

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2018

2018 TOU3 1501

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Amandine PINTO

le 12 janv 2018

**Bénéfice d'un traitement par chirurgie de cytoréduction et Chimio-
Hyperthermie Intra-Péritonéale chez les patients présentant une
carcinose péritonéale d'origine colorectale associée à des
métastases hépatiques ou pulmonaires synchrones**

Directeur de thèse : Dr Sylvain KIRZIN

JURY

Monsieur le Professeur N. Carrère

Monsieur le Docteur S. Kirzin

Monsieur le Professeur F. Muscari

Monsieur le Professeur B.Suc

Monsieur le Docteur L.Ghouti

Madame Le Docteur C.Eveno

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Suppléant

Membre invité

LISTE DES ABREVIATIONS

CP : carcinose péritonéale

CCR : cancer colorectal

CPCR : carcinose péritonéale d'origine colorectale

CRS : chirurgie de cytoréduction

CHIP : Chimio-Hyperthermie Intra-Péritonéale

CRS/CHIP : chirurgie de cytoréduction associée à une CHIP

MH : métastases hépatiques

MP : métastases pulmonaires

MH+ : métastatique hépatique synchrone

MH- : non métastatique hépatique synchrone

MP+ : métastatique pulmonaire synchrone

MP- : non métastatique pulmonaire synchrone

ICP : index de carcinose péritonéale

CCR : score de qualité de résection de la carcinose péritonéale

LV5FU : 5 fluorouracile et leucovorine

RF : radiofréquence

RCP : réunion pluridisciplinaire

SG : survie globale

SSR : survie sans récurrence

I INTRODUCTION

1 La carcinose péritonéales : généralités

- 1.1 Carcinose péritonéale d'origine colorectale : généralités
- 1.2 Carcinose péritonéale d'origine colorectale et métastases hépatiques synchrones
- 1.3 Carcinose péritonéale d'origine colorectale et métastases pulmonaires synchrones

2 Le traitement combiné : chirurgie de cytoréduction et Chimio-Hyperthermie Intra-Péritonéale

- 2.1 La cytoréduction chirurgicale
- 2.2 Chimio-Hyperthermie Intra-Péritonéale : principes
- 2.3 Technique de réalisation de la Chimio-Hyperthermie Intra-Péritonéale

3 CHIP et carcinose péritonéale d'origine colorectale

- 3.1 Conditions de réalisation de la Chimio-Hyperthermie Intra-Péritonéale
- 3.2 Place de la chimiothérapie systémique péri-opératoire
- 3.3 Survie : bénéfice de la chimio-hyperthermie intrapéritonéale dans la carcinose colorectale
- 3.4 Morbi mortalité de la chirurgie de cytoréduction + Chimio-Hyperthermie Intra-Péritonéale

4 Objectif de notre étude

II MATERIEL ET METHODES

1 Critères d'inclusion

2 Critères d'exclusion

3 Procédure chirurgicale

4 Protocole de CHIP

5 Suites opératoires

6 Recueil de données

- 6.1 Les données démographiques
- 6.2 Les données sur l'étiologie
- 6.3 Prise en charge première, traitement néo-adjuvant
- 6.4 Prise en charge per opératoire
- 6.5 Morbi mortalité post opératoire : dans les 90 jours
- 6.6 Les données anatomopathologiques
- 6.7 Le traitement adjuvant
- 6.8 Carcinose péritonéale et métastases hépatiques synchrones : prise en charge
- 6.9 Carcinose péritonéale et métastases pulmonaires synchrones : prise en charge
- 6.10 Suivi

7 Analyse statistique

III. RESULTATS

1 Population globale : carcinose péritonéale d'origine colorectale

- 1.1 Description de la population et de l'étiologie
- 1.2 Traitement néo-adjuvant
- 1.3 Prise en charge per opératoire
 - La cytoréduction chirurgicale
 - La Chimio-Hyperthermie Intra-Péritonéale
- 1.4 Morbi mortalité post opératoire : dans les 90 jours
- 1.5 Traitement adjuvant
- 1.6 Survie

2 Carcinose péritonéale et métastases hépatique synchrones

- 2.1 Description de la population
- 2.2 Traitement néo-adjuvant
- 2.3 Prise en charge per-opératoire
 - La cytoréduction chirurgicale
 - La Chimio-Hyperthermie Intra-Péritonéale
- 2.4 Prise en charge des métastases hépatiques
- 2.5 Morbi mortalité post opératoire
- 2.6 Traitement adjuvant
- 2.7 Survie
- 2.8 Conclusion

3 Carcinose péritonéale et métastases pulmonaires

- 3.1 Description de la population
- 3.2 Traitement néo adjuvant
- 3.3 Description de la chirurgie de cytoréduction
- 3.4 Morbi-mortalité post opératoire
- 3.5 Chimiothérapie adjuvante
- 3.6 Prise en charge des métastases pulmonaires
- 3.7 Survie
- 3.8 Conclusion

4 Facteurs pronostiques

IV / DISCUSSION

V / CONCLUSION

I. INTRODUCTION

1 Carcinose péritonéale : généralités

La carcinose péritonéale (CP) est caractérisée par la dissémination de dépôts tumoraux sur la surface péritonéale. Elle correspond ainsi à un stade métastatique d'une néoplasie intra abdominale, qu'elle soit d'origine digestive, gynécologique ou péritonéale. On a pour habitude de distinguer la carcinose d'origine primitive, dominée par le mésothéliome péritonéal et le pseudomyxome péritonéal, de la carcinose secondaire, stade évolutif des carcinomes digestifs (colorectaux principalement), ovariens. La CP pose des problèmes complexes de stratégie thérapeutique.

1. 1. Carcinose péritonéale d'origine colorectale : généralités

Le cancer colorectal (CCR) est le 3^{ème} cancer par sa fréquence dans le monde [1] et son incidence semble en augmentation [2]. En 2012 près de 1,4 millions de nouveaux cas ont été diagnostiqués, avec une incidence attendue de 2,4 millions de cas en 2035 [2]. L'atteinte péritonéale est la seconde localisation métastatique la plus fréquente après les métastases hépatiques (MH). Une CP survient chez plus de 40% des patients atteints d'un CCR [3-4], de manière synchrone dans 5 à 10% des cas [3-5]. Le plus souvent la carcinose est métachrone, et dans 25 à 35% des cas, elle est l'unique site de récurrence [5-6]. Son traitement, ainsi que son pronostic, ont changé de façon récente. La CP était considérée, il y a à peine trois décennies, comme un stade terminal de l'évolution tumorale, sans possibilité de traitement à visée curative. L'arsenal thérapeutique était limité à la chirurgie palliative, la chimiothérapie palliative et les soins de confort. La standardisation du traitement combiné associant la chirurgie de cytoréduction (cytoreductive surgery, CRS), consistant à retirer toute localisation tumorale visible, à une Chimio-Hyperthermie Intra-Péritonéale (CHIP), a été acquise. La première CHIP chez l'homme a été décrite par Spratt [7] en 1980 pour le traitement d'un pseudomyxome péritonéal. Elle a été, par la suite, développée au Japon en association aux techniques de cytoréduction, pour le traitement des CP d'origine gastrique [8]. La technique s'est développée dans les années 90 en France et en Amérique du nord, sous l'impulsion de quelques chirurgiens pionniers, Elias [9] et Sugarbaker [10].

En absence de traitement, la survie médiane des patients présentant une CP d'origine colorectale (CPCR) ne dépassait pas 5 mois, et atteignait 12 à 24 mois avec des

chimiothérapies palliatives [11,12]. Le traitement combiné permet actuellement d'atteindre une survie médiane d'environ 60 mois et une survie globale à 5 ans de 50% environ [12].

1. 2. Carcinose péritonéale d'origine colorectale et métastases hépatiques synchrones

Dans 8% des cas, la CP s'associe à une ou plusieurs métastases hépatiques (MH) synchrones [13]. Alors que plusieurs guidelines contre-indiquent le traitement combiné de la CP et des MH, 10 études parues après 2006 démontrent l'intérêt d'un traitement des 2 sites. Avec une survie globale (SG) et une survie sans récurrence (SSR) moindre que les patients présentant une CP isolée, le traitement combiné permet toutefois une survie prolongée comparativement à la chimiothérapie seule [9,14-23].

En 2006, Elias décrivait le premier, la faisabilité et le bénéfice de la chirurgie combinée (CRS/CHIP) pour les patients présentant une CP en présence de moins de 3 MH synchrones ($p < 0,01$), avec une SG à 3 ans de 41,5% (CI : 23-63) et une SSR à 3 ans de 23,6% (CI : 11-45) [9]. Depuis, d'autres équipes ont confirmé cette approche avec une morbi mortalité toutefois importante, de 24 à 51% [19,23-28]. En 2015, Alzahrani [23] rapportait, après CRS/CHIP, une survie médiane de 45,5 et 24,4 mois en fonction de l'absence (MH-) ou de la présence (MH+), respectivement, de MH associées à la CP (figure 1). La survie sans récurrence était, quant à elle, de 17.7 et 8.5 mois (MH- et MH+ respectivement). D'autres auteurs ont rapporté une survie médiane de 27 à 32 mois chez les patients traités à visée curative d'une CP + MH [19,27-28], significativement plus faible pour ces patients MH+.

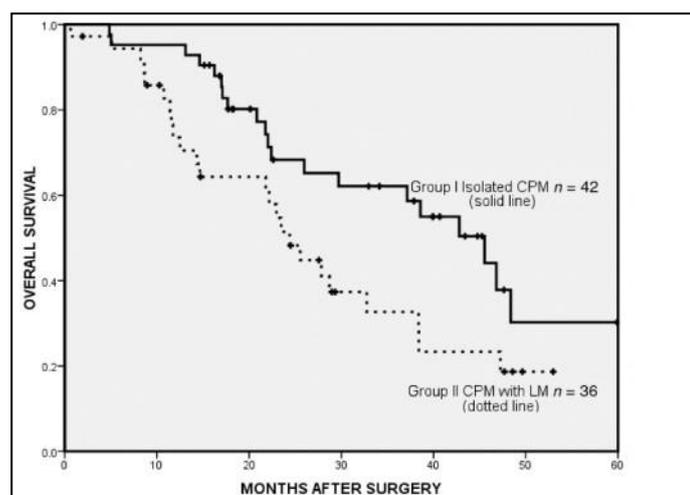


Figure 1 : Survie globale des patients présentant une CPCR isolée (groupe I) ou associée à une ou des MH (groupe II), traitée par CRS/CHIP

[23] Alzahrani N, Morris DL. ANZ J Surg. 2015

Plus récemment, en 2016, Elias publiait, après CRS/CHIP, des survies globales et sans récurrence à 3 ans significativement plus faibles chez les patients MH+ (40% vs 66%, $p=0,04$ et 6% vs 27%, $p=0,001$, respectivement) [29].

Un Index de Carcinose Péritonéale (ICP) > 12 et le nombre de MH > 3, apparaissaient comme des facteurs péjoratifs de survie (figure 2). Ainsi Elias concluait à l'intérêt du traitement combiné pour des patients MH+ sélectionnés, avec un ICP<12 et moins de 3 MH (figure 2) [29].

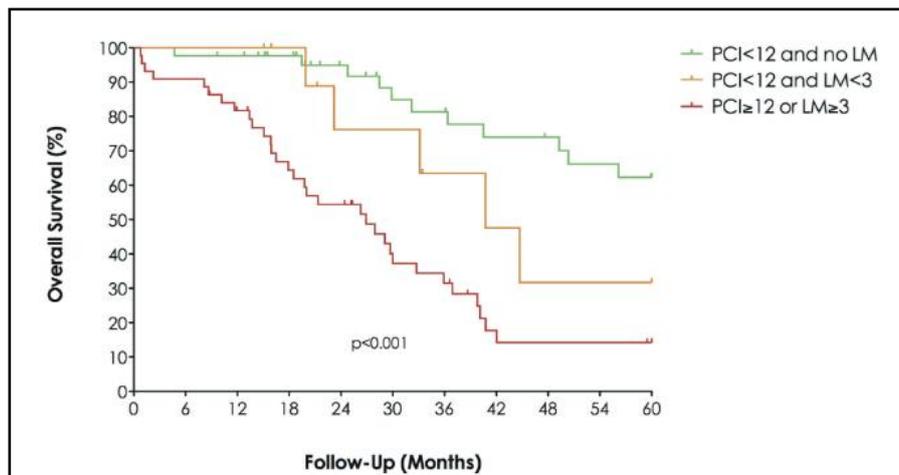


Figure 2 : Survie globale en fonction de l'ICP et du nombre de MH, des patients présentant une CPCR avec MH synchrones, traités par CRS/CHIP

[29] Elias D, Torzilli G. *Liver Cancer*. 2016

Aujourd'hui, malgré les faibles effectifs rapportés dans la littérature, la cytoréduction associée à la CHIP est actuellement une option validée pour les patients MH+ avec 3 MH au maximum.

1. 3. Carcinose péritonéale d'origine colorectale et métastases pulmonaires synchrones

La présence de métastases pulmonaires (MP) reste actuellement dans les diverses recommandations de bonnes pratiques, une contre-indication au traitement chirurgical par CRS/CHIP. Cependant, en présence de MP résécables, certaines équipes traitent ces patients en intention curative. Le bien-fondé de cette attitude demeure questionnable puisqu'aucune étude n'a jusqu'alors rapporté la survie de ces patients.

2 Le traitement combiné : chirurgie de cytoréduction et Chimio-Hyperthermie Intra-Péritonéale

Le principe du traitement combiné de la CP est de traiter la maladie visible (macroscopique) par la chirurgie, puis la maladie résiduelle invisible (microscopique) par un bain de CHIP. L'objectif est d'obtenir une concentration élevée de l'agent cytotoxique au contact direct de la tumeur et des cellules tumorales en circulation dans l'enceinte péritonéale. Cette chimiothérapie ne diffusant pas au-delà de 3 à 5 mm dans les tissus [30], ceci implique au préalable une cytoréduction macroscopiquement complète.

2. 1. La cytoréduction chirurgicale (CRS)

Elle consiste en l'exérèse ou destruction, de tous les implants tumoraux intra-abdominaux macroscopiquement visibles par une combinaison de résections viscérales et de péritonectomies.

Après incision xypho-pubienne, le premier temps consiste en l'exploration complète de la cavité abdominale, et l'appréciation de l'étendue des lésions de carcinose selon l'ICP (figure 3). Ce score s'étend de 0 à 39 et permet d'évaluer l'atteinte de façon standardisée. L'abdomen est divisé en 9 quadrants puis 4 quadrants pour l'intestin grêle, définissant ainsi 13 régions. Un score de 0 à 3 est attribué pour chaque région.

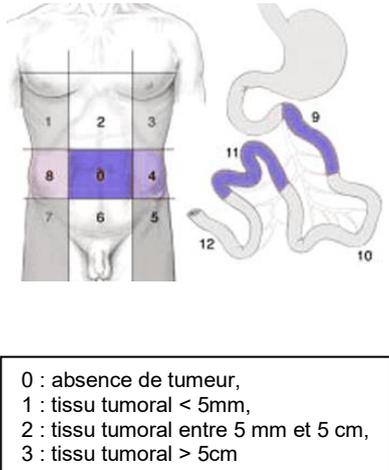
0	Central	Incision médiane, grand épiploon, côlon transverse	
1	Hypochondre droit	Glisson du lobe droit, péritoine diaphragmatique de la coupole droite, espace rétro-hépatique droit	
2	Epigastre	Graisse épigastrique, lobe gauche du foie, petit épiploon, ligament falciforme	
3	Hypochondre gauche	Péritoine diaphragmatique de la coupole gauche, rate, queue du pancréas, faces antérieures et postérieures de l'estomac	
4	Flanc gauche	Côlon gauche, gouttière pariéto-colique gauche	
5	Fosse iliaque gauche	Côlon sigmoïde, paroi pelvienne gauche en dehors du sigmoïde	
6	Pelvis	Utérus, trompes, ovaires, vessie, cul-de-sac de douglas, recto-sigmoïde	
7	Fosse iliaque droite	Paroi pelvienne droite, caecum, appendice	
8	Flanc droit	Colon ascendant, paroi pelvienne et abdominale droite	
9	Jejunum proximal		
10	Jéjunum distal		
11	Iléon proximal		
12	Iléon distal		

Figure 3 : régions abdomino-pelviennes prises en compte pour le calcul de l'ICP

En cas de CP métachrone, tous les plans de dissection précédemment ouverts doivent être réexposés, et toutes les adhérences post-chirurgicales libérées. Seuls les organes et le péritoine atteints macroscopiquement sont réséqués. L'étendue de la résection chirurgicale a un impact direct sur la morbi mortalité postopératoire. L'épiploon, les ovaires (sauf exception chez la femme jeune), la vésicule (risque de cholécystite secondaire à l'hyperthermie) et l'appendice sont systématiquement réséqués. Les anastomoses digestives sont réalisées généralement après le bain de chimiothérapie.

La qualité de la résection est cotée par le chirurgien par le score Completeness of the Cancer Resection (CCR) :

0 : pas de résidu tumoral macroscopique

1 : pas de nodule tumoral macroscopique > 2,5 mm persistant

2 : nodule tumoral résiduel entre 2,5 mm et 5 cm

3 : nodule tumoral résiduel > 5 cm

Seule une résection classée CC0 ou CC1 autorise la réalisation d'une CHIP [30].

2. 2. La Chimio-Hyperthermie Intra-Péritonéale (CHIP) : principes

La CHIP associe les effets d'une chimiothérapie locale, permettant d'utiliser des concentrations au moins 25 fois supérieures à celles atteintes en systémique, à ceux de l'hyperthermie. Comprise entre 42 et 43°C, elle permet l'augmentation de la pénétration des drogues dans les tissus et potentialise la cytotoxicité de la chimiothérapie. Cette synergie est notamment démontrée pour le cisplatine, l'oxaliplatine et la mitomycine C [31]. Le bain de chimiothérapie ne peut traiter qu'une maladie résiduelle inframillimétrique ou millimétrique. La CHIP doit être réalisée immédiatement après la chirurgie, avant que les cellules tumorales résiduelles ne soient piégées dans les adhérences postopératoires [32], véritable sanctuaire pour les cellules tumorales résiduelles.

2. 3. Technique de réalisation de la CHIP

A l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus international quant à la technique de réalisation de la CHIP. Des variantes existent sur la méthode et sur la chimiothérapie utilisée.

→ Méthode :

Deux méthodes de CHIP sont décrites :

- La CHIP à ventre ouvert, permet de baigner la totalité des surfaces de l'abdomen. La peau est mise en traction vers le haut « coliseum technique ». Quatre tubulures sont nécessaires : 2 tubulures d'entrée (une dans l'hypochondre droit et la deuxième reste en main de l'opérateur) et 2 tubulures de sorties (une dans le pelvis et l'autre dans l'hypochondre gauche).
- La CHIP à ventre fermé est réalisée après fermeture de la laparotomie avec le placement de deux drains d'entrée sous diaphragmatique et un drain de sortie pelvien.

Des capteurs thermiques sont placés dans les deux techniques afin de monitorer la température à 43°C environ.

➔ Nature de la chimiothérapie

L'enquête de l'AFC [33] réalisée sur la CP recensait essentiellement 2 types de protocoles :

- A base d'oxaliplatine à la dose de 360 mg/m² (ventre fermé) ou 460 mg/m² (ventre ouvert) avec ou sans irinotecan (dose de 100 à 200mg/m²) par voie intraveineuse associé ou non à du 5 fluorouracile et leucovorine (LV5FU) pour une durée de CHIP de 30min à 43°C.
- A base de mitomycine C à la dose de 30 à 50 mg/m² avec ou sans cisplatine (dose de 50 à 100mg/m²) pour une durée de 45 à 120 min à une température de 41 à 42.5°C.

Le volume perfusé est indexé sur la surface corporelle du patient. En 2016, Charrier et al [34] ont évalué le risque de complications hémorragiques après CRS/CHIP en fonction du protocole de chimiothérapie utilisé en intrapéritonéal. L'oxaliplatine augmentait significativement ce risque hémorragique par rapport aux autres drogues (15.7 vs. 2.6 %; p = 0.004, odds ratio 32.4). Au vu du bénéfice oncologique de cette drogue, et du risque hémorragique, l'oxaliplatine est actuellement plutôt réservée aux patients présentant un ICP élevé (seul paramètre ressortant comme facteur de mauvais pronostique en analyse multivariée).

3 CHIP et carcinose péritonéale d'origine colorectale

3. 1. Conditions de réalisation de la CHIP

Malgré l'absence de consensus sur la technique de CHIP, des conditions de réalisation sont décrites et doivent être respectées [35]:

- Statut OMS < 2. Le patient doit pouvoir supporter cette chirurgie lourde et la chimiothérapie
- Un âge physiologique ≤ 65 ans
- La résection chirurgicale doit être complète
- L'atteinte péritonéale ne doit pas être majeure : ICP < 20
- L'absence d'atteinte extra péritonéale (hormis les MH si ≤ 3)

3. 2. Place de la chimiothérapie systémique péri opératoire

Plusieurs protocoles de chimiothérapies sont validés dans le cancer colorectal métastatique :

- Bi chimiothérapie : FOLFOX (5FU + oxaliplatine) ou FOLFIRI (5FU + irinotecan)
- Tri chimiothérapie : FOLFIRINOX (5FU + oxaliplatine + irinotecan)

Des thérapies ciblées (anticorps monoclonaux) sont validées dans le cancer colorectal métastatique, essentiellement utilisées en association à la chimiothérapie :

- le bevacizumab (AVASTIN®) : anti angiogénique, anticorps anti EVGF.
- le cetuximab (ERBITUX®) et le panitumumab (VECTIBIX®) : Anticorps anti EGFR (facteur de croissance épidermique)

La commission de transparence de la Haute Autorité de Santé a publié en avril 2017 un rapport de recommandations, dans le cadre du cancer colorectal métastatique, en fonction du statut RAS :

- RAS sauvage : chimiothérapie + thérapie ciblée. L'AVASTIN®, ERBITUX® et le VECTIBIX® présentent un apport thérapeutique similaire,
- RAS muté : chimiothérapie + AVASTIN®

Les nouvelles recommandations de l'ESMO (Oncology Clinical Practice Guidelines), non encore publiées mais communiquées au congrès de la Société Française de Chirurgie Digestive en novembre 2017, différencient le protocole de chimiothérapie pré opératoire, en fonction de la localisation du primitif colique et du statut BRAF et RAS:

- RAS et BRAF sauvages :
 - o Colon gauche : bi chimiothérapie + anti EGFR
 - o Colon droit : FOLFOX® + AVASTIN® ou FOLFOXIRI® + AVASTIN® ou bi chimiothérapie + anti EGFR
- RAS muté : FOLFOX + AVASTIN® ou FOLFOXIRI + AVASTIN®
- BRAF muté : FOLFOXIRI + AVASTIN® ou bi chimiothérapie + AVASTIN®

En traitement néo-adjuvant

On ne dispose pas à l'heure actuelle de recommandation concernant spécifiquement l'atteinte métastatique péritonéale. Dans cette situation, ce sont donc les schémas généraux de chimiothérapie péri-opératoires qui sont appliqués. Il est recommandé de réaliser 4 à 6 cures de chimiothérapie systémique néo-adjuvante malgré l'absence de consensus. Cela autoriserait la sélection des patients. En effet, une progression de la maladie sous chimiothérapie néo-adjuvante est considérée comme un critère de mauvais pronostic et amène le plus souvent à récuser la résection chirurgicale. Une revue récente de la littérature [36] a évalué l'impact de la chimiothérapie péri-opératoire : 3 études validaient le bénéfice sur la survie globale alors qu'une ne démontrait pas cet intérêt.

L'association d'une thérapie ciblée à la chimiothérapie néo-adjuvante ne fait pas l'objet d'un consensus. Deux études concluent en une supériorité d'une chimiothérapie couplée à l'AVASTIN® [36,37]. Une augmentation de la morbidité majeure est cependant décrite (34 vs. 19 %, $p = 0.020$) [38]. Devant l'absence de donnée consensuelle, des études ont été lancées dans l'objectif de répondre à la question spécifique de la place de la thérapie ciblée en néo-adjuvant. Cinq études de phase 2 évaluant la sécurité, la faisabilité et l'efficacité d'un traitement néo-adjuvant dans le cadre d'une CRPC potentiellement résécable par CRS/CHIP, sont recensées sur le site clinicaltrials.gov :

- NCT02399410 : « feasibility and efficacy of a combined treatment consisting of perioperative combination chemotherapy with the vascular endothelial growth factor A inhibitor bevacizumab and cytoreductive surgery with intraperitoneal oxaliplatin ».
- NCT03161041 : « perioperative chemotherapy including BEV in combination with CRS and oxaliplatin-based IPC results in acceptable morbidity and mortality »
- NCT02866903 : « Safety of Intraperitoneal (IP) OXAliplatin (OXA) in Association With Systemic FOLFIRI bevacizumab Chemotherapy in Patients With peritoneal carcinomatosis (IPOXA) »
- NCT02591667 : « histopathological Response to Combination Chemotherapy With Oxaliplatin, Irinotecan, Fluorouracil and Bevacizumab in Patients With Peritoneal Metastasis From Colorectal Cancer »
- NCT01540344 : « the effect as assessed by progression-free survival (PFS) of perioperative systemic chemotherapy including cetuximab and cytoreductive surgery (CRS) and bidirectional hyperthermic

Les résultats permettront de mieux comprendre la sensibilité de la CP à la chimiothérapie néo-adjuvante moderne avec des agents ciblés.

En traitement adjuvant

Le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante est discuté. En effet, une analyse multivariée sur une cohorte rétrospective, multicentrique, incluant 523 patients, retrouvait comme facteurs pronostiques indépendants : une cytoréduction complète, une carcinose d'étendue limitée, l'absence d'envahissement ganglionnaire et l'utilisation d'une chimiothérapie adjuvante [33]. Mais la chimiothérapie adjuvante n'est pas retrouvée comme un facteur pronostique indépendant dans d'autres études. L'indication n'est donc pas clairement définie.

Actuellement, une étude de phases 2 et 3 évalue le bénéfice d'une chimiothérapie néo-adjuvante (4 cycles) puis adjuvante par CAPOX ou FOLFOX, associée à l'AVASTIN® en néo-adjuvant, chez les patients pris en charge par CRS/CHIP pour CPCR (NCT02758951).

3. 3. Survie : bénéfice du traitement par CRS/CHIP dans la carcinose péritonéale d'origine colorectale

Le pronostic des patients ayant une CP, comparé à ceux présentant une maladie métastatique non résécable mais non péritonéale, et traités par une chimiothérapie systémique palliative, semble plus sombre [39-42].

Actuellement un seul essai [11] randomisé comparant la survie des patients traités par chimiothérapie palliative seule (FUFOL) vs CRS/CHIP, est publié. En 2003, Verwaal [11] a randomisé 105 patients en 2 groupes. Dans le groupe traité par CRS/CHIP, la CCR était classée CC0. Elle consistait en une péritonectomie subtotale, une omentectomie et des résections viscérales si nécessaire. La CHIP était réalisée avec de la Mitomycine-C durant 90 min. La médiane de survie globale était de 12,6 mois vs 22,4 mois en fonction respectivement du traitement par chimiothérapie systémique seule ou le traitement combiné (figure 4). Après une médiane de suivi de 21,6 mois, 39 % des patients du groupe contrôle vs 55 % des patients du groupe expérimental étaient en vie (HR 0.55; 95% CI, 0.32 to 0.95; p=0.03). Bien que le

protocole de chimiothérapie systémique utilisé ne semble plus adapté de nos jours, cet essai constitue une référence pivot dans le développement de la stratégie combinée (CRS+CHIP).

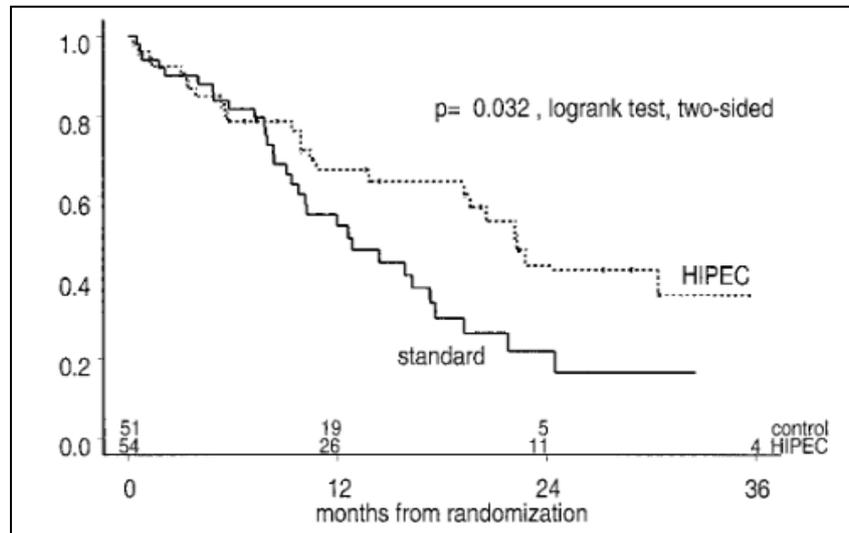


Figure 4 : survie médiane des patients présentant une CPCR, en fonction du traitement, par chimiothérapie systémique seule ou par CRS/CHIP

[11] Verwaal V et al. *J Clin Oncol.* 2003

En 2009, Elias a validé cette approche en publiant le bénéfice du traitement par CRS/CHIP par rapport à une chimiothérapie actuelle (FOLFOX ou FOLFIRI) [12]. La survie globale à 5 ans de patients traités pour CPCR par chimiothérapie systémique seule était comparée à celle de patients appariés traités par CRS/CHIP. Cette dernière était significativement inférieure pour les patients recevant la chimiothérapie systémique seule : 13% vs 51% ($p < 0,05$) (figure 5).

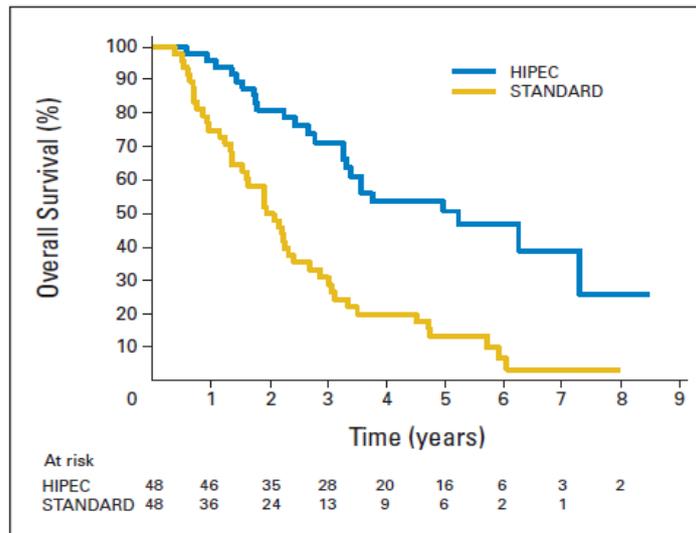


Figure 5 : survie globale des patients présentant une CPCR, traités par CRS/CHIP ou chimiothérapie systémique seule

[12] Elias D et al. *J Clin Oncol*, 2009

A ce jour, aucun essai publié ne valide le bénéfice de la CHIP associé à la cytoréduction chirurgicale. L'étude française PRODIGE 7, étude de phase 3 multicentrique randomisée, sera la première étude à apporter ces résultats. En effet cette étude randomisait 267 patients en 2 groupes : CRS plus chimiothérapie moderne versus CRS/CHIP (oxaliplatine). Les résultats en termes de survie seront connus en 2018.

Actuellement les études s'accordent pour dire que la survie globale à 5 ans des patients traités par CRS/CHIP pour CPCR est de 40 à 50% environ [12,43-44], ce qui est comparable à la survie des patients traités pour MH d'origine colorectale [45] (figure 6).

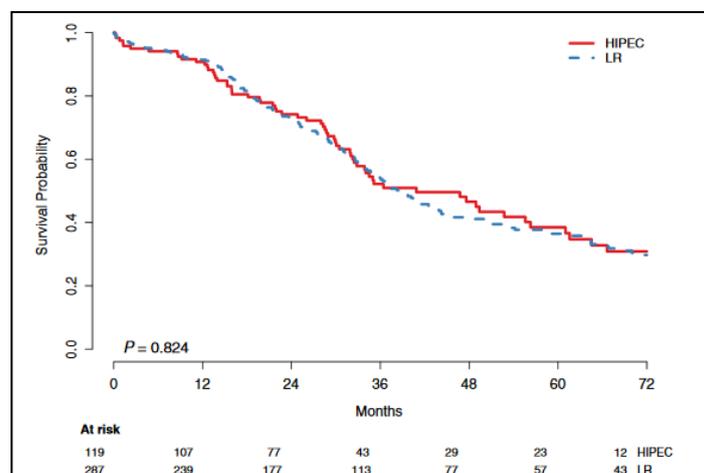


Figure 6 : survie globale de 287 patients traités par résection hépatique pour MH d'origine colorectale, comparée à la survie globale de 119 patients traités par CRS/CHIP pour CPCR

[45] Elias D et al. *Ann Surg* 2015

3. 4. Morbi mortalité de la chirurgie de cytoréduction + CHIP

La chirurgie de CRS/CHIP est un traitement présentant une morbi mortalité majeure. En 2009, une revue de la littérature de Chua [46] concernant 24 centres, retrouvait une mortalité de 0 à 17%. La morbidité sévère (grade III et IV de la classification Clavien et Dindo) (annexe 1) incluait des sepsis (0-14%), des fistules digestives (0 à 23%), abcès (0 à 37%), perforations digestives (0 à 10%), fistule anastomotique (0 à 9%), épisode thromboembolique (0 à 9%), hématotoxicité (0 à 28%) et insuffisance rénale aiguë (0 à 7%).

En 2010, Glehen [47] publiait les résultats de 1344 procédures chirurgicales. En post opératoire (durant l'hospitalisation), le taux de complications rapporté était de 33,6%, avec une mortalité de 4,1%. Les principaux facteurs de risque étaient un ICP élevé, un âge avancé (51 à 61 ans en fonction du primitif carcinologique), et l'expérience du centre (seuil protecteur au-delà de 7 ans de pratique).

Globalement, dans la littérature, la mortalité post opératoire retrouvée est de l'ordre de 0 à 3% [48-50]; et la morbidité post opératoire élevée de l'ordre de 21,8% à 62% [51] avec des morbidités majeures s'élevant de 17% à 50% [50,52]. Les complications post opératoires les plus fréquentes sont l'infection du site opératoire (3%-12%), les fistules (1%-11%) et les abcès intra abdominaux (1.8%-14%) [51]. Le taux d'hémopéritoine est lui aussi important, de l'ordre de 7 à 14% en fonction de l'absence ou de la prise d'AVASTIN® en néo-adjuvant [38]. Son traitement nécessite une reprise chirurgicale dans 50% des cas [38]. Plus globalement le pourcentage de réinterventions post opératoire est de l'ordre de 4 à 20,8% [51].

De plus, la CHIP présente une hématotoxicité dépendante du type de chimiothérapie utilisée. L'incidence décrite des thrombopénies sévères après CHIP peut aller jusqu'à 48% selon les études [53], avec une toxicité significativement plus élevée à l'oxaliplatine qu'à la mitomycine C [34,54]. Votanopoulos [54] décrit une incidence significativement supérieure des thrombopénies de grade 3 (7,3% versus 0%) et 4 (3,6% versus 3%) (selon la National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0 annexe 2) pour les patients traités, respectivement, par oxaliplatine par rapport à la mitomycine C (p=0,008).

Bien que nous n'ayons pas encore les résultats en termes de survie de l'essai PRODIGE 7, les premiers résultats de morbi mortalité post opératoire ont été reportés [55]. La durée d'hospitalisation moyenne était de 18 jours (8 – 140) dans le groupe CHIP, versus 13 jours (1 – 62) dans le groupe cytoréduction chirurgicale seule (p < 0.001). La mortalité à 30 jours était de 1,5%, similaire dans les 2 groupes. La morbidité majeure (grade 3-4-5) à 30 jours n'était pas significativement différente : 40.6 % (groupe CHIP) versus 35.9 % (groupe contrôle). Seuls les hémopéritoinés post opératoires étaient plus fréquents dans le groupe CHIP 8.3%, versus 2.3% (p = 0.05). A 60 jours, la morbidité majeure était plus élevée dans le groupe CHIP que

dans le groupe contrôle : 24.1% versus 13.6% ($p = 0.03$). Ainsi la mortalité post opératoire ne semble pas imputable à la CHIP mais plutôt à la chirurgie de cytoréduction. Quant à la morbidité majeure elle semble majorée par la CHIP, notamment à 60 jours, mais reste acceptable.

4 Objectif de notre étude

L'objectif de notre étude était d'évaluer l'impact des métastases hépatiques et pulmonaires synchrones à la carcinose péritonéale d'origine colorectale, sur la morbi mortalité post opératoire et sur la survie, après chirurgie de cytoréduction et CHIP dans notre centre (Hôpital Purpan, CHU de Toulouse).

Aussi, nous avons décrit la stratégie thérapeutique menée en présence de métastases hépatiques ou pulmonaires.

II. MATERIEL ET METHODES

Le traitement chirurgical à visée curative des CP par CRS/CHIP a été initié au Centre hospitalo-universitaire (CHU) de Toulouse en 2007. Le dossier de chacun des patients était discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) pour valider cette prise en charge. Les indications et les techniques de réalisation étaient conformes aux recommandations nationales. Il convient de préciser que le CHU de Toulouse est un centre de référence du Sud-Ouest et que les patients étaient, majoritairement, adressés en deuxième intention après traitement médical (chimiothérapie) ou chirurgical (cytoréduction chirurgicale plus ou moins complète). En mai 2014, le recueil rétrospectif des informations était initié, avec un maintien prospectif des données.

1 Critères d'inclusion

Tous les patients opérés pour CP par CRS/CHIP ont été inclus. La liste des patients opérés entre 2007 et mai 2014 était fournie par la pharmacie de l'hôpital qui délivrait la chimiothérapie dédiée à la CHIP. Après 2014, l'inclusion était prospective.

2 Critères d'exclusion

La base de données était complétée pour tous les patients. Mais pour ce travail nous avons exclu les patients opérés pour une CP d'origine non colorectale et les patients opérés après le 01 septembre 2016 afin d'avoir un recul suffisant pour l'analyse de survie. Enfin nous avons exclu les 18 patients présentant des MP synchrones lors de l'analyse de l'impact des MH.

3 Procédure chirurgicale

L'intervention était réalisée, selon les recommandations, par laparotomie médiane xypho-pubienne. L'exploration première de la cavité abdominale permettait d'évaluer l'ICP et les possibilités de résection CC0/1. L'ICP était ainsi calculé à haute voix afin que l'infirmière de bloc complète une fiche type. Ce procédé permettait de ne pas omettre un quadrant et de ne pas sous-estimer ce dernier.

Une échographie hépatique per opératoire était systématiquement réalisée en cas de présence de MH visualisées sur l'imagerie préopératoire, ou en cas de doute. Des extemporanées étaient adressées pour analyse histologique en début d'intervention si la preuve de la CP n'était pas apportée au préalable.

La cytoréduction était la plus complète possible. Toute brèche diaphragmatique réalisée lors de la péritonectomie des coupes, était fermée au vicryl avant la CHIP. Les anastomoses digestives étaient réalisées après la CHIP.

4 Protocole de CHIP

Toutes les CHIP étaient réalisées selon le protocole « ventre ouvert ». La chimiothérapie principalement utilisée en intra-péritonéal était l'oxaliplatine à la dose de 460 mg/m² diluée dans un soluté glucosé 5%.

Le sérum était d'abord libéré seul en intra-péritonéal. Une fois la température de 43°C obtenue, la chimiothérapie était libérée par les 2 tubulures d'entrée. Le bain de chimiothérapie était maintenu à 43°C durant 30 minutes. Une chimiothérapie intraveineuse par LV5FU était administrée 1h avant la CHIP.

5 Post opératoire

En post opératoire, les patients étaient hospitalisés 24h en réanimation pour surveillance. L'hospitalisation se prolongeait aux soins intensifs (SI) de chirurgie digestive durant 7 jours minimum pour surveillance rapprochée, clinique et biologique (numération formule sanguine bi quotidienne). Une prise en charge par kinésithérapie était réalisée de façon quotidienne voire pluriquotidienne aux SI, respiratoire et mobilisatrice. Une transfusion plaquettaire était réalisée dès que le taux plaquettaire était inférieur à 100000/mm³.

6 Recueil de données

Les informations pour chaque patient étaient recueillies par différents supports. Les informations administratives, les courriers de consultation, d'hospitalisation, les comptes rendu opératoires, d'anatomopathologie, des examens radiologiques et les résultats des biologies étaient retrouvées sur ORBIS. Le deuxième support principalement utilisé était ONCOMIP, réseau régional d'oncologie. Enfin, la date des dernières nouvelles était précisée par appel à l'oncologue référent ou au médecin traitant, lorsque celle-ci dépassait 6 mois sur les logiciels.

Le recueil d'information était divisé en plusieurs parties :

- Les données démographiques
- Les caractéristiques du primitif et de la CP
- La prise en charge première, le traitement néo-adjuvant
- La description per opératoire
- Les suites post opératoires durant 90 jours
- L'analyse anatomopathologique
- Le traitement adjuvant
- Métastases hépatiques synchrones : précisions
- Métastases pulmonaires synchrones : précisions
- Le suivi

6. 1. Les données démographiques

Elles concernaient l'identité du patient, son nom, prénom, date de naissance et sexe, ainsi que l'identité des correspondants médicaux.

6. 2. Les données sur l'étiologie

Les dates de découverte du primitif, la nature de ce dernier et la date de la survenue de la CP étaient précisées afin de déterminer le caractère synchrone ou métachrone de celle-ci. Le délai d'apparition, en cas de CP métachrone, était calculé. Nous précisons les localisations métastatiques synchrones à la CP (métastases hépatiques ou pulmonaires).

6. 3. Prise en charge première, traitement néo-adjuvant

Les traitements néo-adjuvants étaient rapportés : la radiothérapie ou la chimiothérapie, en précisant le type de molécules et le nombre de cures. L'association d'un anticorps monoclonal à la chimiothérapie était précisée.

Les chirurgies premières de résection étaient aussi rapportées, le nombre et la date. Le délai entre la première chirurgie de résection et la CHIP était calculé.

6. 4. Prise en charge per-opératoire

Les données concernant le déroulement de l'intervention étaient détaillées, telles que la date et la durée opératoire, l'ICP, les pertes sanguines et la transfusion per opératoire.

Les informations concernant le détail de la cytoréduction précédaient celles de la CHIP.

En ce qui concerne la cytoréduction, il était noté :

- La taille des lésions résiduelles (CCR)
- Les organes réséqués : résection grêlique, colectomie (en précisant si elle était totale), proctectomie, hépatectomie, gastrectomie, splénectomie, duodéno pancréatectomie céphalique, résection de vessie (patch vésical), résection urétérale (en précisant la mise en place d'une JJ per opératoire et la réalisation d'une anastomose urétérale), et péritonectomie des coupoles diaphragmatiques en notant la mise en place ou non de drains thoraciques.
- Le nombre d'anastomoses digestives ainsi que le type.
- La réalisation d'une stomie de protection et le type

En ce qui concerne la CHIP, il était notée :

- Le type (ouvert ou fermé)
- La durée
- L'agent de chimiothérapie intra-péritonéal
- La température

- L'agent de chimiothérapie intra-veineuse per opératoire

6. 5. Morbi mortalité post opératoire dans les 90 jours

La mortalité post opératoire était recueillie.

La morbidité post opératoire était détaillée pour les 90 jours post opératoires :

- Reprise chirurgicale : dans ce cas, la date (et donc le délai post opératoire) était précisée ainsi que le geste réalisé. La reprise pour hémopéritoine était spécifiée.
- La survenue de complications post opératoires, notamment les complications sévères (grade III et IV de la classification de Clavien et Dindo, cf annexe 1) étaient notées. Les principales complications étaient spécifiées comme suit :
 - o Abdominales : collection intra-abdominale en précisant la nécessité ou non d'un drainage radiologique, éviscération, fistule digestive et sa localisation, iléus, hémopéritoine
 - o Cardio-vasculaire : infarctus du myocarde, complications thromboemboliques (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire)
 - o Respiratoires : syndrome de détresse respiratoire aigu, épanchement pleural symptomatique ayant nécessité une ponction ou drainage, pneumopathie
 - o Urinaires : Plaie ou obstruction urétérale, en précisant la nécessité d'une reprise chirurgicale ou d'une néphrotomie
 - o Générales : défaillance multiviscérale ou sepsis sévère
- Durée d'hospitalisation en réanimation et totale

6. 6. Les données anatomopathologiques

Le détail de l'anatomopathologie du primitif et des MH (taille, caractère du foie non tumoral, qualité de la résection) était précisé.

Les données sur la détermination du statut microsatellite stable (MSS) ou instable (MSI) ainsi que le statut muté ou sauvage du gène RAS (KRAS, NRAS) et BRAF n'étaient pas exhaustives sur les logiciels utilisés pour remplir la base de données. Ainsi devant le nombre important de données manquantes, nous n'avons pas exploité ces connaissances pour cette thèse.

6. 7. Le traitement adjuvant

Le dossier de chaque patient opéré par CRS/CHIP était rediscuté en RCP en post opératoire, avec les données de l'anatomopathologie. La réalisation d'une chimiothérapie adjuvante était décidée en fonction du traitement néo-adjuvant reçu, des suites opératoires, de l'analyse anatomopathologique, ou de la nécessité d'une deuxième intervention pour MH en place. Le protocole et le nombre de cures n'était pas toujours retrouvé. Les patients réalisaient leur traitement adjuvant dans le centre hospitalier de proximité où le protocole était alors adapté en fonction de la tolérance.

Le détail sur la prise en charge des MH et des MP (disparition sous chimiothérapie, radiofréquence, chirurgie, évolutivité), était précisé dans les rubriques dédiées.

6. 8. Métastases hépatiques et CP synchrones : prise en charge

Les patients présentant des MH synchrones à la CP (MH+) étaient plus particulièrement analysés. En effet, en RCP, les imageries étaient revues par le radiologue référent. Il évaluait la nécessité d'une échographie ciblée ou IRM hépatique pré opératoire afin de déterminer la résécabilité. Les imageries avant et après chimiothérapie néo-adjuvantes étaient comparées. Une progression des MH était considérée comme un facteur de mauvais pronostic. La résécabilité, ainsi que la meilleure stratégie thérapeutique à adopter, étaient discutées collégalement.

Nous avons tout d'abord précisé dans notre recueil le caractère bilobaire des lésions, et la stratégie hépatique menée :

- Prise en charge première des MH (avant CRS/CHIP)
- Prise en charge per CRS/CHIP des MH
- Prise en charge des MH dans un second temps

Pour chacune de ces 3 conditions, les items suivants étaient précisés :

- o Hépatectomie majeure, en précisant si le geste était une hépatectomie droite
- o Tumorectomie, le nombre et les segments concernés
- o Radiofréquence hépatique, le nombre et le segment concerné
- o L'analyse anatomopathologique : nombre de lésions, taille de la lésion principale, qualité de la résection (complète ou incomplète), et la présence d'une stéatose ou fibrose du foie non tumoral

Les récurrences étaient par la suite spécifiées : hépatiques, péritonéales, pulmonaires, rétropéritonéales ou intra abdominales et pulmonaires.

6. 9. Métastases pulmonaires et CP synchrones : prise en charge

Toutes les imageries pré opératoires étaient revues en RCP. Lorsque des MP synchrones à la CP étaient identifiées sur le scanner thoracique, une imagerie par Tomographie à Emission de Positons (TEP scan) complétait le bilan d'extension. Ces patients recevaient tous une chimiothérapie néo-adjuvante, en association ou non à un traitement par anticorps monoclonal. En absence d'évolution tumorale sous chimiothérapie, le traitement de la CP par CRS/CHIP était mené. L'évolution après CRS/CHIP des MP était précisée : disparition sous chimiothérapie adjuvante, radiofréquence, chirurgie, ou évolutivité rapide. En cas de récurrence, son mode de survenue était analysé: intra-abdominal (hépatique et/ou péritonéale), pulmonaire ou les deux.

6. 10. Suivi

Les données étaient trouvées sur les divers logiciels ou par appel de l'oncologue ou médecin traitant du patient. Nous recherchions :

- Date des dernières nouvelles ainsi que le statut du patient à cette date. Ce suivi a été mené jusqu'au 1^{er} septembre 2017
- Décès du patient, ainsi que la date
- Récurrence : la date, le type (intra abdominal, pulmonaire ou les deux), et la décision de traitement
 - o Chimiothérapie
 - o Radiothérapie
 - o Radiofréquence : hépatique et/ou pulmonaire
 - o Chirurgie : cytoréduction, ouvert/fermée, deuxième CHIP et sa date

Ainsi nous calculions la survie globale, la survie sans récurrence et les facteurs pronostiques.

7 Analyse statistique

Les données étaient analysées avec le programme SPSS®. Les variables quantitatives étaient exprimées par la moyenne (\pm standard déviation) ou la médiane (interquartile 25-75). Les

variables qualitatives étaient exprimées par un pourcentage. Les tests de Mann-Whitney U ou Kruskal-wallis étaient utilisés pour comparer les variables quantitatives, alors que le test du χ^2 ou de Fisher étaient utilisés pour l'analyse des données qualitatives. La méthode de KaplanMeir était utilisée pour estimer les probabilités de survie, qui étaient comparées par un test de Log-Rank. La date de dernière nouvelle des patients était utilisée pour la fin de suivi ; ce dernier étant mené jusqu'en septembre 2017. Les décès postopératoires étaient inclus pour l'analyse de la survie globale mais exclus de l'analyse de survie sans récurrence. L'analyse multivariée utilisait un modèle "Cox proportional hazard", et permettait l'analyse de facteurs de mauvais pronostic indépendants (pour la survie globale et sans récurrence). Un petit $p < 0.05$ était considéré comme significatif pour tous les tests.

III. RESULTATS

1 Généralités : population globale

Entre janvier 2007 et septembre 2016, 172 patients ont été opérés par CRS/CHIP, au CHU de Toulouse, pour CP.

Les étiologies de carcinose se répartissaient comme tel :

- N=130 CP d'origine colorectal ou grêlique
- N=33 pseudomyxomes péritonéaux
- N=4 mésothéliomes péritonéaux
- N=3 carcinose d'origine gastrique

1. 1. Description de la population et de l'étiologie

Cent trente patients étaient pris en charge chirurgicalement pour une CP d'origine colorectale ou grêlique (figure 7), dont 78 femmes (60%) et 52 hommes (40%). L'âge médian au moment de la CHIP était de 57 ans [47-64]. Les femmes étaient significativement plus âgées (60 ans versus 56 ans pour les hommes, $p=0,03$). La description de la population, du primitif, et de la CP est reportée dans le tableau 1. La carcinose était majoritairement synchrone au primitif (dans 59% des cas). Lorsque la carcinose était métachrone, le délai entre la résection du primitif et la chirurgie de CRS/CHIP était de 17 mois [11.5 - 27].

Figure 7 : Flow chart de la population prise en charge pour CRPC par CRS/CHIP

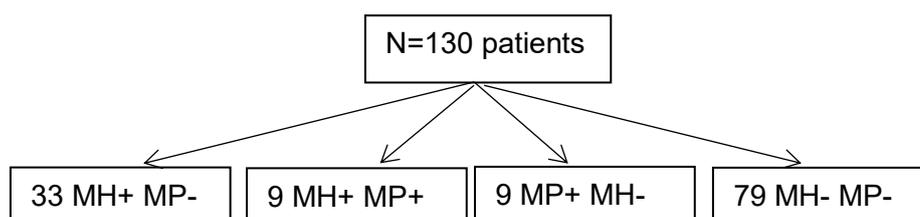


Tableau 1 : Caractéristiques préopératoires

	CPCR n=130 patients
Caractéristiques des patients	
Age *	57 [47-64]
Sexe masculin	52 (40%)
Caractéristiques du primitif	

Primitif colique	120 (92.3%)
Primitif rectal	7 (5.5%)
Primitif grêlique	3 (2.2%)
Résection première du primitif	102 (78%)

Caractéristique de la carcinose

Carcinose synchrone	77 (59%)
Métastases hépatiques synchrone à la carcinose	42 (32%)
Métastases pulmonaires synchrones à la carcinose	18(14%)
Métastases ovariennes synchrones à la carcinose	49 (63% des femmes)

Les valeurs entre parenthèses sont des pourcentages. *les médianes sont exprimées avec les interquartiles 25-75.

1. 2. Traitement néo-adjuvant

- Radiothérapie

Seuls 2 patients (1,5%) ont reçu une radiothérapie néo-adjuvante, pour un primitif rectal.

- Chimiothérapie

La majorité des patients, 121 (93%), recevait une chimiothérapie néo-adjuvante, 8 cures en moyenne (+- 3). L'association d'un anticorps monoclonal se faisait dans 62% des cas (n=75 patients), principalement de l'AVASTIN® (dans 75% des cas). Dix-sept patients (14%) ont reçu un protocole de tri-chimiothérapie, dont 5 en association à de l'AVASTIN®. Cent-quatre patients (86%) ont reçu une bi-chimiothérapie, dont 79 (76%) en association avec un anticorps monoclonal (AVASTIN®, ERBITUX® ou VECTIBIX®).

Le détail des protocoles de chimiothérapie néo-adjuvante est décrit dans le tableau 2.

Pour les 7 patients présentant une CP d'origine rectale, tous ont reçu un traitement néo-adjuvant : une chimiothérapie pour 5 d'entre eux et une radiothérapie seule pour 2 d'entre eux.

Tableau 2 : Protocoles de chimiothérapie néo-adjuvante

Protocole de chimiothérapie	Nombre de patients (%)	Nombre moyen de cures (écart type)
Tous protocoles confondus	121 (93%)	8 (+-3)
FOLFIRI - AVASTIN®	39 (32)	8 (+-3)
FOLFOX	25 (21)	8 (+-3)

FOLFOX - AVASTIN®	13 (11)	7 (+-3)
FOLFIRI - ERBITUX®	12 (10)	7 (+-3)
FOLFIRINOX	12 (10)	8 (+-4)
FOLFIRI	10 (8)	7 (+-3)
FOLFIRINOX - AVASTIN®	5 (4)	7 (+-3)
FOLFOX - ERBITUX®	2 (1.5)	7 (+-2)
FOLFIRI - VECTIBIX®	2 (1.5)	6
FOLFOX - VECTIBIX®	1 (1)	6

- *Chirurgie première*

Cent deux patients avaient eu une résection chirurgicale première de la tumeur primitive (78%). Chez 49 malades, la tumeur avait été réséquée en présence d'une carcinose synchrone.

Le nombre d'interventions préalables à la CHIP variait de 1 à 3 procédures

- 1 chirurgie de résection : n = 72 patients (dont 43 avec une CP synchrone)
- 2 chirurgies de résection : n = 22 (dont 4 avec une CP synchrone)
- 3 chirurgies de résection : n = 6 (dont 2 avec une CP synchrone)

Le délai moyen entre la chirurgie de résection première et la CHIP était de 18 ± 15 mois.

1. 3. Prise en charge per opératoire

La durée opératoire moyenne était de 435 minutes (± 124).

La cytoréduction chirurgicale

Le détail de la cytoréduction chirurgicale est reporté dans le tableau 3.

Tableau 3 : Caractéristiques per opératoire

	N=130 patients
ICP*	7 [4-12]
Type of resection	
Intestin grêle	57 (44)
Colon	97 (75)
Colectomie totale	13 (10)

Rectum	62 (48)
Rate	14 (11)
Vessie	4 (3)
Foie	25 (19)
Utérus	27 (35% des femmes)
Ovaire	53 (68)
Estomac	2 (1.5)
Pancréas (DPC)	2 (1.5)
Diaphragme	41 (31.5)
Anastomose digestives	92 (71)
Nombre d'anastomoses digestives *	1 [0-1]
Stomie	75 (58)
Caractéristiques per opératoires	
Durée opératoire (min) *	420 [360-480]
Transfusion	23 (18)
Pertes sanguines (ml)	500 [300-550]
CCR0	92 (71)
CCR1	37 (29)
CCR2	1

Les valeurs entre parenthèses sont des pourcentages. *les médianes sont exprimées avec les interquartiles 25-75.

Au moins une anastomose digestive était réalisée chez 92 patients (70%) (Tableau 3) :

- 1 anastomose était réalisée chez 82 patients (89%)
- 2 anastomoses étaient réalisées chez 9 patients (10%)
- 3 anastomoses étaient réalisées chez 1 patient (1%)

Une stomie de protection était réalisée chez 75 patients (soit 58% des cas) :

- Une colostomie était réalisée chez 23 patients (31%)
- Une iléostomie était réalisée chez 25 patients (33%)
- Une iléo colostomie était réalisée chez 19 patients (25%)
- Une double iléostomie était réalisée chez 8 patients (11%)

La CHIP

Elle était réalisée selon la technique à ventre ouvert dans tous les cas.

Pour 129 patients (soit 99%), l'oxaliplatine était la chimiothérapie utilisée en intrapéritonéal.

Dans 97% des cas (soit chez 125 patients), la dose était de 460 mg/m³. Elle était de 360

mg/m³ chez les 5 autres patients. La CHIP durait 30 minutes, maintenue à 43°C, pour les 129 patients.

La mitomycine C était utilisée dans un seul cas, pour antécédent de réaction immuno-allergique à l'oxaliplatine. Dans ce cas, le bain durait 60 minutes à 43°C.

1. 4. Morbi mortalité post opératoire : dans les 90 jours

La mortalité post opératoire dans notre série s'élevait à 0,7%. En effet un patient décédait en post opératoire précoce (à J5) d'un infarctus du myocarde. Les morbidités globales et sévères s'élevaient à 47% (61 patients) et 41% (54 patients) respectivement. Le détail des suites post-opératoires est présenté dans le tableau 4.

Tableau 4 : Morbi mortalité post opératoire (90 jours)

	N=130 patients (%)
<i>Morbi mortalité globale</i>	
Mortalité dans les 90 jours	1 (0.7)
Complications dans les 90 jours	61 (47)
Complications majeures dans les 90 jours	54 (41)

Reprise chirurgicales	34 (26)
Reprise pour hémopéritoine	19 (56% des réinterventions)
Délai entre la CRS/CHIP et la reprise chirurgicale *	10 [9-18]
Détail des complications:	
Complications digestives	
Ileus prolongé	55 (42)
Collections intra abdominales	30 (23)
Drainage radiologique	17 (57% des collections)
Péritonite	7 (5)
Fistule digestive	15 (11.5)
Infection du site opératoire	19 (14.5)
Hémopéritoine	3 (2)
Eviscération	
Complications cardiovasculaires	
Embolie pulmonaire	6 (5)
Infarctus du myocarde	1 (0.7)
Complications respiratoires	
Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu	14 (11)
Epanchement pleural nécessitant une ponction/drainage	8 (6)
Pneumopathie	26 (20)
Complications urinaires	
Fistule urétérale	4 (3)
Sténose urétérale	1 (0.7)
Pause d'une néphrostomie	2 (1.5)
Complications générales	
Défaillance multiviscérale	10 (7.5)
Sepsis sévère	38 (29)
Durée d'hospitalisation	
Hospitalisation en reanimation (jours)*	2 [1-3]
Durée totale d'hospitalisation (jours)*	26 [19-36]

Les valeurs entre parenthèses sont des pourcentages. *les médianes sont exprimées avec les interquartiles 25-75.

1. 5. Traitement adjuvant

Cinquante-trois patients (40.7%) recevaient une chimiothérapie adjuvante. Quarante-neuf d'entre eux avaient reçu de la chimiothérapie néo-adjuvante (7 cures en moyenne).

1. 6. Survie et récurrence

Le suivi médian était de 27 mois.

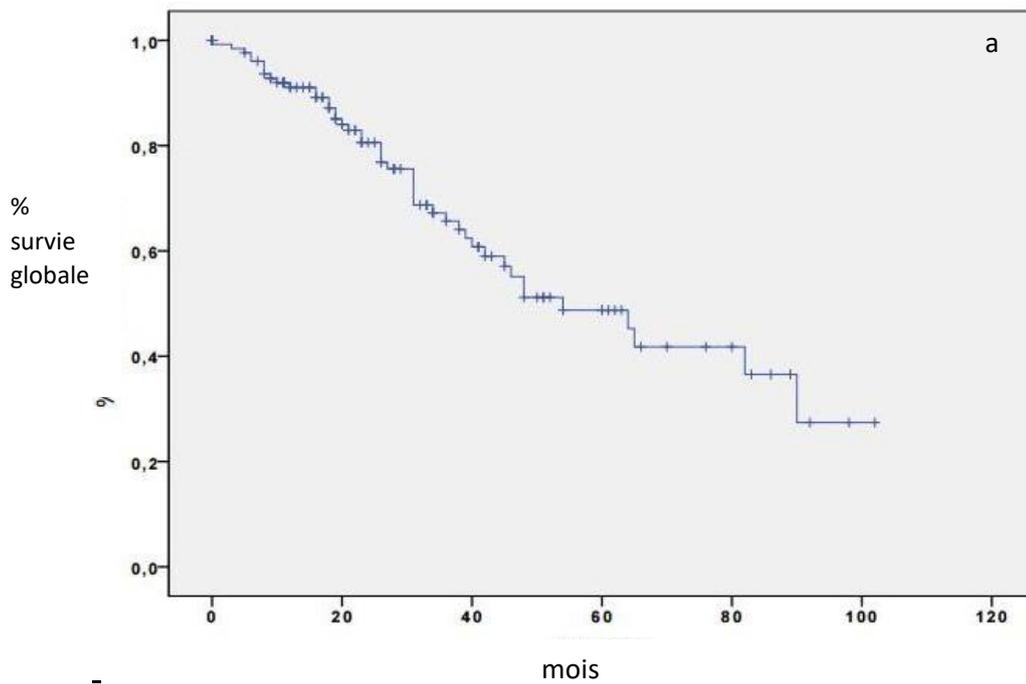
Les courbes de survie médiane (a) et de survie sans récurrence (b) sont retrouvées sur la figure 8.

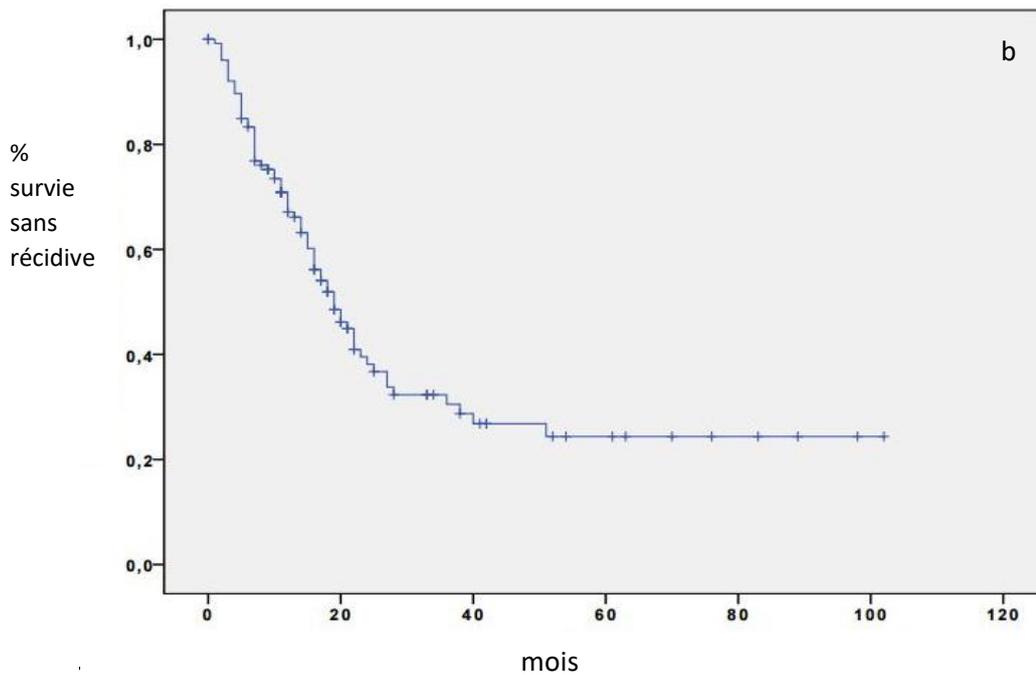
Les médianes de survie globale (SG) et sans récurrence étaient de **54 mois** [36.5-71.5] et **19 mois** [14.7-23.2].

Les survies globales et sans récurrence à 1 an étaient de 91.1% et 67.1%.

Les survies globales et sans récurrence à 3 ans étaient de 65.7% et 30.5%.

Figure 8 : courbes de survie globale (a) et survie sans récurrence (b) de la population globale des patients présentant une CPCR traitée par CRS/CHIP





Dans notre série, 76 patients présentaient une récurrence (58%) : péritonéale dans 51% (n = 39) des cas, hépatique dans 39% (n = 30), pulmonaire dans 35% (n = 27) et rétropéritonéale de 13% (n = 10) des cas. On remarque que 17% (n=13) des patients récidivait à la fois en intra et extra abdominal. Un traitement par chimiothérapie était prescrite dans 90% des cas (n=68), et un traitement chirurgical dans 38% des cas (n=29). La chirurgie consistait en une cytoréduction chez 21 patients, et en une deuxième chirurgie par CRS/CHIP chez 3 patients. Chez 5 patients la chirurgie de résection n'a pas été menée (ouvert/fermé). Un traitement par radiofréquence (RF) hépatique a été réalisé chez 5 patients et par radiofréquence pulmonaire chez 6 patients.

2 Carcinose péritonéale et métastases hépatiques

2. 1. Description de la population et de la tumeur

Dix-huit patients présentant des MP étaient exclus pour cette analyse (figure 9). Ainsi notre population incluait 112 patients : 79 présentaient une CP isolée (MH -), et 33 présentaient des métastases hépatiques synchrones (MH+) (figure 9). La CP était principalement synchrones au primitif, lui-même majoritairement colique, dans nos 2 groupes. Le délai entre la résection du primitif et de la CP, pour les CP métachrone, était de 11 mois [7-22] versus 13.5 mois [6-25], en absence ou en présence de MH respectivement, $p=0.667$. La description de notre population est retrouvée dans le tableau 5.

Figure 9 : flow chart de la population CP + MH

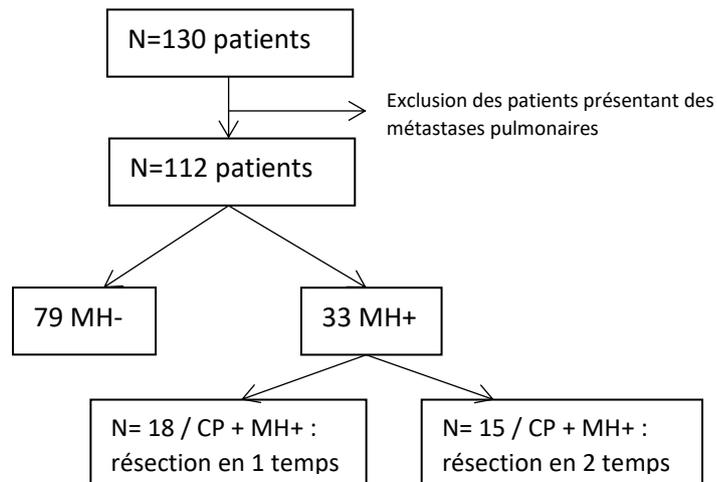


Tableau 5: Caractéristiques pré opératoire

	MH - n= 79	MH + n= 33	P
Caractéristiques de la population			
Age (années)*	57 [47-64]	58 [49-64]	0.745
Sexe masculin	31 [39.2]	15 [45.5]	0.542
Caractéristiques de la tumeur primitive et de la carcinose			
Résection 1ère du primitif	63 (79.7)	23 (69.7)	0.251
CP synchrone	47 (59.5)	21 (63.6)	0.681
Primitif colique	72 (91.0)	32 (97.0)	0.278
Primitif rectal	5 (6.0)	1 (3.0)	0.668
Primitif grêlique	3 (3.0)	0 (0)	0.554

Les valeurs entre parenthèses sont des pourcentages. les médianes sont exprimées avec les interquartiles 25-75

2. 2. Traitement néo-adjuvant

Tous les patients MH+ recevaient une chimiothérapie néo-adjuvante, contrairement aux patients MH- (33MH+ (100%) vs 70MH- (88.6%), $p=0.05$). De plus un anticorps monoclonal était plus souvent associé au protocole de chimiothérapie chez ces patients (22MH+ (66.6%) vs 38MH- (48%), $p=0.07$) (tableau 6).

Les patients MH+ (tableau 6) :

- 36% des patients (n=12) recevaient un protocole tri-chimiothérapie, associé à un anticorps monoclonal chez 3 d'entre eux
- 64% des patients (n=21) recevaient un protocole bi-chimiothérapie, associé à un anticorps monoclonal dans la majorité des cas (n=18)

Les patients MH- (tableau 6) :

- 94% des patients (n=74) recevaient un protocole bi-chimiothérapie, associé à un anticorps monoclonal chez 36 d'entre eux.
- 6% des patients (n=5) recevaient un protocole tri-chimiothérapie, associé à un anticorps monoclonal chez 2 d'entre eux.

Le nombre de cycles de chimiothérapie en néo-adjuvant était identique dans les 2 groupes (6[4-12] vs 6 [5-10], $p=0.358$).

Tableau 6 : Protocoles de chimiothérapies néo-adjuvantes

Protocole de chimiothérapie	MH - : 79 N patients (%), n cures (écart type)	MH + : 33 N patients (%) N cures (écart type)
Tous protocoles confondus	70 (88.6) 6 cures (+-3)	33 (100) 6 cures (+-3)
FOLFIRI AVASTIN®	20 (25) 8 cures (+-4)	13 (39) 7 cures (+-4)
FOLFOX	21 (26) 8 cures (+-3)	4 (12) 7 cures (+-3)
FOLFOX AVASTIN®	5 (6) 8 (+-3)	0
FOLFIRI ERBITUX®	9 (11) 7 cures (+-3)	2 (6) 7 cures (+-2)
FOLFIRINOX	3 (4) 8 cures (+-4)	9 (27) 7 cures (+-3)
FOLFIRI	8 (10) 7 cures (+-3)	2 (6) 10 (+-4)
FOLFIRINOX AVASTIN®	2 (3) 6 cures (+-2)	3 (9) 6 (+-2)
FOLFOX ERBITUX®	2 (3) 9 cures (+-3)	0

2. 3. Prise en charge per-opératoire

La cytoréduction chirurgicale

Le détail de la cytoréduction est présenté dans le tableau 7. Seuls l'ICP et les transfusions per-opératoires étaient significativement différentes en fonction de la présence de MH. L'ICP médian était en effet plus important chez les patients MH+ : 9 versus 6 (p=0.009). Une transfusion était plus souvent réalisée pour les patients MH+ (30.3% vs 14.3%, p=0.02), ce qui s'explique par un saignement per opératoire plus important dans le cas d'un geste hépatique per-opératoire.

Tableau 7 : Description des gestes de résection

	MH - n= 79	MH + n= 33	P
ICP*	6 [4-11]	9[6-15]	0.009
Type de resection			
Intestin grêle	33 (41.8)	17 (51.5)	0.344
Colon	59 (74.7)	27 (81.8)	0.415
Rectum	41 (51.9)	13 (39.4)	0.227
Estomac	0 (0)	1 (3.0)	0.295
Rate	8 (10.1)	4 (12.1)	0.746
DPC	2 (2.5)	0 (0)	0.999
Vessie	3 (3.8)	1 (3)	0.999
Uretère	5 (6.3)	1 (3.0)	0.668
Ovaire	34 (43.0)	12 (36.4)	0.513
Uterus	19 (24.1)	5 (15.2)	0.295
Diaphragme	24 (30.4)	11 (33.3)	0.759
Anastomoses digestives	55 (69.6)	26 (78.8)	0.364
Stomie	48 (60.8)	19 (57.6)	0.754
Caractéristiques per opératoire			
Durée opératoire (min)	420 [360-495]	420 [330-480]	0.64
Transfusion	10 (14.3)	10 (30.3)	0.02
Pertes sanguines (mL)	500 [300-500]	500 [400-725]	0.08
Marges			
CCR0 oui/non	58 (73.4)	22 (66.7)	0.471
CCR0	58 (73.4)	22 (66.7)	0.575
CCR1	20 (25.3)	11 (33.3)	
CCR2	1 (1.3)	0 (0)	

Les valeurs entre parenthèses sont des pourcentages. *les médianes sont exprimées avec les interquartiles 25-75.
DPC=duodéno pancréatectomie céphalique

Près de 80% des patients MH+ (n=26) avaient au moins 1 anastomose digestive : 1 (n= 23) ou 2 (n=3). Ces anastomoses étaient principalement colorectales (35%), puis iléo coliques (20%), iléo rectales (17%), grêliques (12%), coliques (10%) ou coloanales (6%). Une stomie de protection était réalisée dans 57.6% des cas (n=19), principalement une iléostomie (66%), ou une colostomie (17%) ou une double iléostomie (17%).

Près de 70% des patients MH- (n=55) avaient au moins 1 anastomose digestive : 1 (n=49), 2 (n=5) ou 3 (n=1). Ces anastomoses étaient principalement colorectales (55%), puis iléo coliques (12%), grêliques (12%), coloanales (12%), iléo rectales (8%) ou coliques (1%). Une stomie de protection était réalisée dans 61% des cas, et consistait en une iléocolostomie (35%), une colostomie (32%), une iléostomie (27%) ou une double iléostomie (6%).

La CHIP

La CHIP était systématiquement menée selon la technique à ventre ouvert, avec un protocole d'oxaliplatine intrapéritonéal associé à du LV5FU systémique. Le dosage de l'oxaliplatine était de 460mg/m³ dans tous les cas.

2. 4. Prise en charge des métastases hépatiques

La description de la prise en charge des MH est retrouvée dans le tableau 8. Trente-trois patients présentaient des MH. La prise en charge de la CRCP et des MH, bilobaires pour 15 malades (45.5% des cas), se faisait exclusivement per-CHIP pour 18 patients (55%) et en 2 temps chirurgicaux chez 15 patients (45%), dont 8 nécessitant 2 temps hépatiques (principalement avec une résection atypique per CHIP (87.5%)). Au total, au moins une résection hépatique était réalisée pour 5 patients (15%) dans un 1^{er} temps, pour 25 patients (76%) per-CHIP et pour 10 patients (30%) dans un 2nd temps.

Douze hépatectomies majeures (droite dans tous les cas) étaient réalisées : 4 dans un 1^{er} temps, 1 per CHIP et 7 dans un 2nd temps. Une prise en charge per-CHIP des MH était réalisée chez 25 patients (76%) : 1 avait une hépatectomie majeure (4%), 8 une RF (28%) et 20 une résection atypique (80%), avec une médiane de 1 résection [1-2].

A l'analyse anatomopathologique, la taille médiane de la plus grosse lésion hépatique était en moyenne de 20mm [15-30]. Elle était plus importante lors des résections secondaires de ces dernières (30mm versus 19mm). La résection était microscopiquement incomplète pour 9 patients (27%) : 4 avait une résection per CHIP et 5 dans un 2nd temps.

Une radiofréquence était le seul geste hépatique pour 5 patients (71%), et était associée à une résection hépatique chez 2 patients. Une seule RF était majoritairement réalisée (dans 88% des cas). Trois RF étaient réalisées chez 1 patient.

Tableau 8 : Stratégie hépatique dans le cadre de MH synchrones à la carcinose

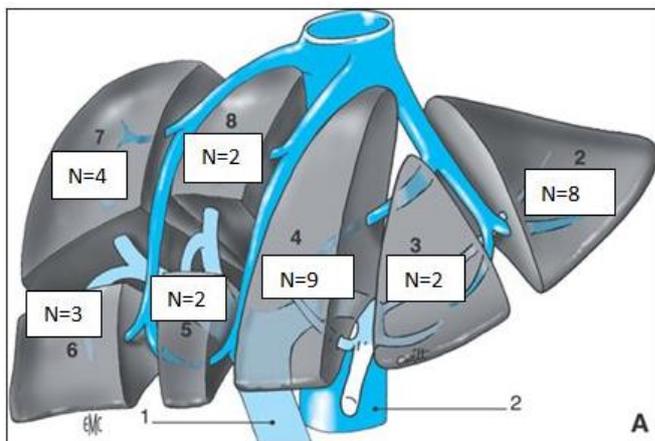
	MH + n= 33	PEC per CHIP des MH n=25
Caractéristiques tumorales et stratégie		
MH bilobaire	15 (45.5)	11 (44.0)
Stratégie en 2 temps	8 (24.2)	7 (28.0)
Foie premier	5 (15.0)	2 (8.0)
Foie per CHIP	25 (75.8)	25 (100)
Foie second	10 (30.0)	4 (16.0)
Nombre de MH*	2 (1-4)	2 (1-4)
Taille de la MH principale (mm)*	30 (20-35)	20 (15-30)
Stratégie en 2 temps		
Résection 1ère et per CHIP	2 (6.0)	2 (8.0)
Résection 1ère et dans un 2 nd temps	1 (3.0)	-
Résection per CHIP et dans un 2 nd temps	5 (15.0)	5 (20.0)
Détail des resections hépatiques		
Hépatectomie majeure	12 (36.0)	7 (28.0)
Hépatectomie droite	12 (36.0)	7 (28.0)
- 1ère	4 (12.0)	2 (8.0)
- per CHIP	1 (3.0)	1 (4.0)
- 2nd	7 (21.0)	4 (16.0)
Hépatectomie mineure	25 (75.7)	21 (84.0)
- 1ère	3 (9.0)	-
- per CHIP	20 (60.6)	20 (80.0)
- 2nd	2 (6.0)	1 (4.0)
Nombre de tumorectomies*	1(1-2)	1 (1-2)
Taille de la MH principale (mm)	20 [15-30]	20 [15-30]
-1er	25 [12-35]	8.5 [5-12]
- per CHIP	19 [12-29]	19 [12-29]
- 2nd	30 [24-41]	40 [30-60]
Résection incomplète (R1)	8 (24.0)	20 [4-40]
Radiofréquence	8 (24.2)	8 (32.0)
- 1ere	-	-
- per CHIP	7 (28.0)	7 (28.0)
- 2nd	1 (3.0)	1 (4.0)
Nombre de radiofréquences *	1 (1-3)	1 (1-3)

Les valeurs entre parenthèses sont des pourcentages. *les médianes sont exprimées avec les interquartiles 25-75.

Détail des gestes hépatiques per-CHIP :

Les gestes hépatiques per-CHIP étaient principalement réalisés sur le lobe gauche, sur le segment 2 particulièrement.

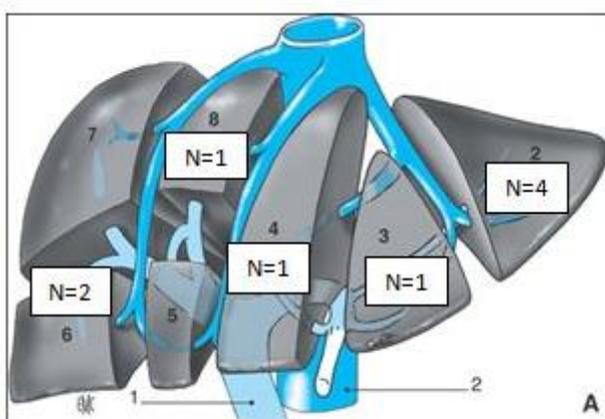
Au total 30 résections atypiques et 1 hépatectomie droite étaient réalisées per CHIP. Les résections atypiques concernaient principalement les segments II et IV (figure 10).



- Segment I : 0 résection
- Segment II : 8 résections
- Segment III : 2 résections
- Segment IV : 9 résections
- Segment V : 2 résections
- Segment VI : 3 résections
- Segment VII : 4 résections
- Segment VIII : 2 résections

Figure 10 : Nombre de tumorectomies par segment hépatique

Au total, 9 RF hépatiques étaient réalisées per CHIP, majoritairement dans le segment II (figure 11) :



- Segment II : 4 RF
- Segment III : 1 RF
- Segment IV : 1 RF
- Segment VI : 2 RF
- Segment VIII : 1RF

Figure 11 : Nombre de radiofréquences par segment

2. 5. Morbi mortalité post opératoire : 90 jours post CHIP

Nous avons analysé et comparé la morbi mortalité post CHIP en fonction de la présence de MH. Les résultats sont présentés dans le tableau 9. Aucun patient ne décédait dans les 90 jours post opératoire.

La morbidité et la morbidité sévère (Dindo–Clavien ≥ 3) étaient similaires dans les 2 groupes (tableau 9). Seuls les abcès profonds étaient plus fréquents pour les patients MH+ (15.2% versus 33.3%, $p=0.03$). De plus, lorsqu'une réintervention était réalisée, le délai post-opératoire était plus long pour les patients présentant des MH (16 jours versus 10 jours, $p=0.04$).

Les durées d'hospitalisation, en réanimation et totale, n'étaient pas différentes. La prise en charge des MH était réalisée dans un 2nd temps chez 10 patients (7 avaient une hépatectomie droite) : 7 d'entre eux (62,5%) n'ont pas présenté de complication, alors que 3 ont présenté des complications majeures, dont 2 qui avaient eu une hépatectomie majeure.

Tableau 9: Morbi mortalité post CHIP

	MH - n= 79	MH + n= 33	P
Complications globales			
Mortalité post opératoire (90j)	0 (0)	0 (0)	-
Complications post opératoire (90j)	36 (45.6)	14 (42.4)	0.760
Complications sévères post opératoire (90j)	31 (39.2)	14 (42.4)	0.988
Reoperations	21 (26.6)	7 ((21.2)	0.550
Réintervention pour hémopéritoine	14 (66.7)	2(28.6)	0.08
Délai de réintervention post CHIP (jours)	10 (6.5-15)	16 (11-22)	0.04
Details des complications			
IDM	0 (0)	0 (0)	-
Embolie Pulmonaire	4 (5.1)	2 (6.1)	0.999
Abcès profond	12 (15.2)	11 (33.3)	0.030
Drainage radiologique	7 (8.9)	6 (18.2)	0.198
Eviscération	1 (1.3)	0 (0)	0.999
Fistule digestive	9 (11.4)	4 (12.1)	0.999
Peritonite	4 (5.1)	3 (9.1)	0.418
Ileus	31 (39.2)	15 (45.5)	0.542
Syndrome de Détresse Respiratoire	10 (12.7)	4 (12.1)	0.999
Epanchement pleural nécessitant un drainage	2 (2.5)	3 (9.1)	0.151
Pneumopathie	11 (13.9)	6 (18.2)	0.567
Fistule urinaire	3 (3.8)	1 (3.0)	0.999
Sténose urétérale	1 (1.3)	1 (3.0)	0.504
Hémopéritoine	14 (17.7)	2 (6.1)	0.143
Défaillance multiviscérale	7 (8.9)	3 (9.1)	0.999
Sepsis sévère	21 (26.6)	6 (18.2)	0.343
Durée d'hospitalisation			
Hospitalisation en réanimation (jours)*	2 (1-3)	2 (1-4)	0.216
Durée totale d'hospitalisation (jours)*	25 (17-32)	28 (20-41)	0.296

Les valeurs entre parenthèses sont des pourcentages. *les médianes sont exprimées avec les interquartiles 25-75.

2. 6. Traitement adjuvant

Une chimiothérapie adjuvante était plus souvent prescrite pour les patients MH+ (56.3% vs 35.4%, $p=0.06$). En effet 18 patients MH+ recevaient une CT adjuvante, tous ayant reçu au préalable reçu une CT néo-adjuvante. Sept d'entre eux avaient une chirurgie hépatique dans un second temps (4 hépatectomie majeures).

Vingt-huit patients MH- recevaient une CT adjuvante, dont 24 qui avaient reçu une chimiothérapie néo adjuvante.

2. 7. Survie et récurrence

Le suivi médian était de 27 mois. Les courbes de survie médiane (a) et de survie sans récurrence (b) sont présentées sur la figure 12. La médiane de survie globale et sans récurrence étaient de 64 et 22 mois pour les patients MH- et 31 et 19 mois pour les patients MH+, respectivement ($p=0.081$) (tableau 10).

Les survies globales à 1 et 3 ans étaient de 87.1% et 48.2% pour les patients MH+ versus 96.1 et 77.5% pour les patients MH- ($p=0.08$).

Les survies sans récurrence à 1 et 3 ans étaient de 55.3% et 20.9% pour les patients MH+ versus 78.5% et 38.8% pour les patients MH- ($p=0.08$).

Soixante-deux patients récidivaient (55%) : 22 patients MH+ et 40 MH-. Les récurrences hépatiques étaient significativement plus importantes pour les patients MH+ (36.4% vs 12.7, $p = 0.004$) (tableau 10). Les récurrences étaient principalement traitées par chimiothérapie sans différence en fonction du groupe. Trois patients ont eu une 2ème procédure de CRS/CHIP, dont un présentait initialement des MH synchrones.

Figure 12 : Courbes de survie globale (a) et survie sans récurrence (b) des patients présentant une CP traitée par CRS/CHIP, en présence ou non de MH synchrones

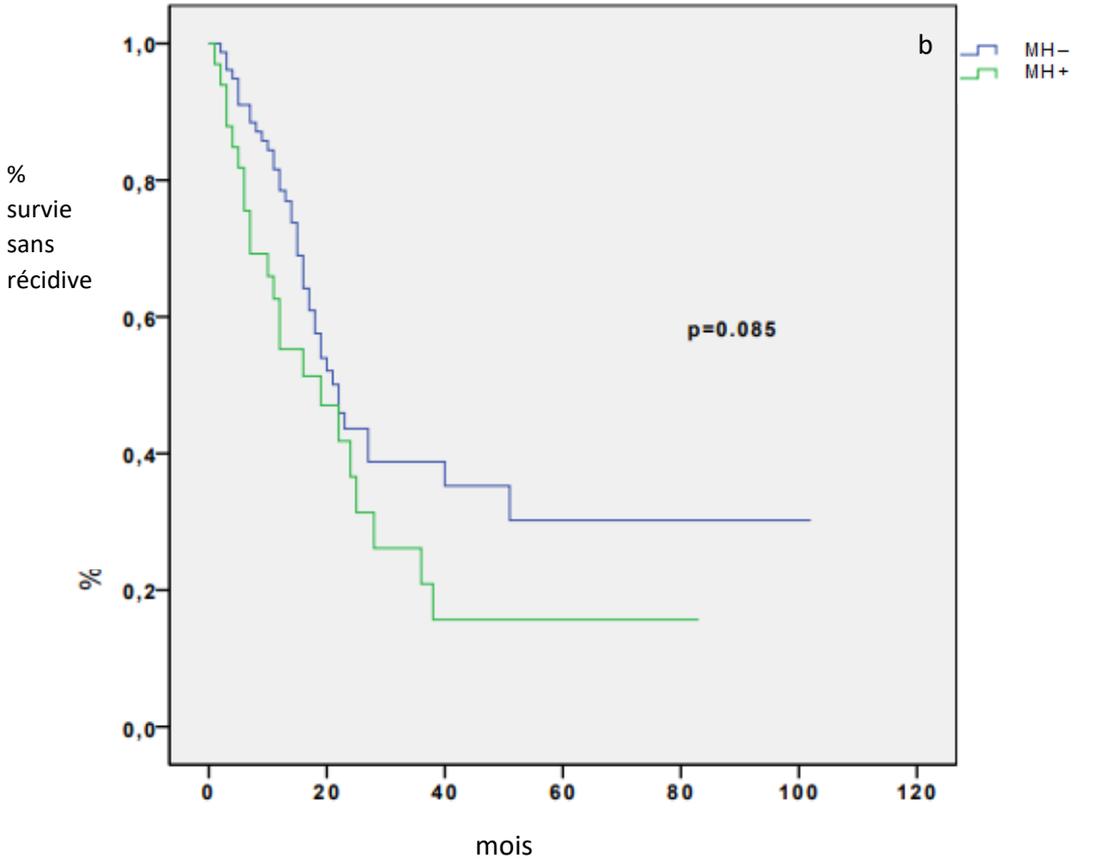
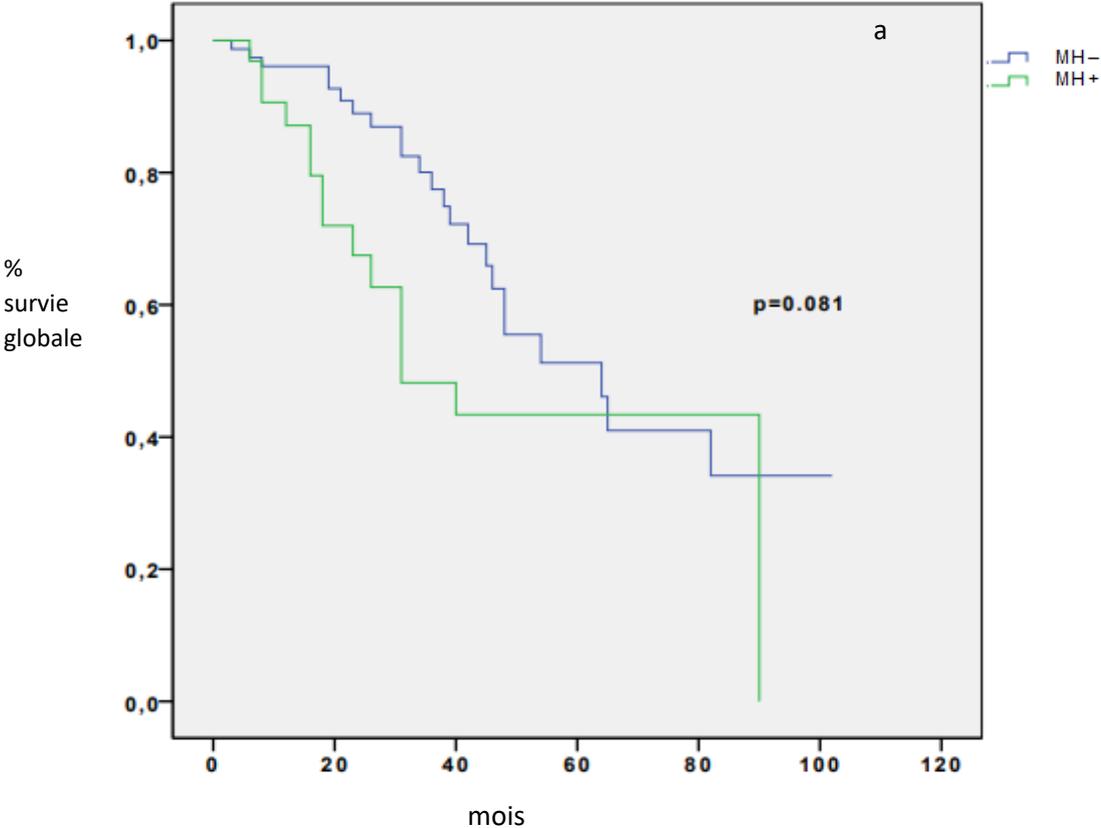


Tableau 10: Survie et récurrence

	MH - n= 79	MH + n= 33	P
Survie			
Survie sans récurrence médiane (mois)*	22 (17.4-26.5)	19 (5.3-32.6)	0.085
Survie globale médiane (mois)*	64 (42.8-85.1)	31 (16.2-45.8)	0.081
Récurrence			
Récurrence hépatique	40 (50.6)	22 (66.6)	0.138
Récurrence pulmonaire	11 (13.9)	12 (36.4)	0.004
Récurrence péritonéale	10 (12.7)	7 (21.2)	0.250
Récurrence rétro-péritonéale	26 (32.9)	9 (27.3)	0.646
	5 (6.3)	3 (9.1)	0.691
Traitement de la récurrence			
Chimiothérapie	35 (87.5)	19 (86.3)	0.789
Chirurgie	18 (45.0)	9 (41.0)	0.617
Debulking	14 (35.0)	7 (21.2)	0.671
2ème CHIP	2 (5.0)	1 (3.0)	0.999
Radiothérapie	1 (2.5)	1 (5.0)	0.504
Radiofréquence hépatique	1 (2.5)	2 (10.0)	0.202
Radiofréquence pulmonaire	1 (2.5)	0 (3.0)	0.999

Les valeurs entre parenthèses sont des pourcentages. *les médianes sont exprimées avec les interquartiles 25-75.

2. 8. Conclusion

La présence de métastases hépatiques synchrones à la CP ne devrait plus être considérée comme une contre-indication à un traitement par CRS/CHIP. Devant la nécessité d'une hépatectomie majeure, un traitement en 2 temps est réalisable sans majoration de la morbi mortalité post opératoire.

3 Carcinose péritonéale et métastases pulmonaires

3. 1. Description de la population

Notre population incluait les 130 patients : 112 MP-, et 18 (soit 14%) MP+. Les caractéristiques sont retrouvées dans le tableau 11.

Tableau 11 : Caractéristiques pré opératoire

	MP - n= 112	MP + n= 18	P
Caractéristiques des patients			
Age	57 [47-64]	54 [49-64]	0.976
Sexe masculin	46 (41.1)	6 (33.3)	0.534
Caractéristiques de la tumeur primitive			
CP synchrone	68 (60.7)	9 (50.0)	0.392
CP métachrone : délai entre le primitif et la CHIP (mois)	16 [11-27]	21 [12-27]	0.669
Primitif colique	104 (93.0)	16 (89.0)	0.822
Primitif rectal	6 (5.5)	1 (5.5)	0.999
Primitif grêlique	2 (1.5)	1 (5.5)	0.110
Métastases hépatiques synchrones	33 (29.5)	9 (50.0)	0.084

3. 2. Traitement néo-adjuvant

Tous les patients MP+ recevaient une chimiothérapie néo-adjuvante, contrairement aux patients MP- (100% vs 92%, p=0.35). Les patients MP+ recevaient plus souvent un traitement par anticorps monoclonal en association à la chimiothérapie néo-adjuvante (83.3% vs 53.5%, p=0.018), avec un nombre de cycle de chimiothérapie plus important (8 vs 6, p=0.66).

Aucun patient MP+ ne recevait un protocole de tri-chimiothérapie contrairement aux patients MP- (tableau 12).

Tableau 12 : détail des protocoles de chimiothérapie néo-adjuvante

Protocoles de chimiothérapie	MP - : 112 n patients (%), n cures (écart type)	MP + : 18 n patients (%) n cures (écart type)
Tous protocoles confondus	103 (92.0) 6 cures (+-3)	18 (100) 8 cures (+-3)
FOLFIRI AVASTIN®	29 (26.0) 8 cures (+-3)	10 (55.5) 8 cures (+-4)
FOLFOX	22 (20.0) 8 cures (+-3)	3 (17.0) 8 cures (+-3)
FOLFOX AVASTIN®	11 (10.0) 7 cures (+-3)	2 (11.0) 8 cures (+-3)
FOLFIRI ERBITUX®	11 (10.0) 7 cures (+-3)	1 (5.5) 7 cures (+-2)
FOLFIRINOX	12 (11.0) 8 cures (+-4)	0
FOLFIRI	10 (9.0) 7 cures (+-3)	0
FOLFIRINOX AVASTIN®	5 (4.0) 7 cures (+-3)	0
FOLFOX ERBITUX®	2 (2.0) 7 cures (+-3)	0
FOLFIRI VECTIBIX®	1 (0.0) 6	1 (5.5) 8 cures
FOLFOX VECTIBIX®	0	1 (5.5) 6 cures

3. 3. Description de la chirurgie de cytoréduction

L'ICP moyen n'était pas différent en fonction du groupe (MP+ 8 vs MP- 7, p=0.67).

La cytoréduction chirurgicale

Aucune différence significative n'apparaissait entre les 2 groupes en termes de caractéristiques per-opératoires (tableau 13).

Tableau 13 : Caractéristiques per-opératoire des maladies en fonction de l'atteinte pulmonaire

	MP - n= 112	MP + n= 18	P
ICP*	7 (4-12)	8 (6-12)	0.670
Type de résection			
Intestin grêle	50 (44.6)	7 (38.9)	0.648
Colon	86 (76.8)	11 (61.1)	0.241
Rectum	54 (48.2)	8 (44.4)	0.766
Estomac	1 (0.9)	1 (5.6)	0.259
Rate	12 (10.7)	2 (11.1)	0.999
DPC	2 (1.8)	0 (0)	0.999
Vessie	4 (3.6)	0 (0)	0.999
Uretère	6 (5.4)	0 (0)	0.595
Ovaires	46 (41.1)	7 (38.9)	0.861
Uterus	24 (21.4)	3 (16.7)	0.764
Coupoles diaphragmatiques	35 (31.3)	6 (33.3)	0.860
Anastomoses digestives	81 (72.3)	11 (61.1)	0.332
Stomies	67 (59.8)	8 (44.4)	0.220
Hepatectomie	25 (22.3)	5 (27.8)	0.562
Caractéristiques per opératoires			
Durée opératoire (min)*	420 (360-480)	390 (360-440)	0.468
Transfusion	20 (17.8)	3 (16.7)	0.906
Pertes sanguines (ml)*	500 (300-600)	500 (200-500)	0.300
Marges			
CCR0 yes/no	80 (71.4)	12 (66.7)	0.680
CCR0	80 (71.4)	12 (66.7)	0.999
CCR1	31 (27.7)	6 (33.3)	
CCR2	1 (0.9)	0 (0)	

Les valeurs entre parenthèses sont des pourcentages. *les médianes sont exprimées avec les interquartiles 25-75.
DPC=duodéno pancréatectomie céphalique

Une anastomose digestive était réalisée chez 10 patients (59%), essentiellement colorectale (n=6). Une stomie était réalisée dans 41% des cas (n=7), principalement une colostomie (57% des cas) ou une double iléostomie (26%).

La CHIP

La CHIP était systématiquement réalisée selon la technique à ventre ouvert, avec un protocole d'oxaliplatine intra péritonéal au dosage de 460 mg/m³, associé à du LV5FU systémique.

3. 4. Morbi mortalité post opératoire

Un patient MP+ décédait en post opératoire, des suites d'un infarctus du myocarde. La morbidité globale et sévère était élevée dans cette sous population, de 65% (n=11) et 59% (n=10) respectivement. Le détail des complications post opératoire est retrouvé dans le tableau 14.

Tableau 14 : morbi mortalité postopératoire

	MP - n= 112	MP + n= 18	P
Complications globales			
Mortalité post opératoire (90j)	0 (0)	1 (5.6)	0.138
Morbidité post opératoire (90j)	50 (44.6)	11 (61.1)	0.194
Morbidité majeure post opératoire (90j)	44 (39.3)	10 (55.6)	0.194
Réintervention	28 (25.0)	6 (33.3)	0.564
Détails des complications			
IDM	0 (0)	1 (5.6)	0.138
EP	6 (5.4)	0 (0)	0.595
Infection du site opératoire	23 (20.5)	7 (38.9)	0.128
Drainage radiologique	13 (11.6)	4 (22.2)	0.254
Eviscération	1 (0.9)	2 (11.1)	0.050
Fistule digestive	13 (11.6)	2 (11.1)	0.999
Péritonites	7 (6.3)	0 (0)	0.592
Ileus	46 (41.1)	9 (50.0)	0.477
SDRA	14 (12.5)	0 (0)	0.215
Épanchement pleural / drainage ou ponction	5 (4.5)	3 (16.7)	0.080
pneumoathie	17 (15.2)	1 (5.6.2)	0.465
fistule urétérale	4 (3.6)	0 (0)	0.999
sténose urétérale	2 (1.8)	0 (0)	0.999
hémopéritoine	16 (14.3)	3 (16.7)	0.767
insuffisance multiviscérale	10 (8.9)	1 (5.6)	0.999
sepsis sévère	27 (24.1)	3 (16.7)	0.763
Durée d'hospitalisation			
hospitalisation en réanimation (jours)*	2 (1-3)	2 (1-4)	0.649
hospitalisation totale (jours)*	25 (17-34)	28 (23-37)	0.546

Les valeurs entre parenthèses sont des pourcentages. *les médianes sont exprimées avec les interquartiles 25-75.

3. 5. Chimiothérapie adjuvante

Trente-neuf pourcent (n=7) des patients MP+ et 41% (n=46) des patients MP-, recevaient une chimiothérapie adjuvante. Seuls 4 de ces patients n'avaient pas reçu de CT néo-adjuvante, tous MP-.

3. 6. Prise en charge des métastases pulmonaires

Aucune prise en charge première des MP n'était réalisée. Le suivi post CHIP des MP se faisait par imagerie, principalement par scanner thoracique. L'évolution constatée des MP était :

- Disparition des MP sous chimiothérapie adjuvante chez 4 patients (23.5%).
- Evolutivité rapide des MP chez 5 patients (29%)
- Radiofréquence des MP chez 7 patients (39%)
- Résection chirurgicale d'une MP chez 1 patiente (5.5%).
- Un patient est décédé en post-opératoire de la CHIP.

3. 7. Survie et récurrences

Le suivi médian était de 26 mois. Les courbes de survie médiane (a) et de survie sans récurrence (b) sont montrées sur la figure 13.

Les médianes de survie globale et sans récurrence étaient de 54 et 19 mois pour les patients MP-, et 23 et 7 mois pour les patients MP+, respectivement ($p=0.002$ et $p=0.001$ respectivement) (tableau 15).

Les survies globales à 1 et 3 ans étaient de 75.6% et 46.1% pour les patients MP+ et de 93.4% et 68.6% pour les patients MP- ($p=0.057$).

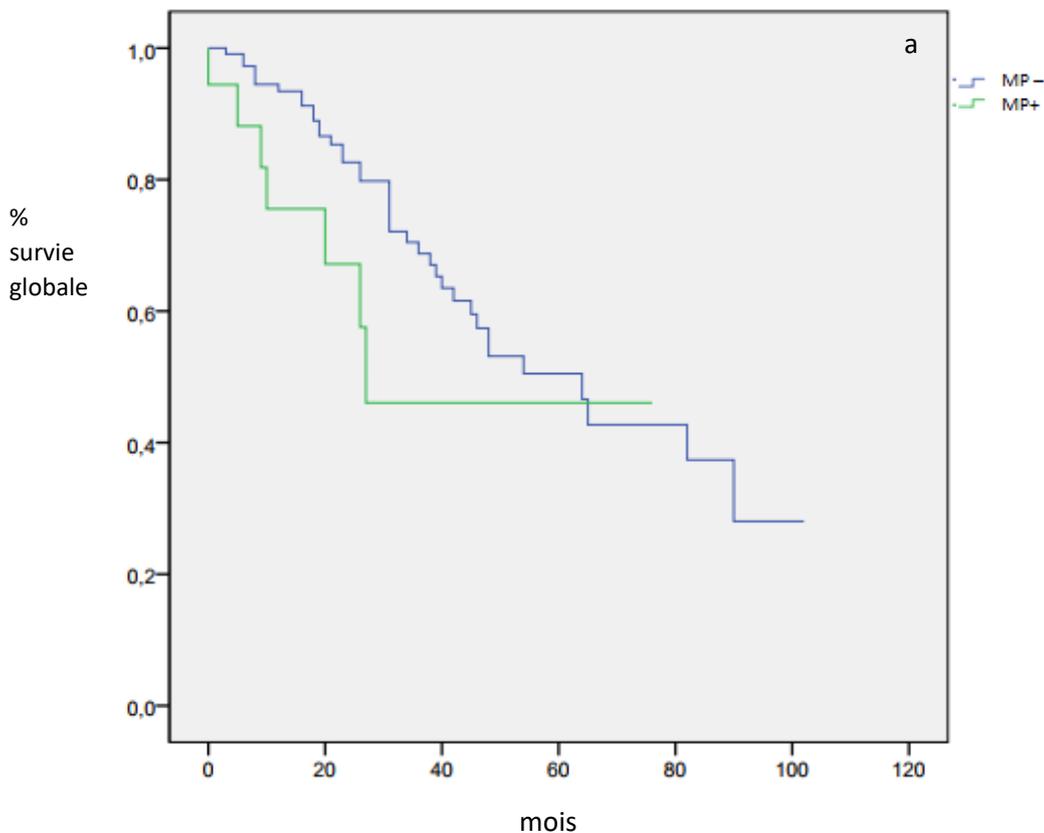
Les survies sans récurrence à 1 et 3 ans étaient de 33.3% et 12.5% pour les patients MP+ et de 71.1 et 32.8% pour les patients MP-, et de ($p=0.001$). Soixante-seize patients ont présenté une récurrence : 64 MP- et 12 MP+. Celle-ci était majoritairement péritonéale pour les patients MP-, alors qu'elle était pulmonaire chez les patients MP+. Le traitement des récurrences était la chimiothérapie principalement (tableau 15). A noter que le traitement par RF des récurrences pulmonaires chez les patients MP+, était significativement plus important (27.8% vs 0.9%, $p=0.001$). Aucun cytoréduction chirurgicale itérative pour récurrence péritonéale n'a été réalisé dans le groupe MP+, contrairement aux patients MP- (18,8% versus 0%, $p=0.043$).

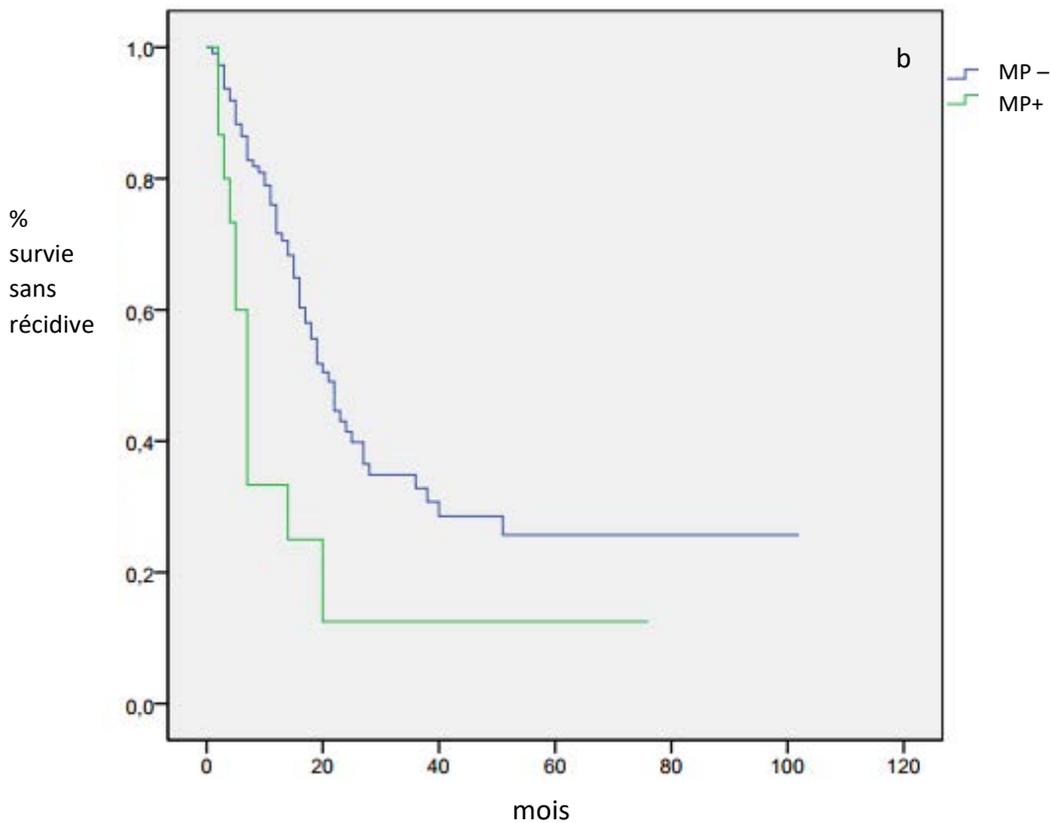
Tableau 15 : Survie et récurrence

	MP - n= 112	MP + n= 18	P
Survies médianes			
Survie sans récurrence médiane (mois)*	21 [17-25]	7 [5-9]	0.001
Survie globale médiane (mois)*	64 [46-82]	27[22-32]	0.057
Récidive			
Récidive hépatique	64 (57.1)	12 (67.0)	0.450
Récidive pulmonaire	22 (19.6)	6 (33.3)	0.219
Récidive péritonéale	17 (15.2)	10 (55.6)	0.001
Récidive rétro-péritonéale	34 (30.4)	1 (5.6)	0.041
Récidive rétro-péritonéale	8 (7.1)	1 (5.6)	0.999
Traitement de la récurrence			
Debulking	21 (18.8)	0 (0)	0.043
radiothérapie	2 (1.8)	1(5.6)	0.363
chimiothérapie	42 (37.5)	8 (44.4)	0.574
2 nd CHIP	3 (2.7)	0 (0)	0.999
Radiofréquence hépatique	3 (2.7)	1 (5.6)	0.459
Radiofréquence pulmonaire	1 (0.9)	5 (27.8)	0.001

Les valeurs entre parenthèses sont des pourcentages. *les médianes sont exprimées avec les interquartiles 25-75.

Figure 13 : Courbes de survie globale (a) et survie sans récurrence (b) des patients présentant une CP traitée par CRS/CHIP, en présence ou non de MP synchrones





3. 8. Conclusion

La présence de métastases pulmonaires synchrones à la CP est considérée actuellement comme une contre-indication à un traitement par CRS/CHIP. Dans cette étude, le traitement des 2 sites métastatiques s'est avéré faisable avec une morbi mortalité post-opératoire acceptable. Nous avons observé une majoration de la survie de ces patients, bien que celle-ci soit restée significativement inférieure à celle des patients ne présentant pas de MP synchrones. A notre connaissance, il s'agit de la seule série qui démontre l'intérêt d'un traitement séquentiel en intention curative, des patients présentant une CP avec des MP synchrones.

4 Facteurs pronostiques

Dans notre population globale, en analyse multivariée, seule la présence de MP (HR=3.02, 95%CI : 1.285 - 7.09, p=0.05) et l'ICP (variable continue) (HR=1.05, 95%CI : 1.012 - 1.103, p=0.012) apparaissaient comme des facteurs péjoratifs de survie (tableau 16). De même ces 2 critères étaient les seuls péjorant la survie sans récives à 3 ans : MP+ (HR=3.41, 95%CI :1.555-7.519), et l' ICP (HR=1.10, 95%CI :1.040-1.163, p=0.001).

Nous avons réalisé une analyse pronostique pour notre population sans métastase pulmonaire (n=112 patients). Seul l' ICP (variable continue) apparaissait comme un facteur péjoratif de survie (HR=1.08, 95%CI :1.004-1.166, p=0.04) et de survie sans récive à 3 ans (HR=1.09, 95%CI :1.035-1.154, p=0.001) (tableau 17).

Tableau 16: Analyse pronostique de survie de la population globale CRPC

Paramètres	SG à 3 ans (%)	SG						SSR à 3 ans (%)	SSR				
		Uni-	Multivariée				Uni-		Multivariée				
		p	p	HR	(95% CI)		p		p	HR	(95% CI)		
<i>Caractéristiques patients et carcinose</i>													
Metastases synchrones	CRCP	68.6	0.057	0.011	3.021	1.285-7.092		32.8	0.001	0.002	3.413	1.555-7.519	
	MP +	46.1						12.5					
Age	> 65 ans	43.9	0.790					43.1	0.522				
	≤ 65 ans	49.5						29.6					
Sexe masculin	Oui	47.2	0.840					35.0	0.632				
	Non	49.0						28.0					
ICP	>6	29.2	0.001					18.8	0.005				
	≤6	62.5						47.6					
	> 15	29.0	0.016					6.8	0.003				
	≤ 15	54.0						35.3					
ICP (variable continue)				0.012	1.056	1.012-1.103				0.001	1.100	1.040-1.163	
CP synchrone	Yes	42.0	0.070	0.561	0.732	0.256-2.092		22.4	0.161				
	No	58.8						41.0					
CP métachrone : Délai d'apparition (mois)	> 18	63.0	0.074					38.1	0.410				
	≤ 18	45.2						28.7					
Intervalle libre de maladie (variable continue)				0.160	0.966	0.921-1.014							
N+	Yes	54.6	0.390					26.9	0.041	0.276	1.227	0.849-1.773	
	No	58.7						52.6					
CCR0	Yes	49.2	0.151					34.7	0.091	0.402	0.815	0.697-2.457	
	No	48.6						22.7					
<i>Suites opératoires</i>													
Complications majeures	Yes	51.4	0.764					22.9	0.608				
	No	47.3						35.3					
Réintervention	Yes	50.6	0.983					17.1	0.624				
	No	48.6						37.5					
<i>Chimiothérapie</i>													
Neoadjuvante	Yes	45.3	0.293					28.7	0.826				
	No	66.7						50.8					
Adjuvante	Yes	39.1	0.016	0.109	1.782	0.888-3.247		20.6	0.120				
	No	60.1						39.0					
Anticorps monoclonal en néoadjuvant	Yes	43.7	0.523					25.1	0.215				
	No	47.6						33.9					

Tableau 17 : Analyse pronostique de survie de la population MP- (n=112 patients)

Paramètres		SG à 3 ans (%)	SG				SSR à 3ans (%)	SSR			
			Uni-	Multivariate				Uni-	Multivariate		
			p	p	HR	(95% CI)		p	p	HR	(95% CI)
<i>Caractéristiques patients et carcinose</i>											
population	MH -	77.5	0.081	0.802	1.122	0.454-2.770	38.8	0.085	0.390	1.351	0.680-2.681
	MH +	48.2					20.9				
Age	> 65 ans	47.7	0.946				54.0	0.313			
	≤ 65 ans	51.1					30.6				
Sexe masculin	Yes										
	No										
ICP	>6	43.0	0.054				47.8	0.012			
	≤6	64.7					51.6				
	> 15	28.7	0.005				6.2	0.001			
	≤ 15	56.9					39.0				
ICP (variable continue)				0.040	1.082	1.004-1.166			0.001	1.093	1.035-1.154
Carcinose synchrone	Yes	43.2	0.047	0.262	1.808	0.643-5.076	21.9	0.042	0.060	1.927	0.972-3.817
	No	61.0					47.6				
CP métachrone : Délai d'apparition (mois)	> 18	66.2	0.076				45.5	0.360			
	≤ 18	46.7					30.1				
Intervalle libre de la maladie (variable continue)			0.390	0.390	1.016	0.979-1.054					
N+	Yes	32.2	0.383	0.790	1.175	0.360-3.831	38.3	0.087	0.483	1.338	0.373-1.471
	No	63.1					57.4				
CCR0	Yes	50.2	0.180				36.5	0.144			
	No	50.8					25.9				
<i>Suites opératoires</i>											
complications majeures	Yes	55.5	0.643				26.5	0.869			
	No	47.2					36.6				
Réintervention	Yes	56.7	0.388				20.5	0.889			
	No	48.8					36.6				
<i>Chimiothérapie</i>											
Neoadjuvante	Yes	46.8	0.334				31.0	0.996			
	No	66.7					50.8				
Adjuvante	Yes	42.8	0.033	0.892	1.068	0.413-3.115	23.0	0.207			
	No	60.6					41.6				
Anticorps monoclonal en néoadjuvant	Yes	48.3	0.805				29.8	0.709			
	No	44.9					32.5				

IV. DISCUSSION

Notre étude était menée avec une mise à jour prospective des données depuis 2014. La date d'arrêt d'inclusion était décidée au 1^{er} septembre 2016, pour obtenir un recul de suivi minimal de 1 an. Ainsi 130 patients opérés pour CP colorectale (n=127) ou grêlique (n=3) étaient inclus. On ne connaît pas bien la survie des patients présentant une carcinose grêlique. Cependant l'adénocarcinome colorectal et grêlique présentent des caractéristiques moléculaires et une carcinogénèse proches [56-57]. Il est ainsi fréquent d'inclure les patients présentant une CP grêlique avec les patients présentant une CPCR, bien que la survie médiane des patients présentant une CP d'origine grêlique après CRS/CHIP semble inférieure [57].

L'étude des caractéristiques de la population montre une fréquence élevée des atteintes métastatiques bi voire tri-sites. En effet, 42 patients (soit 32%) présentaient des MH synchrones, 18 (14%) des MP synchrones, dont 9 présentant à la fois des MH et des MP synchrones. Cela constitue une spécificité de la présente série, reflétant une politique de sélection relativement large des patients pris en charge pour CP par CRS/CHIP. L'âge médian des patients était jeune (57 ans). En présence de métastases multi-sites accessibles à un traitement d'exérèse, un traitement en intention curative des divers sites était mené avec une morbidité cumulée acceptable.

Le suivi médian de notre cohorte était de 26 mois (27 pour la population MP-). La médiane de survie globale de notre population totale était de 54 mois (64 mois en absence de MH ou de MP), données en accord avec la littérature [12,45]. En effet Elias [12] publie, dans sa série, une survie médiane de 60 mois.

Dans cette série, la majorité des patients recevait une chimiothérapie néo-adjuvante (93% de la population globale, et 100% des patients avec des MH ou des MP synchrones). Dans la littérature, une absence de progression des MH sous chimiothérapie apparaît comme un bon facteur de sélection des patients [16,56]. Cependant, le traitement néo-adjuvant avant une chirurgie de CRS/CHIP n'est pas standardisé. Aucune étude randomisée n'a évalué son bénéfice. Trois études (non randomisées) révèlent une majoration de la survie globale après chimiothérapie néo-adjuvante [37,59-60]. Passot [59], décrit une majoration de la survie globale de 36 vs 23 mois en présence ou absence respectivement de traitement néo-adjuvant, $p=0.04$. Baratti [61], quant à lui, décrit une survie globale de 36 vs 23 mois en présence ou absence de traitement néo-adjuvant respectivement, non significativement différente, $p=0.09$. Dans cette série, l'association d'anticorps monoclonal (AVASTIN® principalement) à la chimiothérapie néo-adjuvante était plus fréquente en cas de MH ou MP synchrones. En effet

62% de la population générale recevait ce traitement, alors que ce pourcentage passait à 66.6% en présence de MH et 83,3% en présence de MP. Ni la chimiothérapie néo-adjuvante, ni la prescription d'un anticorps monoclonal en néo-adjuvant n'apparaissent dans notre analyse comme des facteurs de bon pronostic sur la survie globale et sans récurrence. Dans la littérature, la supériorité de l'association de l'AVASTIN® à la chimiothérapie néo-adjuvante est retrouvée dans 2 études [37,58]. Ceelen [37] décrit une majoration de la survie globale de 22 à 36 mois ($p=0.02$) avec la prise d'un traitement néo-adjuvant associant de l'AVASTIN®. Actuellement plusieurs études de phase II sont en cours, évaluant la sécurité et le bénéfice d'un traitement néo-adjuvant avant CRS/CHIP.

Cette série indique qu'un traitement à visée curative est possible chez les patients présentant une CRCP associée à des MH. Dans le cadre d'une maladie hépatique extensive nécessitant un traitement en 2 temps, les résections atypiques hépatiques et les résections par radiofréquence per-CHIP ont été privilégiées. Les hépatectomies majeures étaient réalisées préférentiellement dans un second temps. Une ablation par radiofréquence dès qu'elle était possible, était réalisée afin de réduire le nombre de résections hépatiques. Au total, 15 patients recevaient une prise en charge chirurgicale en 2 temps : le foie premier pour 5 patients, et le foie second (après la CHIP) pour 10 patients. En effet, les pratiques dans le service ont changé entre 2007 et 2017. Actuellement, lorsqu'une hépatectomie majeure est nécessaire, elle est réalisée dans un second temps, et non avant la chirurgie de CRS/CHIP. Aucun décès n'était constaté en post-opératoire dans cette population, malgré une morbidité majeure importante dans les 2 groupes : 39.2% MH- versus 42.4% MH+, $p = 0.99$. Cette valeur est légèrement supérieure à celle rapportée dans la littérature. Alzahrani [23] rapportait une morbidité majeure de 31% et 39% en absence ou présence de MH respectivement ($p=0.46$). En présence de MH, nous rapportons notamment en post opératoire plus de fistules digestives (12.1% vs 7.7%) et plus d'hémopéritoines (6.1% versus 5.1%) que cet auteur. Le nombre de reprises chirurgicales était important dans cette série, entre 21.2% (MH+) et 26.6% (MH-) en comparaison avec les données publiées (4 à 20.5% [51], 9% dans la série de Alzahrani [23]). En absence de MH, les réinterventions étaient plus précoces (10j vs 16j, $p=0.04$), et principalement pour hémopéritoine (66.7% vs 28.6%, $p=0.08$). En présence de MH, les reprises étaient plus tardives et attribuées plutôt à des fistules biliaires. Cette morbidité reste acceptable dans cette population.

Dans cette série, les patients présentant des MP étaient exclus pour l'analyse de survie des patients MH+. En effet, dans la littérature, tous les patients présentant des métastases extra-abdominales synchrones sont exclus. Ainsi nous souhaitons comparer la survie de cette série avec les séries publiées. La survie des patients MH+ était plus faible, sans que la présence de

MH n'apparisse comme un critère péjoratif en analyse multivariée. Les patients présentaient une survie médiane de 64 versus 31 mois, et une survie sans récurrence de 22 versus 19 mois, en fonction de l'absence (MH-) ou de la présence (MH+) de MH respectivement, valeurs supérieures à celles rapportées dans la littérature. Alzahrani [23] publiait, en 2015, des survies médianes de 45.5 versus 24.4 mois et des survies sans récurrence de 17.7 versus 8.5 mois en fonction de l'absence ou de la présence de MH respectivement. Navez [27] en 2016 publiait des survies médianes et sans récurrence de 27.5 et 6.7 mois respectivement en présence de MH. Un ICP <12 et un nombre de MH inférieur à 3 étaient validés dans plusieurs de ces études comme des critères de sélection pour une attitude en intention curative curative [9,27]. Dans notre étude, l'ICP apparaît comme le seul facteur pronostique de survie globale en analyse multivariée $p=0.04$.

La présence de MP représente à l'heure actuelle une contre-indication à un traitement en intention curative par CRS/CHIP. Cependant aucune étude n'évalue la survie de ces patients (CP+MP synchrones), avec un traitement par chimiothérapie seule ou par traitement curatif des 2 sites métastatiques. La survie des patients présentant des MP d'origine colorectale (sans CP) est cependant significativement supérieure après chirurgie. En 2010, Mitry [62] publiait une survie globale à 3 ans de 53% vs 15.3% ($p<0.001$) après traitement de MP synchrones, et de 59.2% vs 14.4% ($p<0.001$) après traitement de MP métachrones, chirurgical ou par chimiothérapie seule respectivement. Plus récemment, en 2017, l'évaluation avec des nouveaux protocoles de chimiothérapies associées à la chirurgie, démontrait une majoration de la survie globale à 5 ans à 76%, et une survie sans récurrence à 5 ans de 41% [63]. La présence de ganglions intra thoraciques (<0.001), la taille tumorale (maximum > 3.75 cm) ($p=0.04$), un ACE (antigène carcinoembryonnaire) > 5 ng / ml en pré opératoire ($P = 0.047$), une progression tumorale lors de la chimiothérapie néo-adjuvante ($p < 0.0001$), un primitif rectal et un âge > 70 ans, apparaissent comme des critères péjoratifs de survie dans une revue récente [64]. Alors que l'histoire naturelle des MP+ associées à une CP n'est pas évaluée, la politique de notre centre a été de réaliser une thérapie en intention curative lorsque les 2 sites tumoraux, de façon indépendante, étaient accessibles à un traitement à visée curative, en l'absence d'évolution sous chimiothérapie néo-adjuvante chez certains patients sélectionnés. La CP était le 1er site réséqué. En fonction de l'évolution post opératoire des MP, un traitement spécifique était réalisé. En présence de MP synchrones, la médiane de survie était significativement inférieure après traitement par CRS/CHIP (27 mois versus 64 mois, $p=0.05$). Cependant il serait intéressant de comparer la survie et la qualité de vie de ces patients en fonction d'un traitement par chimiothérapie seule ou associée à une chirurgie de CRS/CHIP avec prise en charge des MP. A notre connaissance, cette série est la première évaluant la

survie des patients présentant une CP d'origine colorectale associée à des MH ou des MP synchrones traitées en plusieurs temps chirurgicaux.

Le caractère unicentrique et le faible nombre de patients représentent les 2 limites principales de cette série.

V. CONCLUSION

Par sa fréquence, la carcinose péritonéale représente, après l'atteinte hépatique, la deuxième localisation métastatique du cancer colorectal. Il existe désormais un standard de traitement bien codifié de l'atteinte péritonéale des cancers colorectaux. Le traitement par cytoréduction chirurgicale et chimio-hyperthermie intrapéritonéale permet de prolonger la survie des patients, et d'atteindre une médiane d'environ 60 mois, comparativement à une survie de 12 à 24 mois avec une chimiothérapie. La prise en charge des métastases viscérales synchrones à la carcinose péritonéale, hépatiques ou pulmonaires, n'est pas encore clairement établie. Au cours des 10 dernières années, plusieurs études ont montré le bénéfice de la prise en charge des métastases hépatiques synchrones per-chirurgie de cytoréduction, malgré une morbidité accrue. En revanche, l'approche des métastases pulmonaires synchrones à la carcinose péritonéale est peu ou pas rapportée et ne fait l'objet d'aucun consensus.

Dans ce travail, nous rapportons les résultats en termes de morbi mortalité et de survie après traitement à visée curative de la carcinose péritonéale d'origine colorectale en présence de métastases pulmonaires synchrones. De plus, nous rapportons la morbi mortalité postopératoire et la survie des patients après stratégie chirurgicale en 2 temps en présence de métastases hépatiques synchrones.

Dans cette série chirurgicale, seule la présence de métastases pulmonaires synchrones à la carcinose et l'index de carcinose péritonéal, apparaissent comme des facteurs péjorant la survie. Ainsi un traitement en intention curative pourrait être considéré en présence de métastases hépatiques synchrones. Lorsqu'une hépatectomie majeure est nécessaire, les résultats suggèrent une stratégie en 2 temps, priorisant le traitement de la carcinose pour des raisons oncologiques et afin de ne pas majorer la morbidité.

En présence de métastases pulmonaires synchrones, le traitement des 2 sites métastatiques est faisable avec une morbi mortalité post opératoire acceptable. Ce traitement permet un allongement de la survie des patients, bien que celle-ci reste significativement inférieure à celle des patients ne présentant pas de métastases pulmonaires synchrones. Toutefois ces

données sont limitées et une étude plus large comparant la survie des patients traités par chimiothérapie seule ou par traitement séquentiel en intention curative, permettrait de valider le bénéfice de cette stratégie.

Ce travail rapporte donc des données originales concernant deux situations cliniques courantes en oncologie colorectale pour lesquelles peu d'éléments de décision sont disponibles dans la littérature scientifique. En l'absence de consensus, ces résultats, bien que limités suggèrent qu'une atteinte métastatique bi-sites comportant une carcinose péritonéale d'origine colorectale, est accessible à un traitement à visée curative avec un bénéfice de survie, au prix d'une morbi-mortalité acceptable. Ces résultats doivent être confirmés.



Professeur N. CARRERE
CHIRURGIE GÉNÉRALE
et DIGESTIVE
CHU PURPAN TOULOUSE

Vu permis à imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - Purpan



Didier CARRIÉ

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Klaver CEL, Musters GD, Bemelman WA, Punt CJA, Verwaal VJ, Dijkgraaf MGW, et al. Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with colon cancer at high risk of peritoneal carcinomatosis; the COLOPEC randomized multicentre trial. *BMC cancer*. 2015;15:428
- [2] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2014;136:E359–86.
- [3] MJ Koppe, OC Boerman, WJ Oyen, RP Bleichrodt. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin : incidence and current treatment strategies. *Ann Surg*. 2006; 243:212-222
- [4] YL Klaver, VE Lemmens, SW Nienhuijs, MD Luyer, IH de Hingh. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin : incidence, prognosis and treatment options. *World J Gastroenterol*, 2012;18:5489-5494
- [5] Glehen O, Osinsky D, Beaujard AC, Gilly FN. Natural history of peritoneal carcinomatosis from nongynecologic malignancies. *Surg Oncol Clin N Am*, 2003;12: 729–39[6] März L, Piso P. Treatment of peritoneal metastases from colorectal cancer. *Gastroenterol. Rep*. 2015;3: 298-302
- [6] März L, Piso P. Treatment of peritoneal metastasis from colorectal cancer. *Gastroenterol.Rep*. 2015;3:298-302
- [7] Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, Sherrill W, McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res*. 1980;40:256-60.
- [8] Fujimoto, M. Takahashi, T. Mutou, *et al.* Improved mortality rate of gastric carcinoma patients with peritoneal carcinomatosis treated with intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion combined with surgery. *Cancer*. 1997; 79. 884-891
- [9] Elias D, Benizri E, Pocard M, et al. Treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*.2006;32: 632–6.
- [10] P.H. Sugarbaker. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin Surg Oncol*, 1998.14:254-261
- [11] Verwaal VJ, van RS, de BE, van Sloothen GW, van TH, Boot H et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21:3737-43
- [12] Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F, Classe JM, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol*. 2009;27:681-5
- [13] Thomassen I, van Gestel YR, Lemmens VE, de Hingh IH. Incidence, prognosis, and treatment options for patients with synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal origins. *Dis colon rectum*. 2013 ;56:1373-80.
- [14] Kianmanesh R, Scaringi S, Sabate JM, et al. Iterative cytoreductive surgery associated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin with or without liver metastases. *Ann Surg*. 2007;245 :597–603.
- [15] Chua TC, Yan TD, Zhao J, et al. Peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer treated with cytoreductive surgery perioperative intraperitoneal chemotherapy and liver resection. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35:1299–305.
- [16] Varban O, Levine EA, Stewart JH, McCoy TP, Shen P. Outcomes associated with cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in colorectal cancer patients with peritoneal surface disease and hepatic metastases. *Cancer*.2009;115:3427–36.

- [17] Duraj FF, Cashin PH. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal and hepatic metastases: a case-control study. *J Gastrointest Oncol.* 2015;13:388-339.
- [18] Lo Dico R, Passot G, Elias D, et al. Multimodality treatment combining chemotherapy, liver surgery, peritoneal resection and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for metastatic colorectal cancer patients with synchronous liver metastases and peritoneal carcinomatosis: a multicenter study of the French Association of Surgery. *J Clin Oncol.* 2013;31 (suppl; abst 14534).
- [19] Maggiori L, Goéré D, Viana B, et al. Should patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin with synchronous liver metastases be treated with a curative intent? A case-control study. *Ann Surg.* 2013;258:116–21
- [20] De Cuba EM, Kwakman R, Knol DL, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal metastases combined with curative treatment of colorectal liver metastases: systematic review of all literature and metaanalysis of observational studies. *Cancer Treat Rev.* 2013;39: 321–7
- [21] G. Lorimier a, B. Linot a, N. Paillocher a, D. Dupouiron a, V. Verri_ele a, R. Wernert a, A. Hamy b, O. Capitain Curative cytoreductive surgery followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis and synchronous resectable liver metastases arising from colorectal cancer *EJSO.*2017;43:150-158
- [22] Morales Soriano R, Morón Canis JM, Molina Romero X, Pérez Celada J, Tejada Gavela S, Segura Sampedro JJ, Jiménez Morillas P, Díaz Jover P, García Pérez JM, Sena Ruiz F, González Argente X. Influence of simultaneous liver and peritoneal resection on postoperative morbi-mortality and survival in patients with colon cancer treated with surgical cytoreduction and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cir Esp.* 2017;4:214-221
- [23] Alzahrani N, Ung L, Valle SJ, Liauw W, Morris DL. Synchronous liver resection with cytoreductive surgery for the treatment of liver and peritoneal metastases from colon cancer: results from an Australian centre. *ANZ J Surg.* 2015 Jul 14
- [24] Abreu de Carvalho LF, Scuderi V, Maes H, et al. Simultaneous parenchyma-preserving liver resection, cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for stage IV colorectal cancer. *Acta Chir Belg.* 2015;115:261–7
- [25] Berger Y, Aycart S, Tabrizian P, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with liver involvement. *J Surg Oncol.* 2016;113: 432–7
- [26] Delhorme JB, Dupont-Kazma L, Addeo P, et al. Peritoneal carcinomatosis with synchronous liver metastases from colorectal cancer : Who will benefit from complete cytoreductive surgery? *Int J Surg.* 2016;25:98–105
- [27] Navez J, Remue C, Leonard D, Bachmann R, Kartheuser A, Hubert C, Coubeau L, Komuta M, Van den Eynde M, Zech F, Jabbour N. Surgical Treatment of Colorectal Cancer with Peritoneal and Liver Metastases Using Combined Liver and Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Report from a Single-Centre Experience. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:666-673
- [28] Elias D, Faron M, Goéré D, et al. A simple tumor load-based nomogram for surgery in patients with colorectal liver and peritoneal metastases. *Ann Surg Oncol.* 2014;21:2052–8
- [29] Elias D, Viganò L, Orsi F, Scorsetti M, Comito T, Lerut J, Cosola D, Torzilli G. New perspectives in the treatment of colorectal metastases. *Liver Cancer.* 2016;6:90-98
- [30] Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995;221:29-42
- [31] Matsushita S, Reynolds R, Urano M. Synergism between alkylating agent and cis-platin with moderate local hyperthermia : the effect of multidrug chemotherapy in an animal system. *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth group.* 1993; 9:285-96

- [32] Zoetmulder FA. Cancer cell seeding during abdominal surgery : experimental studies. In: Peritoneal carcinomatosis : principles of management, P.H. Sugarbaker (ed.) Kluwer Acad Publisher, Boston 1996.155-62.
- [33] Elias D, Gilly F, Boutitie F, et al. Peritoneal Colorectal Carcinomatosis Treated With Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy :Retrospective Analysis of 523 Patients From a Multicentric French Study. *JClinOncol.* 2009;28:63-68
- [34] Charrier T, Passot G, Peron J, Maurice C, Gocevaska S, Quénet F, Eveno C, Pocard M, Goere D, Elias D, Ortega-Deballon P, Vaudoyer D, Cotte E, Glehen O. Cytoreductive Surgery Combined with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy with Oxaliplatin Increases the Risk of Postoperative Hemorrhagic Complications: Analysis of Predictive Factors. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:2315-22.
- [35] D.Goéré. Indications actuelles de CHIP en oncologie médicale. Association française de formation médicale continue en hépato-gastro-entérologie.
- [36] Rovers KP, Simkens GA, Punt CJ, van Dieren S, Tanis PJ, de Hingh IH. Perioperative systemic therapy for resectable colorectal peritoneal metastases: Sufficient evidence for its widespread use? A critical systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;114:53-62
- [37] Ceelen W, Van Nieuwenhove Y, Putte DV, Pattyn P. Neoadjuvant chemotherapy with bevacizumab may improve outcome after cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC) for colorectal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol.* 2014;21:3023-8.
- [38] Eveno C, Passot G, Goéré D, Soyer P, Gayat E, Glehen O, Elias D, Pocard M. Bevacizumab doubles the early postoperative complication rate after cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol.* 2014;21:1792-800.
- [39] Chua TC, Morris DL, Saxena A et al. Influence of modern systemic therapies as adjunction cytoreduction and perioperative intraperitoneal chemotherapy for patients with colorectal peritoneal carcinomatosis: a multicenter study.*AnnSurgOncol* 2011;18:1560-7.
- [40] Franko J, Ibrahim Z, Gusani NJ, Holtzman MP, Bartlett DL, Zeh HJ. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemo-perfusion versus systemic chemotherapy alone for colorectal peritoneal carcinomatosis.*Cancer* 2010;116:3756-62.
- [41] Klaver YL, Simkens LH, Lemmens VE, et al. Outcomes of colorectal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated with chemotherapy with and without targeted therapy. *Eur J Surg Oncol* 2012;38:617-23
- [42] Glehen OKF, Sugarbaker PH, Elias D et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer : a multi institutional study. *J Clin Oncol* 2004;22 : 3284-92
- [43] Elias D, Gilly FN, Glehen O. Rapport du 110ème congrès français de chirurgie. Carcinomatoses péritonéales d'origine digestive et primitive. Monographie de l'Association Française de Chirurgie. Wolters Kluwer-Arnette. Rueil-Malmaison. France. In
- [44] Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van SG, van TH. 8-year follow up of randomized trial : cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:2426-32
- [45] Elias D, Faron M, Luga BS et al. Prognostic similarities and differences in optimally resected liver metastases and peritoneal metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2015;261:157-63
- [46] Chua TC, Yan TD, Saxena A, Morris DL. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure? a systematic review of morbidity and mortality. *Ann Surg.* 2009;249:900-7

- [47] Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, Bereder JM, Quenet F, Sideris L, Mansvelt B, Lorimier G, Msika S, Elias D; French Surgical Association. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients. *Cancer*. 2010;116:5608-18.
- [48] Glehen O, Osinsky D, Cotte E, Kwiatkowski F, Freyer G, Isaac S, Trillet-Lenoir V, Sayag-Beaujard AC, Francois Y, Vignal J et al. Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis : morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures? *Ann Surg Oncol* 2003, 10:863-869
- [49] Simkens GA, van Oudheusden TR, Braam HJ, Luyer MD, Wiyer MJ, van Ranshorst B, Nienhuijs SW, de Hingh IH. Treatment related mortality after cytoreductive surgery and HIPEC in patients with colorectal peritoneal carcinomatosis is underestimated by conventional parameters. *Ann Surg Oncol* 2016;23:99-105
- [50] Saxena A, Yan TD, Morris DL. A critical evaluation of risk factors for complications after cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal carcinomatosis. *World J Surg*. 2010;34:70-8.
- [51] Mirnezami R, Moran BJ, Harvey K, Cecil T, Chandrakumaran K, Carr N, Mohamed F, Mirnezami AH. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal metastases. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 14018-32
- [52] Kelly KJ, Cajas L, Baumgartner JM, Lowy AM. Factors Associated with 60-Day Readmission Following Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2018;25:91-97.
- [53] Elias D, Raynard B, Boige V, Laplanche A, Estphan G, Malka D, Pocard M. Impact of the extent and duration of cytoreductive surgery on postoperative hematological toxicity after intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol*. 2005;90:220-5.
- [54] Votanopoulos K, Ihemelandu C, Shen P, Stewart J, Russell G, Levine EA. A comparison of hematologic toxicity profiles after heated intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin and mitomycin C. *J Surg Res*. 2013;179:133-9.
- [55] Pinto A, Eveno C, Pocard M. Update on clinical trials in colorectal cancer peritoneal metastasis. *Int J Hyperthermia*. 2017:1-16
- [56] Aparicio T, Svrcek M, Zaanani A, Beohou E, Laforest A, Afchain P, Mitry E, Taieb J, Di Fiore F, Gornet JM, Thiriot-Bidault A, Sobhani I, Malka D, Lecomte T, Locher C, Bonnetain F, Laurent-Puig P. Small bowel adenocarcinoma phenotyping, a clinicobiological prognostic study. *Br J Cancer*. 2013;109:3057-66.
- [57] Zaaimi Y, Aparicio T, Laurent-Puig P, Taieb J, Zaanani A. Advanced small bowel adenocarcinoma: molecular characteristics and therapeutic perspectives. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2016;40:154-60.
- [58] Liu Y, Ishibashi H, Takeshita K, Mizumoto A, Hirano M, Sako S, Takegawa S, Takao N, Ichinose M, Yonemura Y. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Dissemination from Small Bowel Malignancy: Results from a Single Specialized Center. *Ann Surg Oncol*. 2016 May;23(5):1625-31.
- [59] Passot G, Vaudoyer D, Cotte E, You B, Isaac S, Gilly FN et al. Progression following neoadjuvant systemic chemotherapy may not be a contraindication to a curative approach for colorectal carcinomatosis. *Ann Surg*. 2012;256:125-129
- [60] Devilee RA, Simkens GA, Van Oudheusden TR, Rutten HJ, Creemers GJ, Ten Tije AJ et al. Increased survival in patients with synchronous colorectal peritoneal metastases receiving preoperative chemotherapy before cytoreductive surgery and HIPEC. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:2841-2848

[61] Baratti D, Kusamura S, Lusco D, Bonomi S, Grassi A, Virzi S et al. Postoperative complications after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy affect long-term outcome of patients with peritoneal metastases from colorectal cancer : a two-center study of 101 patients. *Dis Colon Rectum*.2014;57:858-868

[62] Mitry E, Guiu B, Coscinea S, Jooste V, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-year population-based study. *Gut* 2010;59:1383-8

[63] Shiomi K, Naito M, Sato T, Nakamura T, Nakashima H, Naito M, Mikubo M, Matsui Y, Watanabe M, Satoh Y. Effect of adjuvant chemotherapy after pulmonary metastasectomy on the prognosis of colorectal cancer. 2017;20:19-25

[64] Tsitsias T, Toufektzian L, Routledge T, Pilling J. Are there recognized prognostic factors for patients undergoing pulmonary metastasectomy for colorectal carcinoma? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;23:962-969

Annexe 1 : classification de Clavien et Dindo

Grade	Définition	Exemples
Grade I	Tout évènement post-opératoire indésirable ne nécessitant pas de traitement médical, chirurgical, endoscopique ou radiologique. Les seuls traitements autorisés sont les antiémétiques, antipyrétiques, antalgiques, diurétiques, électrolytes et la physiothérapie.	Iléus, abcès de paroi mis à plat au chevet du patient
Grade II	Complication nécessitant un traitement médical n'étant pas autorisé dans le grade 1.	Thrombose veineuse périphérique, nutrition parentérale totale, transfusion
Grade III	Complication nécessitant un traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique.	
IIIa	Sans anesthésie générale	Ponction guidée radiologiquement
IIIb	Sous anesthésie générale	Reprise chirurgicale pour saignement ou autre cause
Grade IV	Complication engageant le pronostic vital et nécessitant des soins intensifs	
IVa	Défaillance d'un organe	Dialyse
IVb	Défaillance multi-viscérale	
Grade V	Décès	
Suffixe d	Complication en cours au moment de la sortie du patient nécessitant un suivi ultérieur (d = discharge)	

Annexe 2 : National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0

Platelet toxicity was graded as:
 grade I: <160,000–75,000/mm³
 grade II: <75,000–50,000/mm³
 grade III: <50,000–25,000/mm³
 grade IV: <25,000/mm³

Bénéfice d'un traitement par chirurgie de cytoréduction et Chimio-Hyperthermie Intra-Péritonéale chez les patients présentant une carcinose péritonéale d'origine colorectale associée à des métastases hépatiques ou pulmonaires synchrones

RESUME EN FRANÇAIS :

La prise en charge des patients présentant une carcinose péritonéale d'origine colorectale (CPCR) associée à des métastases hépatiques (MH) ou pulmonaires (MP) synchrones est non consensuelle. L'objectif de cette étude était d'analyser la survie de ces patients après chirurgie de cytoréduction et Chimio-Hyperthermie Intra-Péritonéale (CRS/CHIP). Nous décrivons la stratégie chirurgicale mise en place et la morbi mortalité post opératoire (90 jours) dans notre centre.

De janvier 2007 à septembre 2016, 130 patients étaient inclus, 33 présentant des MH (MH+) et 18 des MP (MP+). Le suivi médian était de 27 mois. Tous les patients MH+ ou MP+ recevaient une chimiothérapie néo-adjuvante, contrairement aux patients sans MH (MH- : 88.6%, p=0.05) et sans MP (MP- : 92%, p=0.36). L'association d'un anticorps monoclonal (bevacizumab dans 75% des cas) était plus fréquente dans le groupe MP+ (83.3% vs 53.6%, p=0.018). La prise en charge de la CRCP et des MH se faisait exclusivement per CHIP chez 18 patients (55%) et en 2 temps chirurgicaux chez 15 patients (45%), dont 8 nécessitant 2 temps hépatiques. Le management des MP se faisait toujours dans un second temps. La morbi mortalité postopératoire n'était pas différente en fonction des groupes. Les médianes de survie globale et sans récurrence étaient de 64 mois (MH-) versus 31 mois (MH+) (p=0.08), et 22 mois (MH-) versus 18 mois (MH+) (p=0.08) respectivement. Les médianes de survie globale et sans récurrence étaient de 64 mois (MP-) versus 27 mois (MP+) (p=0.05), et 21 mois (MP-) versus 7mois (MP+) (p=0.001) respectivement. En analyse multivariée, seule la présence de MP et l'ICP apparaissaient comme des facteurs péjoratifs de survie.

Le traitement d'une CRCP associée à des MH ou des MP par CRS/CHIP est faisable. En présence de MH, une stratégie en 2 temps peut être proposée afin d'éviter toute hépatectomie majeure per CHIP. Une étude comparant la survie des patients MP+, en fonction d'un traitement par chimiothérapie seule ou par traitement séquentiel en intention curative, permettrait de valider le bénéfice de cette stratégie.

TITRE EN ANGLAIS : Survival benefit of cytoreductive surgery for colorectal peritoneal carcinomatosis with synchronous liver or lung metastasis

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : carcinose péritonéale d'origine colorectale, métastases hépatiques synchrones, métastases pulmonaires synchrones, stratégie hépatique, morbi-mortalité.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Sylvain KIRZIN