



ELSEVIER

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



AVIS D'EXPERT

Accord d'experts français pour la prise en charge des métastases péritonéales de cancers colo-rectaux[☆]



French experts' agreement for the management of peritoneal metastases of colorectal cancer

K. Abboud^a, T. André^b, M. Brunel^c, M. Ducreux^d,
C. Eveno^e, O. Glehen^{f,g}, D. Goéré^h, J.-M. Gornetⁱ,
J.H. Lefevre^j, P. Mariani^k, A. Pinto^l, F. Quenet^m,
O. Sgarbura^m, M. Ychouⁿ, M. Pocard^{l,*}

^a Service de chirurgie générale et thoracique, Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Étienne, 42055 Saint-Étienne cedex 2, France

^b Sorbonne Université et service d'oncologie médicale, hôpital Saint-Antoine, 184, rue du Faubourg Saint-Antoine, 75571 75012 Paris, France

^c Service de chirurgie Digestive, Hôpital Mignot, 177, rue de Versailles, 78157 Le Chesnay, France

^d Département d'Oncologie Médicale, Gustave-Roussy Cancer Campus, Université Paris-Saclay, Villejuif, France

^e Département de Chirurgie Digestive et Oncologique, CHU Claude-Huriez, et Inserm, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Lille, Unité Mixte de Recherche 1172-JPARC Centre de Recherche Jean-Pierre Aubert, Équipe "Mucines, différenciation épithéliale, et cancérogenèse", Université de Lille, Lille, France

^f Département de chirurgie oncologique, Centre Hospitalier Lyon-Sud, Hospices Civils de Lyon, Pierre-Bénite, France

^g EMR 3738, Lyon 1 Université, Lyon, France

^h Service de Chirurgie Générale et Oncologique, Hôpital Saint-Louis—Assistance Publique, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France

ⁱ Département de Gastroentérologie, Hôpital Saint-Louis—Assistance Publique, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France

^j Sorbonne Université, Département de Chirurgie Digestive, AP—HP, Hôpital Saint Antoine, 75012, Paris, France

^k Département de chirurgie oncologique, Institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75248 Paris cedex 05, France

^l Unité Inserm U1275 CAP Paris-Tech : Carcinose Péritone Paris Technologiques—Université de Paris - Hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise Paré, 75010 Paris, France

Disponible sur Internet le 28 août 2019

DOI de l'article original : <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2019.08.002>.

[☆] Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais celle de l'article original paru dans Journal of Visceral Surgery, en utilisant le DOI ci-dessus.

* Auteur correspondant. Chirurgie digestive et cancérologique - Hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France.
Adresse e-mail : marc.pocard@gmail.com (M. Pocard).

<https://doi.org/10.1016/j.jchirv.2019.05.007>

1878-786X/© 2019 Publié par Elsevier Masson SAS.

^m Département de Chirurgie Oncologique, Institut du Cancer de Montpellier, Université de Montpellier, 208, avenue des Apothicaires, 34298 Montpellier, France

ⁿ Département d'Oncologie Digestive, Institut du Cancer de Montpellier, Université de Montpellier, 208, avenue des Apothicaires, 34298, Montpellier, France

MOTS CLÉS

Métastases péritonéales ;
Cancer du côlon ;
CHIP

KEYWORDS

Peritoneal metastases;
Colon cancer;
HIPEC

Résumé En cas de diagnostic de métastases péritonéales (accord fort des experts) : i) prendre avis auprès d'une RCP ayant une forte expérience en pathologie du péritoine (réseau BIG RENAPE), ii) Transfert ou non du patient à une équipe référente de la CHIP, selon proposition de la RCP. Concernant la chimiothérapie systémique (accord fort des experts) : i) elle est réalisée en pré et postopératoire, ii) Pour une durée totale n'excédant pas 6 mois, iii) pas d'anti-angiogénique en postopératoire. Concernant la chirurgie d'exérèse (accord fort des experts) : i) elle doit être radicale menée par médiane xyphopubienne, ii) pas de cytoréduction par coelioscopie. Une CHIP peut être proposée en dehors d'un essai par une équipe référente de la CHIP (accord faible des d'expert) : i) Si l'exérèse est radicale, ii) si la morbidité attendue est « raisonnable », iii) Si l'indication de CHIP a été posée en RCP et iv) l'utilisation de la mitomycine est préférée à l'utilisation de la l'oxaliplatine qui est déconseillée pour cette indication.

© 2019 Publié par Elsevier Masson SAS.

Summary When peritoneal metastases are diagnosed (strong agreement of experts): i) seek advice from a multidisciplinary coordination meeting (MCM) with large experience in peritoneal disease (e.g. BIG RENAPE network), ii) transfer (or not) the patient to a referral center with experience in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), according to the advice of the MCM. With regard to systemic chemotherapy (strong agreement of experts): i) it should be performed both before and after surgery, ii) for no longer than 6 months, iii) without post-operative anti-angiogenetic drugs. With regard to cytoreductive surgery (strong agreement of experts): i) radical surgery requires a xiphopubic midline incision, ii) no cytoreductive surgery via laparoscopy. With regard to HIPEC HIPEC can be proposed for trials outside an HIPEC referral center (weak agreement between experts): i) if surgery is radical, ii) if the expected morbidity is "reasonable", iii) if the indication for HIPEC was suggested by a MCM, and iv) mitomycin is preferred to oxaliplatin (which cannot be recommended) for this indication.

© 2019 Published by Elsevier Masson SAS.

Introduction

La prise en charge des métastases péritonéales des cancers coliques reposait sur l'association d'une chirurgie d'exérèse, d'une chimiothérapie systémique et dans une moindre mesure d'une chimiothérapie intrapéritonéale, souvent selon une approche de ChimioThérapie Hyperthermie Intrapéritonéale immédiate lors de la chirurgie (CHIP). L'étude prospective randomisée UNICANCER PRODIGE 7, présentée à l'ASCO en 2018, a rapporté une absence de bénéfice en survie globale après chirurgie d'exérèse complète de métastases péritonéale, d'une CHIP par Oxaliplatine [1]. Ces résultats ont donné lieu à de nombreux échanges, éditoriaux et à des points de vues parfois très éloignés ; allant d'un rejet total du concept de la CHIP, ou à un abandon du protocole testé ou à un abandon selon le type d'étendu de la maladie via le PCI (Index de Carcinose Péritonéale) [2–4]. Il a donc semblé nécessaire, au plan national, d'avoir des échanges, une réflexion sur la stratégie globale dans cette maladie et de proposer un accord d'experts devant permettre de revoir les recommandations du Thésaurus National de cancérologie Digestive (TNCD) et d'harmoniser les pratiques.

Un panel de 61 experts français, oncologues, chirurgiens, radiologues et pathologistes se sont réunis en novembre 2018 à L'Institut Curie à Paris pour échanger et proposer un accord d'experts sur la prise en charge des métastases

péritonéales des cancers colo-rectaux (liste en annexe). Le but de cette réunion était d'analyser les résultats de l'étude PRODIGE7 présentés à l'ASCO en juin 2018 (non encore publiée) et de fournir des propositions de consensus ou d'accord forts pour la pratique clinique. Cette étude a évalué l'apport de la CHIP, via une randomisation peropératoire, après exérèse complète de la carcinose d'origine colo-rectale synchrone ou métachrone.

Des éléments majeurs de cette publication, qui reflète l'activité des centres experts français pour la prise en charge des métastases péritonéales des adénocarcinomes colo-rectaux, ont été soulignés par les participants

La survie de plus de 40 mois des patients est la plus importante jamais constatée dans une étude contrôlée et doit être considéré comme le but à atteindre pour tous les patients. Dans l'étude 15 % des patients sont considérés comme guéris à 5 ans. Cette survie est liée à la sélection des patients et à la réalisation d'une exérèse complète de la carcinose et à l'expertise des centres ayant pris en charge ces patients. Cette chirurgie est standardisée : laparotomie xyphopu-

bienne, exploration complète, réouverture de tous les plans et chirurgie radicale complète.

Il s'agit de la première étude évaluant la place spécifique de la stratégie de CHIP à 43 °C oxaliplatine 460 mg/M² (perfusa G5 %) et 5FU IV lors d'une cytoréduction complète menée par laparotomie après chimiothérapie IV première. L'objectif principal de cette étude était de montrer un bénéfice sur la médiane de survie globale par l'adjonction de la CHIP. Cette étude est globalement négative. L'analyse de sous groupe qui semble montrer l'effet positif de la CHIP pour un sous groupe de patient ayant l'exérèse complète d'une carcinose moyenne (PCI entre 10 et 15) n'est pas validé par la majorité des experts. Aucun bénéfice n'est observé avec la CHIP pour un PCI inférieur à 10. La survie moyenne en cas d'exérèse complète et de PCI supérieur à 15 est limitée à 24 mois.

L'absence d'amélioration nette de la survie dans le bras CHIP doit conduire à ne plus considérer l'utilisation de ce protocole de CHIP (oxaliplatine forte dose) comme une option forte. Ce protocole est associé à une morbidité très importante non objectivée dans d'autres études plus récentes basées sur l'utilisation de la Mitomycine C. Ce protocole CHIP oxaliplatine forte dose et à forte température est réalisé avec une durée d'hyperthermie limitée à 30 minutes ; durée qui est jugée aujourd'hui comme probablement insuffisante. La majorité des experts considère que si jamais une CHIP était proposée, c'est un protocole basé sur la mitomycine qui devrait être délivré et pour une durée d'hyperthermie plus longue. D'autres considèrent que l'emploi de la mitomycine C reste controversé.

L'enseignement de cette chirurgie des métastases péritonéales, qui actuellement limité doit être étendu, via des formations spécifiques Françaises ou Européennes. Cette option doit être privilégiée à l'option centre de recours. Pour les patients ayant une chirurgie de métastases péritonéales, complète ou incomplète, avec ou sans CHIP, l'inclusion dans une base prospective nationale (sous la responsabilité de BIGRENAPE) doit être encouragée.

Les experts ont préconisé en cas de situation spécifiques des stratégies adaptées au patient, au caractère synchrone ou non des métastases péritonéales, à l'histologie et au caractère connu ou non de la carcinose avant la chirurgie de la lésion colique

En cas de découverte fortuite d'une carcinose péritonéale, lors d'une chirurgie du primitif colique débuté en coelioscopie ; la majorité des experts préconise de réaliser des biopsies, de ne pas faire l'exérèse de la tumeur primitive et de faire une stomie en cas de nécessité (occlusion) et de discuter du dossier en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP).

En cas de carcinose visible en préopératoire, sans autres métastase et accessible à une résection complète, la majorité des experts conseille de débiter le traitement par une chimiothérapie systémique et de discuter de la stratégie en RCP. Les éléments de décisions seront l'histologie (caractère péjoratif des cellules indépendantes), la biologie tumorale (BRAF, MSI, RAS), le PCI estimé, la réponse à la chimiothérapie, l'état général du patient et l'expertise de l'équipe.

En cas de chirurgie complète d'exérèse de la carcinose péritonéale possible, d'index PCI de moins de 20, il n'y a pas d'accord d'expert sur l'utilisation ou pas de la CHIP. La question doit avoir été décidée avant en RCP. La CHIP peut être proposée hors essais, par une équipe référente de la CHIP.

En cas d'éléments pronostic péjoratifs : âge de plus de 70 ans, présence de plus de 30 % de cellules indépendantes et/ou BRAF muté, nécessité de faire une hépatectomie mineure et/ou Radiofréquences, la chirurgie de cytoréduction doit être proposée malgré ces éléments, pour la majorité des experts.

En cas de chirurgie d'exérèse possible, mais de PCI de plus de 20, la majorité des experts propose de ne faire ni la chirurgie d'exérèse, ni la CHIP.

Points clés :

Accords d'experts pour la Prise en charge et Traitement des métastases péritonéales des carcinoses colo-rectales : les Points-Clefs.

En cas de diagnostic de métastases péritonéales (accord fort des experts) :

- Prendre Avis auprès d'une RCP ayant une forte expérience en pathologie du péritoine (réseau BIG RENAPE)

• Transfert ou non du patient à une équipe référente de la CHIP, selon proposition de la RCP

Concernant la Chimiothérapie systémique (accord fort des experts) :

- Elle est réalisée en pré et postopératoire
- Pour une durée totale n'excédant pas 6 mois
- Pas d'anti-angiogénique en postopératoire

Concernant la Chirurgie d'exérèse (accord fort des experts) :

- Elle doit être radicale menée par médiane xyphopubienne
- Pas de cytoréduction par coelioscopie

Une CHIP peut être proposée en dehors d'un essai par une équipe référente de la CHIP (accord faible des d'expert) :

- Si l'exérèse est radicale
- Si la morbidité attendue est « raisonnable »
- Si l'indication de CHIP a été posée en RCP
- L'utilisation de la mitomycine est préférée à l'utilisation de la l'oxaliplatine qui est déconseillée pour cette indication.

Annexe A. Matériel complémentaire

Le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur <http://www.sciencedirect.com> et <https://doi.org/10.1016/j.jchirv.2019.05.007>.

Déclaration de liens d'intérêts

Thierry André : Advisory board or Honoraria : Amgen, BMS, MSD Oncology, Roche-vantana and SanofiOlivier Glehen ; Gamida for advisory board Diane Goéré : Gamida for congress grants Jérémie H Lefevre : Advisory board or Honoraria : Takeda, Safe-Heal, Biomup, Ethicon Marc Pocard : Advisory

board or Honoraria or Grants for research and congress organization : Gamida – Rand – Roche - ThermaSolution. Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Quenet F, Elias D, Roca L, et al. A UNICANCER phase III trial of hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis (PC): PRODIGE 7. *Journal of Clinical Oncology* 2018;36(18 suppl.) [LBA3503-LBA3503].
- [2] Evrard S. Autopsie d'un consensus d'expert. Pour en finir avec la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale dans la carcinose colorectale. *Bull Cancer* 2018;105:839–41.
- [3] Königsrainer A, Rau B. Cytoreductive Surgery (CRS) and Hyperthermic IntraPeritoneal Chemotherapy (HIPEC): don't throw the baby out with the bathwater. *Pleura Peritoneum* 2018;3 [20180131].
- [4] Ceelen W. HIPEC with oxaliplatin for colorectal peritoneal metastasis: The end of the road? *Eur J Surg Oncol* 2019;45:400–2.