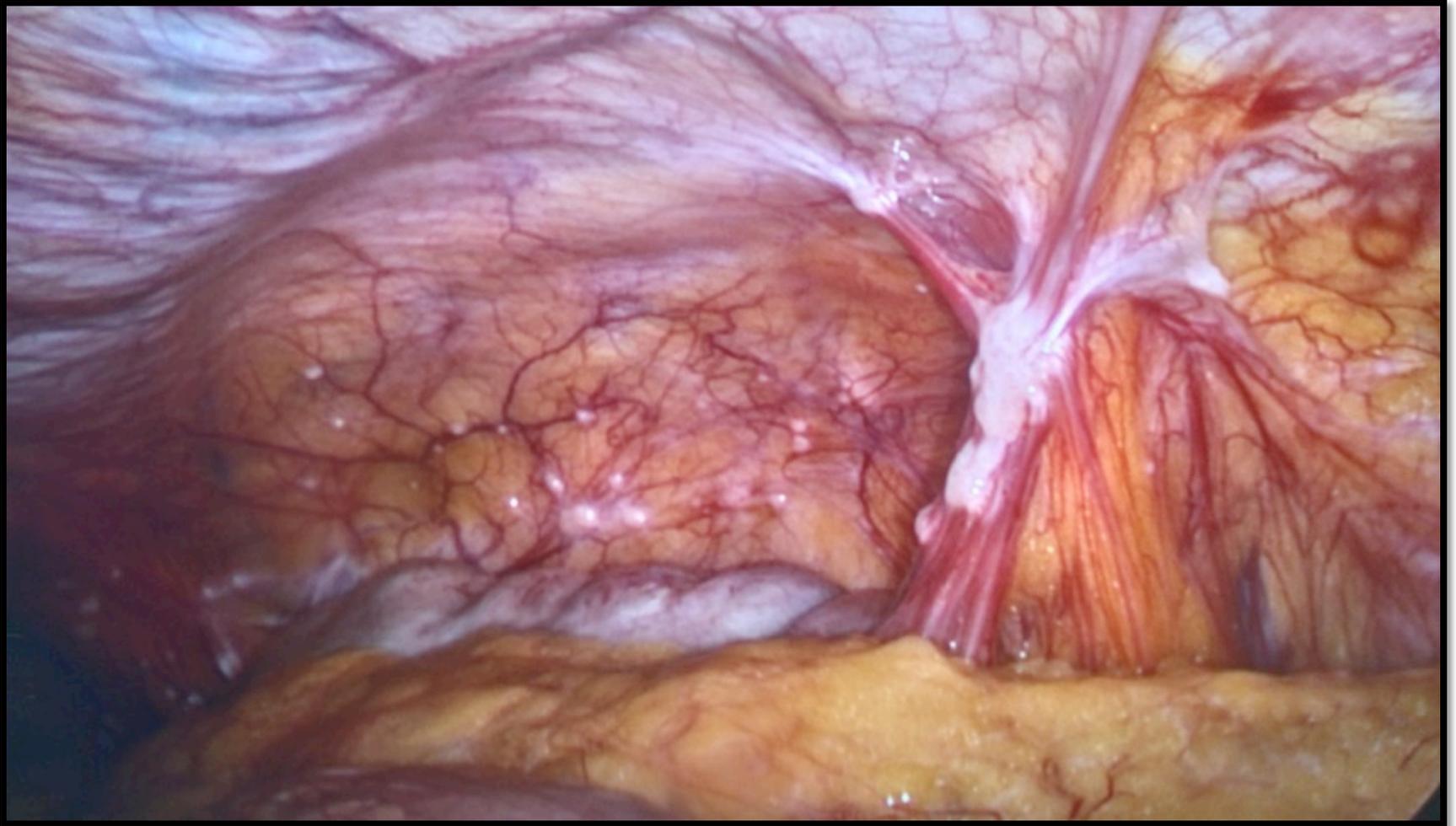
# FEMME 56 ans

## RCP re-discussion PIPAC

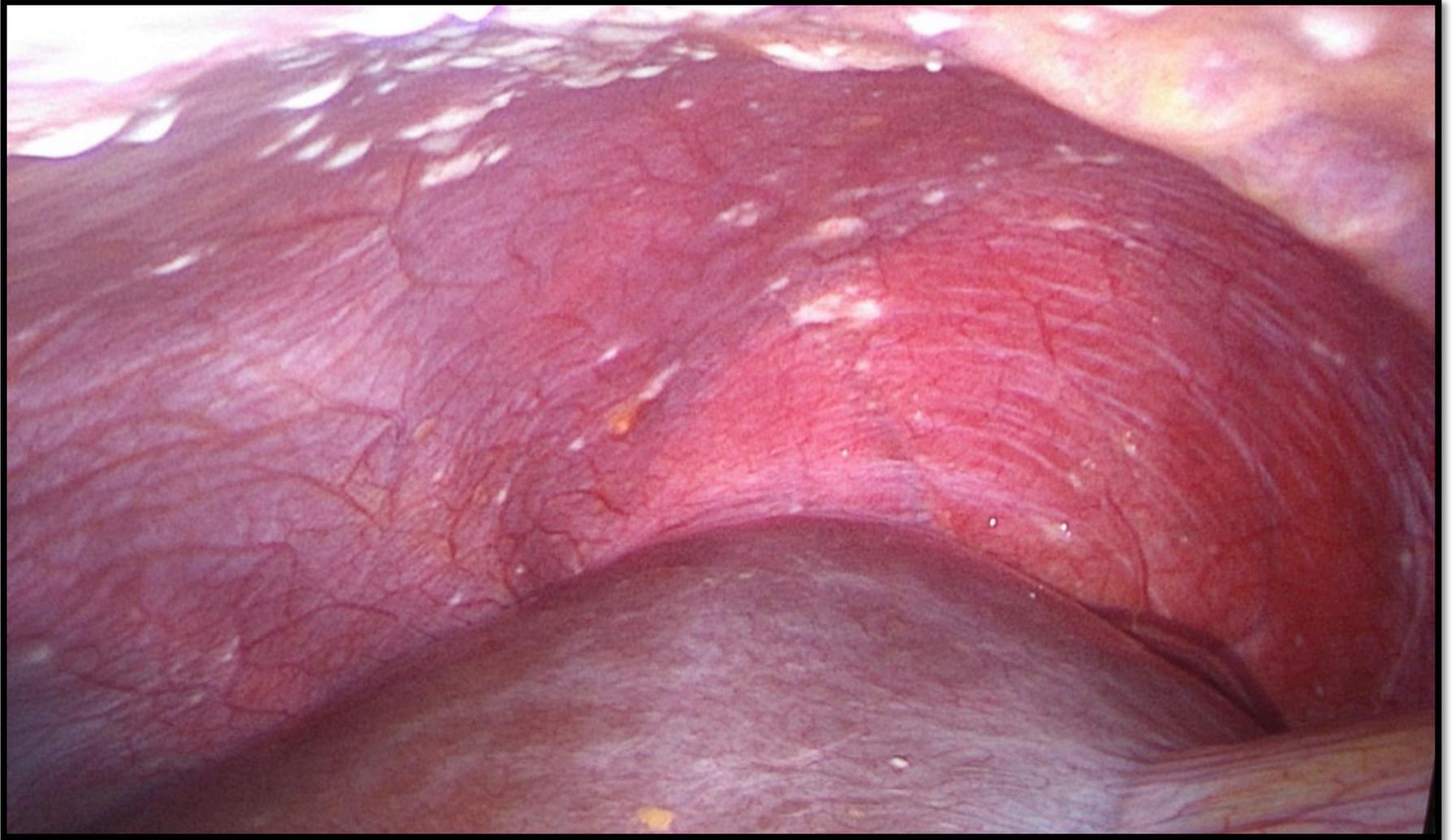
- 
- PIPAC 1 (05-2017) à l'oxaliplatine PCI 12  
2 cures dose adaptée
  - PIPAC 2 (07/2017) à l'oxaliplatine PCI 6  
2 cures LV5 FU2 par neuropathie
  - PIPAC 3 (09/2017) à l'oxaliplatine PCI 6

Re-evaluation

# PIPAC 1



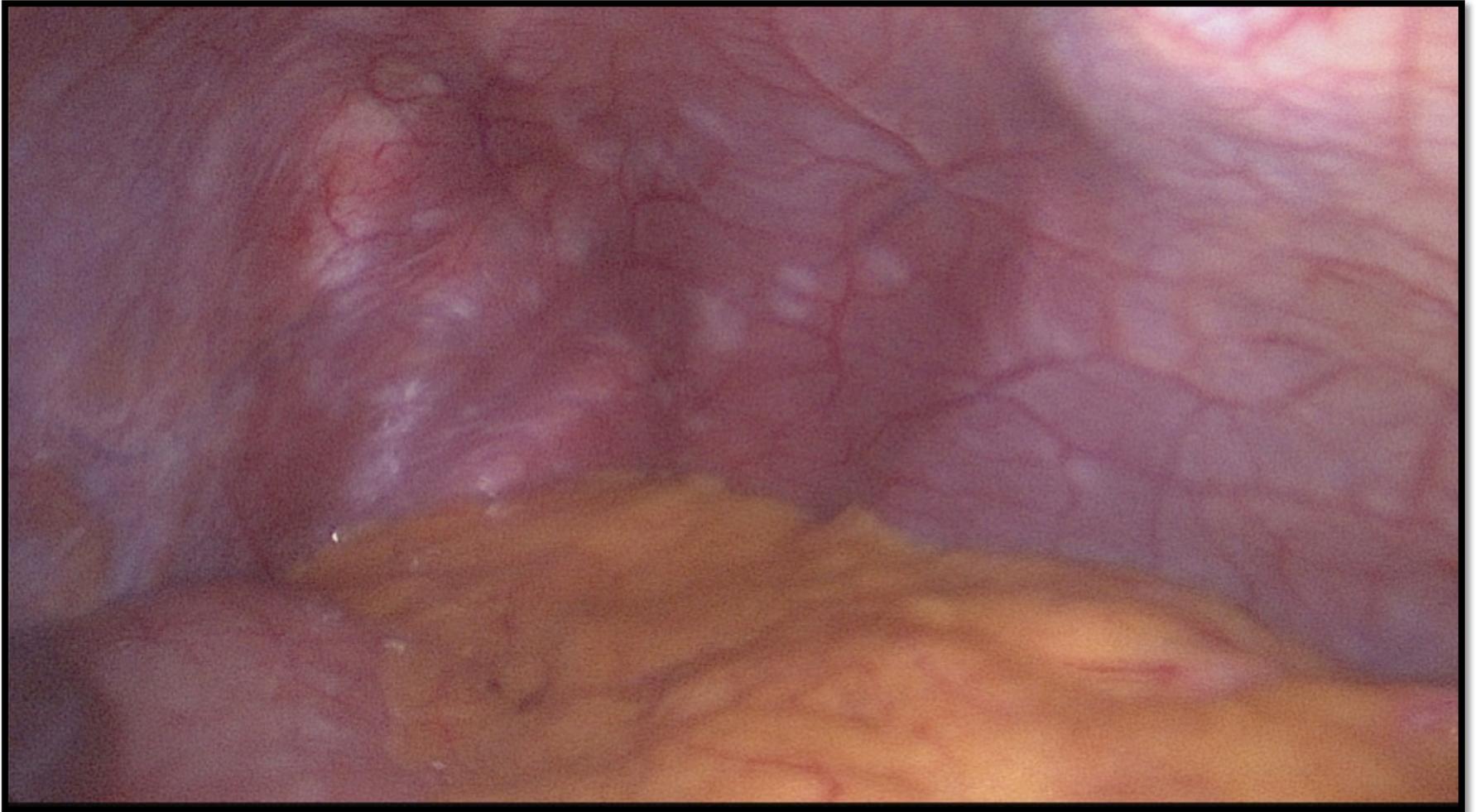
# PIPAC 1



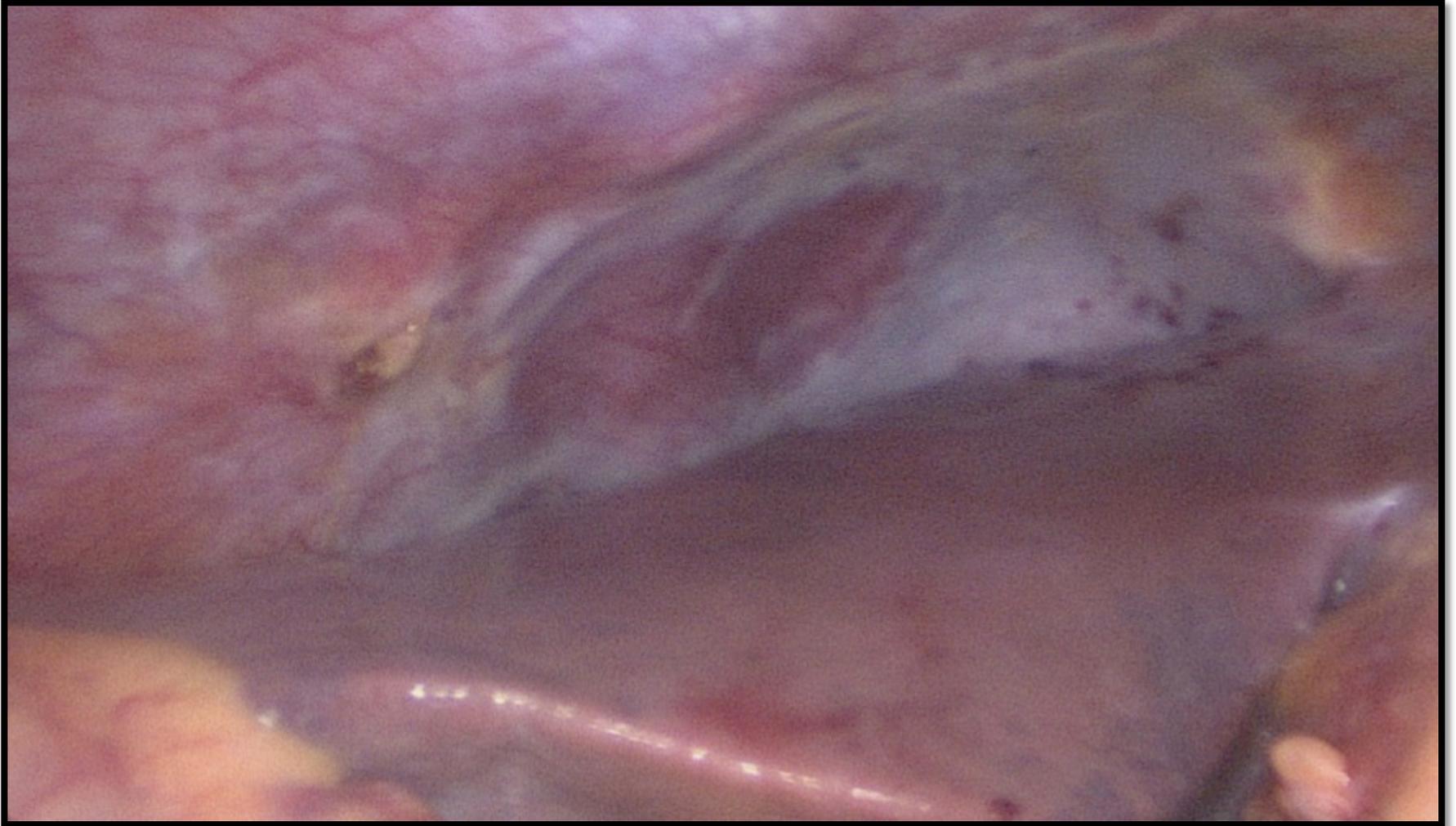
# PIPAC 1



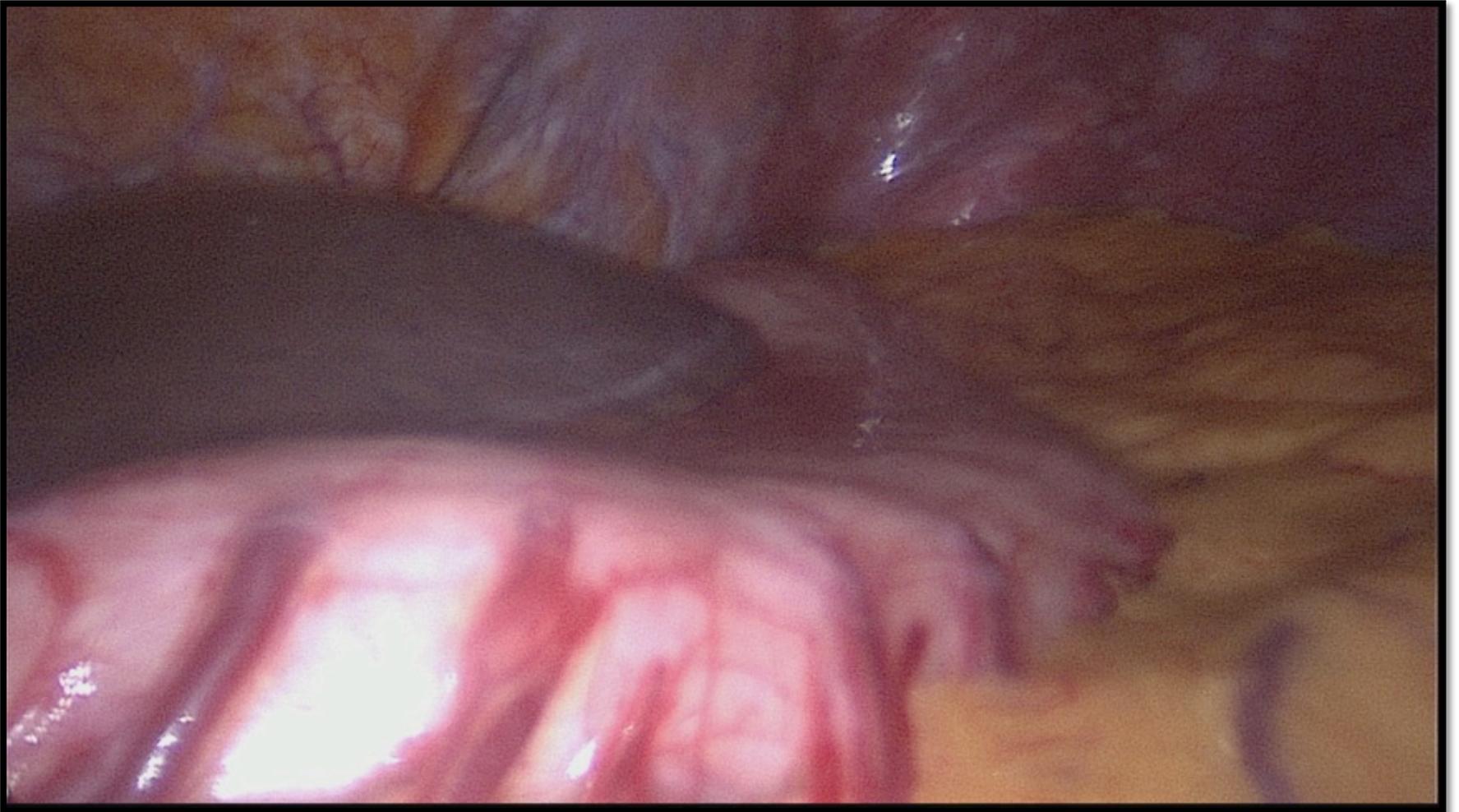
# PIPAC 2



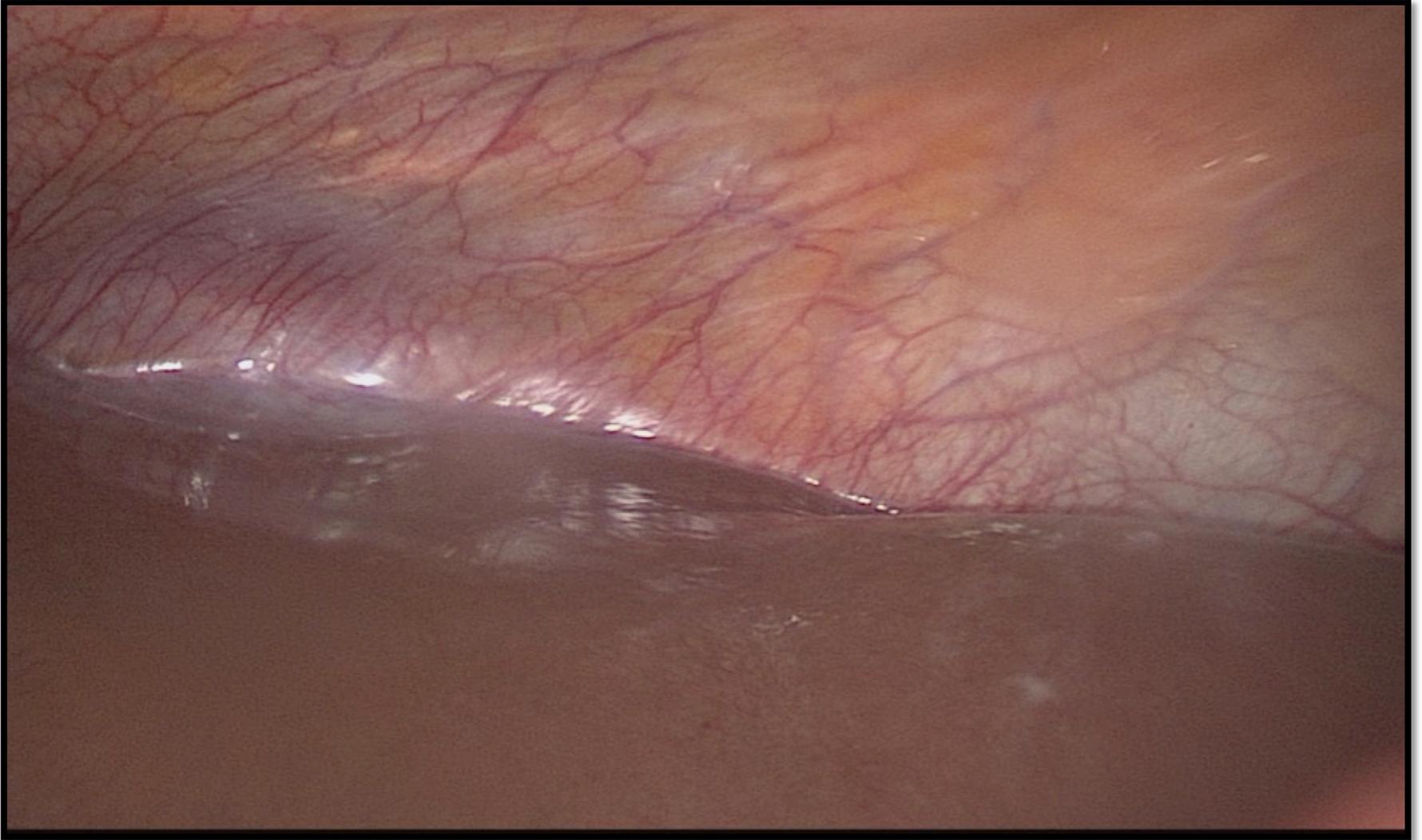
# PIPAC 2



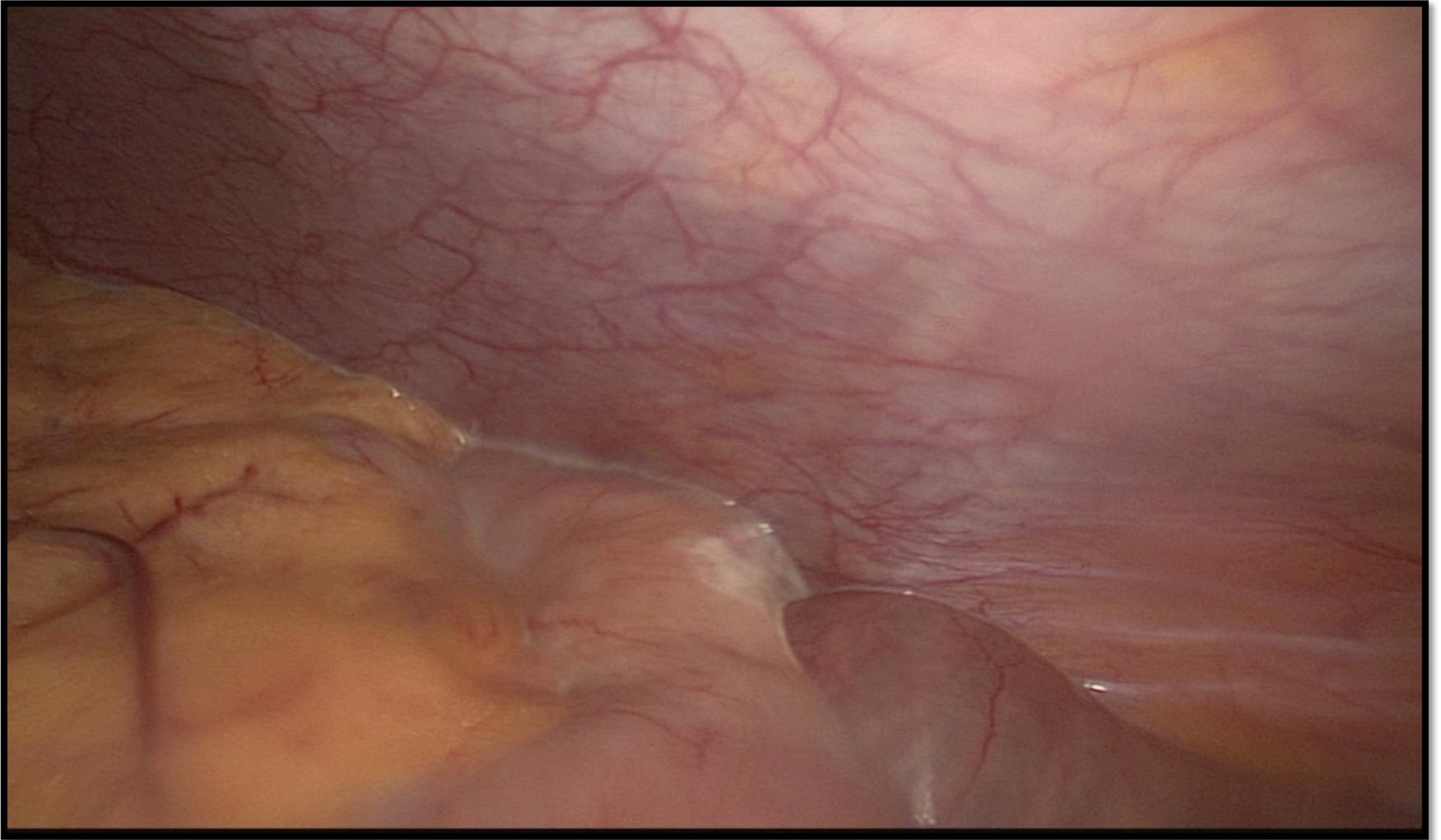
# PIPAC 2



# PIPAC 3



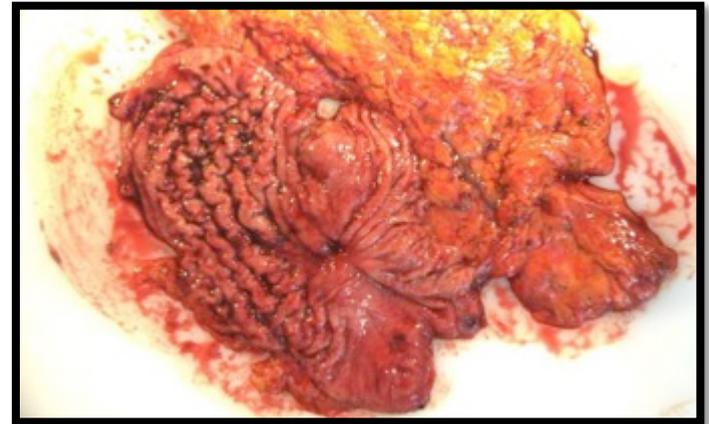
# PIPAC 3



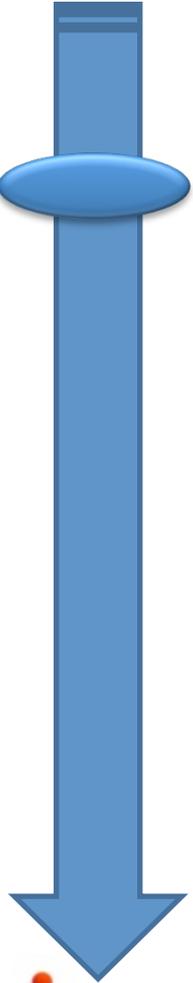
# FEMME 56 ans

Re- evaluation: CCR-CHIP

**Novembre:** Chirurgie



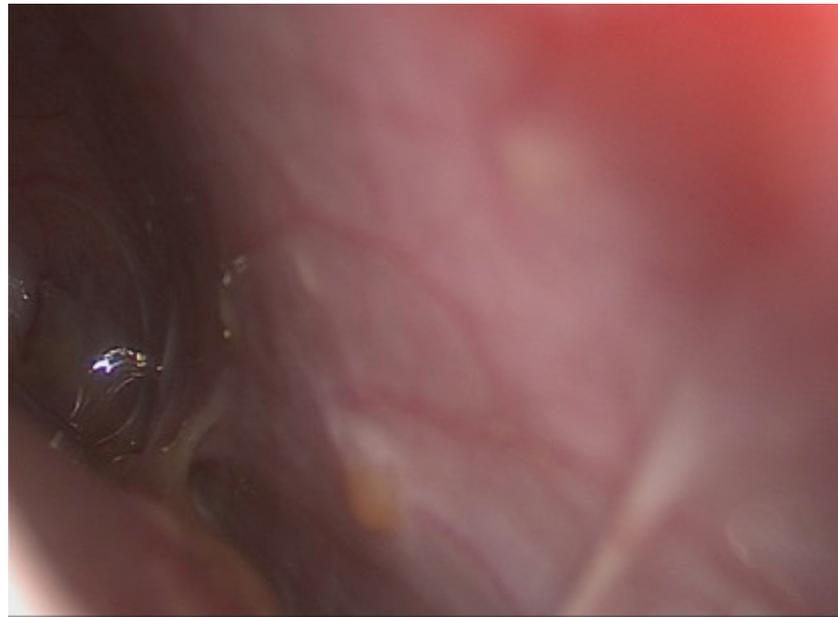
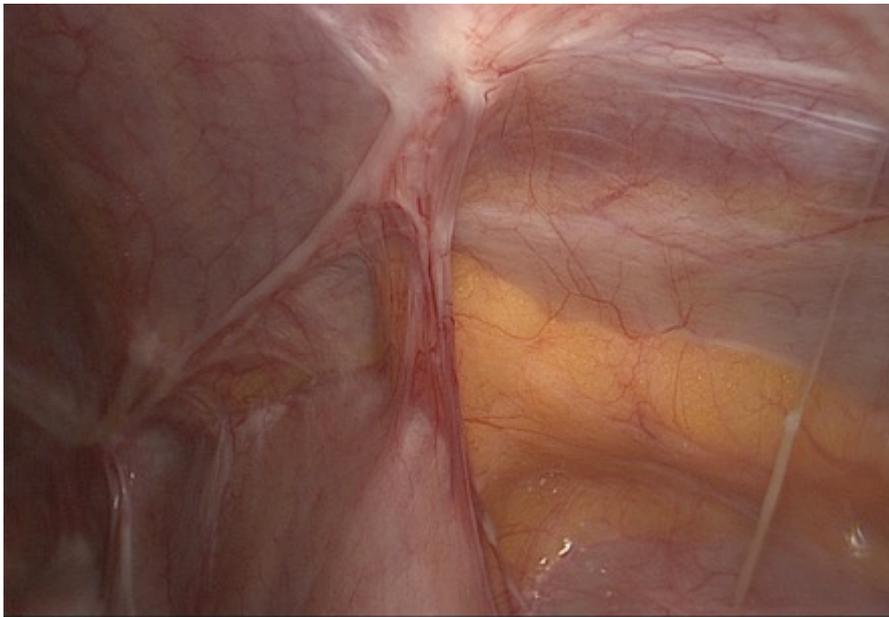
**ypT3 N0 R0 M0 Pn1 V1**



# Cas Clinique 2

- Femme 60 ans
- Récidive cancer ovaire

# MME B PIPAC N°1



**Fiche patient – PIPAC**

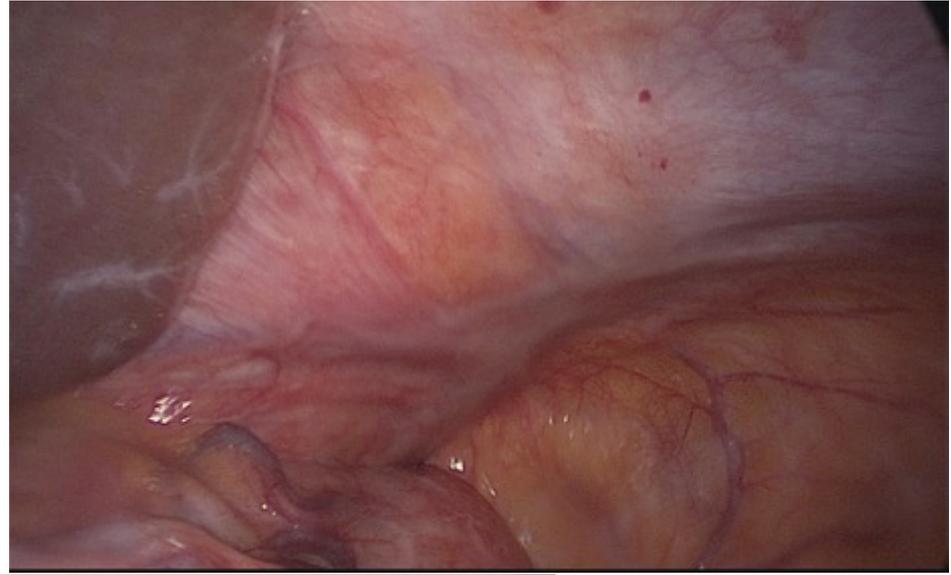
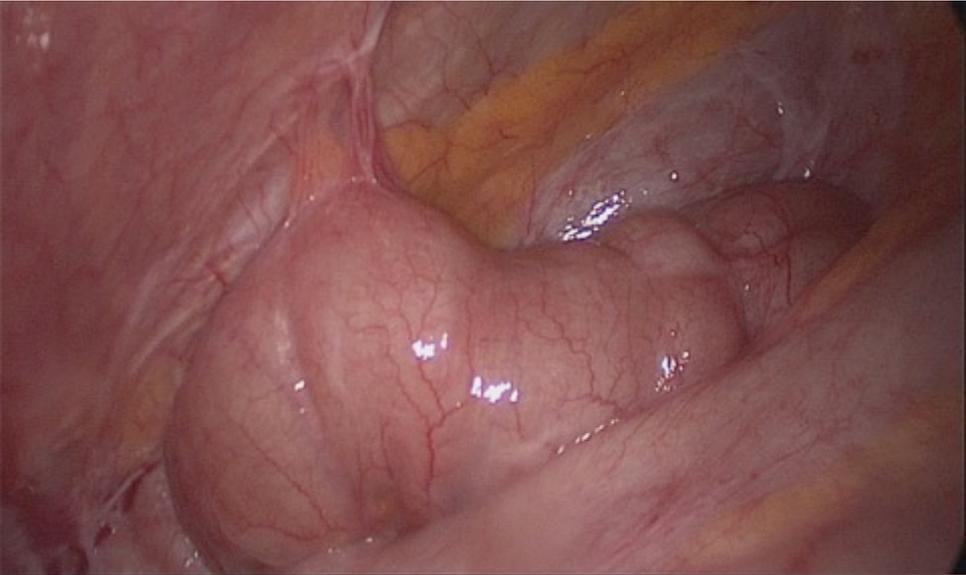
N° 20000-1-1200-2 30 N°000  
 DE 9 120-00000  
 M-01-0000 1 0000-0001

Date : \_\_\_\_\_  
 Cure Pipac N° : \_\_\_\_\_  
 Produit/dose kg/ dose totale : \_\_\_\_\_

REGION	Pax de lésion	Nodule de 1 à 5 mm 1 point	Nodule de 6mm à 5 cm 2 points	Nodule >5cm 3 points	A : moins de 5 nodules B : 5-10 nodules C : > 10 nodules
0			2		^
1		^			^
2		^			^
3		^			^
4		^			^
5		^			^
6			2		^
7			2		^
8	✓	4			^
9		^			^
10		^			^
11		^			^
12		^			^
<b>TOTAL</b>					<b>SUG</b> 16

Remarques : \_\_\_\_\_

PIPAC N°3



# Cas Clinique 3

- Homme 64 ans
- Carcinose Péritonéale de cancer colique
- Tentative de Chirurgie de Cyto-reduction/CHIP
- Nécessité *d'ostomie* définitive (refusé en préopératoire)
- Stratégie de Chimiothérapie systémique et séances de PIPAC intervallaires à visée palliative

# PIPAC N°1



Fiche patient - PIPAC

Date: 12/01/17  
 Cure Pipac N° 1  
 Productrice kg/Ance totale: oxalipatine 167,71 mg

Site	Par de dose	Mutule de 1 à 3 cm 1 point	Mutule de base à 5 cm 2 points	Mutule >5cm 3 points	A : absence de 3 mutules B : 3-10 mutules C : > 10 mutules
1	0	1			A B
2	0	1			B
3	0	1			B
4	0	1			B
5	0	1			B
6	0	1			B
7	0	1			B
8	0	1			B
9	0	1			B
10	0	1			B
11	0	1			B
12	0	1			B
TOTAL		6			

Remarque:  BIPAC

# PIPAC N°2



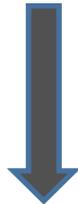
# PIPAC N°4



# ANCIEN ALGORITHMME



Stagging Coelio  
ou laparo

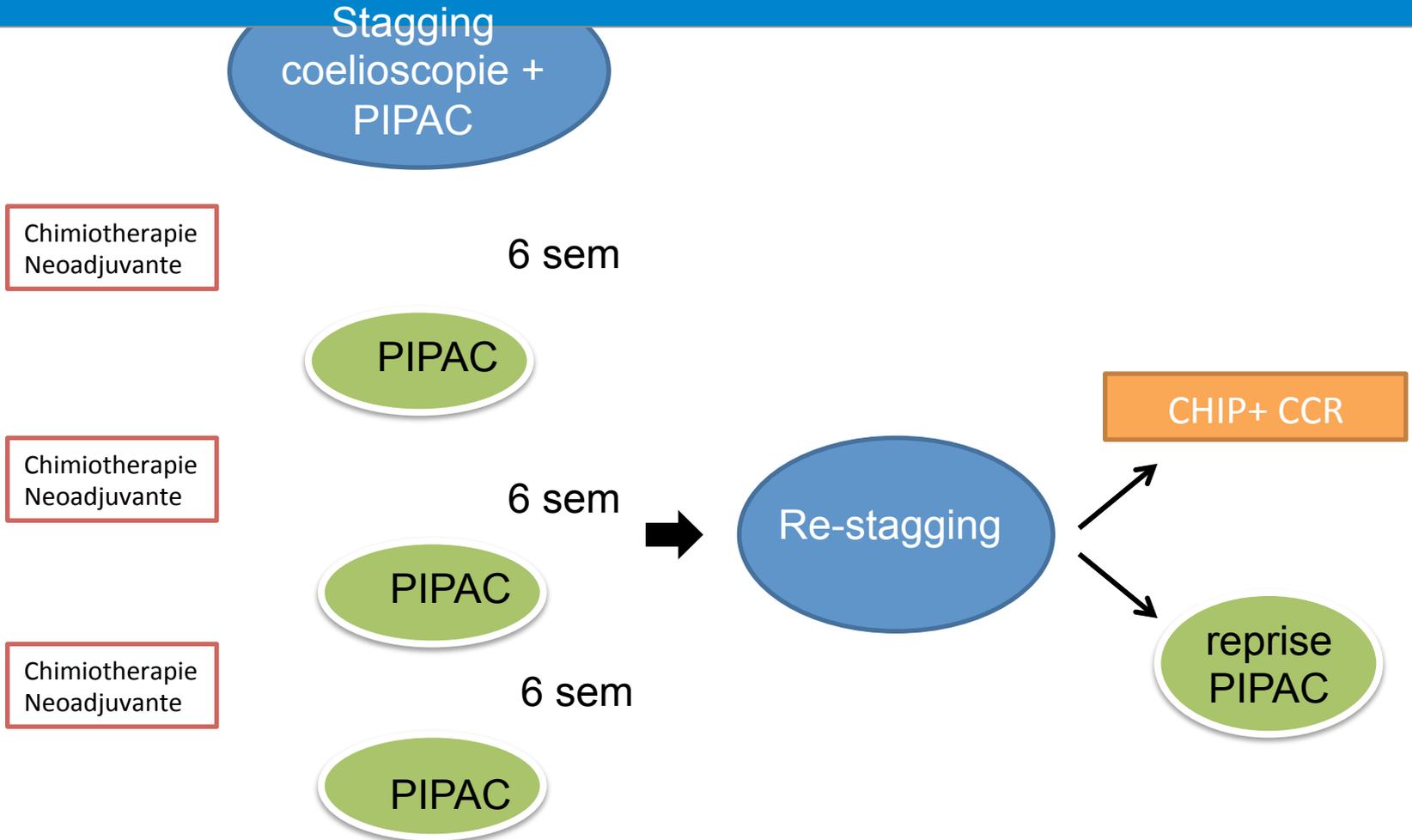


CCR +  
CHIP



Chimiotherapie  
Palliative

# NOUVEL ALGORITHME



# CONCLUSION

## PIPAC= option thérapeutique

- chez les patients où la chirurgie de cytoréduction et CHIP est impossible
- Traitement palliatif quand la maladie reste péritonéale
- Nécessité d'études prospectives+++



MERCI



# Le traitement des carcinomes péritonéales en 2012

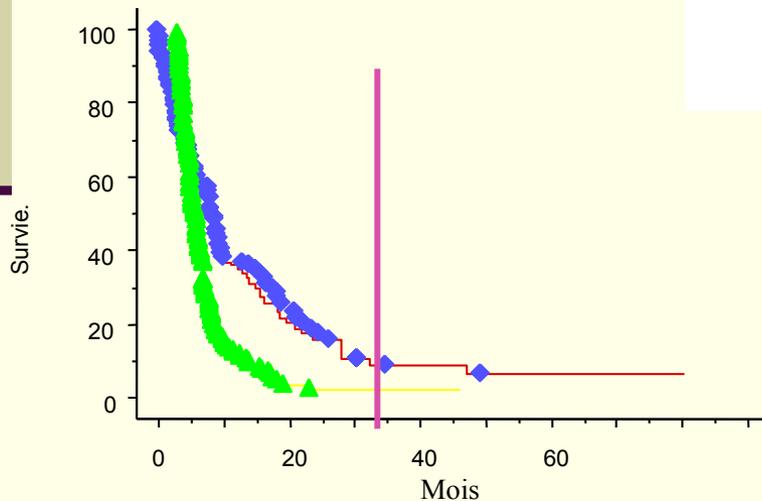
**Catherine ARVIEUX, Clinique de Chirurgie Digestive et de l'Urgence, CHU de Grenoble**



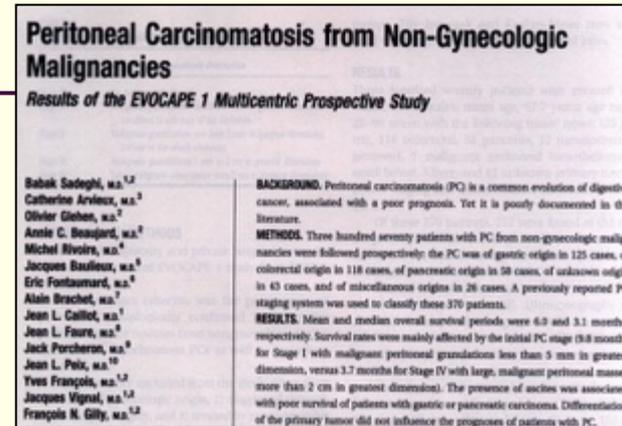
**6th IWPSM  
Lyon  
17<sup>th</sup>-19<sup>th</sup>  
2008**

# Histoire naturelle carcinose

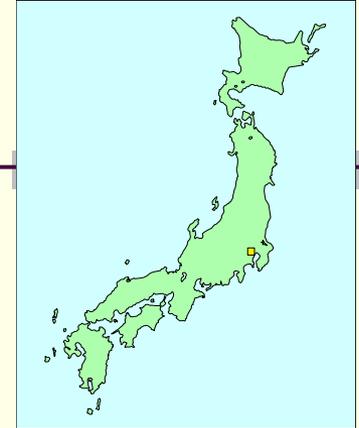
- Jusqu'en 1990 : carcinose péritonéale = stade métastatique terminal des cancers digestifs
- Pronostic spontané :



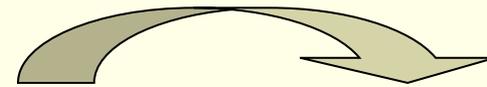
- Médiane globale de survie de 3,1 mois
- 10% survie 2 ans 0% survie à 5 ans



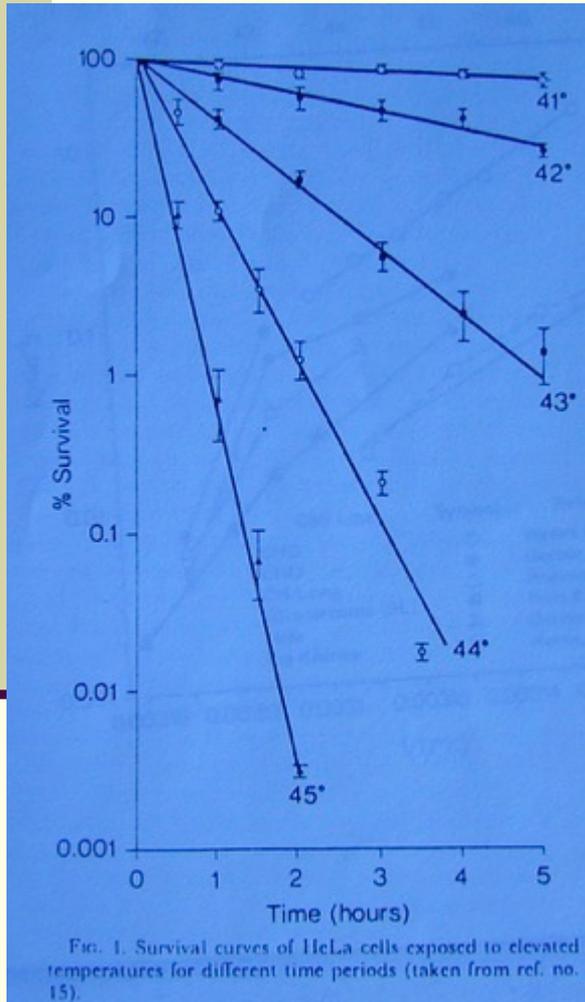
# Travaux expérimentaux



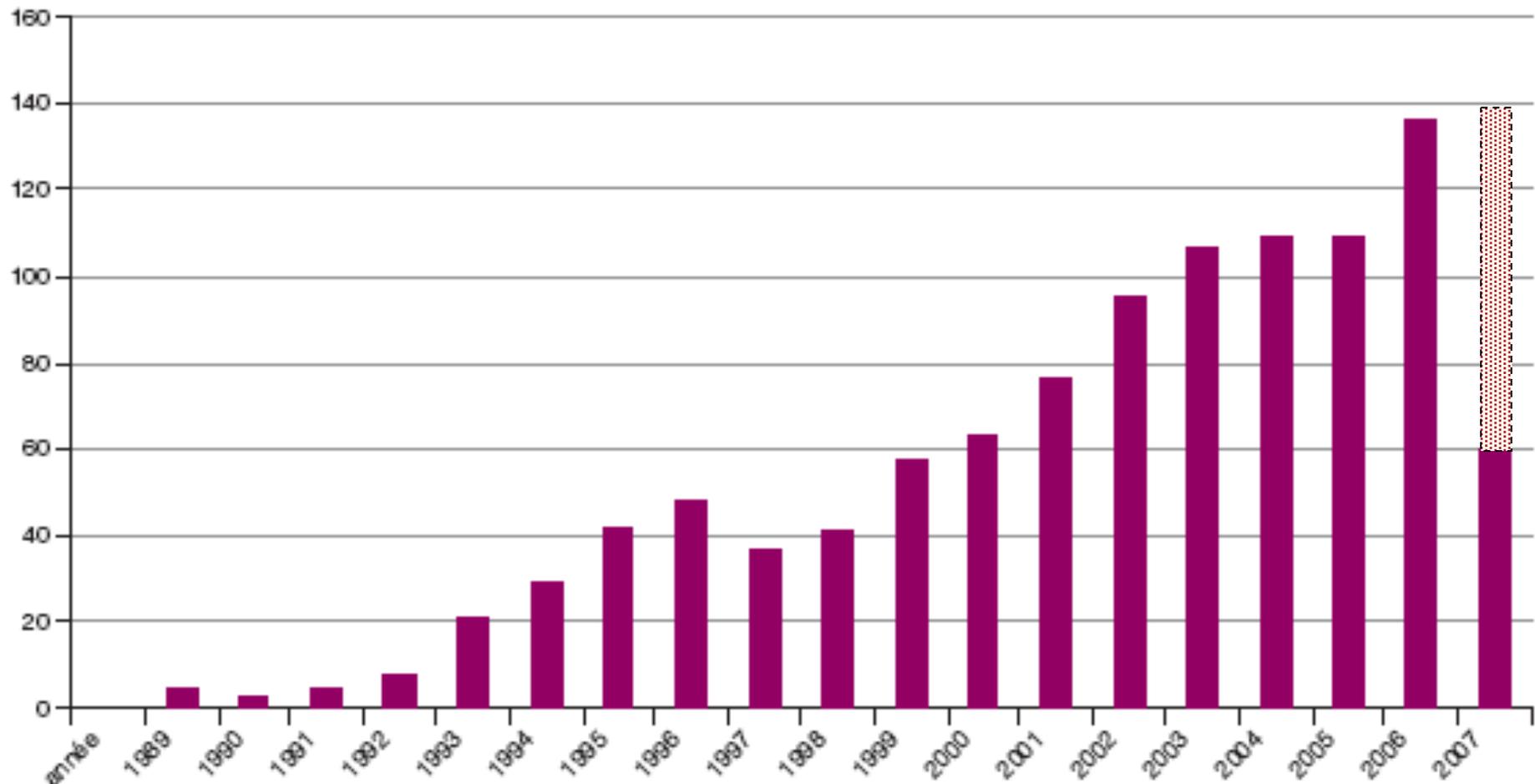
- 1980: J.Spratt
- 1984: S.Koga (Yonago)
- 1986: S.Fujimoto (Chiba)
- 1989: F.Gilly (Lyon)
- 1990: Y.Yonemura (Kanazawa)
- 1991: P.Sugarbaker (Washington)



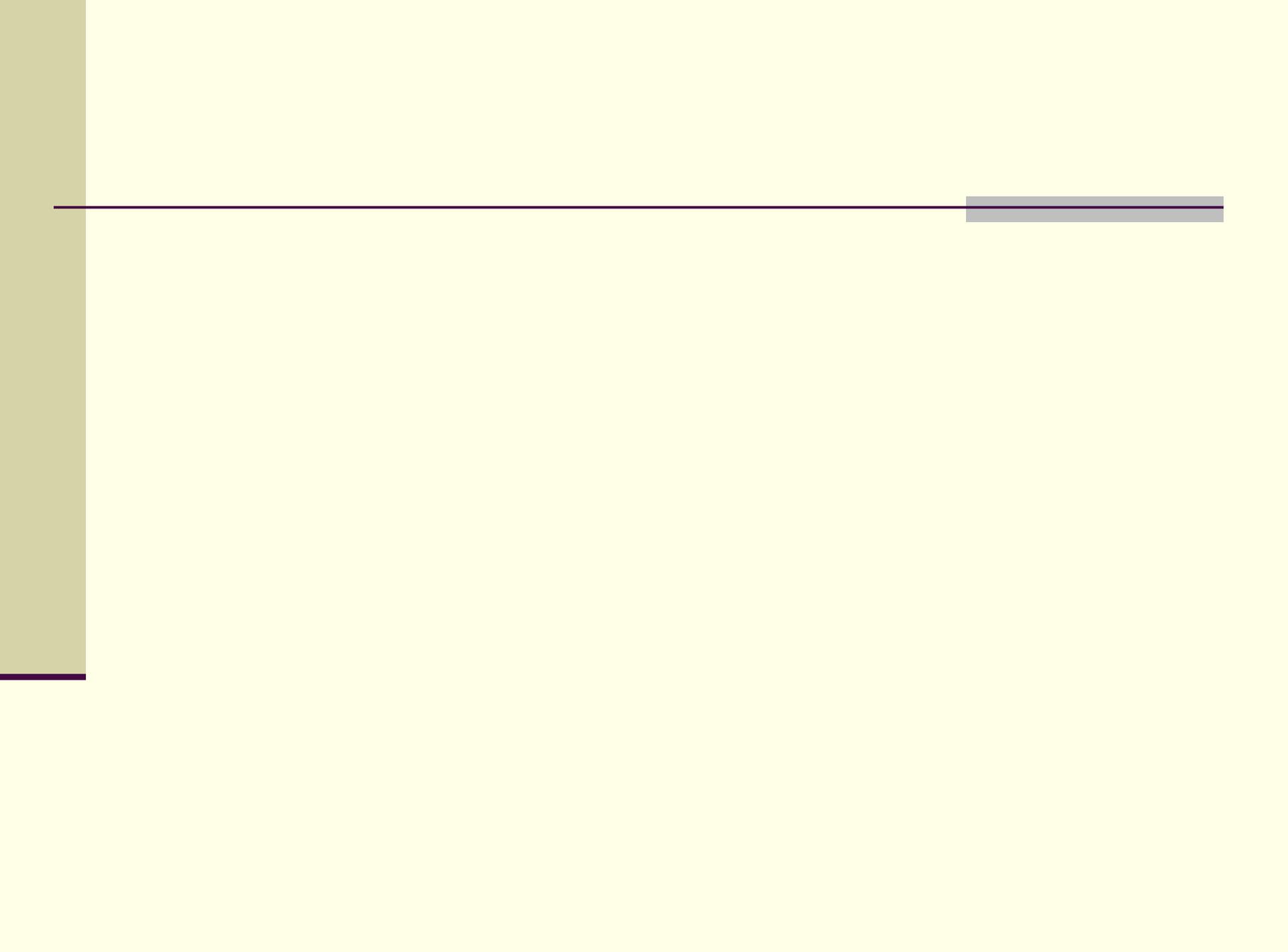
Péritonectomie  
Exérèse d'organe  
Chimio-hypethermie



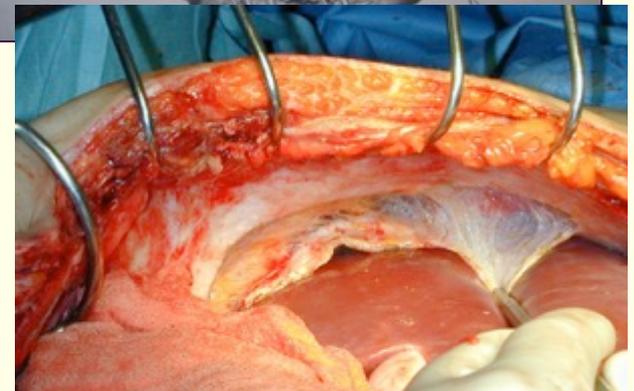
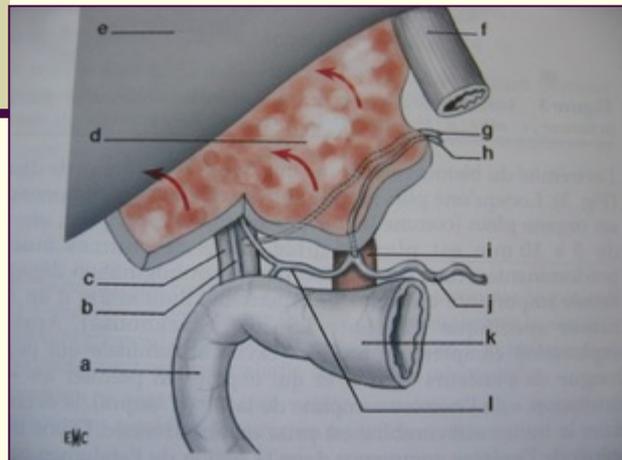
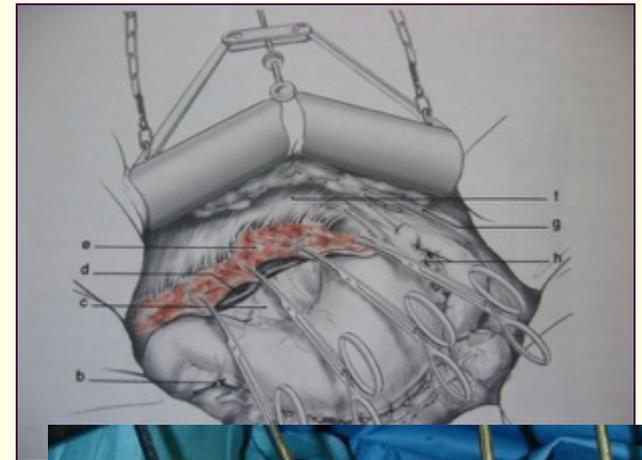
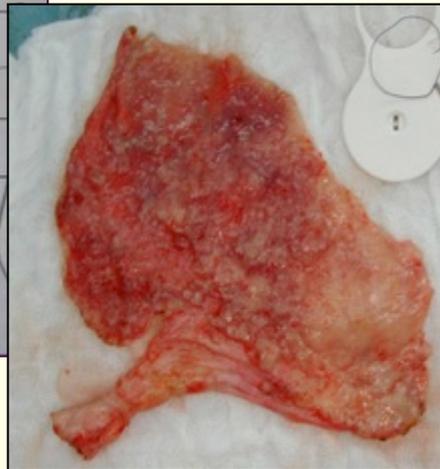
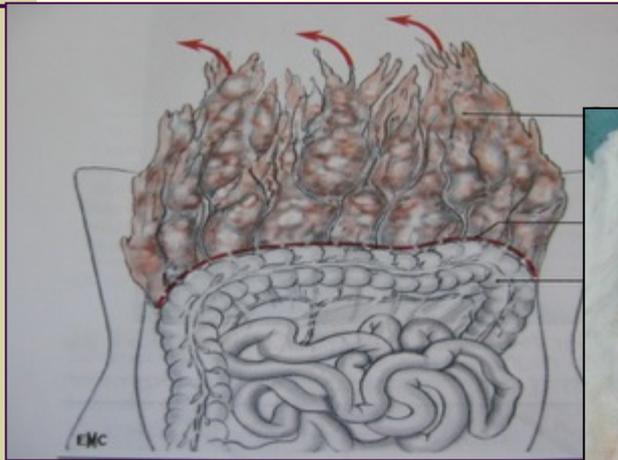
# Traitement à visée curatif de la carcinose en France:



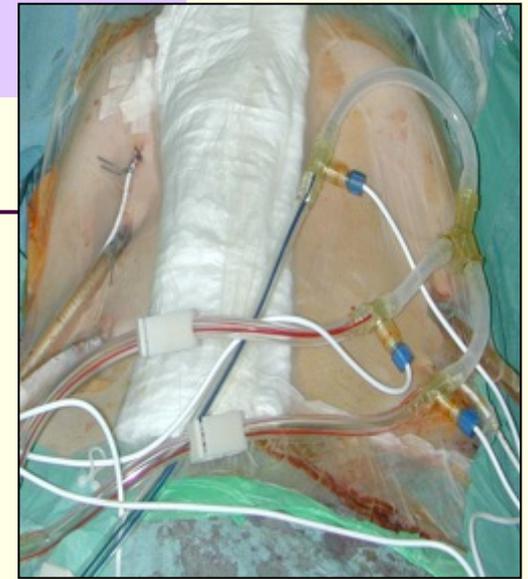
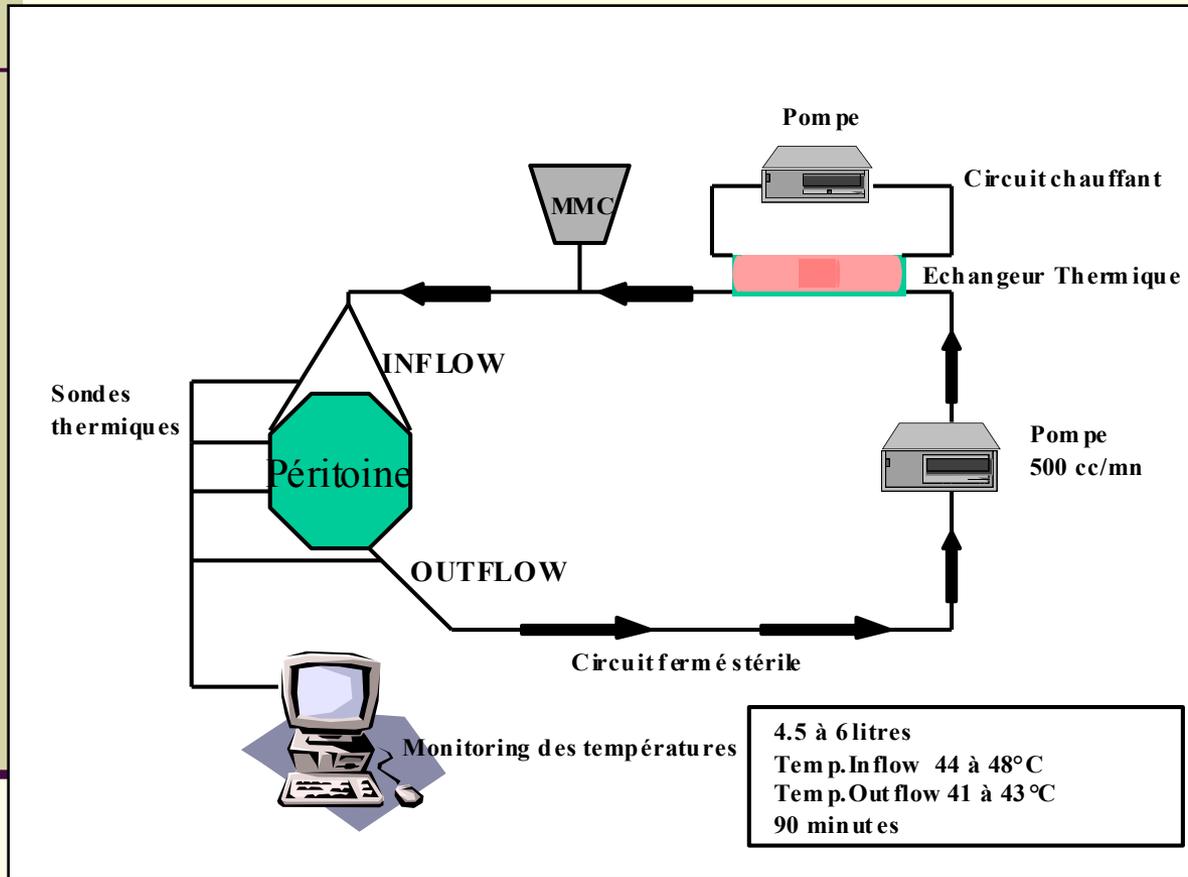
1 Évolution du nombre annuel de procédures de traitement par chirurgie de cytoréduction et chimiothérapie intrapéritonéale péri-opératoire pour carcinoses péritonéales.



# Péritonectomie : des techniques chirurgicales complexes



# Chimio-hyperthermie (CHIP)

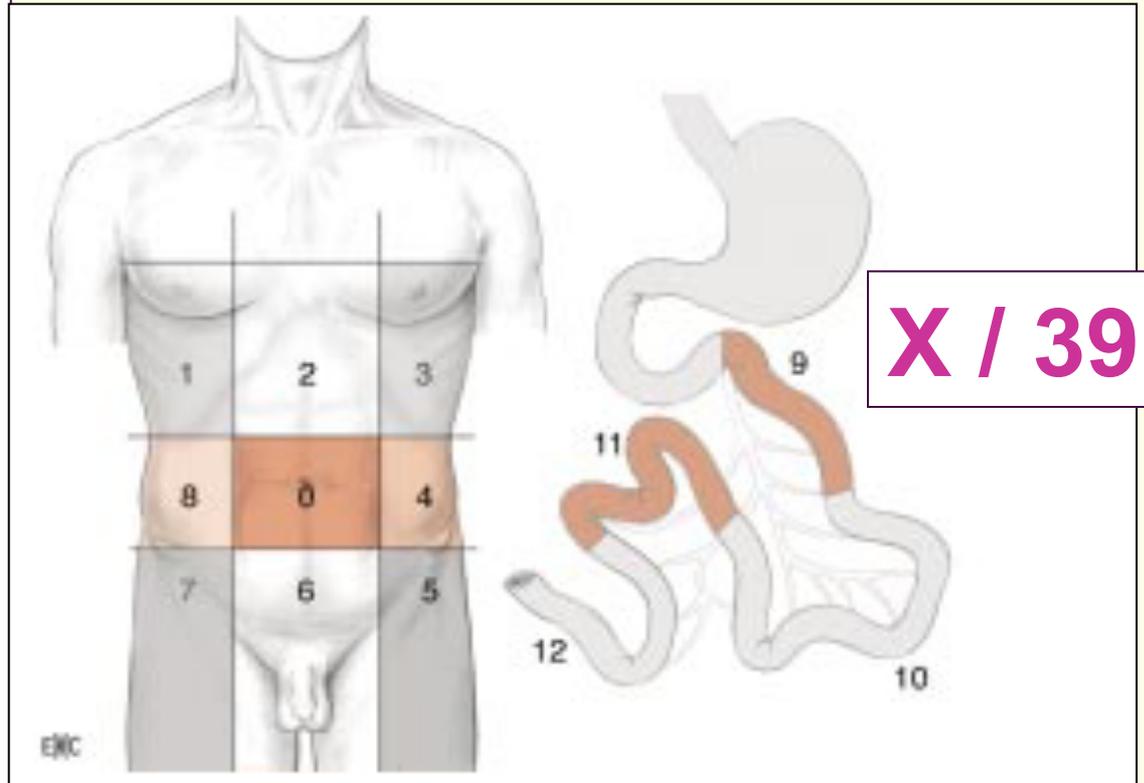


- Drogues utilisées :
  - Mitomycine C
  - Cisplatyl
  - Oxaliplatine

# Scores de résection (1)

## Classification de Sugarbaker Peritoneal Cancer Index (PCI)

•Scores 0-3  
selon taille  
carcinose  
(<5mm,  
5mm-5cm,>5  
cm)



# Scores de résection (2):

---

## **Classification de Gilly\***

*\*Hepatogastroenterology  
1994, 41,124-9*

**Stade 1** : Granulations malignes < 5 mm. situées dans un héliabdomen (sus ou sous mésocolique).

**Stade 2** : Granulations malignes < 5 mm. situées dans les deux héli-abdomens.

**Stade 3** : Granulations malignes 5mm- 2 cm.

**Stade 4** : Larges granulations malignes péritonéales > 2 cm.

# Carcinomes péritonéaux d'origine digestive et primitive

## Report 110th French Congress of Surgery

### Paris October 1-3 2008

K ABOUD, C ARVIEUX, A ARVIN-BEROD,  
D BENCHIMOL, E BENIZERI, JM BERREDER, JL BERNARD,  
J BONASTRE, N BOSSARD,  
A BOSCHETTO, F BOUTITIE, C BRIGAND,  
N CARLIN, E COTTE, S DAGOIS, P DUBE,  
D ELIAS, C EVENO, G FERRON, P GERTSH,  
FN GILLY, O GLEHEN, D GOERE, J HABRE,  
B KARIMDJEE-SOHILI, G LAVAL,  
G LORIMIER, R LOUGNARATH,  
B MANSVELT, F MARCHAL, J MATEO,  
P MEEUS, JP MESTRALLET, C MEYER, S MSIKA, JC  
OLLIER, G PANGOS, M POCARD, J PORCHERON, F  
QUENET, A RAHILI,  
P RAT, C REBISCHUNG, S ROHR,  
M SCOTTE, L SIDERIS, V TASSETI,  
JJ TUECH, O TURRINI, O VAN DER SPEETEN, F ZENASNI.

**6th IWPSM**  
**Lyon**  
**17<sup>th</sup>-19<sup>th</sup> 2008**

# Rapport “carcinose primitive et d’origine digestive”

## Association Française de Chirurgie (AFC)

- Etude Rétrospective
- 1344 procédures-1290 patients
  - CHIP : 1154 cas (86%)
    - Ventre ouvert : 726 cases
    - Ventre fermé : 391 cases
  - EPIC : 190 cas (14%)
- 25 centres

Français: 20, Suisse: 1, Canadien : 2, Belge : 2

- Etude des résultats post-opératoires et long terme
- Facteurs pronostiques
- Indications

6th IWPSM  
Lyon  
17<sup>th</sup>-19<sup>th</sup> 2008

# Report “carcinomatosis arising from gastric cancer” French Association for Surgery (AFC)

## ■ Etiologies de la carcinose

	<b>N</b>	<b>%</b>
Cancer colo-rectal	523	40,5
Pseudomyxome péritonéal	301	23,3
Estomac	159	12,3
Mésothéliome péritonéal	88	6,8
Adénocarcinome appendiculaire	50	3,9
Adénocarcinome du grêle	45	3,5
Carcinome séreux primitif péritonéal	33	2,5
Sarcomatose	28	2,2
Autres	66	

# Complications postopératoires

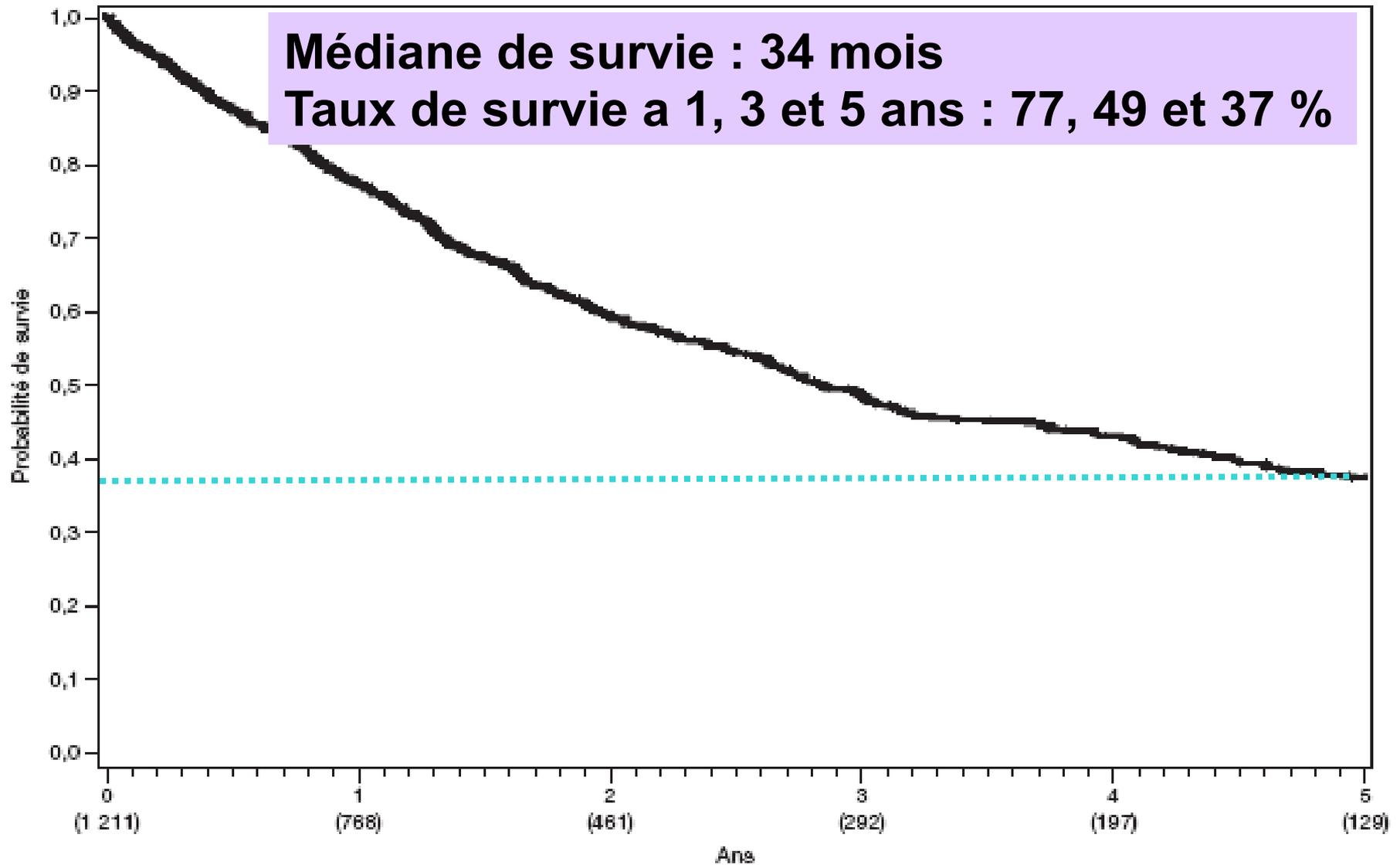
Mortalité : 4,1%

Morbidité grade 3-4 : 33,8 %

**Tableau IV** Principales causes de décès et de morbidité postopératoires de la série

Cause	Nombre	Fréquence (%)
Décès	55	4,1
Défaillance multiviscérale	11	0,8
Choc septique	10	0,7
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	10	0,7
Fistule digestive ou péritonite	4	0,3
Défaillance cardio-respiratoire	3	0,2
Embolie pulmonaire	2	0,1
Arythmie cardiaque	2	0,1
Choc hémorragique	2	0,1
Insuffisance rénale	2	0,1
Hémorragie cérébrale	1	0,1
Infarctus du myocarde	1	0,1
Ischémie mésentérique	1	0,1
Syndrome de Mendelson	1	0,1
Complications grade 3-4	422	33,8
Réintervention	178	13,8
Aplasie	161	13,2
Fistule digestive	123	9,6
Pneumopathie	115	9
Hémorragie intrapéritonéale	95	7,7
Abcès intrapéritonéal	90	7,0
Septicémie	32	2,3
Iléus postopératoire	20	1,5
Insuffisance rénale	14	1,0

Étiologie : toute  
Mortalité totale

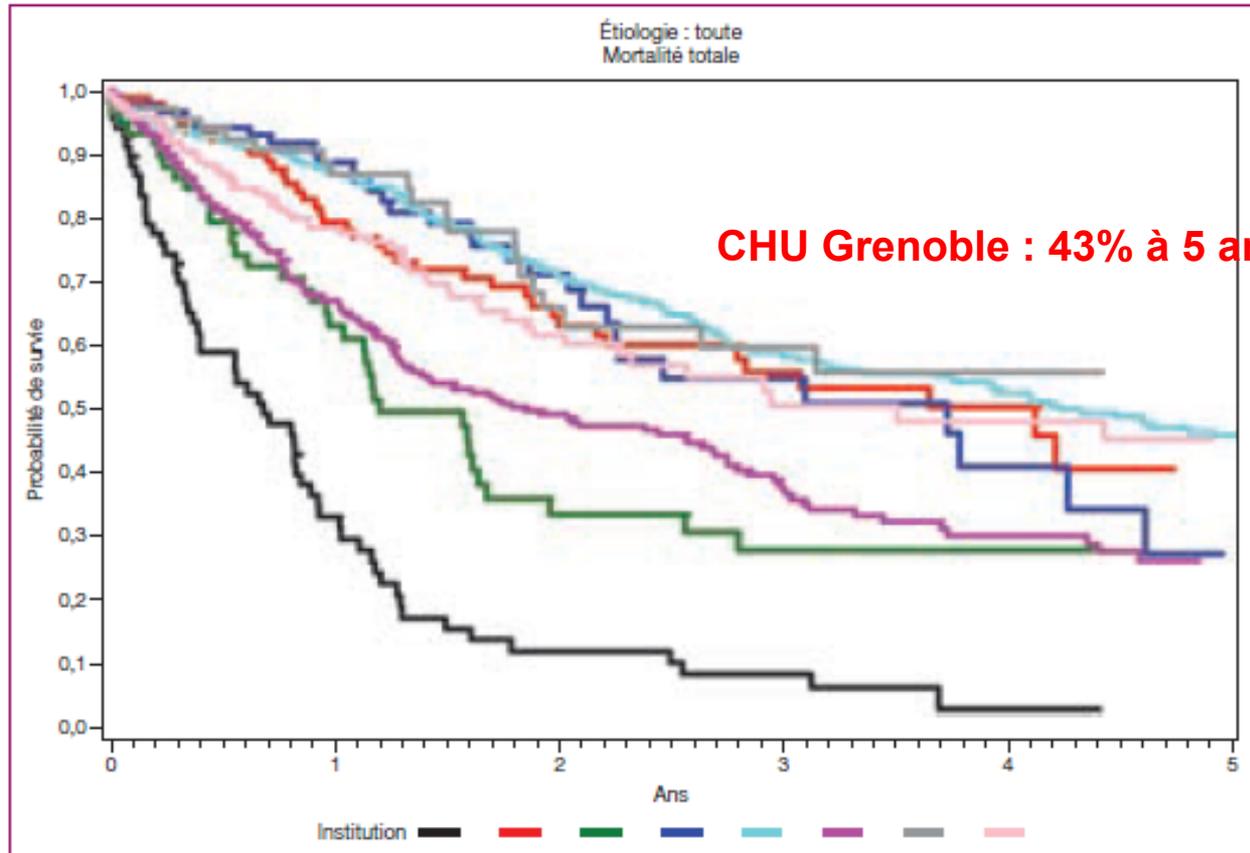
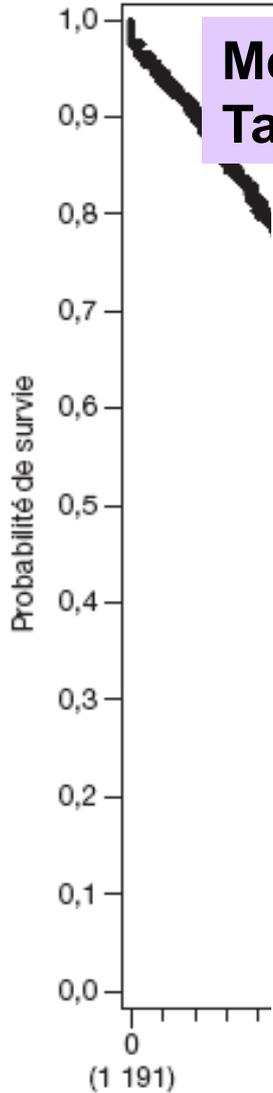


2 Survie globale de 1 211 patients traités par chirurgie de cytoréduction et chimiothérapie intra-péritonéale péri-opératoire.

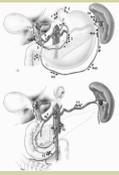
Étiologie : toute  
Survie sans récurrence

**Médiane de survie sans récurrence : 18 mois**

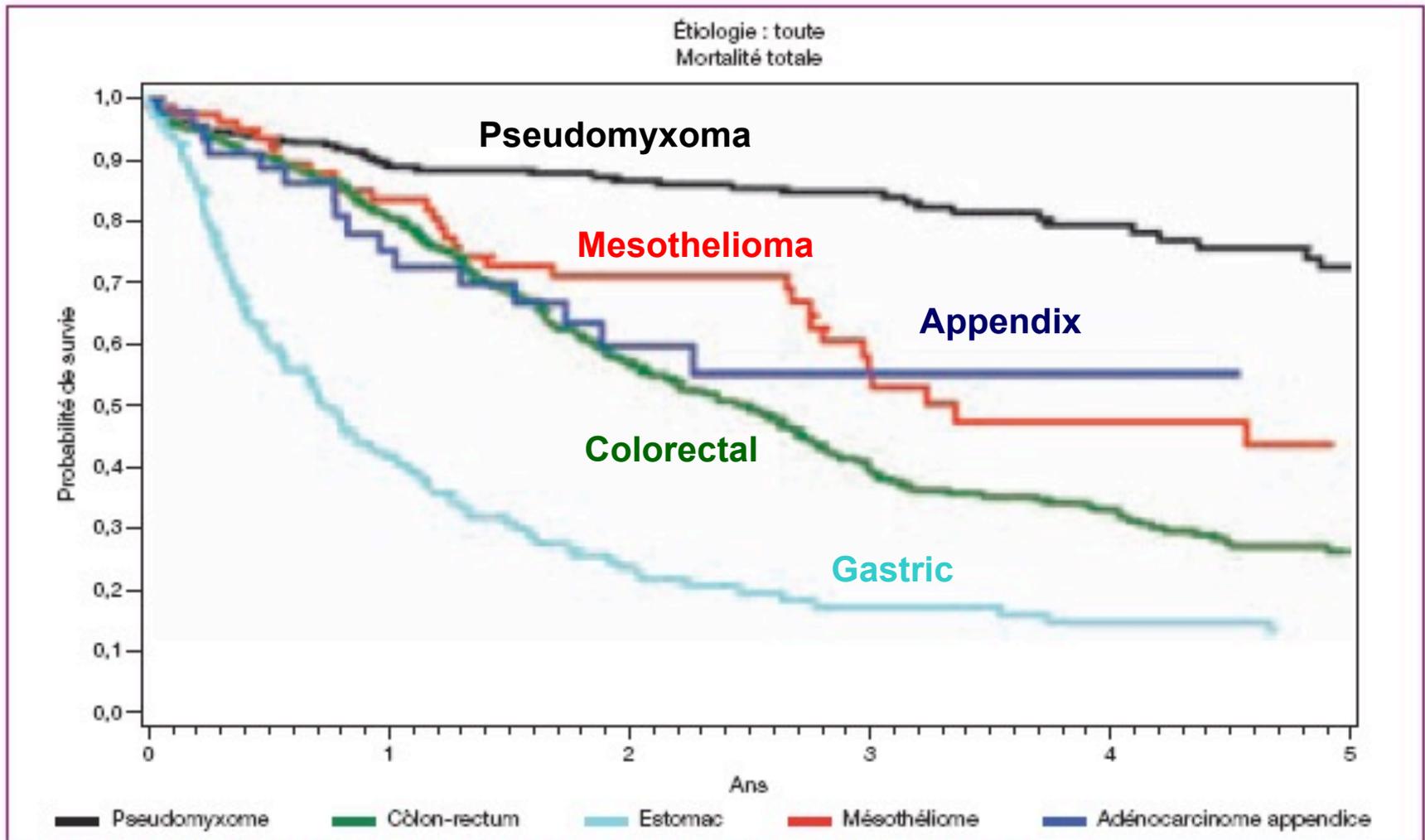
**Taux de survie sans récurrence à 1, 3 et 5 ans : 63, 35 et 30 %**



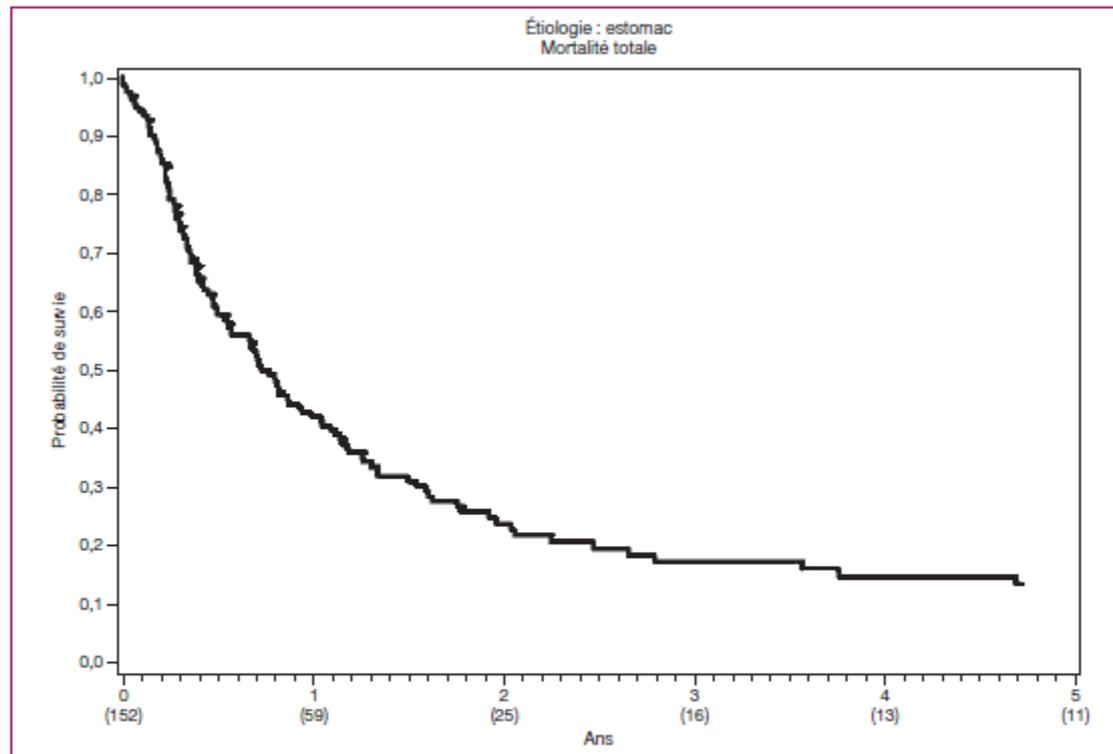
7 Survie globale en fonction des centres.



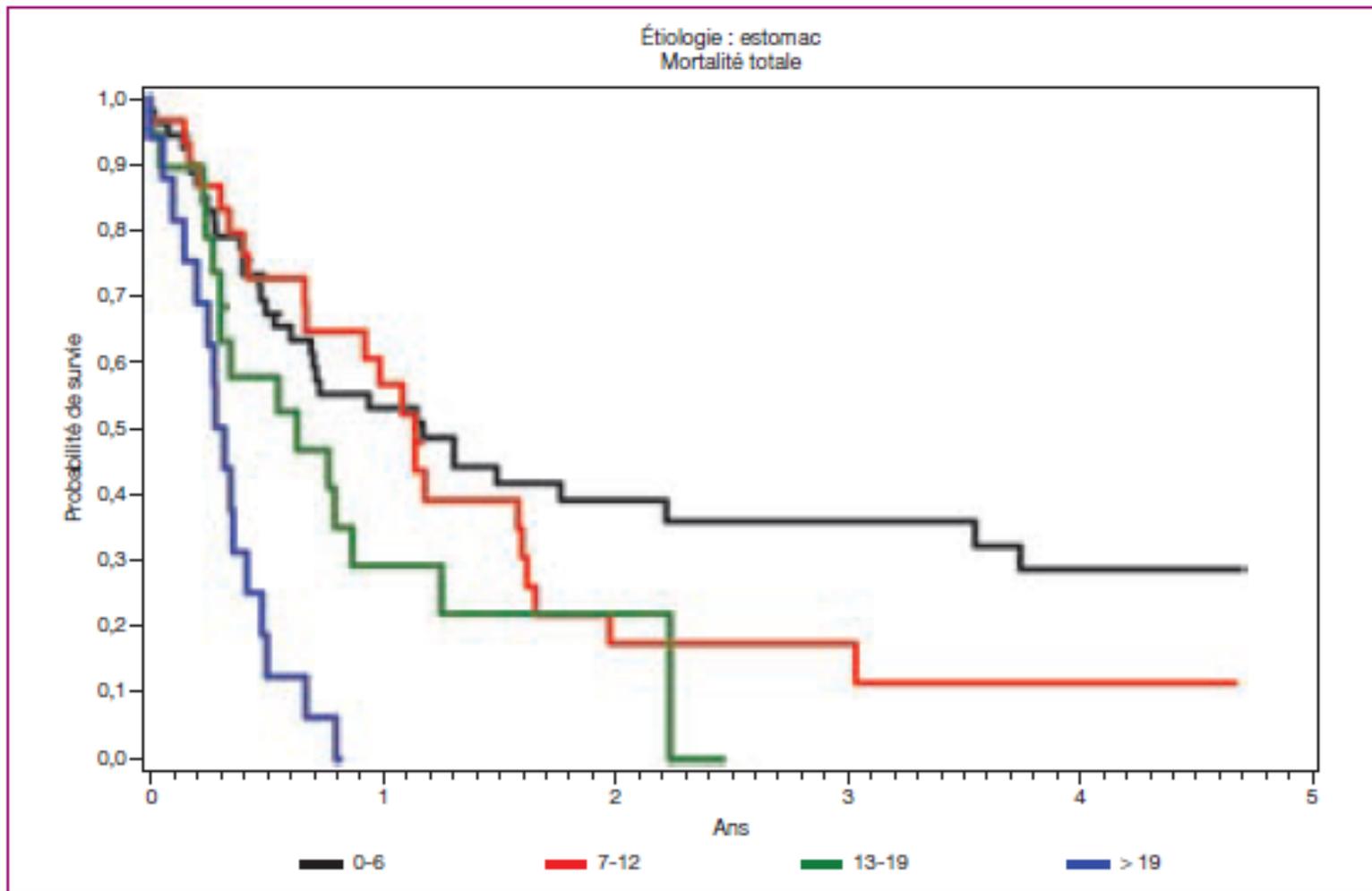
# Variation de survie selon l'étiologie de la carcinose



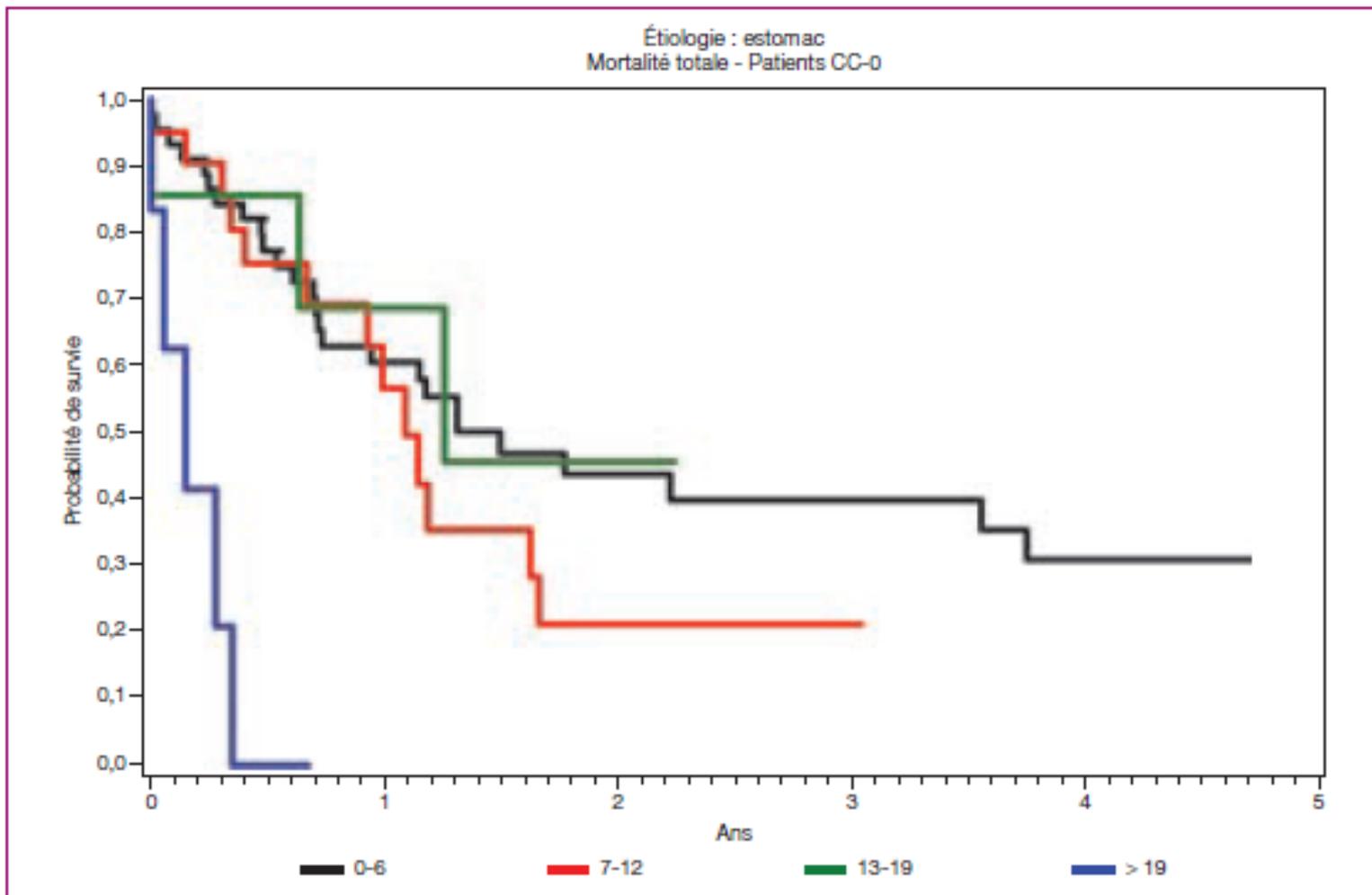
# Carcinose sur KC gastrique



35 Survie globale de 152 patients avec carcinose gastrique traités par chirurgie de cytoréduction et chimiothérapie intrapéritonéale péri-opératoire.



**38** Survie globale des patients avec carcinose gastrique en fonction de l'indice Sugarbaker.



**42** Survie globale des patients avec carcinose gastrique traités par chirurgie de cytoréduction complète en fonction de l'indice de Sugarbaker.



# Report “Carcinomatosis arising from gastric cancer” 159 cases **French Association for Surgery (AFC)**

## Mortality-Morbidity of procedures

- Mortality: 10 cases (6,5%)
- Morbidity grade 3-4: 38 cases (27,8%)
  - Digestive fistula : 16%
  - Relaparotomy: 14%
  - Mean post-operative stay : 24,2±19 days

### ***1344 procedures***

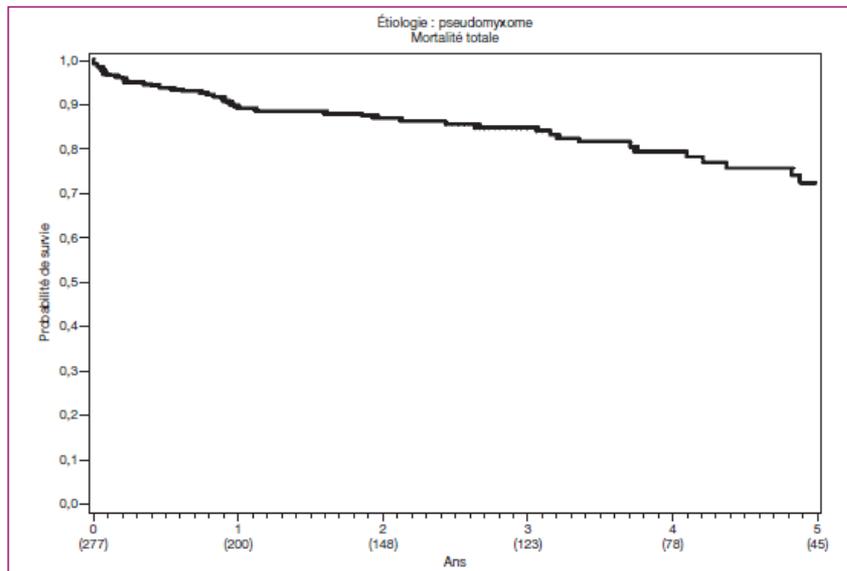
- Mortality : 4,1%
- Morbidity gr. 3-4: 33,8%
  - Dig. fistula : 9,6%
  - Relaparotomy: 14%
  - Mean post-operative stay : 24,1±18 days

# Pseudomyxomas

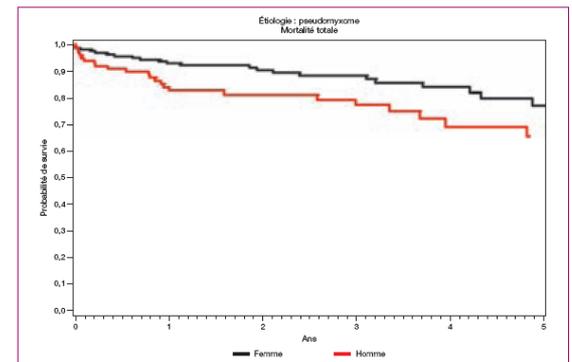
---

# Pseudomyxomes

- 301 patients, 18 centres
- Origine : appendice (91 %) ovariens (7 %)
- Survie globale 73 % à 5 ans et de 55 % à 10 ans

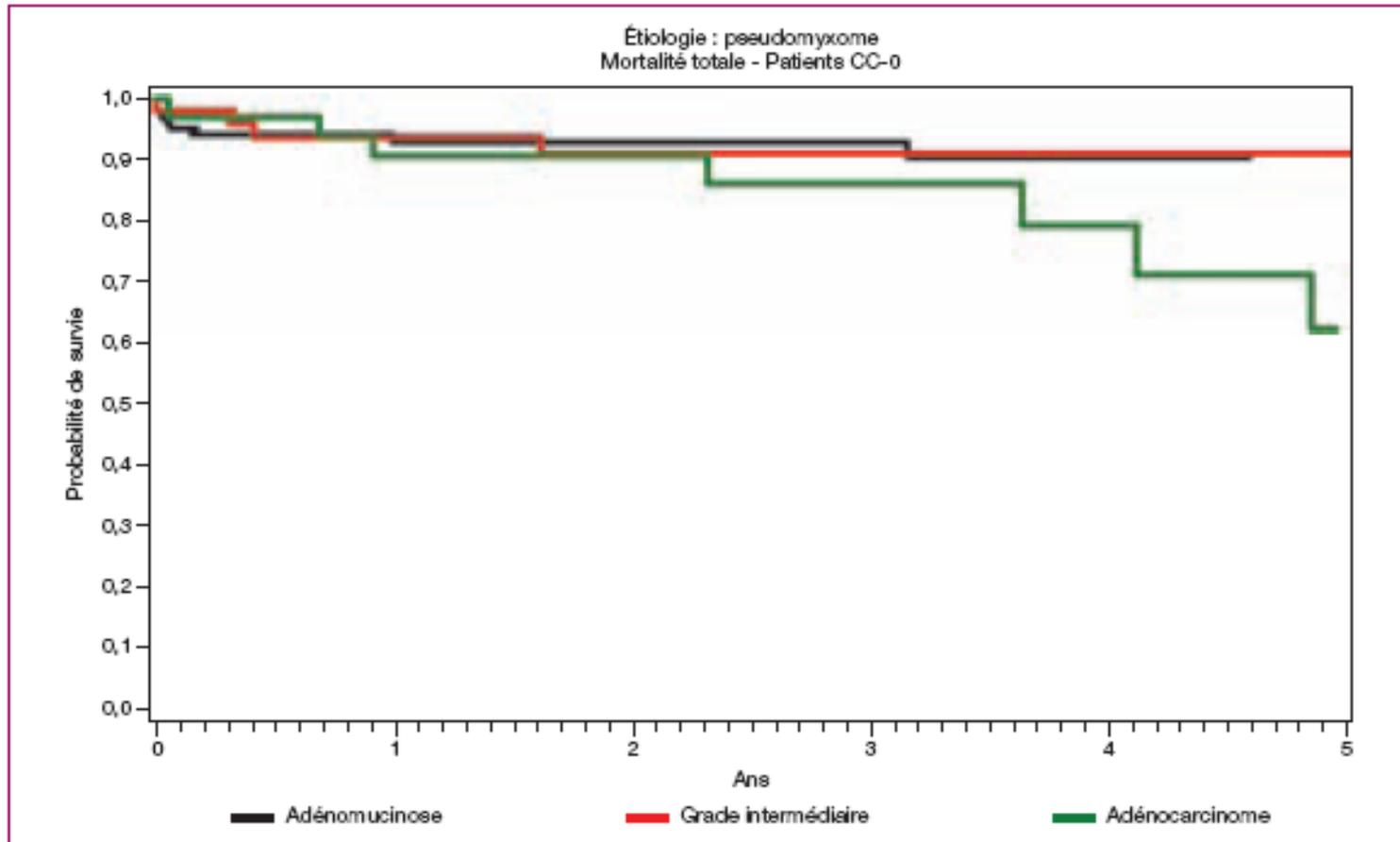


24 Survie globale des 277 pseudomyxomes traités par exérèse optimale et chimiothérapie intrapéritonéale.

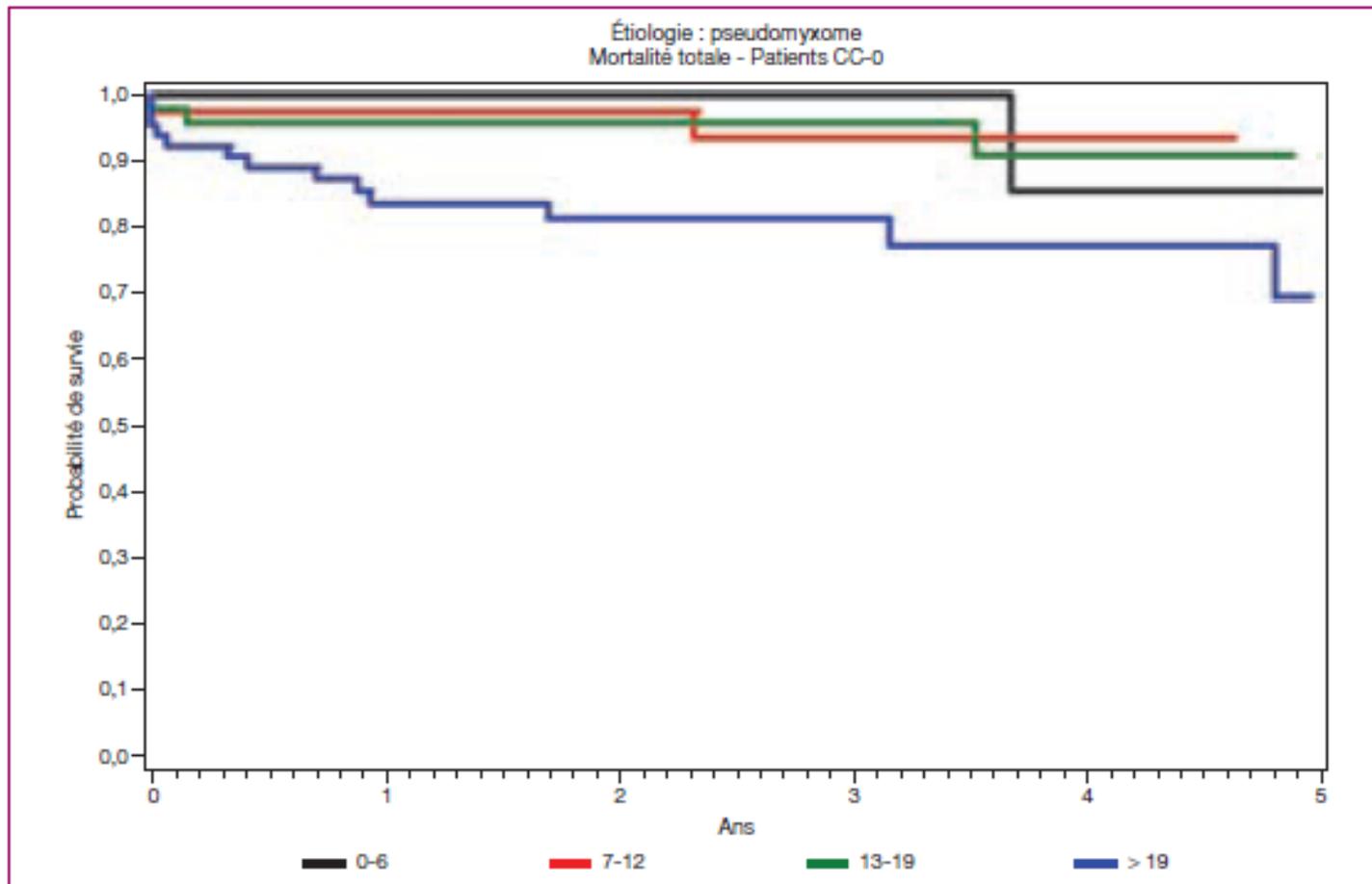


25 Survie globale des patients avec pseudomyxome péritonéal en fonction du sexe.

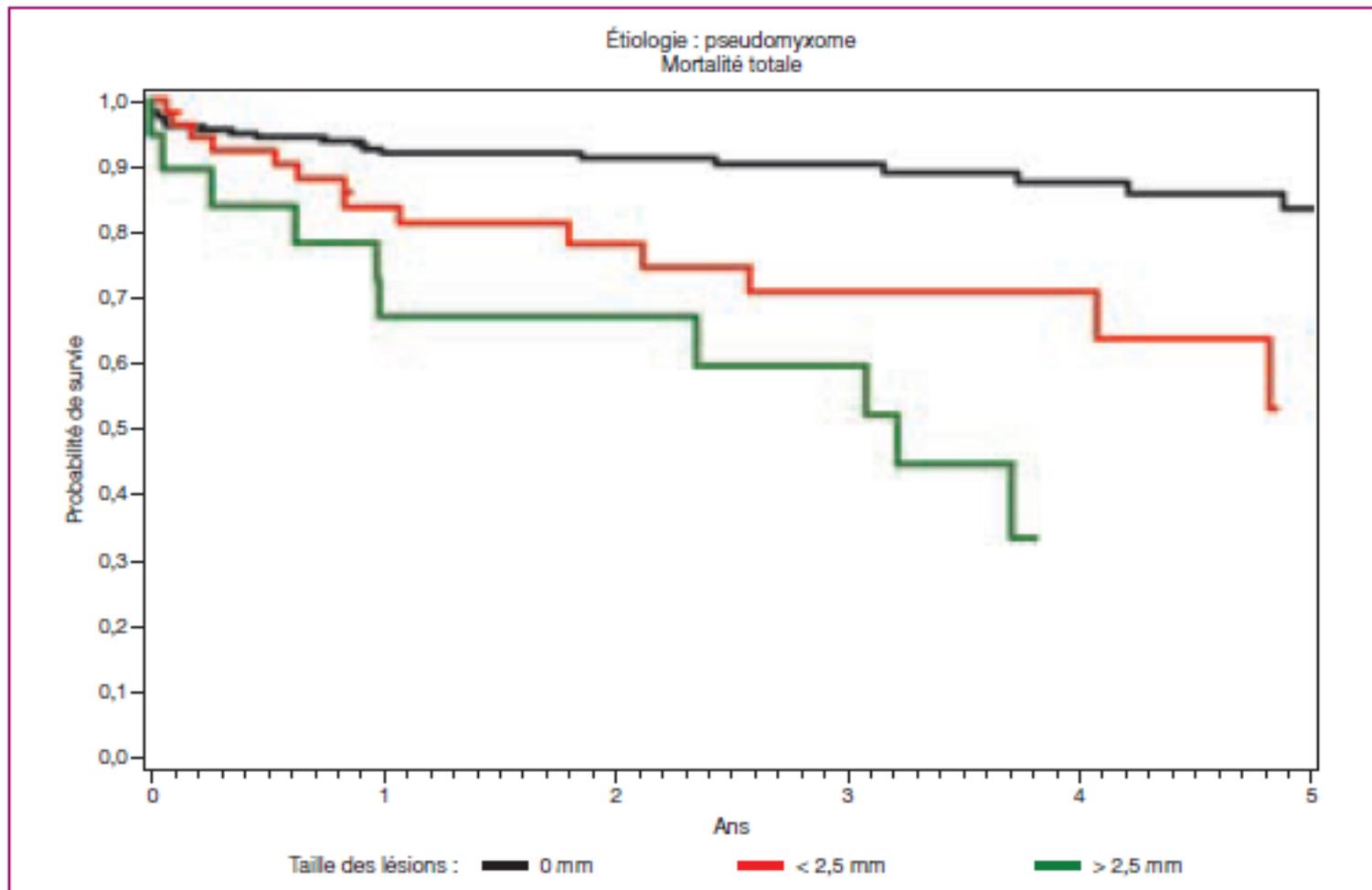
# Pseudomyxomes



**33** Survie globale en fonction de la gradation histologique dans le groupe des patients avec pseudomyxome péritonéal traités par résection complète des lésions.



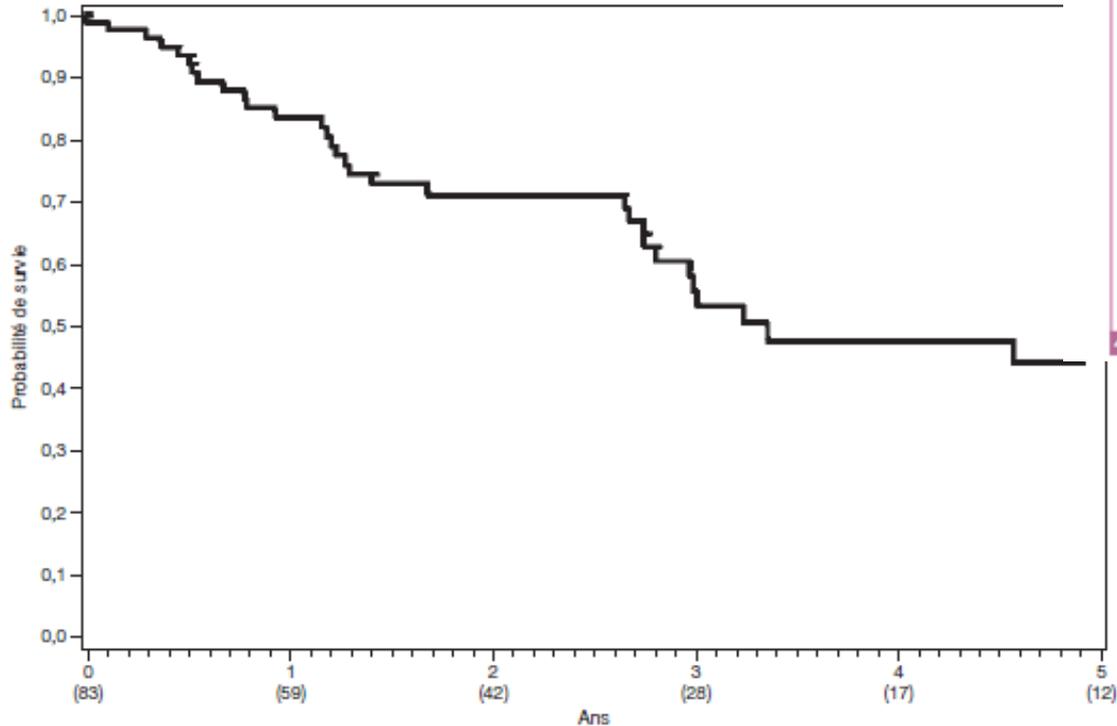
**34** Survie globale en fonction de l'indice d'extension péritonéale de Sugarbaker pour les patients avec pseudomyxome péritonéal traités par résection complète des lésions.



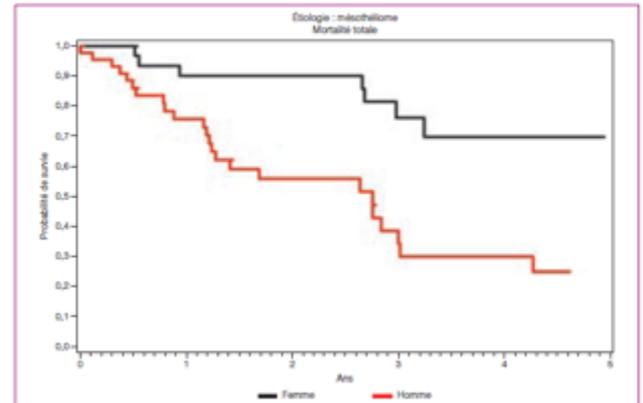
**28** Survie globale des patients avec pseudomyxome péritonéal en fonction de la taille des nodules tumoraux résiduels.

# Mésothéliome malin

Étiologie : mésothéliome  
Mortalité totale

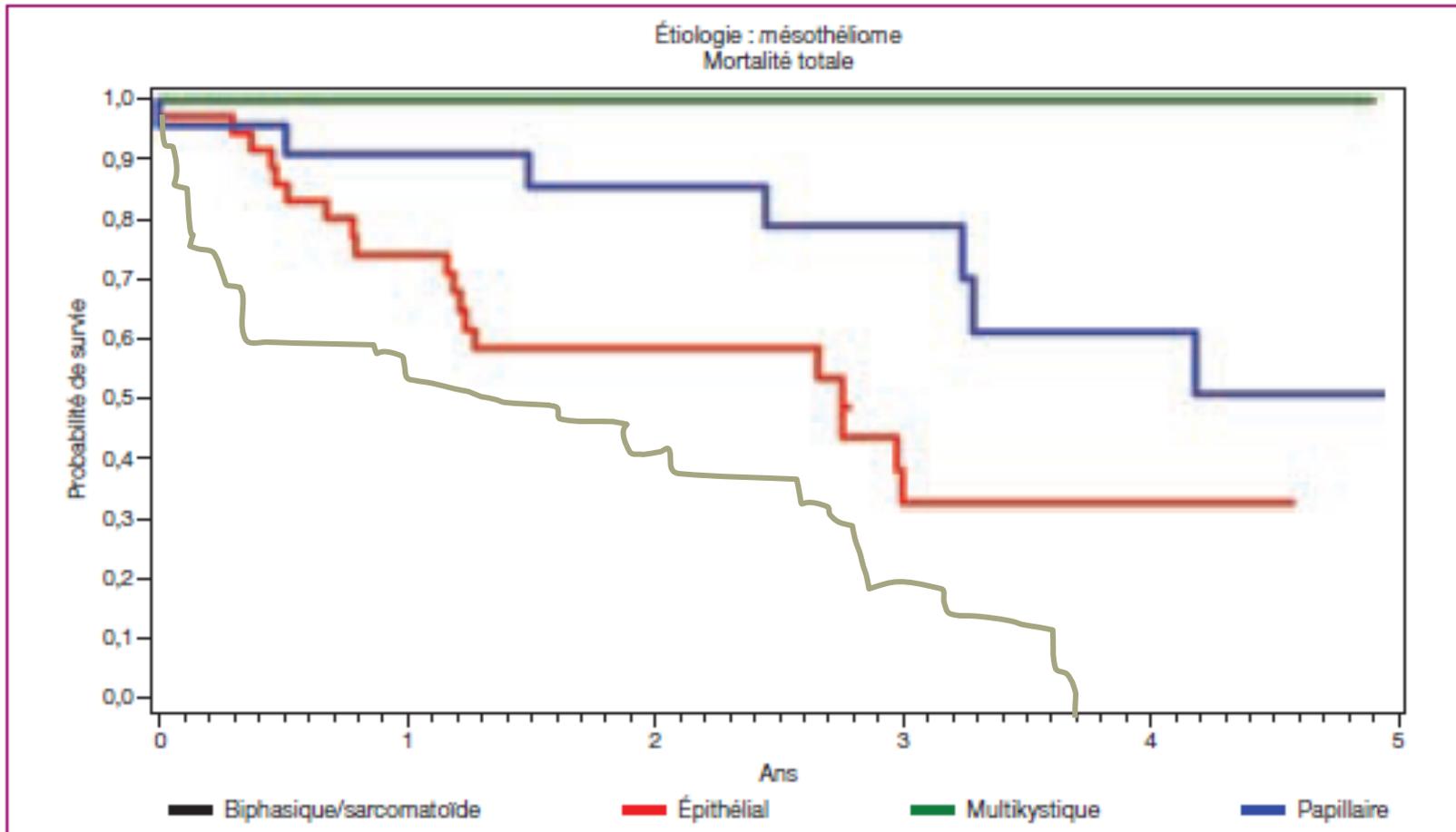


43 Survie globale des 83 patients présentant un mésothéliome malin du péritoine.

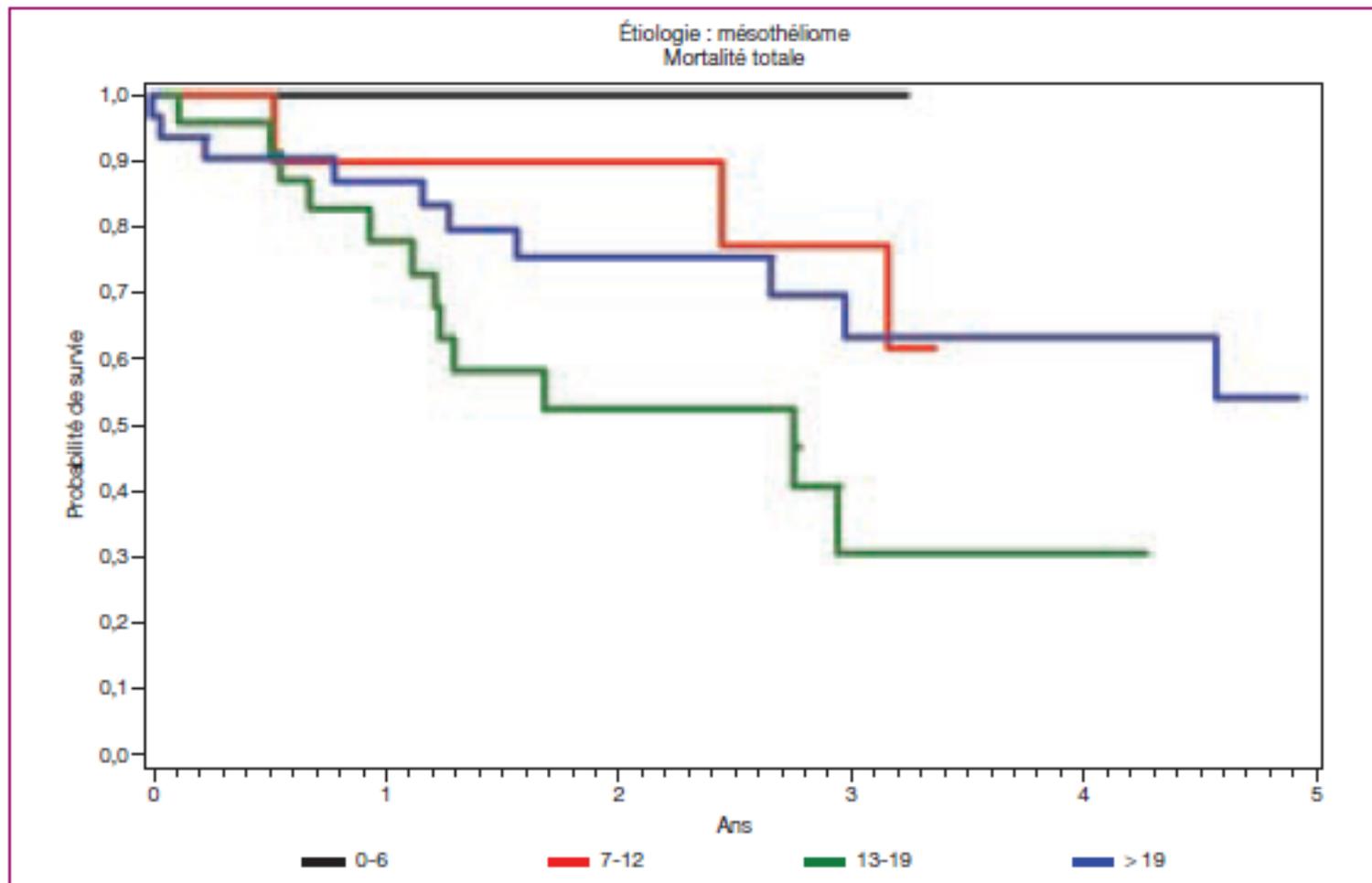


45 Survie globale des patients avec mésothéliome péritonéal en fonction du sexe.

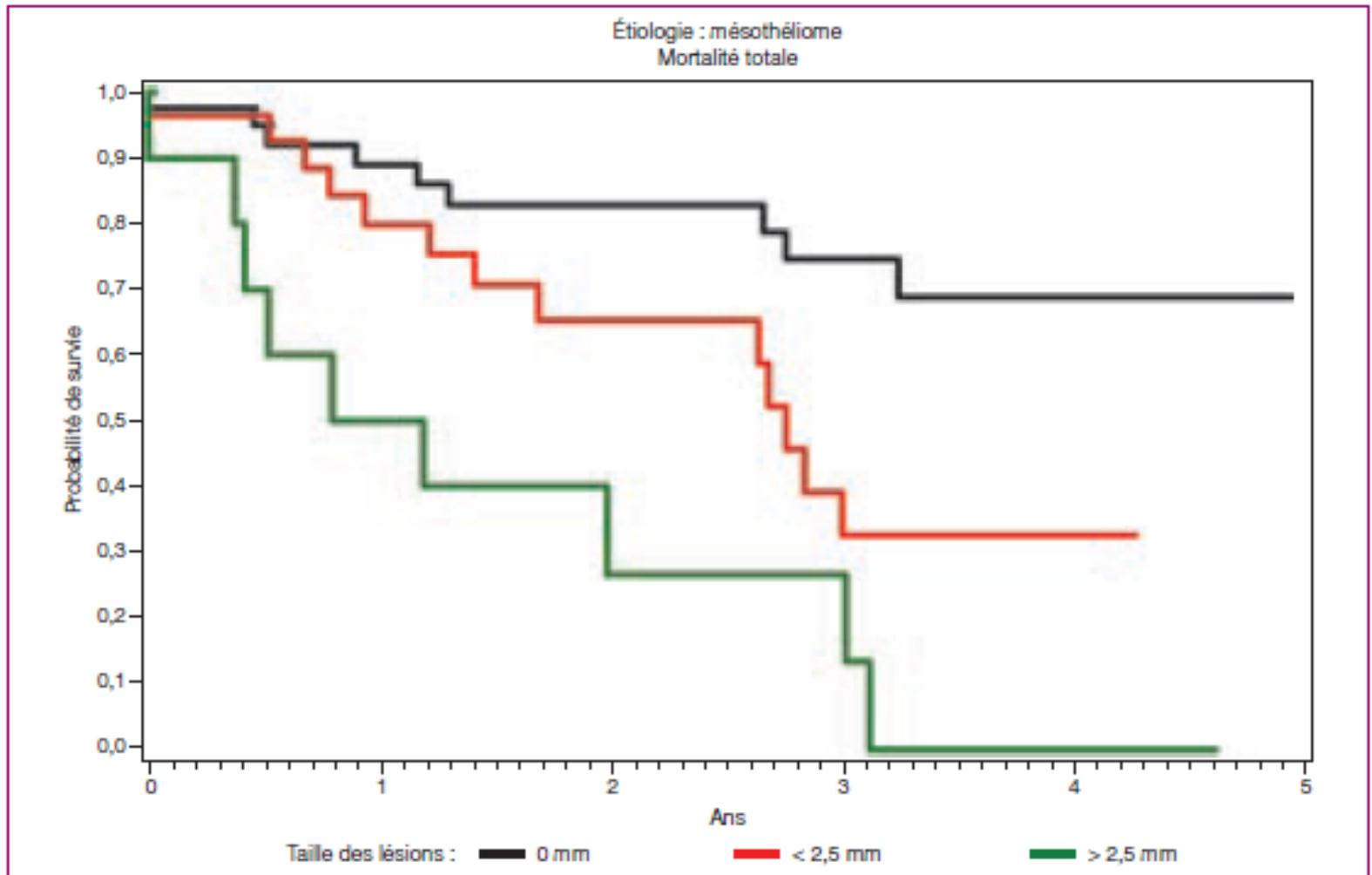
# Mésothéliome : Type histologique



47 Survie globale des patients avec mésothéliome du péritoine en fonction du type histologique.

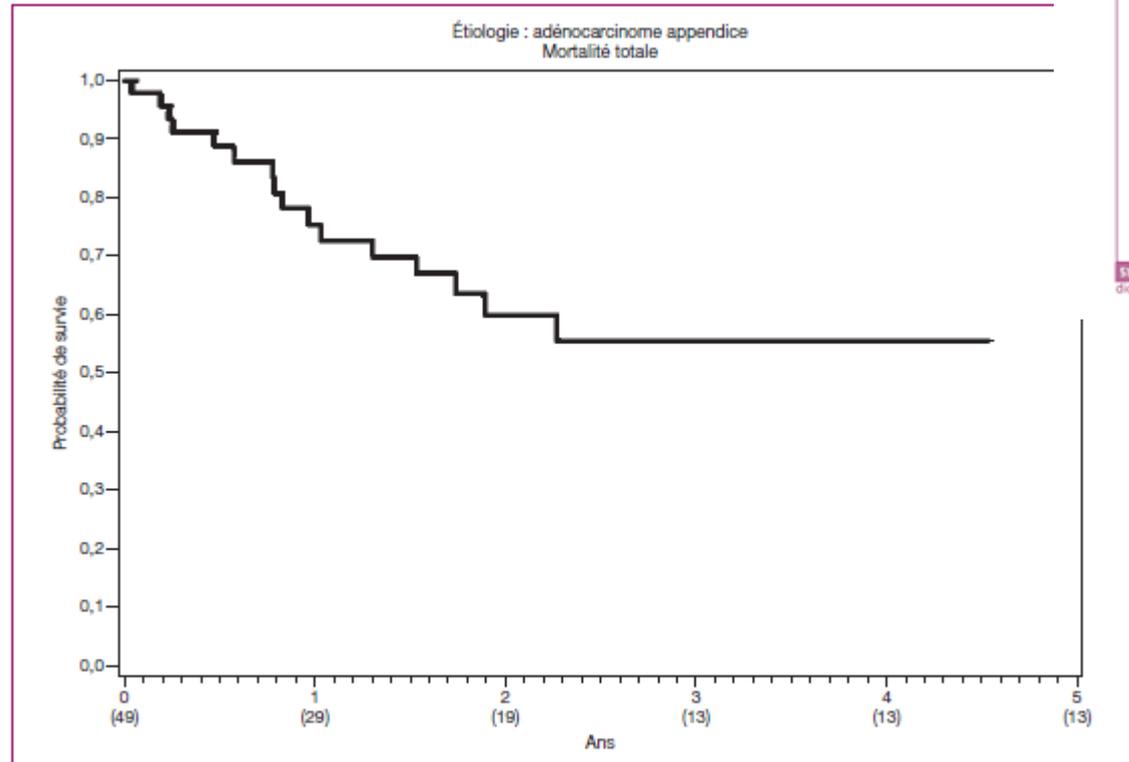


**44** Survie globale des patients avec mésothéliome péritonéal en fonction de l'indice péritonéal de Sugarbaker.

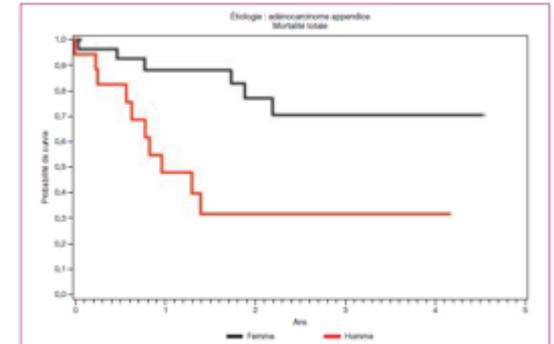


**46** Survie globale en fonction de la taille des résidus tumoraux résiduels.

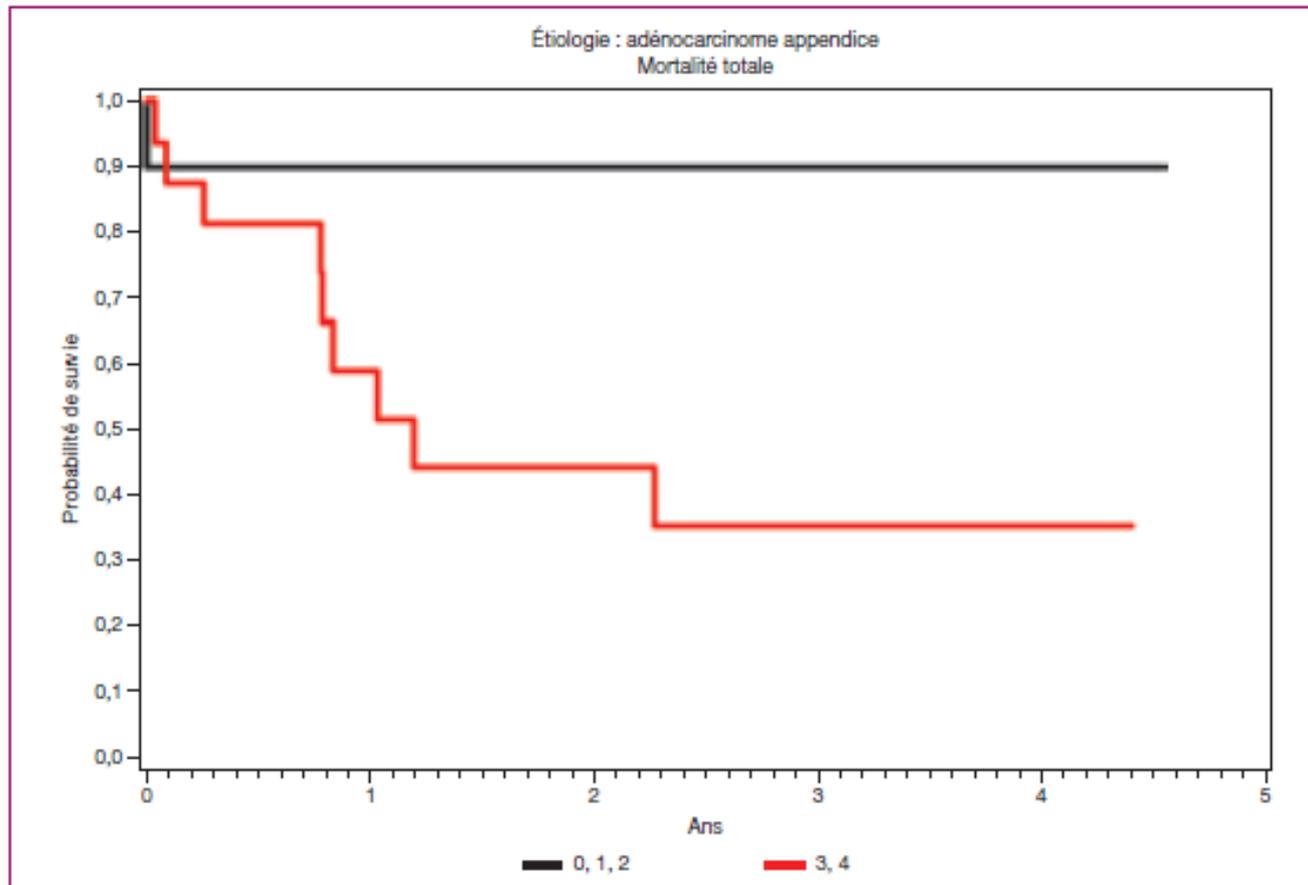
# Carcinose sur carcinome appendiculaire



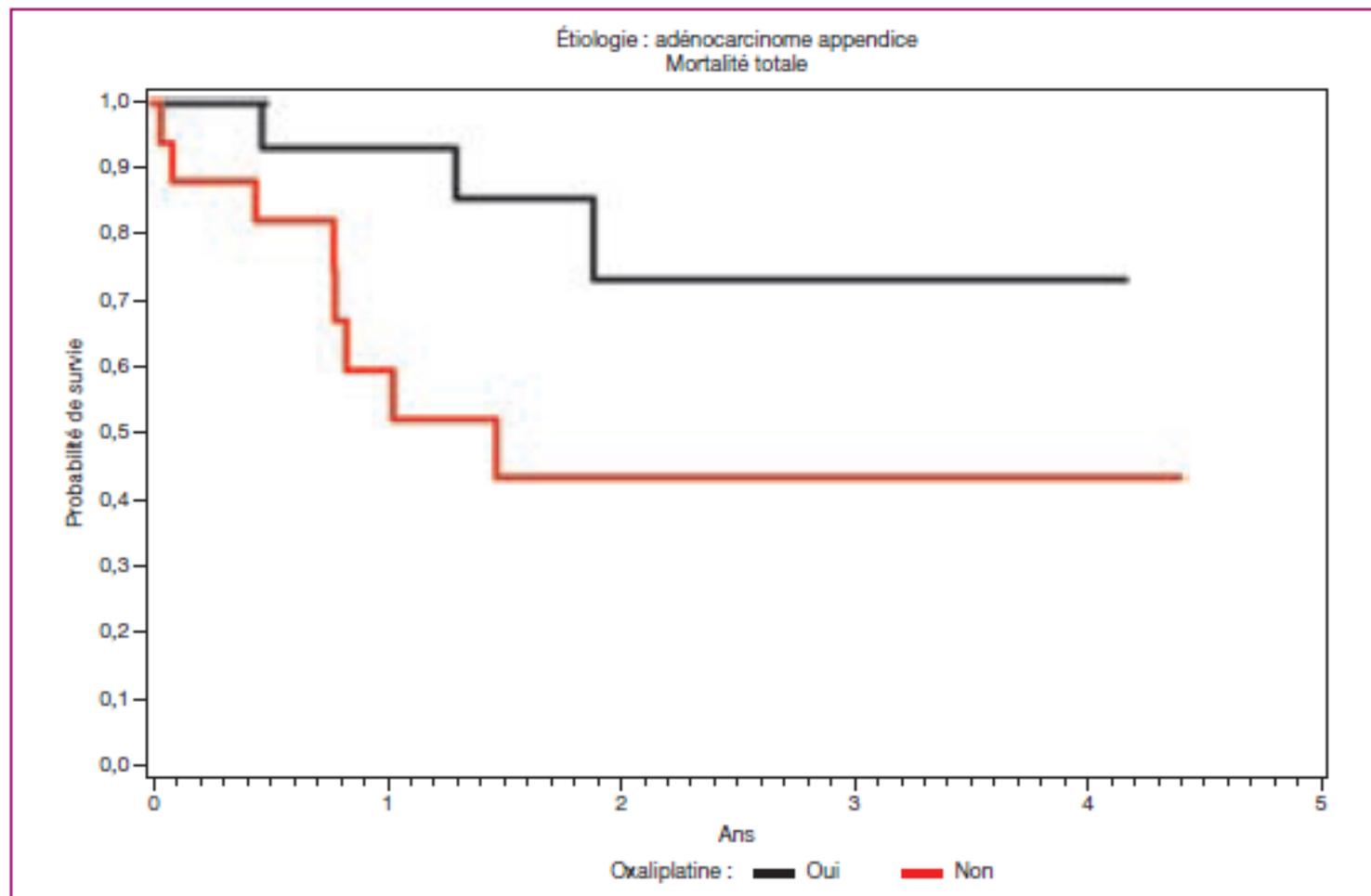
50 Survie globale de 49 patients avec carcinose péritonéale due à un adénocarcinome de l'appendice.



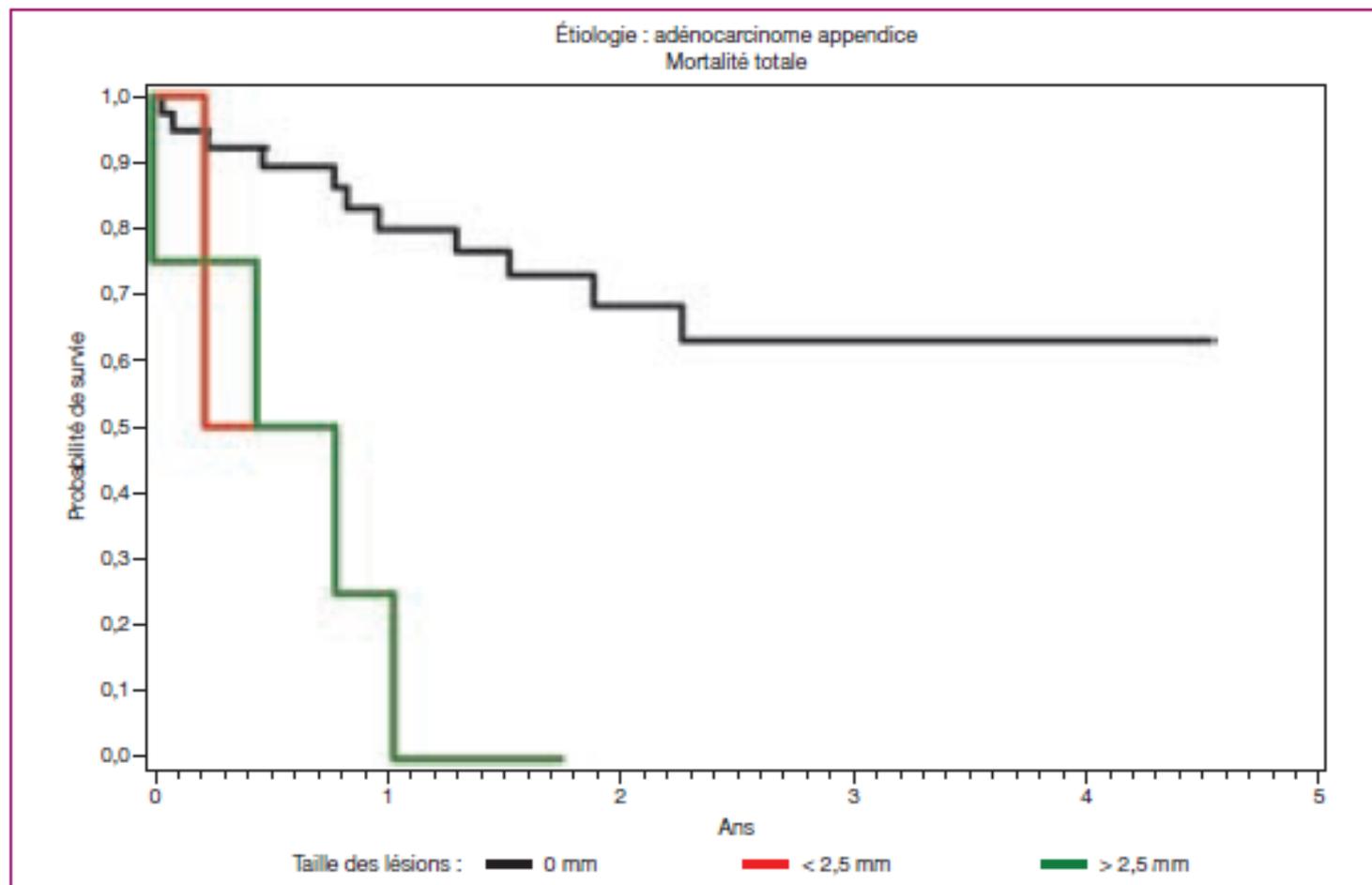
51 Survie globale de 49 patients avec carcinose péritonéale due à un adénocarcinome de l'appendice en fonction du sexe.



**52** Survie globale de 49 patients avec carcinose péritonéale due à un adénocarcinome de l'appendice en fonction de la classification de Gilly.



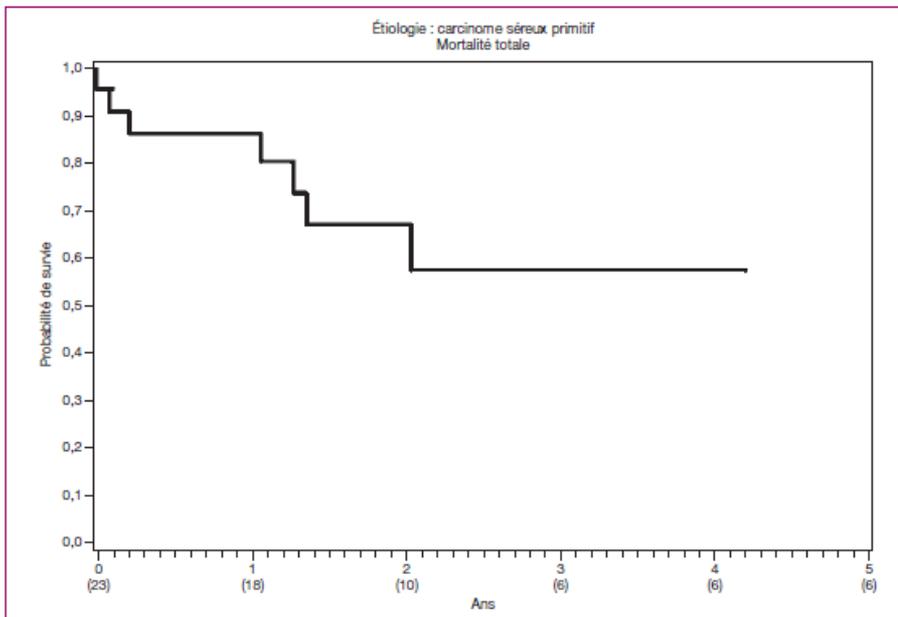
**54** Survie globale de 49 patients avec carcinose péritonéale due à un adénocarcinome de l'appendice en fonction du type de chimiothérapie intrapéritonéale utilisé.



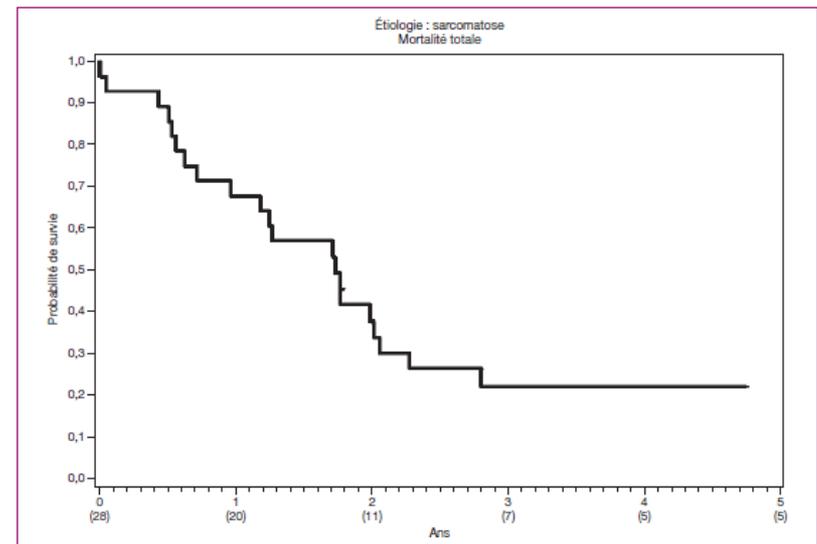
**53** Survie globale de 49 patients avec carcinose péritonéale due à un adénocarcinome de l'appendice en fonction de la radicalité de l'exérèse chirurgicale.

# Autres indications

- Tumeur primitive du péritoine
- Sarcomatose



57 Survie globale de 23 patients avec carcinome séreux primitif du péritoine traités par chirurgie de cytoréduction et chimiothérapie intrapéritonéale péri-opératoire.



58 Survie globale de 28 patients avec sarcomatose du péritoine traités par chirurgie de cytoréduction et chimiothérapie intrapéritonéale péri-opératoire.

**Tableau XV** Résultats de survie et récurrence de carcinomes divers traités par chirurgie de cytoréduction et chimiothérapie intrapéritonéale péri-opératoire

Étiologie	Nombre	Suivi
Adénocarcinome utérin	13	7 EVI à 2, 4, 15, 36, 40, 52 et 81 mois 5 DCR à 20, 16, 13, 11 et 5 mois 1 EVE à 44 mois
Adénocarcinome primitif inconnu	8	8 DCR avant 16 <sup>e</sup> mois
Voies biliaires	9	2 EVI à 48 et 59 mois 7 DCR (6 avant 15 mois et 1 à 34 mois)
Carcinoïde du grêle	7	2 EVI à 63 et 108 mois 2 EVE à 13 et 56 mois 1 DCPO 2 DCR à 8 et 39 mois
Ouraque	4	1 EVI à 9 mois 1 perdu de vue 1 DCR à 17 mois 1 DCI à 28 mois
Col utérin	4	4 DCR à 0, 6, 16 et 36 mois
Carcinoïde appendiculaire	3	1 EVE à 79 mois 2 DCR à 23 et 32 mois
Tumeur desmoplastique à petites cellules rondes	3	3 DCR à 18, 20 et 50 mois
Surrénales	3	1 EVI à 3 mois 1 EVE à 27 mois 1 DCR à 56 mois
GIST	3	2 EVI à 112 mois 1 DCR à 16 mois
Carcinome hépatocellulaire	2	2 DCR à 17 et 38 mois
Rein	2	2 DCR à 1 et 5 mois
Sein	2	1 EVI à 31 mois 1 DCR à 10 mois
Tératome malin	2	2 DCR à 10 et 25 mois
Vessie	1	1 DCR à 9 mois
Phéochromocytome	1	1 DCR à 28 mois
Œsophage	1	1 DCR à 4 mois

EVI : en vie indemne ; EVE : en vie évolutif ; DCR : décédé de récurrence ; DCI : décédé indemne de récurrence ; DCPO : décès postopératoire.

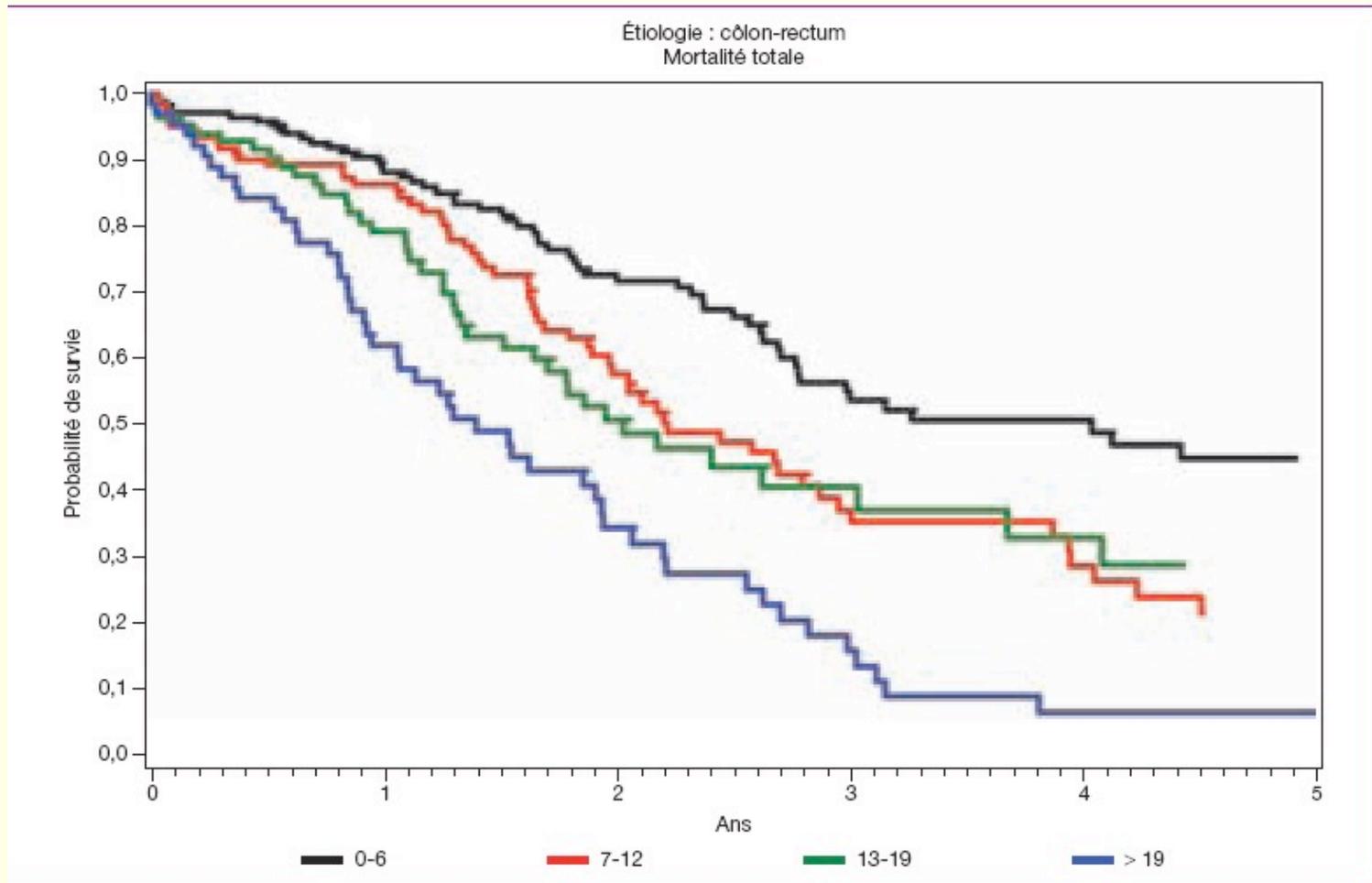
GIST : *gastrointestinal stromal tumor*, tumeur stromale gastro-intestinale.

# CANCER COLO-RECTAL

Variable	Nombre (renseigné)	Médiane de survie (mois)	Survie à 3 ans (%)	Survie à 5 ans (%)	Univariée Valeur de p
Sexe					
Homme	213	29	39,5	27,0	0,3
Femme	283	31	42,0	27,0	
Chimiothérapie systémique préopératoire					
Oui	349	31	40,5	27,0	0,9
Non	147	30	42,0	26,0	
Performance status					
0-1	376	32	45,0	30,0	0,016
2-3	16	16	0,0	0,0	
Réssection synchrone de métastases hépatiques					
Oui	72	24	36,0	22,0	0,2
Non	361	31	42,0	28,0	
Institution					
Meilleurs résultats	–	36	52,0	35,0	< 0,001
Moins bons résultats	–	11	12,0	11,0	
Stade de Gilly					
1-2	98	36	52,0	35,0	< 0,001
3-4	168	11	12,0	11,0	
PCI Sugarbaker					
1-6	176	49	56,5	49,0	< 0,001*
7-12	127	29	39,0	22,0	
13-19	86	24	41,0	29,0	
> 19	66	18	18,5		
Taille des lésions résiduelles					
CC-0	416	33	46,0	30,0	< 0,001*
CC-1	50	20	22,0	15,0	
CC-2 ou CC-3	22	7	8,5		
Réalisation CIPPI					
Oui	83	32	45,0	30,0	0,965
Non	406	31	40,0	25,5	
Envahissement ganglionnaire					
Non	318	33	45,0	31,0	0,02*
Oui	125	24	36,5	22,5	
Utilisation intrapéritonéale d'oxaliplatine					
Oui	180	32	43,0	27,0	0,02
Non	232	20	39,0	25,0	
Chimiothérapie adjuvante					
Oui	218	31	43,0	32,0	0,04*
Non	252	28	41,0	24,0	
Degré de différenciation					
Bien	153	33	41,0	28,0	0,9
Moyen	185	30	44,0	30,0	
Peu	64	26	36,0	26,0	

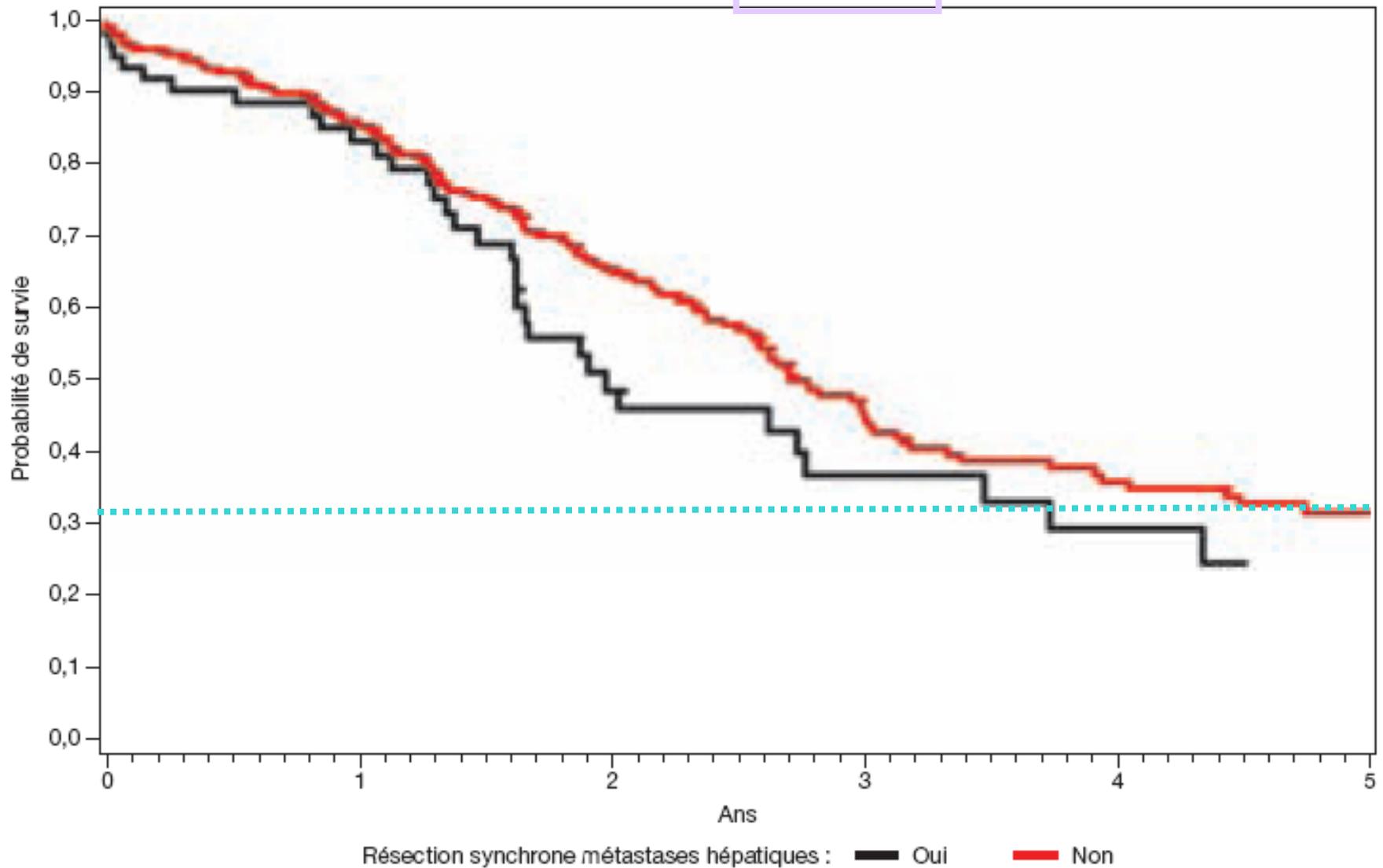
\* Variable significative en analyse multivariée.

# CANCER COLO-RECTAL

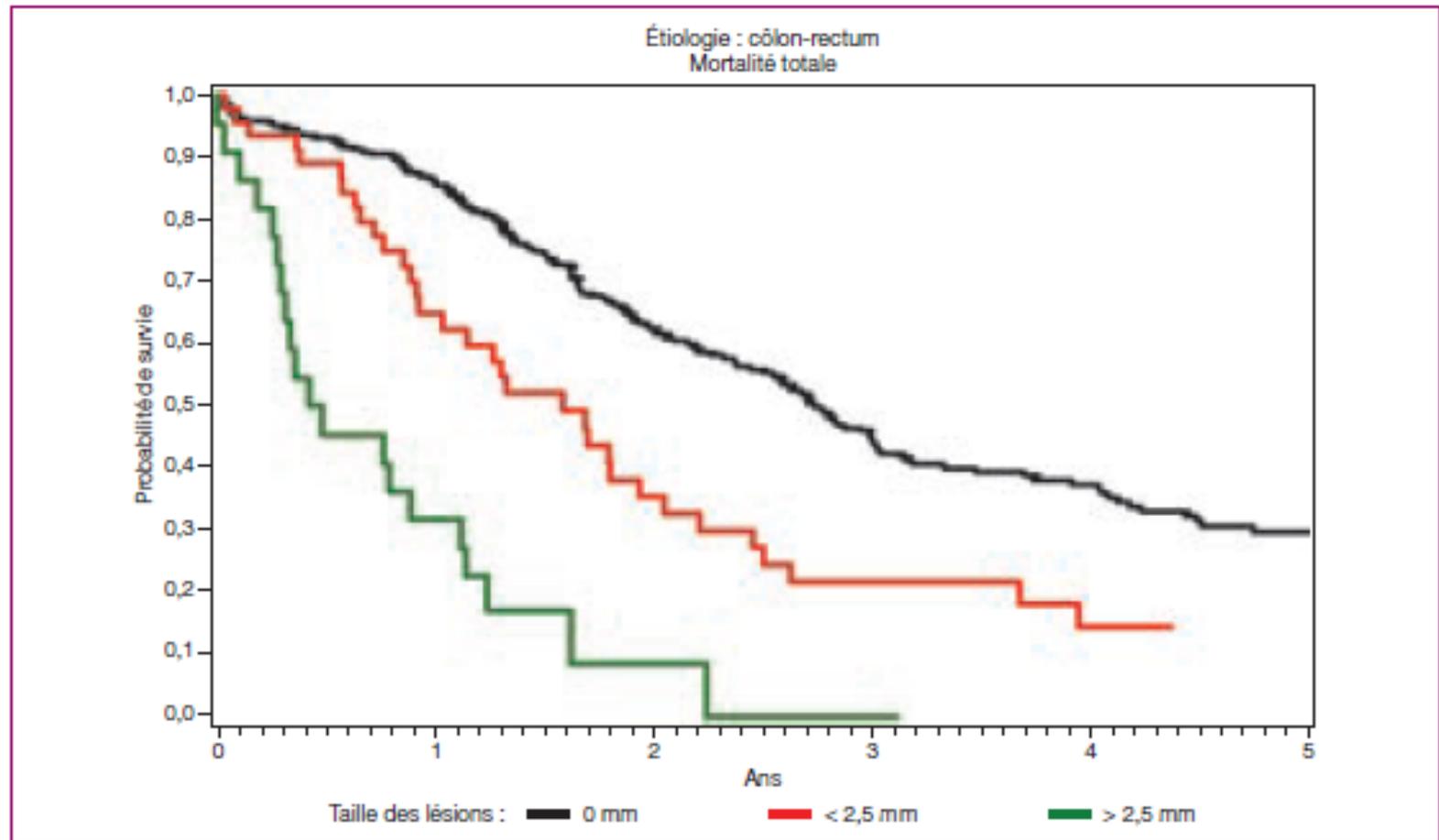


**13** Survie globale de 496 patients avec carcinose colo-rectale en fonction de l'indice d'extension péritonéale de Sugarbaker.

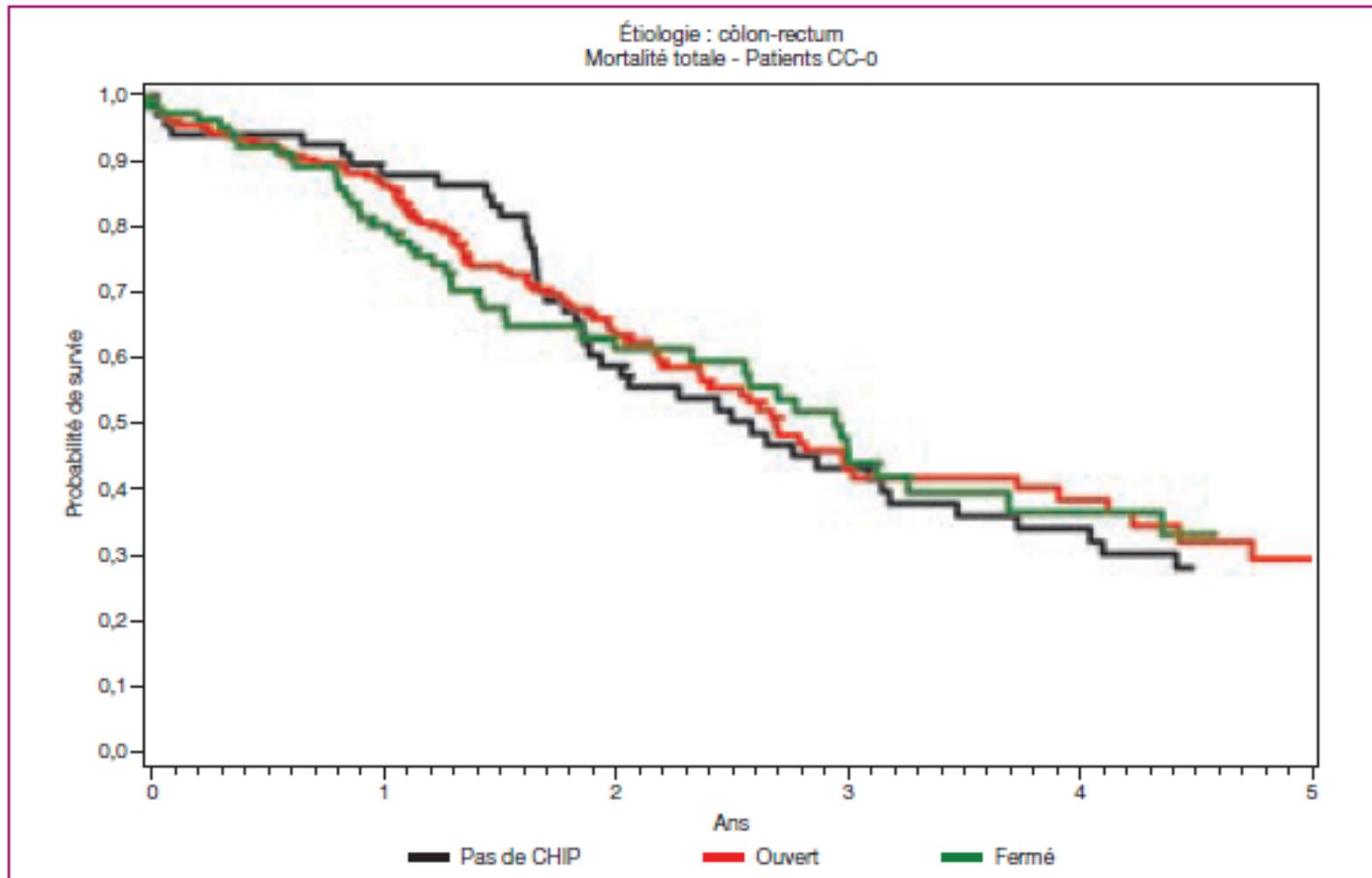
Étiologie : côlon-rectum  
Mortalité totale - Patients CC-0



**19** Survie globale de 416 patients présentant une carcinose colo-rectale traités par chirurgie de cytoréduction complète en fonction de la présence ou non de métastases hépatiques.



**14** Survie globale de 496 patients avec carcinose colo-rectale en fonction de la qualité de l'exérèse chirurgicale.

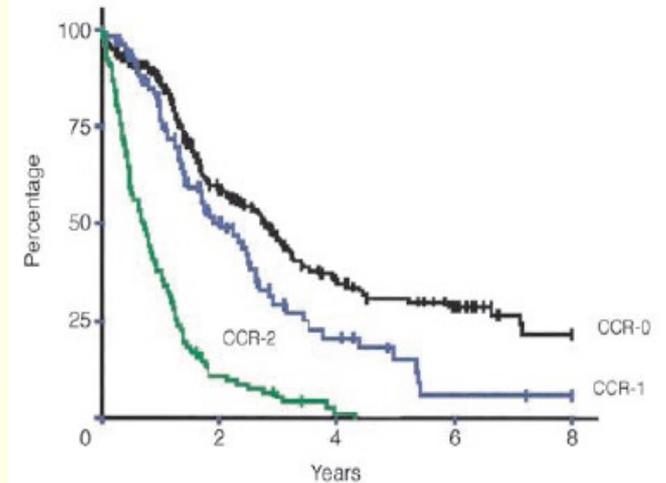


**22** Survie de 416 patients présentant une carcinose colo-rectale traités par chirurgie de cytoréduction complète en fonction de la technique de chimiothérapie intrapéritonéale utilisée.

# Carcinose d'origine colorectale

## 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*



# Résultats de la CHIP dans le traitement des carcinomes péritonéaux d'origine digestive

Auteurs	Nombre de patients	Technique	Molécule	Médiane de survie (mois)	Recul médian (mois)	Survie à 1 an	Survie à 2 ans	Survie à 5 ans
Elias et al. 2001 (résection R0)	64	CHIP ventre ouvert et/ou CIPPI	MMC-CDDP	35,9	52	-	60%	27%
Verwaal et al. 2004 Résection R0 Résection R2	102 50 52	CHIP ventre ouvert	MMC 15 to 35 mg/m <sup>2</sup>	19,9 39 5	41,6	- - -	- - -	- - -
Shen et al. 2004 Résection R0	77 37	CHIP ventre ouvert	MMC	16 28	15	56% -	- -	17% 34%
Glehen et al. 2004 Résection R0 Résection R2	506 271	CHIP et/ou CIPPI	Variables	19,2 32,4 8,4	53	72% 87% 38%	39% 47% 6%	19% 31% 0%

# Protocole PRODIGE 7

ACCORD 15/0608

Essai de phase III évaluant la place de la chimiohyperthermie intrapéritonéale peropératoire (CHIP) après résection maximale d'une carcinose péritonéale d'origine colorectale associée à une chimiothérapie systémique.

Etude CHIP

Investigateur Coordonnateur: Dr François QUENET

(Centre Val D'Aurelle Paul Lamarque - Montpellier)

# Protocole PRODIGE 7

ACCORD 15/0608

## Profil de l'étude

- Etude : Essai de phase III, multicentrique, randomisé, en ouvert, en groupes parallèles avec deux bras de traitement, comparant
- **Traitement A** = chirurgie maximale + chimiohyperthermie + chimiothérapie systémique pré ou postopératoire
- **Traitement B** = chirurgie maximale + chimiothérapie systémique pré ou postopératoire

• Nombre de centres : 15

• Nombre de patients à inclure : 264

Deux analyses intermédiaires portant sur le critère principal sont prévues. La première analyse aura lieu au 51<sup>ème</sup> décès, soit environ 37 mois après l'inclusion du premier patient. La seconde analyse aura lieu au 102<sup>ème</sup> décès, soit au bout de 55 mois.

• Durée de l'étude :

- Période d'inclusion : 53 mois
- Période de traitement : CHIP + Chimiothérapie systemique (6 mois Minimun)
- Période de suivi : 5 ans
- Durée globale de l'étude : 9,5 ans

# Protocole PRODIGE 7

ACCORD 15/0608

## Objectifs de l'étude

### Objectif principal

Comparer la **survie globale** chez les patients porteurs d'une carcinose péritonéale d'origine colorectale, ayant fait l'objet d'une résection chirurgicale complète macroscopiquement ou suboptimale (laissant en place un tissu tumoral résiduel  $\leq 1\text{mm}$ ) et bénéficiant d'un **traitement maximal avec chimiohyperthermie** (c'est-à-dire chirurgie maximale + chimiohyperthermie + chimiothérapie systémique pré ou postopératoire) ou d'un **traitement maximal sans chimiohyperthermie** (c'est-à-dire chirurgie maximale + chimiothérapie systémique pré ou postopératoire).

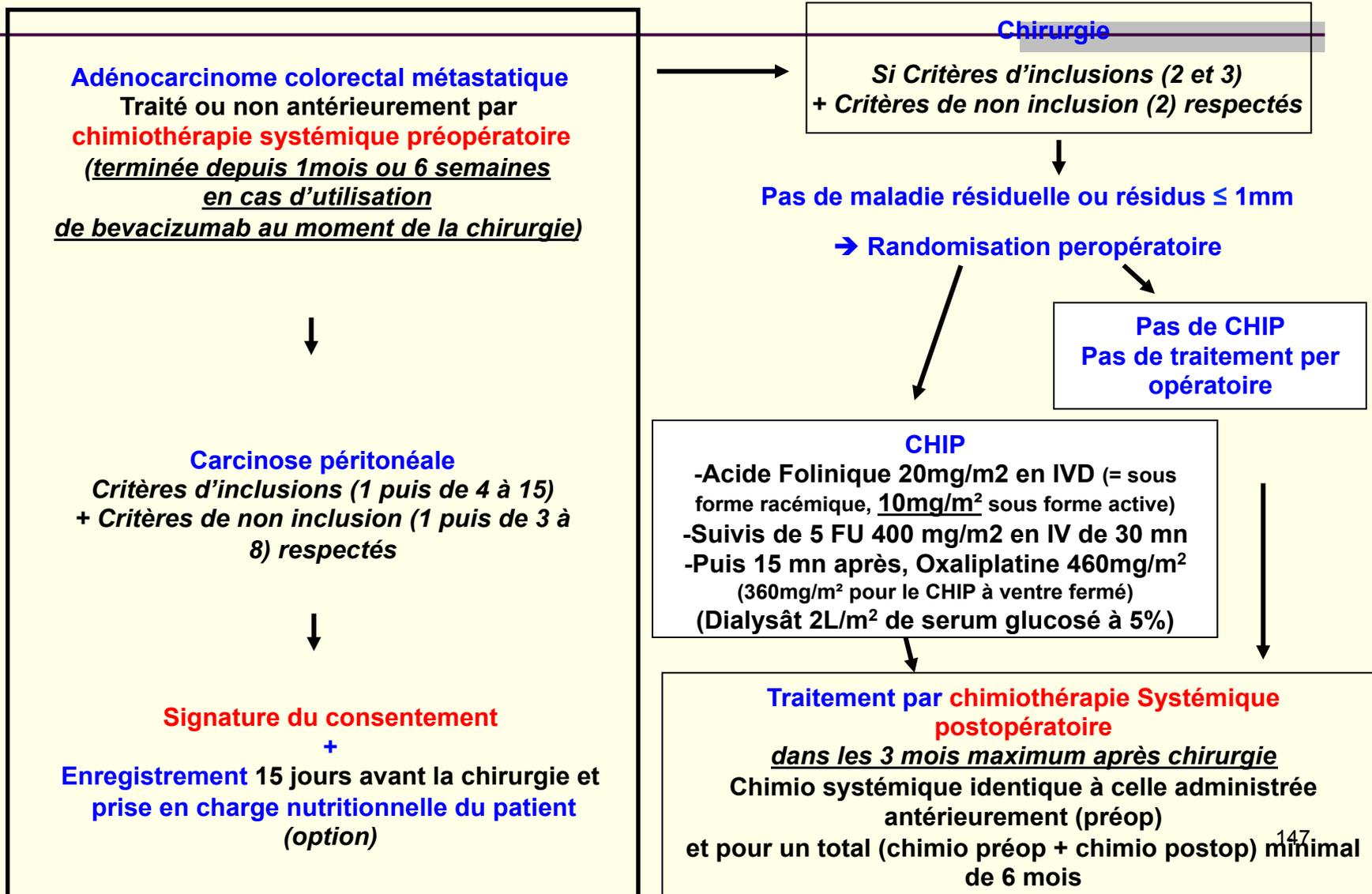
### Objectifs secondaires

- Evaluer la survie sans récurrence
- Evaluer les toxicités au traitement (CTC-AE v3.0)
- Evaluer la morbidité dont les complications chirurgicales
- Evaluer les facteurs pronostiques de la survie.

# Protocole PRODIGE 7

ACCORD 15/0608

## Schéma de l'étude



# Protocole PRODIGE 7

ACCORD 15/0608

## Chimiothérapie systémique

Répertorier la chimiothérapie systémique mise en place pour le traitement de la carcinose

1er cas :

0 mois de chimio systémique Préop  $\Rightarrow$  CHIR avec +/- CHIP  $\Rightarrow$  6 mois minimum de chimio systémique Postop

2ème cas :

3 mois de chimio systémique Préop  $\Rightarrow$  CHIR avec +/- CHIP  $\Rightarrow$  3 mois minimum de chimio systémique Postop

3ème cas :

6 mois de chimio systémique Préop  $\Rightarrow$  CHIR avec +/- CHIP  $\Rightarrow$  X mois de chimio systémique Postop

# Protocole PRODIGE 7

ACCORD 15/0608

- Les patients inclus dans ce protocole devront bénéficier, pour le traitement de leur carcinose d'une chimiothérapie systémique d'au **minimum 6 mois**. Celle-ci pouvant être réalisée **avant ou après la CHIP**.
- La chimiothérapie systémique peut également se concevoir selon un schéma en intervalle : Chimiothérapie / CHIP / Chimiothérapie.
- La chimiothérapie systémique postopératoire devra être identique à celle administré antérieurement (préopératoire) sauf en cas de **toxicité, progression, ou de non réponse**. Elle devra être mise en route, si possible, dans les 3 mois suivant la chirurgie.
- La chimiothérapie systémique peut être prolongée au delà de 6 mois au gré de la décision de l'investigateur et ou de la RCP.
- Les patients n'ayant reçu aucune chimiothérapie systémique préopératoire, recevront au minimum 6 mois de chimiothérapie systémique postopératoire.
- Tous les traitements de chimiothérapie systémique enregistrés et référencés dans le traitement du cancer colorectal métastatique seront autorisés dans le cadre de ce protocole.
- L'investigateur pourra choisir le protocole thérapeutique considéré comme le plus efficace en fonction des données scientifiques du moment.
- Les patients ayant eu une chimiothérapie systémique avant la CHIP devront arrêter leur traitement au moins **1 mois** avant l'intervention chirurgicale.

# CRITERES D'INCLUSION <sup>1/2</sup>

1. Cancer colorectal histologiquement prouvé,
2. Carcinose péritonéale d'importance minimale ou modérée avec un score d'extension péritonéal de Sugarbaker  $\leq$  à 25 (annexe 9), (évaluation peropératoire),
3. Obtention d'une réduction tumorale chirurgicale **macroscopiquement complète R1** ou d'épaisseur résiduelle ne dépassant pas 1 mm (R2), (évaluation peropératoire),
4. Absence de métastases extra péritonéales y compris les métastases hépatiques et pulmonaires (si possible confirmée par la pratique d'une TEP),  
*pendant les métastases ovariennes et ganglionnaires rétropéritonéales sont autorisées.*
5. Patient devant être traité pour sa carcinose par une chimiothérapie systémique,
6.  $18 \leq$  âge  $\leq$  70 ans,
7. Performance Status OMS  $\leq$  1,
8. Espérance de vie  $>$  12 semaines,

# Protocole PRODIGE 7

ACCORD 15/0608

## CRITERES D'INCLUSION 2/2

9. Fonction hématologique : PNN  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , plaquettes  $\geq 100 \times 10^9/L$ ,
10. Fonction hépatique : Bilirubine totale  $\leq 1,5$  x la limite supérieure de la normale, ASAT (SGOT) et ALAT (SGPT)  $\leq 3$  x la limite supérieure de la normale, Phosphatases alcalines  $\leq 3$  x la limite supérieure de la normale,
11. Créatinine plasmatique  $\leq 1,25$  x la limite supérieure de la normale,
12. Patients opérables,
13. Neuropathie périphérique de grade  $\leq 3$  (CTC AE v3.0 annexe 7),
14. Information du patient et signature du consentement éclairé obtenu avant le début de toute procédure spécifique à l'étude,
15. Affiliation à un régime de sécurité sociale.

# Protocole PRODIGE 7

ACCORD 15/0608

## CRITERES DE NON-INCLUSION

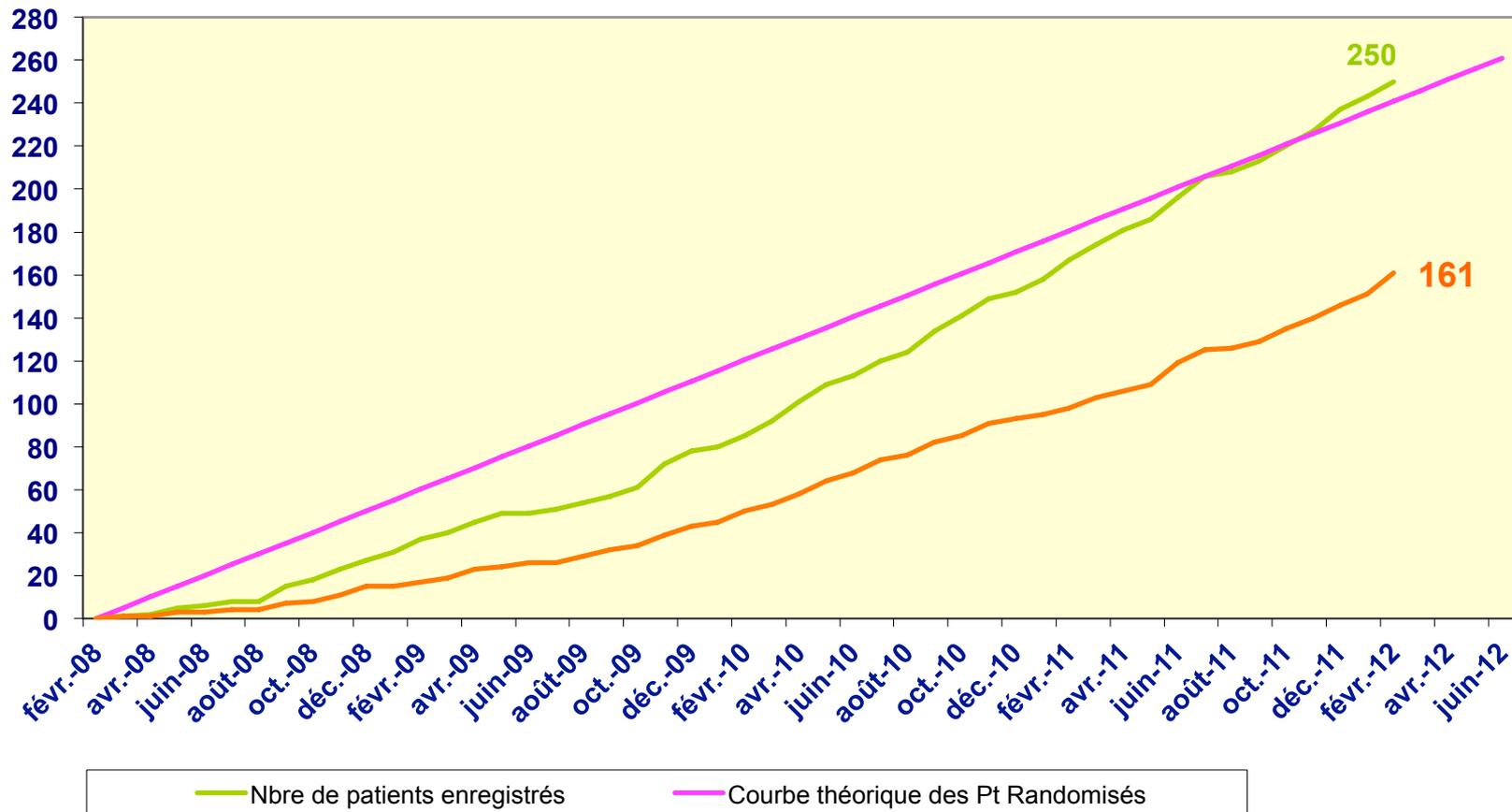
1. Les carcinomes d'autre origine que colorectale, en particulier les carcinomes appendiculaires,
2. Les carcinomes de volume important, avec une score d'extension péritonéal de Sugarbaker  $>25$  (annexe 9), (évaluation peropératoire)
3. Patient ayant déjà été traité par chimiohyperthermie,
4. Antécédents de cancer (sauf un carcinome baso-cellulaire cutané ou un carcinome *in situ* du col utérin) ayant récidivé dans les 5 années précédant l'entrée dans l'essai,
5. Patient déjà inclus dans un autre essai thérapeutique de première ligne pour la maladie étudiée,
6. Femme enceinte, susceptible de l'être ou en cours d'allaitement,
7. Personnes privées de liberté ou sous tutelle,
8. Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques.

# Bilan Prodige VII

FFCD	PIERRE BENITE	Hôpital Lyon Sud	Pr Oliver GLEHEN	1	18/12/2007	1	15/02/2008	07/08/2008	88	20/08/2008
FNCLCC	MONTPELLIER	Centre Val d'Aurelle	Dr François QUENET	1	21/12/2007	1	04/02/2008	08/02/2008	64	11/02/2008
FNCLCC	VILLEJUIF	Institut Gustave Roussy	Dr Dominique ELIAS	1	08/01/2008	1	29/04/2009	18/08/2009	33	24/08/2009
FNCLCC	NANTES	Centre René Gauducheau	Pr Jacques PAINEAU	1	28/08/2009	1	19/10/2009	22/03/2010	15	31/03/2010
FFCD	PARIS (Lariboisière)	Hôpital Lariboisière	Pr Marc POCARD	1	08/10/2008	1	04/02/2009	03/09/2009	9	10/09/2009
FNCLCC	ANGERS	Centre Paul Papin	Dr Gérard LORIMER	1	09/07/2008	1	17/12/2008	26/03/2009	8	09/04/2009
FFCD	TOULOUSE	Centre Hospitalier Purpan	Dr Guillaume PORTIER	1	30/04/2008	1	13/05/2008	15/05/2008	9	09/06/2010
FFCD	PARIS (Tenon)	Hôpital Tenon	Dr Valéria LOI	1	29/06/2009	1	07/09/2009	05/10/2009	4	07/10/2009
FFCD	DIJON	CHU du Bocage	Pr Patrick RAT	1	02/01/2008	1	22/02/2008	01/04/2008	9	08/04/2008
FNCLCC	VANDOEUVRE LES NANCY	Centre Alexis Vautrin	Dr Frédéric MARCHAL	1	03/12/2007	1	13/02/2008	06/01/2011	3	10/01/2011
FFCD	GRENOBLE	CHU de Grenoble	Pr Catherine ARVIEUX	1	19/12/2008	1	18/06/2009	31/01/2011	4	24/02/2011
FFCD	CLERMONT-FERRAND	Hôtel Dieu	Pr. Denis PEZET	1	03/11/2009	1	19/02/2010	02/11/2011	2	07/11/2011
FNCLCC	LYON	Centre Léon Bérard	Dr Pierre MEEUS	1	25/06/2008	1	21/07/2008	16/09/2008	2	04/03/2009
FFCD	STRASBOURG	Hôpital de Hautepierre	Dr Cécile BRIGANT	1	01/07/2008	1	08/09/2008	12/01/2009	1	05/02/2009
FNCLCC	NICE	Hôpital de l'Archet 2	Dr Jean-Marc BEREDER	1	11/01/2008	1	13/03/2008	23/07/2009	1	24/07/2009
FFCD	COLOMBES	Hôpital Louis Mourier	Pr Simon MSIKA	1	08/10/2008	1	20/10/2009			
FNCLCC	REIMS	Institut Jean Godinot	Dr David KERE	1	04/07/2008	1	17/11/2008			
FFCD	CLAMART	Hôpital Béclière	Dr Guillaume POURCHER	1	28/10/2009	1	26/08/2010			

# Protocole PRODIGE 7

ACCORD 15/0608



# ProphyloCHIP

---

*Essai de phase III multicentrique comparant la surveillance simple (standard) à la laparotomie exploratrice plus chimio-hyperthermie intrapéritonéale (CHIP), chez les patients atteints d'un cancer colorectal, traités initialement par chirurgie chimiothérapie adjuvante, et présentant un haut risque de développer une carcinose péritonéale.*

# ProphyloCHIP

## RATIONNEL DE L'ESSAI

La carcinose péritonéale (CP) complique l'histoire naturelle du cancer colorectal dans environ 10 % des cas de façon synchrone et 25 % de manière métachrone. Bien que parfois associée à d'autres localisations métastatiques, elle en est la seule émanation métastatique dans 25 à 35 % des cas

Un traitement à visée curative de la CP (chirurgie de réduction tumorale complète et chimio-hyperthermie intra-péritonéale) (CHIP) a permis d'obtenir des guérisons définitives. Ses résultats sont d'autant meilleurs que ce traitement est fait à un stade plus précoce.

- en 2009, le diagnostic des CP est presque toujours tardif.
- => Une étude a montré qu'il était possible de cibler des groupes de patients à haut risque de développer une CP et de leur proposer lorsqu'ils sont encore asymptomatiques, un deuxième look chirurgical pour traiter la CP débutante de manière très précoce par chirurgie + CHIP

# ProphyloCHIP

## OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

---

Comparer **la survie sans récurrence à 3 ans observée**

- soit chez des patients ne recevant aucun traitement après chirurgie initiale et chimiothérapie systémique adjuvante (**traitement A**)
- soit chez des patients recevant un second-look chirurgical + CHIP (**traitement B**)

# ProphyloCHIP

## DESIGN DE L'ESSAI

- **Etude randomisée multicentrique : 17 centres**
  - **Nombre de patients attendus :**
    - **130 : (65 patients/bras)**
    - **durée inclusion : 3 ans**
- => Estimation : 4 Patients inclus / Mois
- Hypothèse: faire passer la survie sans récurrence à 3 ans :  
de 40% → 65%.
- **Durée totale de l'étude: 3 ans + 3 ans de surveillance**

## OBJECTIFS

---

### Objectif principal

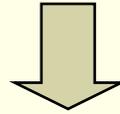
Survie sans récurrence à 3 ans

### Objectifs secondaires

- ❖ Efficacité : - Survies globales à 3 ans et à 5 ans  
- Survies sans récurrence péritonéale
- ❖ Complications de la chirurgie de second-look / Toxicité / Morbidité

## Plan de l'étude

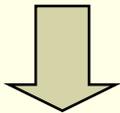
Pts « à haut risque »



6 mois de Folfox (Xélox) adjuvant  
Puis bilan qui doit être négatif



Randomisation



(Bras A)

Surveillance seule

(Bras B)

Chirurgie + CHIP

# ProphyloCHIP

## *Démarche Conseillée*

---

- **Juste après l'exérèse du primitif, informer ces patients**
  - qu'ils présentent un certain degrés de risque
  - qu'ils commencent par recevoir le traitement standard
  - qu'on fera ensuite un bilan
  - qu'il est possible voir probable qu'on leur propose ensuite de participer à Prophylochip...
- **Lors de la commission multidisciplinaire** : évoquer d'emblée l'inclusion possible ultérieurement dans l'essai. Le consigner dans le compte-rendu.

## Bilan à la fin du Folfox adjuvant

### **Indispensables:**

Examen clinique

TDM abdo-pelvien

TDM thoracique

ACE

**+ autres si arguments particuliers incitatifs**

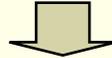
=> Ce bilan doit être ***complètement négatif : aucun signe de récidence....***

# Et ensuite ...

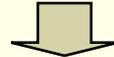
---

Présenter l'essai au patient

Recueillir la signature du consentement



Envoyer les fiches de randomisation



- => **Bras surveillance**: organiser surveillance tous les 3 mois
- => **Bras CHIP**: organiser CHIP dès que possible (pas de délai spécifié) puis surveillance tous les 3 mois

**NB: La surveillance se fait tous les 3 mois à partir de la date de randomisation pour les 2 bras (+++)**

# Modalités de la CHIP

- ❖ Chirurgie: ré-ouvrir tous les plans de décollements de la 1<sup>ère</sup> intervention (+++).  
Pas de maladie résiduelle > 1 mm (+++).
- ❖ Chip dans tous les cas (que l'on trouve ou non de la carcinose);
  - A ventre ouvert ou fermé
  - En IV: Ac fol (20 mg/m<sup>2</sup>) et 5 FU (400 mg/m<sup>2</sup>)
  - En IP: oxali (300 mg/m<sup>2</sup>) + irinotécan (200 mg/m<sup>2</sup>)
  - dans un volume de 2 KL /m<sup>2</sup> de G.5%
  - à 42°C minimum, pendant une durée de 30 min. (à partir du moment où l'on atteint 42° en IP).

# CRITÈRES D'INCLUSION 1/2

---

## ✓ *Information du patient et signature du consentement*

Patients présentant

✓ **une carcinose péritonéale minime (réséquée) lors de la chirurgie de la tumeur primitive**

✓ **ou des métastases ovariennes**

✓ **ou une perforation de la tumeur primitive**

✓ **Ou une effraction « iatrogène » de cette tumeur**

✓ Et patients ne présentant aucun signe décelable de récurrence tumorale au bilan réalisé à la fin des 6 mois de chimiothérapie adjuvante suivant l'exérèse du primitif.

✓ Performance Status OMS < 2, Espérance de vie > 12 semaines

✓ **Fonction hématologique** : PNN  $\geq 1.5 \times 10^9/L$ , plaquettes  $\geq 100 \times 10^9/L$

# CRITÈRES D'INCLUSION 2/2

---

- ✓ **Fonction hépatique** : Bilirubine totale  $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ , AST (SGOT) et ALT (SGPT)  $\leq 3 \times \text{LSN}$ , Phosphatases alcalines  $\leq 3 \times \text{LSN}$
- ✓ **Fonction rénale** : Créatinine plasmatique  $\leq 1,25 \times \text{LSN}$
- ✓ Patients opérables
- ✓ Neuropathie périphérique de grade  $\leq 2$  (CTC AE v3.0)
- ✓ Utilisation d'une méthode de contraception adéquate pour les patients en âge de procréer
- ✓ ***Affiliation à un régime de sécurité sociale***

# CRITÈRES DE NON INCLUSION

---

- Les cancers d'autre origine que colorectale, en particulier ***les carcinomes appendiculaires***
- Les patients qui présentent une récurrence décelable
- Neuropathie périphérique de grade  $\geq 3$
- Antécédents de cancer (sauf un carcinome baso-cellulaire cutané ou un carcinome *in situ* du col utérin) ayant récidivé dans les 5 années précédant l'entrée dans l'essai
- Patient déjà inclus dans un autre essai cliniques de première ligne pour la maladie étudiée

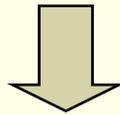
=>

- Femmes enceintes, susceptibles de l'être ou en cours d'allaitement
- Personnes privées de liberté ou sous tutelle
- Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques

# EVALUATION et SURVEILLANCE

---

*A partir de la date de randomisation (Pour les 2 Bras)*



**=> Evaluation et suivi tous les : 3 Mois** *(les 3 premières années)*  
**: 6 Mois** *(les 2 dernières années)*

**=> Surveillance carcinologique : *pendant toute la durée de l'étude***

# Amendement prophyloCHIP

---

## 1 – Critères d’Inclusion :

- Age limite d’inclusion : 70 ans
- Patients en stomie incluables
- Bilan d’extension tumorale fait au plus tard dans le mois qui suit les 6 mois de chimiothérapie et sa durée de validité est de 2 mois maximum avant la demande de randomisation.
- Bilan biologique doit être fait au plus tard dans le mois qui précède la demande de Randomisation
-

# Amendement prophyloCHIP

---

- Les patients ayant reçu 6 mois de **chimiothérapie de type métastatique** seront désormais incluables
- Les neuropathies de Grade 3 seront désormais acceptés à **condition** que la CHIP se fasse avec de la Mitomycine C seule.
- Exclusion de tous les patients présentant des métastases **autres que ovarienne** au moment du diagnostic

# Amendement prophyloCHIP

---

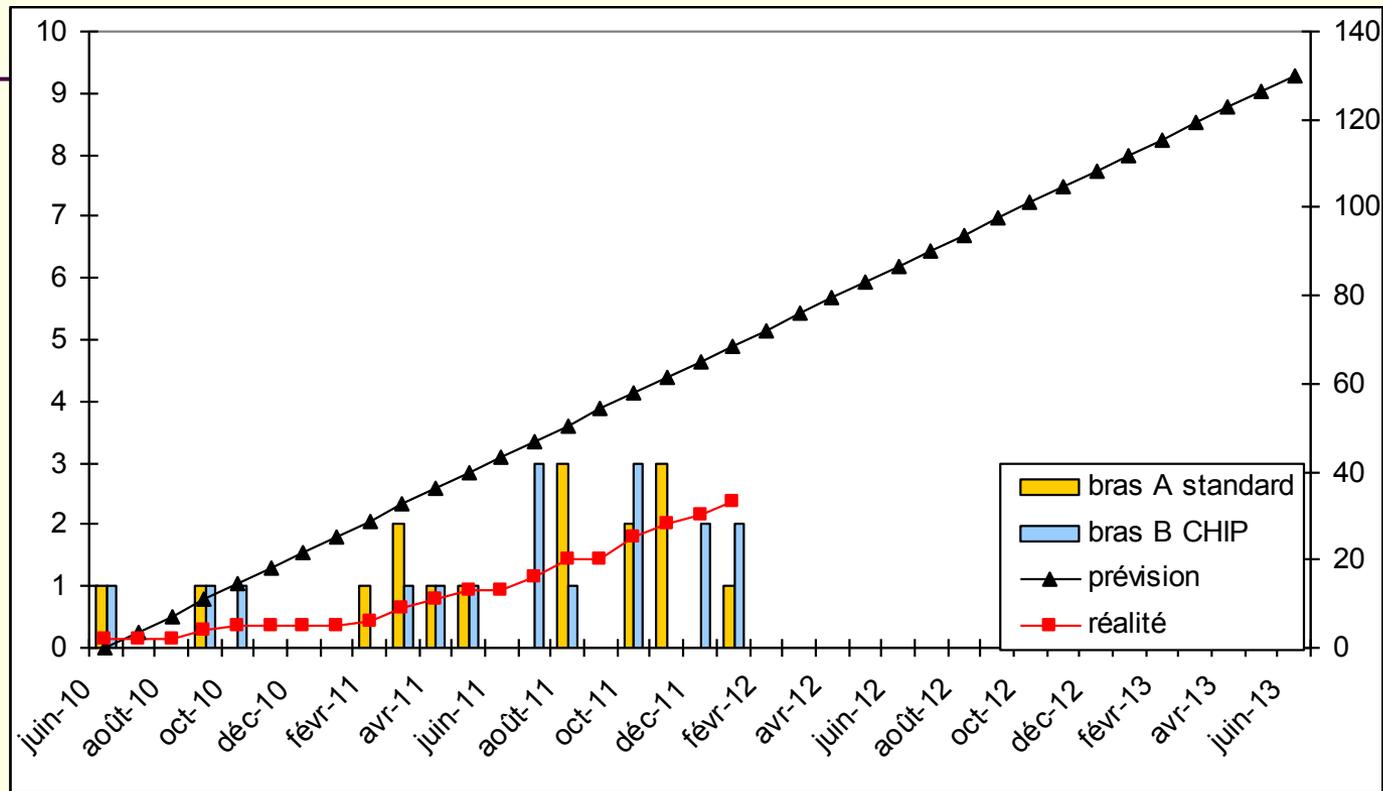
## 2 – Critères d'Exclusion :

- Les patients avec des métastases au départ ne sont pas incluables en particulier
  - patients avec des métastases ovariennes métachrones
  - patients avec des métastases hépatiques

# Point centres ProphylloCHIP

févr-12		
Centre	Pts inclus	Date de mise en place
IGR	6	28/04/10
Montpellier	6	14/02/2011
Lyon-Sud	6	26/08/10
Nice	2	05/01/2011
Lariboisière	0	07/10/2010
Dijon	0	31/08/10
CLB	2	16/12/10
Nante	0	12/10/10
Nancy	1	13/12/10
PURPAN	3	20/09/2010
Strasbourg	0	15/02/2011
Grenoble	2	29/09/10
Baclesse	5	20/08/10
Louis Mourrier	0	09/12/10
Tenon	1	06/12/10
Paul Papin	1	18/08/10
ROUEN	0	26/04/2011
BESANCON	0	Attente
POITIER	0	21/11/2011
CHU Clermont - Ferrand		<b>Prochainement</b>
Diaconesses		
Limoges		
St-Etienne		
Curie		
ANTOINE-BECLERE		
Reims		
<b>TOTAL =&gt;</b>	<b>35</b>	

# Courbes inclusion ProphyloCHIP



Prévision : 72 Patients

Réalité : 33 patients

Fin protocolaire des inclusions : Juin 2013