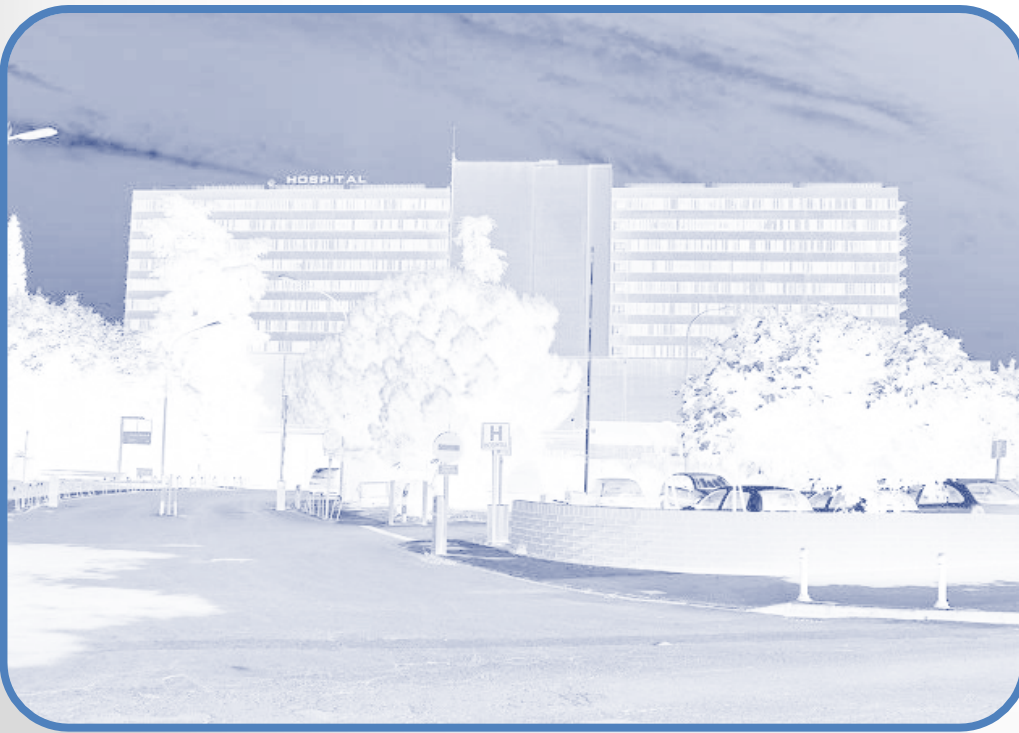


Tratamiento de la Carcinomatosis Peritoneal de origen Colorrectal. Punto de vista del Oncólogo.



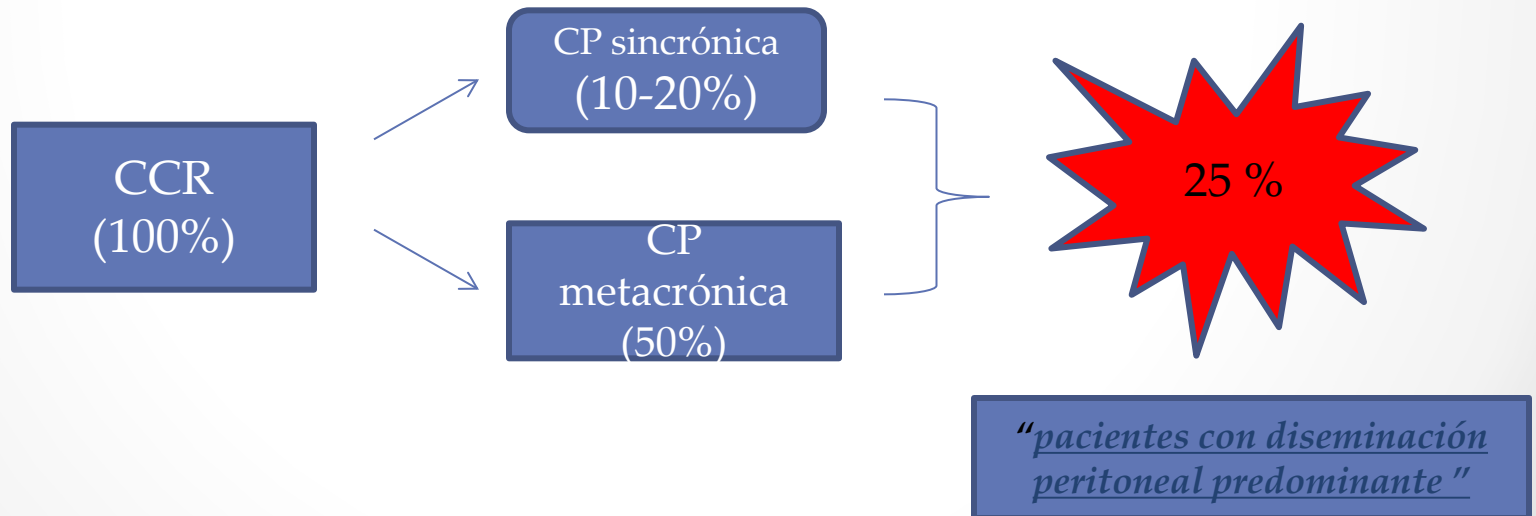
Enrique Aranda Aguilar
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Reina Sofía
Córdoba

Epidemiología de CCR

- Tumor digestivo más frecuente.
- 2ª causa más frecuente de muerte por cáncer en países desarrollados.
- 50% desarrollará metástasis durante la evolución. (peritoneo 2º en frecuencia).
- Mejora en SG en CCR avanzado e irresecable (superando 24m).
- SG sin cirugía sigue siendo inferior al 5% en 5 años.

Incidencia

- Difícil determinar incidencia exacta en CP.
- Segunda localización de Metástasis tras hígado.
- Segunda causa de muerte CP tras MH.
- Afectación CP entorno 10-20% sincrónica y 50% metacrónica.
- Sólo **25%** enfermedad localizada en peritoneo : *pacientes con diseminación peritoneal predominante* con posibilidad quirúrgica).



A. Gómez Portilla et al. Carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal. Estado actual del tratamiento. Revisión y puesta al día

REV ESP ENFERM DIG 2009(10): 716-737.

Supervivencia

- Mediana de supervivencia entorno 6 -9 meses.
- Pobre SG a pesar de citostáticos.

AUTOR	N	MEDIANA
Chu(1989)	45	6 m
Sadeghi(2000)	118	5,2 m
Jayne(2002)	349	9 m

Carcinomatosis Peritoneal

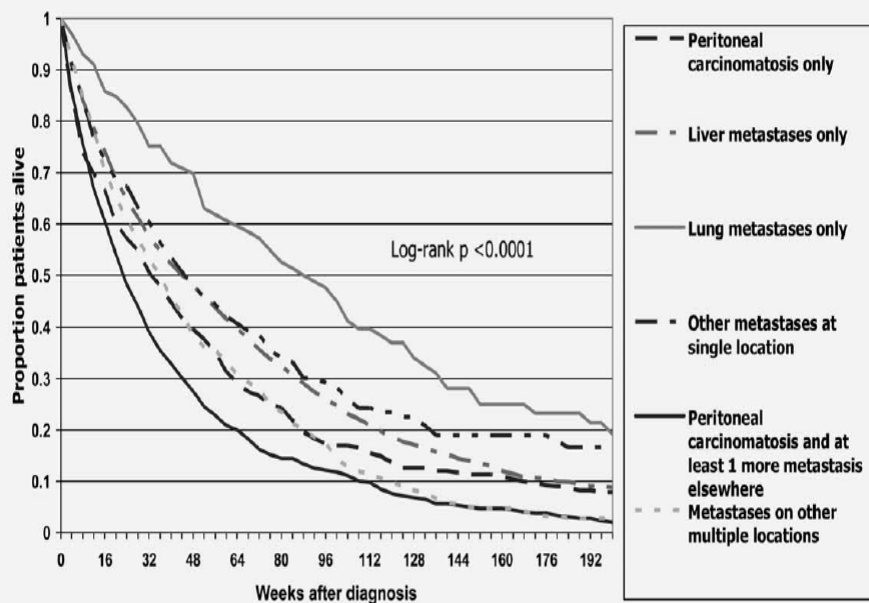
Opciones terapéuticas

- Cirugía paliativa
- Quimioterapia sistémica
- Cirugía citoreductora radical
- Quimioterapia intraperitoneal
 - Early Postoperative Intraperitoneal Chemotherapy (EPIC)
 - Intraoperative Hyperthermic Chemotherapy (HIPEC)

Predictors and survival of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: a population-based study

Valery E. Lemmens^{1,2}, Yvonne L. Klaver³, Vic J. Verwaal⁴, Harm J. Rutten³, Jan Willem W. Coebergh^{1,2} and Ignace H. de Hingh³

- 18738 pacientes con CCR entre 1995-2008.
- Carcinomatosis peritoneal 4,8% (904) , 24% de M1.
- Factores de riesgo desarrollar CP:
 - T4, N+,mucinosos, G3, < 60 años, colon derecho.



	Median survival in months (95% CI)	
	1995–2001	2002–2008
Peritoneal carcinomatosis only	7 (6–9)	8 (6–11)
Liver metastases only	8 (7–9)	12 (11–14)
Lung metastases only	22 (17–29)	20 (11–29)
Other distant metastases at a single location	8 (6–12)	12 (10–20)
Peritoneal carcinomatosis and ≥ 1 metastasis at other location	5 (5–8)	5 (4–7)
Other distant metastases at multiple locations	7 (6–8)	8 (7–10)

Abbreviation: CI, confidence interval.

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

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

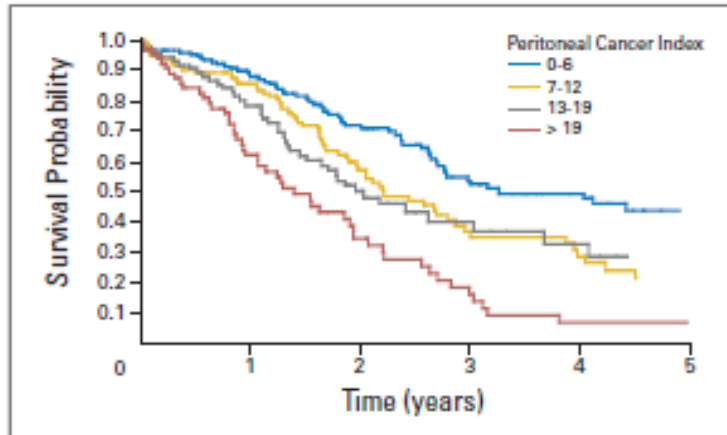


Fig 2. Prognostic impact of the extent of carcinomatosis (ie, peritoneal cancer index; $P < .001$) on overall survival.

Mortalidad 3%

SG 30,1 m, 33 m si CRS-0

Factores pronósticos SG:

- Extensión Carcinomatosis $p < 0,0001$.
- Grado de citorreducción $p = 0,07$.
- Afectación linfática $p = 0,02$.
- Quimioterapia adyuvante $p = 0,002$.

Factores pronósticos ILP: igual más

- Experiencia del centro $p = 0,0003$.

- Sin impacto: QT neoadyuvante/HIPEC ó EPIC

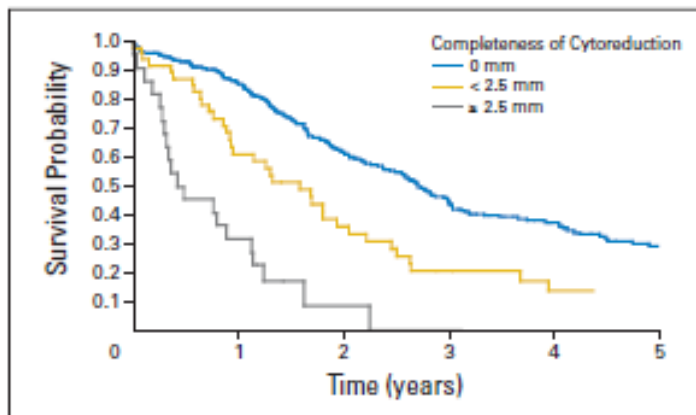
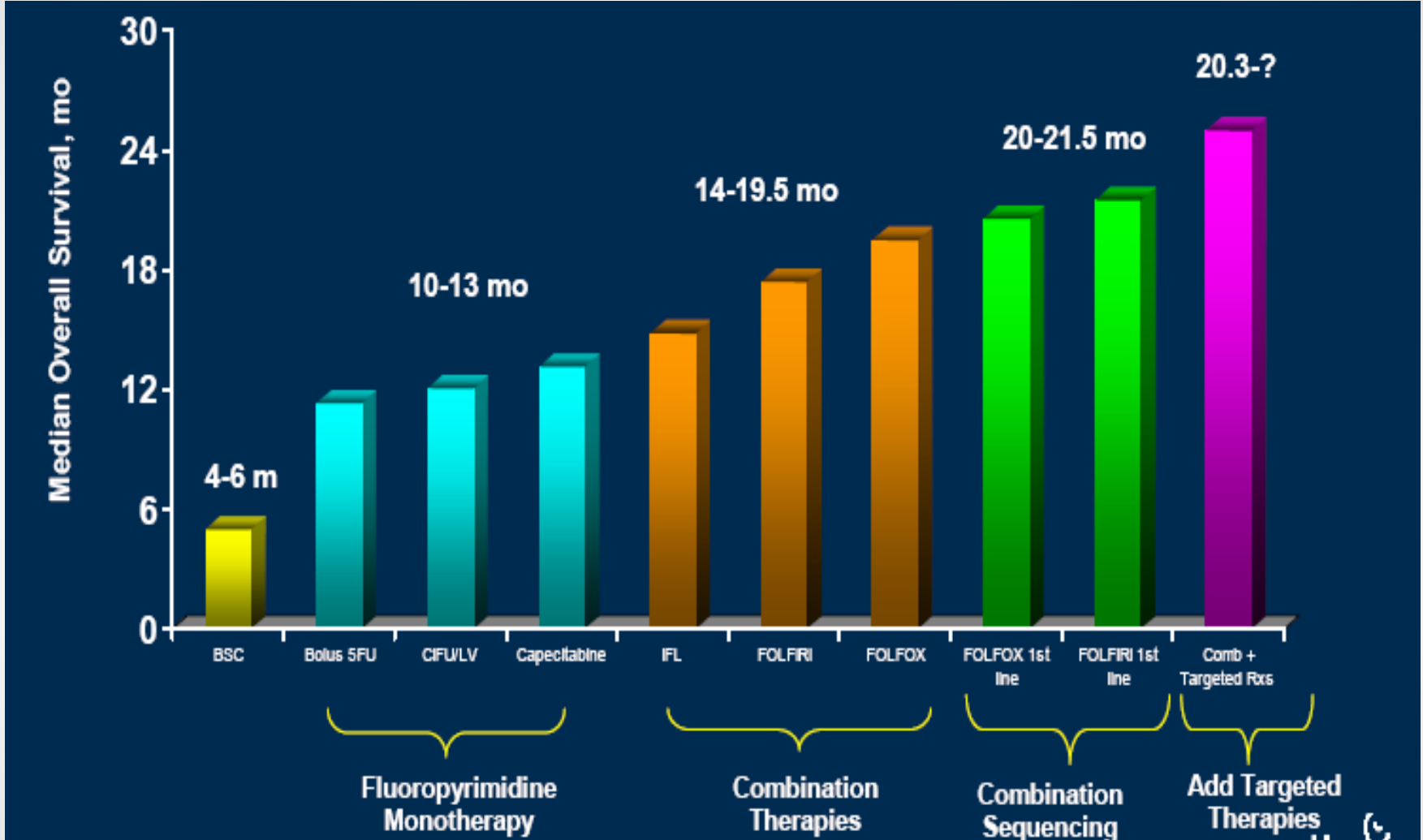


Fig 3. Prognostic impact of the completeness of the surgery ($P < .001$) on overall survival.

Supervivencia CCRM



Estudios publicados en terapia sistémica para CCR E.IV por M1
Hepáticas.

No debido a CP por dificultad para medir

Evaluation of Best Supportive Care and Systemic Chemotherapy as Treatment Stratified according to the retrospective Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS) for Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin

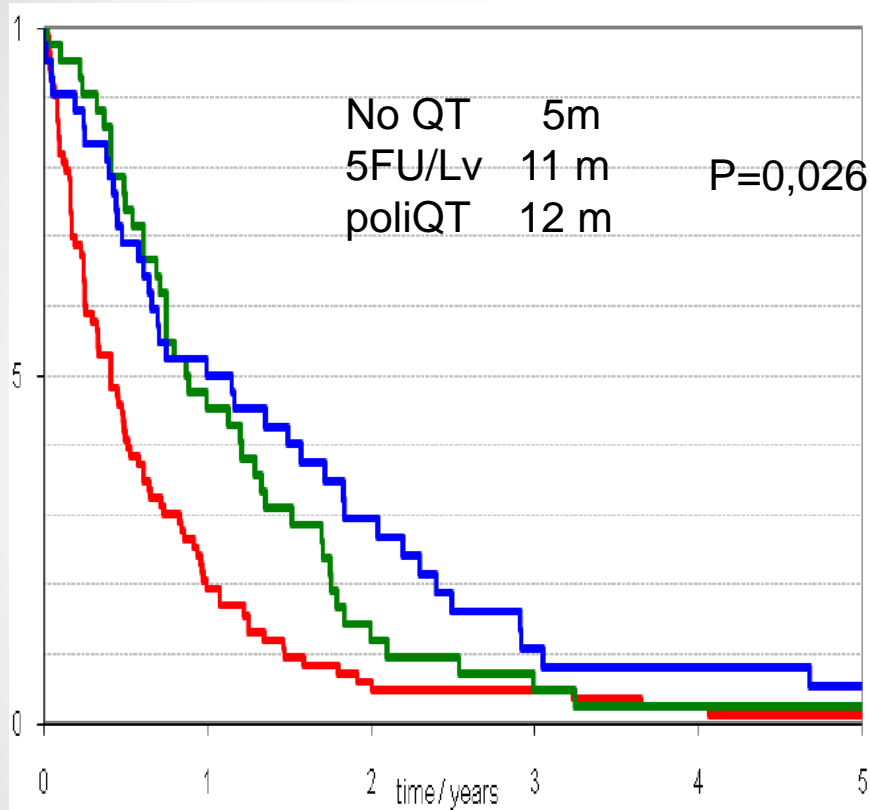
- 167 pacientes. Periodo 1987-2006.
- Impacto del tratamiento sobre SG en pacientes con CP.
- Estratificación en función PSDSS (síntomas, PCI, grado diferenciación y N).

Peritoneal Surface Disease Severity Score for Colorectal Cancer

Clinical Symptoms	Extent of Carcinomatosis	Primary Tumor Histopathology	
No Symptoms	PCI < 10	Well or Moderately Differentiated and N0	
0 points		1 Point	1 Point
Mild Symptoms	PCI 10 to 20	Moderately Differentiated and N1 or N2	
1 Point		3 Points	3 Points
Severe Symptoms	PCI > 20	Poorly Differentiated or Signet Ring	
6 Points		7 Points	9 Points

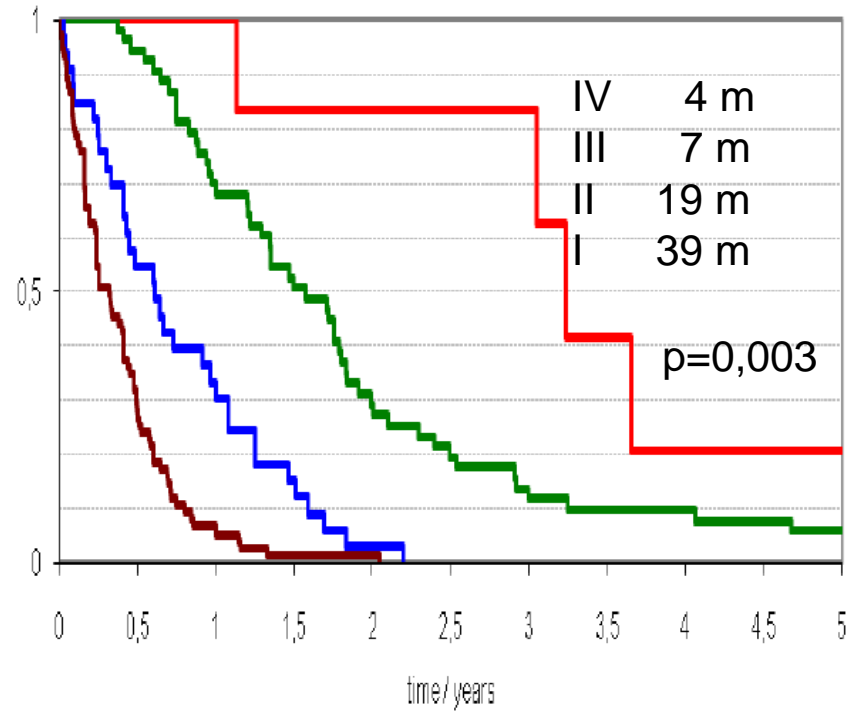
- I <4, II= 4-7, III=8-10 y IV > 10.
- 83 pacientes no tto, 42 5FU/Lv, 42 poliQT (8 con biológicos).

Supervivencia Global



— no chemo (n=83) — 5FU/L (n=42) — combination (n=42)

No diferencias entre 5FU y poliQT



— PSDSS I (n=8) — PSDSS II (n=53) — PSDSS III (n=33) — PSDSS IV (n=75)

SG I/II 22 m vs III/IV 5 m, $p<0,0001$

Population-based survival of patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal origin in the era of increasing use of palliative chemotherapy

Y. L. B. Klaver^{1*}, V. E. P. P. Lemmens², G. J. Creemers³, H. J. T. Rutten¹, S. W. Nienhuijs¹ &

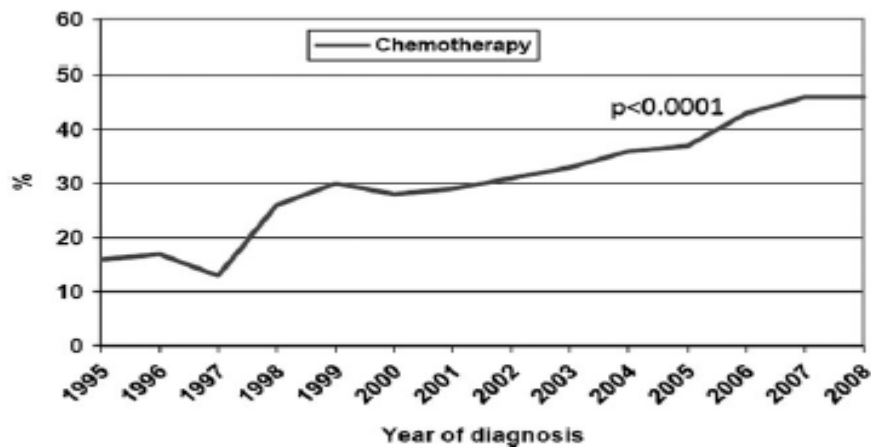


Figure 1. Percentage of patients who received chemotherapy per period.

Factores pronósticos favorables:

- Edad < 70 años.
- N negativo.
- G I-II.
- PC sólo.
- OT sistémica sólo en periodo 2005-2008

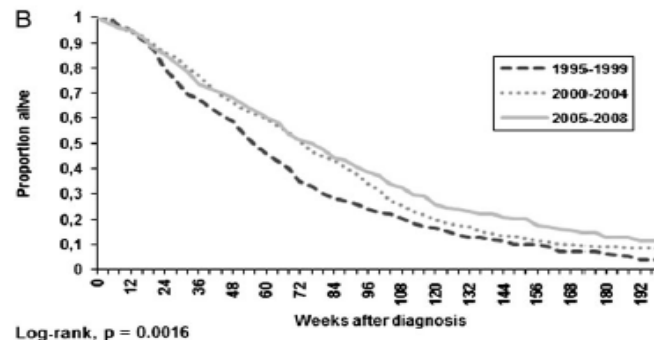
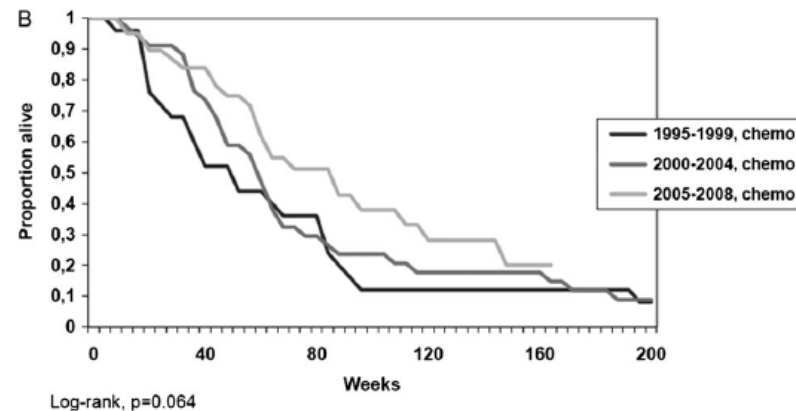


Figure 4. (A) Crude survival of patients with synchronous liver metastases not treated with chemotherapy, according to period of diagnosis. (B) Crude survival of patients with synchronous liver metastases treated with chemotherapy, according to period of diagnosis.

Cirugía citorreductora+HIPEC en CCR

TABLE II. Survival Rates After CRS and HIPEC in Patients With Peritoneal Carcinomatosis of Colonic Origin

References	No. of patients (n)	Cytostatic agent(s) (HIPEC)	Median survival (months)	Overall survival (%)	Survival CCR-0/1 (%)
Pilati et al. [25]	34	MMC/DDP	18	31 (2 years)	—
Glehen et al. [41]	53	MMC	13	32 (2 years)	54 (2 years)
Glehen et al. [28]	506	MMC/LOHP	19	39 (3 years)	47 (3 years)
Shen et al. [29]	77	MMC	16	25 (3 years)	44 (3 years)
Verwaal et al. [30,33]	105	MMC	22	28 (3 years)	45 (5 years)
Elias et al. [36]	48	LOHP	63	—	51 (5 years)

MMC, mitomycin C; DDP, cisplatin; LOHP, oxaliplatin; IRI, irinotecan.

• EVIDENCIA CIENTÍFICA

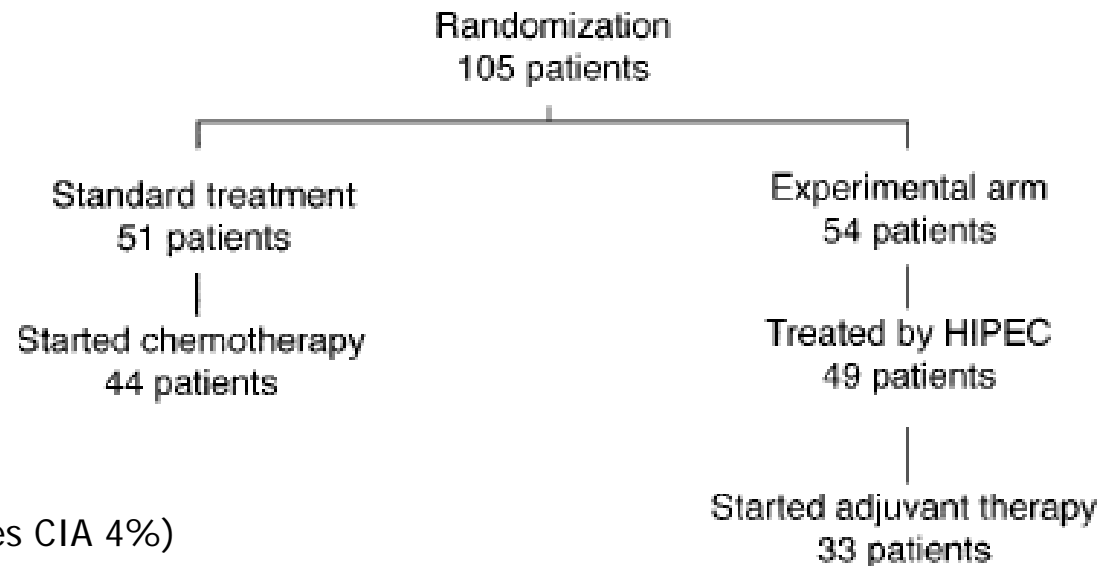
NIVEL DE EVIDENCIA	N ESTUDIOS	N HIPEC CASOS	AUTOR
I b	1	54	Verwaal 2003
IIb	2	48 36	Elias 2009 Mahteme 2000
III	>12	>1000	Sugarbaker 1995 Glehen 2004 Cavaliere 2006 Elias 2010

2 ECA, 2 Comparativos Retrospectivos, 1 Metaanálisis.

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

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

- 105 pacientes.
- CIA paliativa+QT (5FU/Lv) vs CS+HIPEC con MMC+QT sistémica.
- End point: SG.
- CCR-0 sólo 37% pts.
- M. seguimiento 21,6 m



Mortalidad 8% (sepsis 4%, complicaciones CIA 4%)
6% leukopenia G3, 15% GI Fistula G4)

Fig 1. Trial profile of all 105 randomly assigned patients. HIPEC, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.

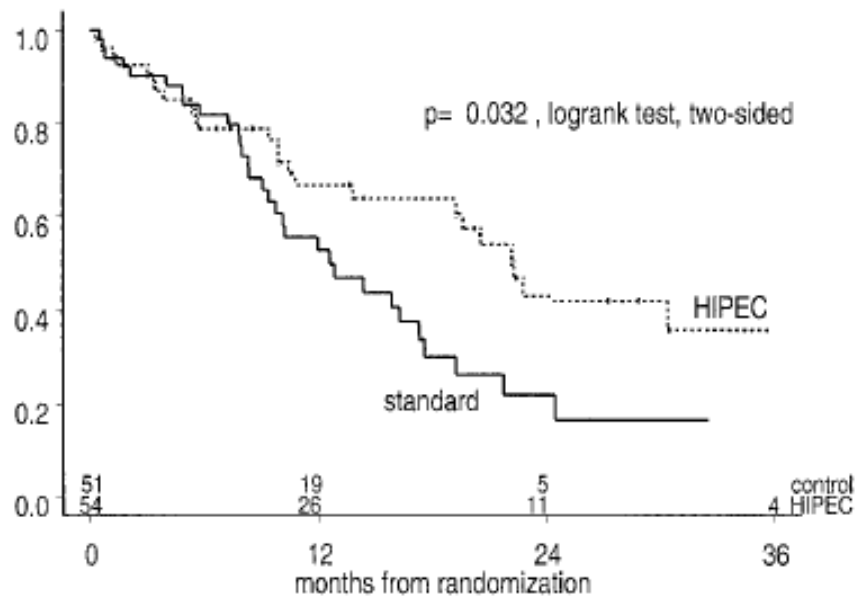


Fig 2. Kaplan-Meier survival curve, comparing standard treatment to hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC).

Mediana SG 12,6 m vs 22,4 m ($p=0,032$).

Supervivencia a 2 años 22% vs 44% (60% si R0)

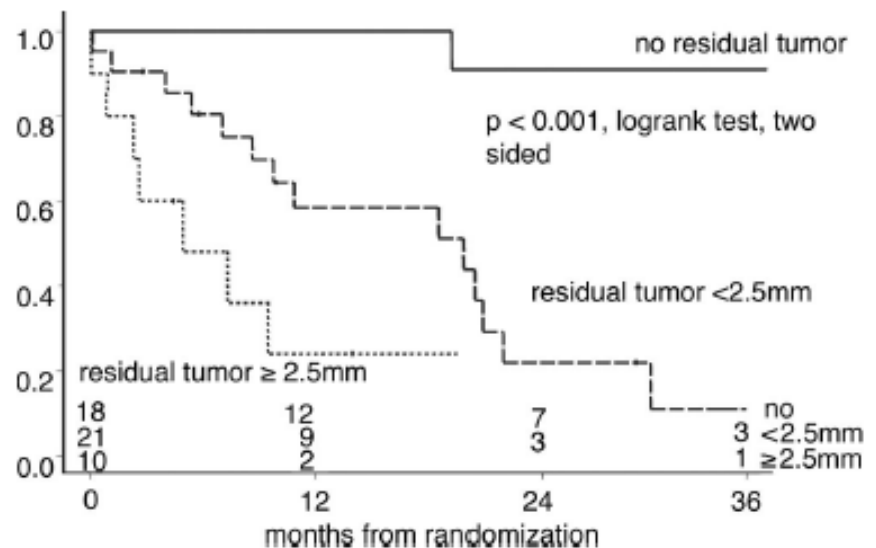
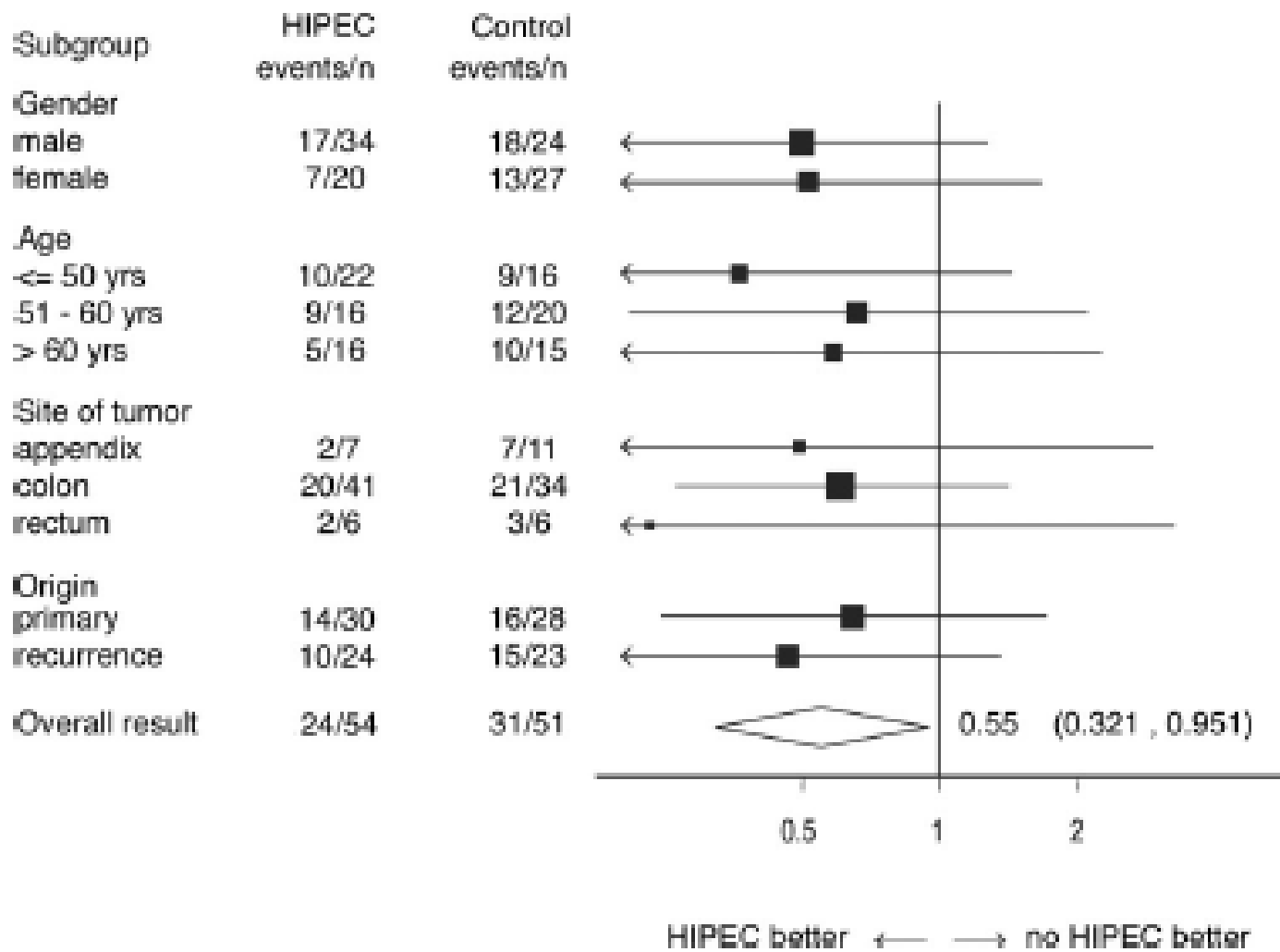


Fig 4. Kaplan-Meier survival curve of 49 patients with peritoneal Carcinomatosis (PC) treated by cytoreduction followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, comparing the number of regions affected with PC.

Mediana SG > 29 m vs 5,4 m ($p < 0,0001$).



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

Vic J. Verwaal, MD, PhD,¹ Sjoerd Bruin, MD,¹ Henk Boot, MD, PhD,² Gooike van Slooten, MD,¹ and Harm van Tinteren, ScM³

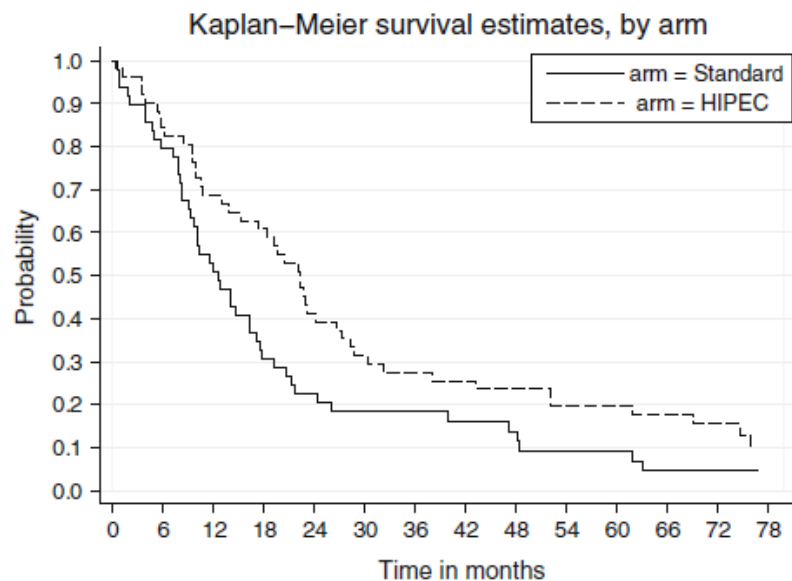


FIG. 2. Disease-specific survival of patients treated for peritoneal carcinomatosis, divided by treatment.

Mediana SG 12,6 m vs 22, 2 m ($p=0,028$).

Mediana TP 7,7 m vs 12,6 m ($p=0,002$)

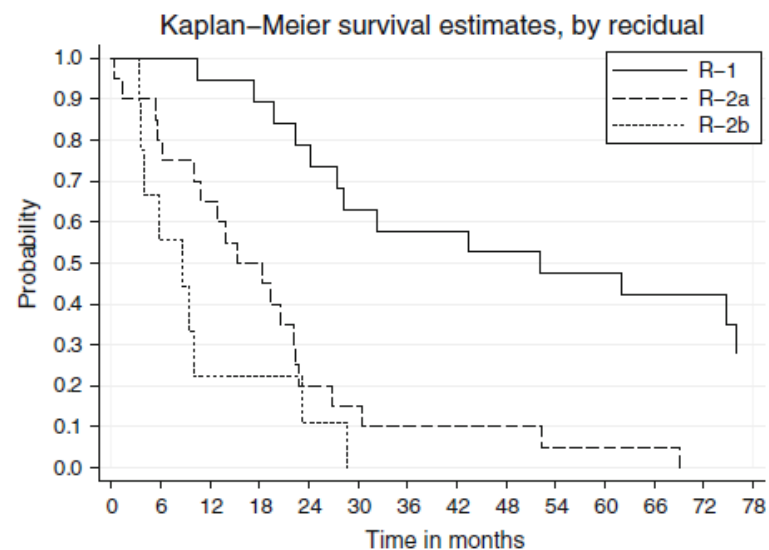


FIG. 3. Long-term results of cytoreduction followed by HIPEC in peritoneal carcinomatosis, divided to completeness of cytoreduction.

Treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: impact of complete cytoreductive surgery and difficulties in conducting randomized trials

- 90 pacientes
- Tras Cirugía citorreductora máxima, randomizados a EPIC+QT sistémica vs QT sistémica.
- Cerrado por falta reclutamiento con 35 pts.
- Supervivencia a los 2 años 60%.
- No beneficio de EPIC.

Improved survival in patients with peritoneal metastases from colorectal cancer: a preliminary study

H Mahteme^{*,1}, J Hansson¹, Å Berglund², L Pahlman¹, B Glimelius², P Nygren² and W Graf¹

¹Department of Surgical Sciences, Akademiska Sjukhuset, Uppsala, Sweden; ²Department of Oncology, Radiology and Clinical Immunology Akademiska Sjukhuset, Uppsala, Sweden

- Periodo: 1991-1999
- 18 pts CIA+EPIC(5FU, CDDP, CPT-11) vs 18 QT iv (5FU/Lv ó MTX+5FU+Lv)
- Endpoint: SG.
- No mortalidad perioperatoria.
- Mediana SG 32 m vs 14 m (p=0,01).
- Supervivencia 2 años 60% vs 10%.
- Supervivencia 5 años 28% vs 5%.

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

O. Glehen, F. Kwiatkowski, P.H. Sugarbaker, D. Elias, E.A. Levine, M. De Simone, R. Barone,

- Periodo: 1987-2002.
- 506 pts CIA+HIPEC y/ó EPIC. 48% además QT sistémica.
- Mortalidad operatoria 4%.
- Mediana seguimiento 53 m.
- Mediana SG 19,2 m (CCR-0 32,4 m vs 8,4 m, $p < 0,001$)

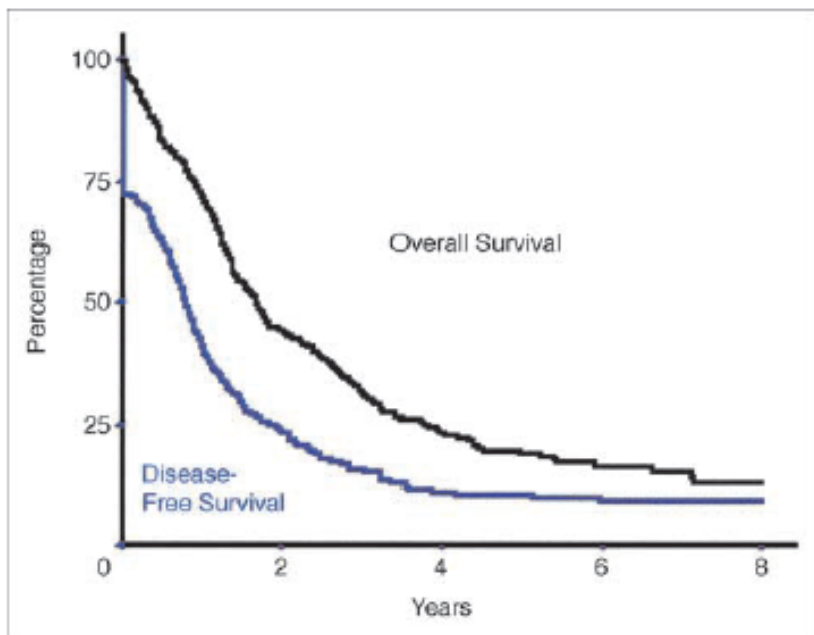


Fig 2. Overall survival and disease-free survival for 506 patients who had cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy.

Mediana SG 19,2 m

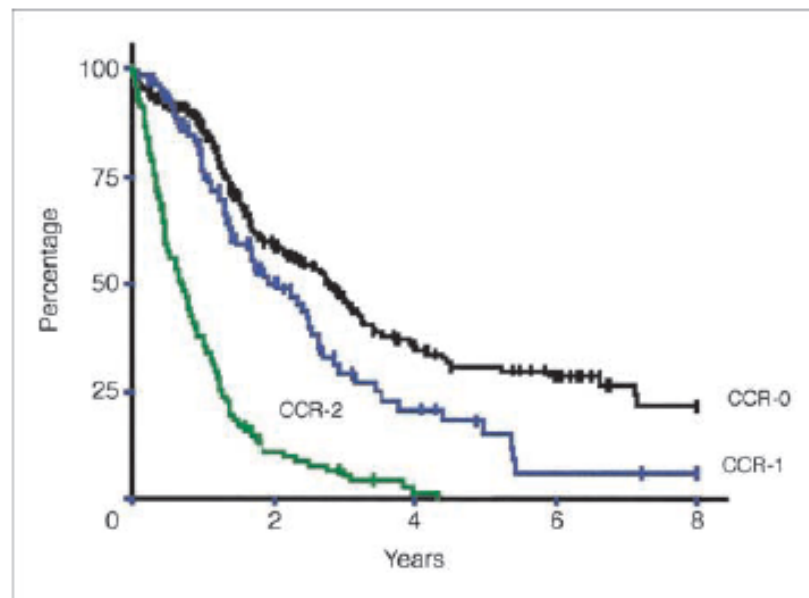
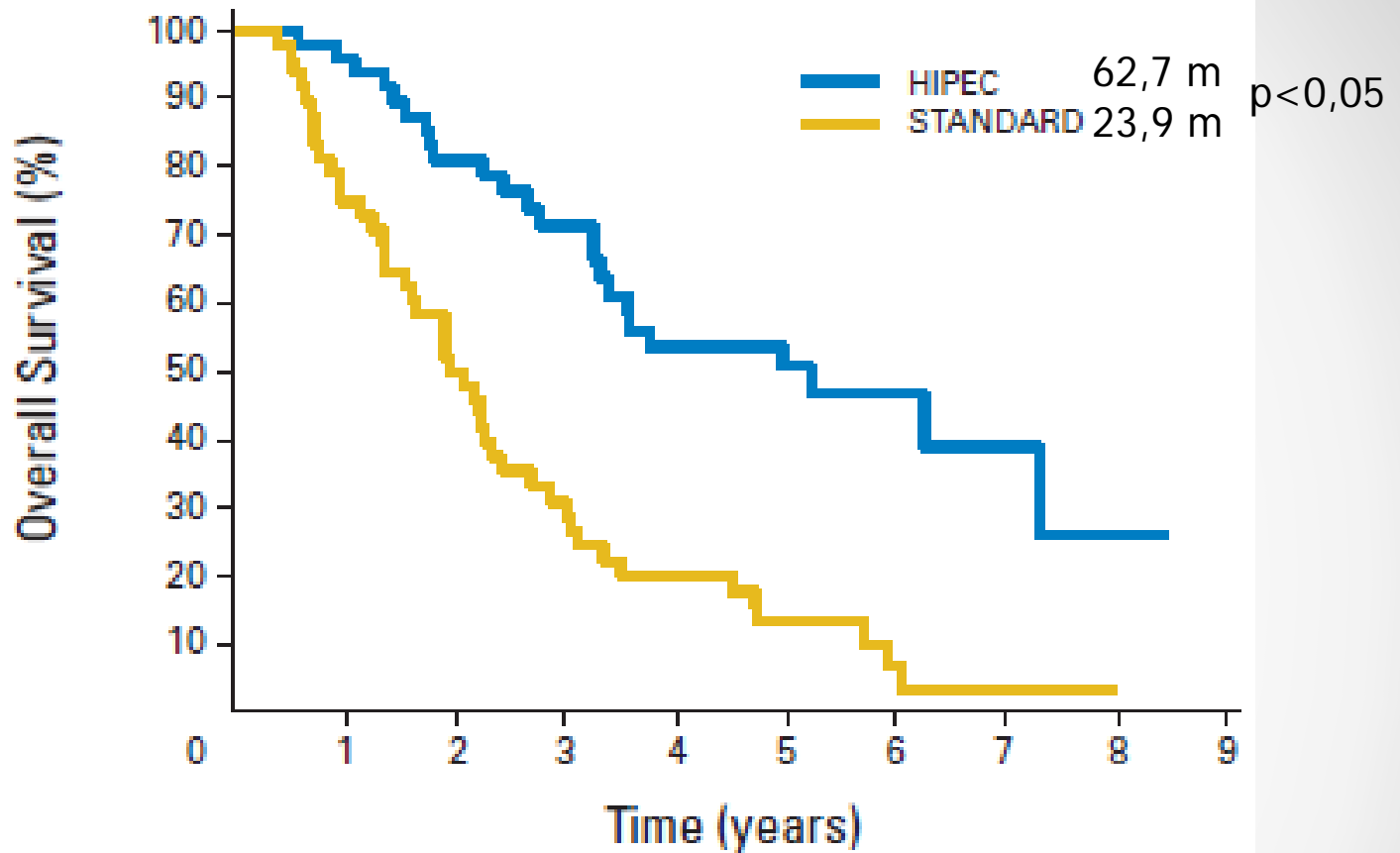


Fig 4. Actuarial survival of 506 patients who had cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy, according to the completeness of cytoreduction. CCR, completeness of cancer resection.

Mediana SG CCR-0 32,4 m
 CCR-1 24 m
 CCR-2 8,4 m $p < 0,0001$

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

- Periodo: 1998-2003
- 48 pts CRS+HIPEC+QT neoady. (prospectivo) vs 48 pts QT (retrospectivo).
- HIPEC (oxaliplatino ip más 5FU/Lv iv).
- Mediana seguimiento 63 m HIPEC vs 95,7 m QT.



At risk

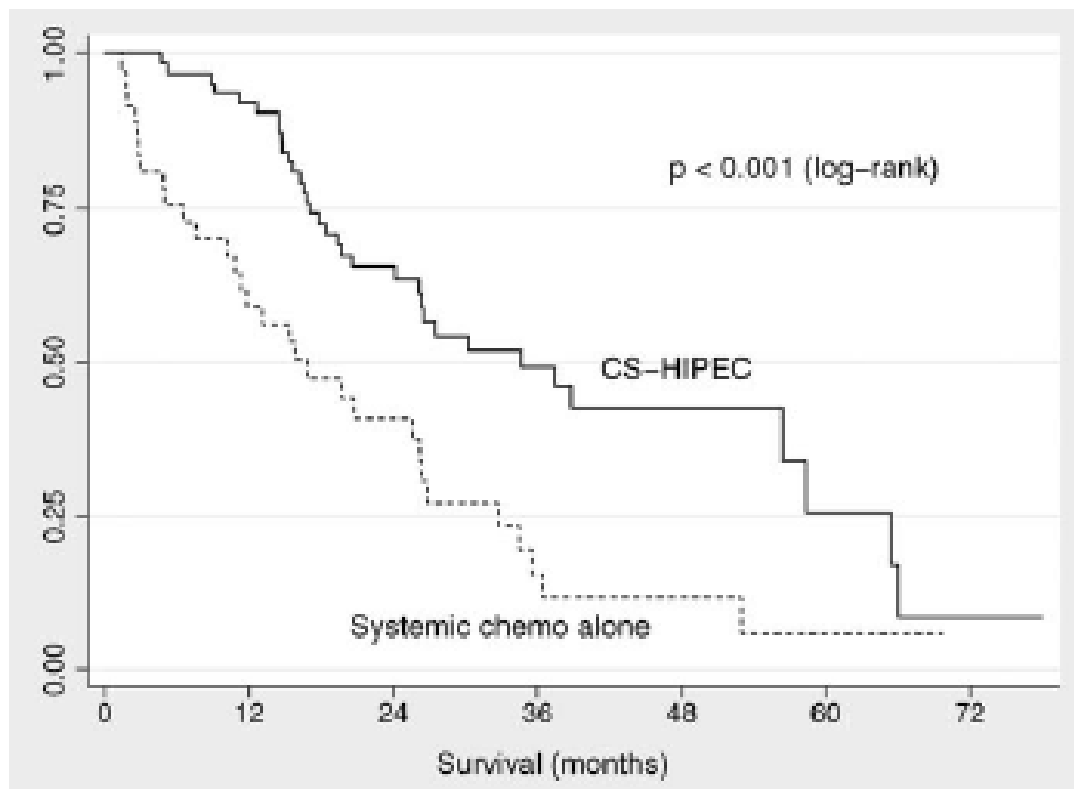
HIPEC	48	46	35	28	20	16	6	3	2
STANDARD	48	36	24	13	9	6	2	1	

- Supervivencia 2 años 81% vs 65%.
- Supervivencia 5 años 51% vs 13%.

Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion Versus Systemic Chemotherapy Alone for Colorectal Peritoneal Carcinomatosis

Jan Franko, MD, PhD; Zuhaib Ibrahim, MD; Niraj J. Gusani, MD; Matthew P. Holtzman, MD; David L. Bartlett, MD; and Herbert J. Zeh, III, MD

- Periodo: 2001-2007
- 67 pts CRS+HIPEC (MMC)+QT (prospectivo) vs 38 pts QT (retrospectivo).
- Endpoint: SG.
- QT ambos grupos:
 - Similar 5FU e Irinotecan.
 - Grupo QT recibió menos oxaliplatino 47% vs 78% $p=0,001$ y menos biológicos 18% vs 59% $p<0,0001$.



CS-HIPEC 34,7 m
 SC 16,8 m
 $p < 0,001$

Figure 1. Kaplan-Meier estimator curves comparing the group treated with cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (CS-HIPEC) versus the control group are shown. Chemo indicates chemotherapy.

Characteristics	Median Survival, mo	Statistical Significance ^a
Group		
Control	16.8	<.001
CS-HIPEC	34.7	
Sex		
Women	26.3	.777
Men	26.2	
Grade		
1 and 2	27.5	.322
3	17.8	
Site of origin		
Colon	26.9	.109
Rectum	16.8	
Initial presentation		
Primary tumor with carcinomatosis	26.3	.825
Stage I-III primary tumor	26.3	
Liver lesion		
Absent	30.3	.001
Present	16.5	
Oxaliplatin		
No	26.3	.323
Yes	26.3	
Irinotecan		
No	27.5	.946
Yes	26.3	
Biological agent		
No	19.7	.020
Yes	30.3	

CS-HIPEC indicates cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion.

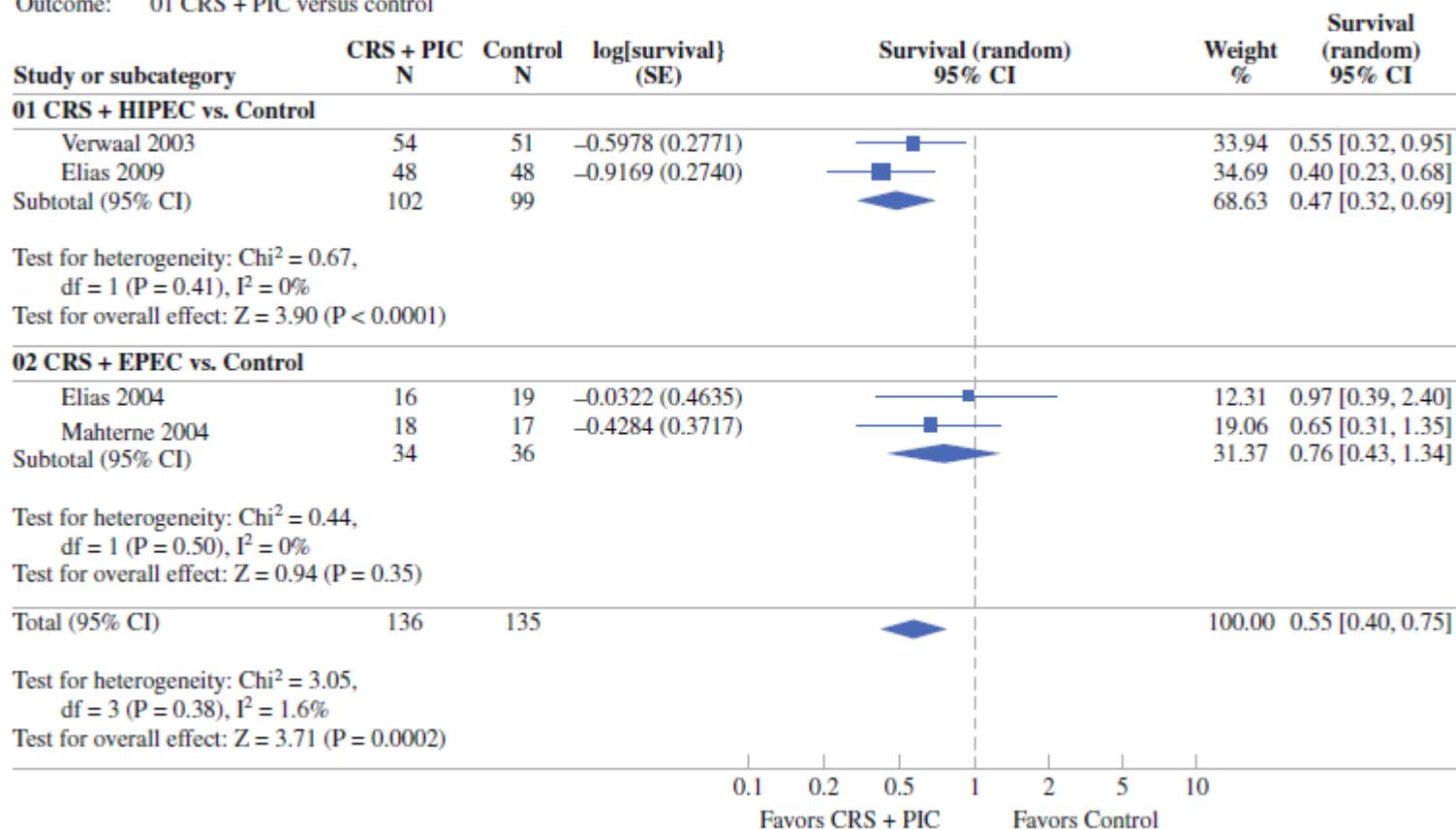
^a Factors found to be associated with survival were CS-HIPEC, the presence of a liver lesion, and systemic chemotherapy with a biologic agent.

ORIGINAL ARTICLE – COLORECTAL CANCER

A Systematic Review and Meta-Analysis of Cytoreductive Surgery with Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin

Christopher Cao, MBBS¹, Tristan D. Yan, PhD¹, Deborah Black, PhD², and David L. Morris, PhD¹

Comparison: 01 All cause of death within 3 years
 Outcome: 01 CRS + PIC versus control



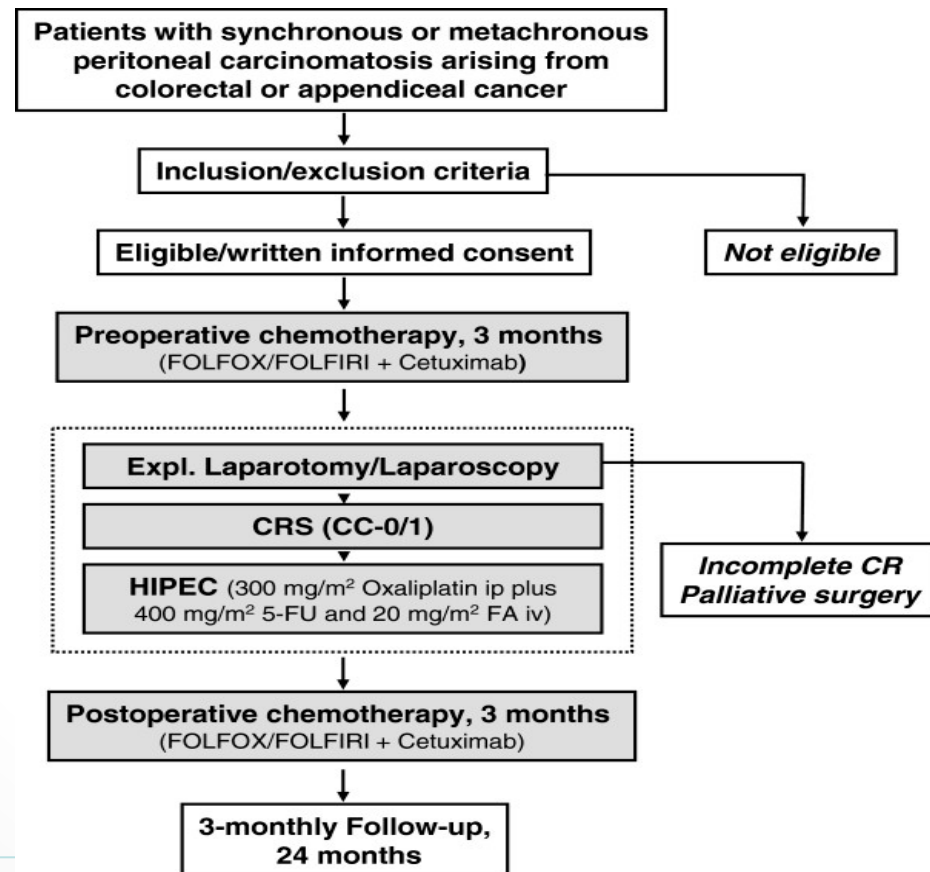
Nuevos agentes.

- **Aubin F, et al. Proc. ASCO 2010: 3547 A.**
 - Periodo 1994-2007. 123 pts.
 - Mediana SG 10,2 m
 - 55% QT, 4% CRC0, 19% CRC1-2, 77% no CIA.
 - QT aumenta SG 11,8m vs 7,8m (p=0,004).
 - FOLFOX, FOLFIRI, 5FU similar SG.
 - Adicción Bevacizumab SG 21,4m vs 9,3m (p=0,02).
 - CRC0 aumenta SG 21,4m vs 9,8m vs 7,8m (p=0,052).

QT con Bevacizumab similar resultados que CRC0.

Glockzin et al. BMC Cancer 2013, 13:67

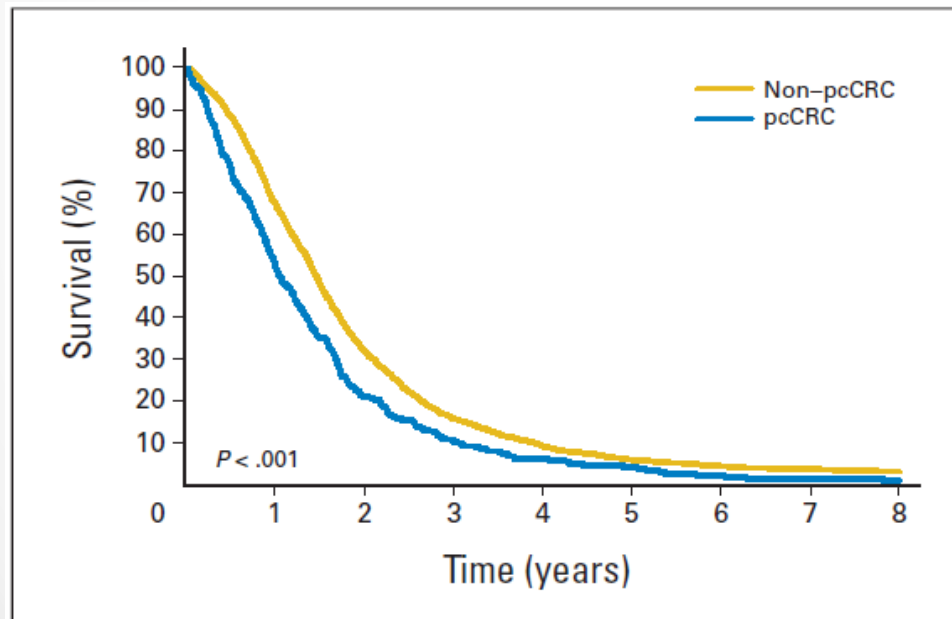
A prospective multicenter phase II study evaluating multimodality treatment of patients with peritoneal carcinomatosis arising from appendiceal and colorectal cancer: the COMBATAC trial . Gabriel Glockzin^{1*}, Justine Rochon², Dirk Arnold³, Sven A Lang¹, Frank Klebl⁴, Florian Zeman⁵, Michael Koller⁵, Hans J Schlitt¹ and Pompiliu Piso^{1,6}



Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: a pooled analysis of north central cancer treatment group phase III trials N9741 and N9841.

Franko J, Shi Q, Goldman CD, Pockaj BA, Nelson GD, Goldberg RM, Pitot HC, Grothey A, Alberts SR, Sargent DJ.

- Total 2095 pacientes.
 - 364 pac. con Carcinomatosis Peritoneal



- OS: 17,6 vs 12,7 months.
- PFS: 7,2 vs 5,8 months.

Fig 1. Overall survival by peritoneal carcinomatosis colorectal cancer (pc-CRC) status.

Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: a pooled analysis of north central cancer treatment group phase III trials N9741 and N9841.

Franko J, Shi Q, Goldman CD, Pockaj BA, Nelson GD, Goldberg RM, Pitot HC, Grothey A, Alberts SR, Sargent DJ.

- Total 2095 pacientes.
 - 364 pac. con Carcinomatosis Peritoneal
 - Sólo el 2,1% (44 pacientes) tenían M1 peritoneales exclusivamente.
- N9741 Fase III: FOLFOX vs IROX vs IFL, en primera línea CCR metastásico.
 - SG 5 años pcCRC: 4,1%
 - SG 5 años mCRC: 6,0%
- La afectación peritoneal cuando forma parte de una **afectación metastásica diseminada** es una circunstancia de **mal pronóstico**.
- No debe compararse con la afectación peritoneal cuando es el **único lugar de diseminación de la enfermedad**.

Conclusiones

- CP en CCR 2ª muerte tras M. Hepáticas.
- Factor de mal pronóstico.
- Difícil diagnóstico en estadios iniciales.
- Mejoras esquemas QT aumento SG CCRm.
- Cirugía peritoneo CR-0 aumenta SG.
- Mejora en supervivencia con CRS+HIPEC+QT sistémica. Papel biológicos?.
- No son tratamiento competitivos y ambos tienen su papel en el enfoque multidisciplinar de la CP.

Conclusiones

- Debe distinguirse la CP exclusiva, de la enfermedad plurimetastásica.
- La CRS +/- HIPEC puede tener un papel sobre un grupo seleccionado de pacientes.
 - Parece demostrado, que la supervivencia de la CP de origen colorrectal depende de la extensión de la CP y de la cumplimentación de la citorreducción quirúrgica, y casi todos los estudios coinciden en la importante repercusión pronóstica que implica una cirugía en que se logre una CC-0.
- La quimioterapia sistémica es superior cuando se prevé una CRS no optima.
- Buena selección de pacientes, buen PS. Equipo multidisciplinar. Centros con experiencia.
- No existe todavía una demostración científica de la aportación de la QIP valorada de forma independiente de la CRS (estudio PRODIGE 7 ¿?)

SYNOPSIS – PROTOCOLE ACCORD 15/0608 PRODIGE 7

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE		
NUMERO DE CODE DU PROTOCOLE PROMOTEUR :	PRODIGE 7	ACCORD 15/0608
EUDRACT N°:	2006-006175-20	
VERSION N° 2 CONTENANT REMARQUES CPP SEPT 2007		
TITRE DE L'ESSAI : Essai de phase III évaluant la place de la chimiohyperthermie intrapéritonéale peropératoire (CHIP) après résection maximale d'une carcinose péritonéale d'origine colorectale associée à une chimiothérapie systémique.		
METHODOLOGIE : Essai de phase III, multicentrique, randomisé, en ouvert, en groupes parallèles avec deux bras de traitement, comparant		
<p>traitement A = chirurgie maximale + chimiohyperthermie + chimiothérapie systémique pré ou postopératoire</p> <p>traitement B = chirurgie maximale + chimiothérapie systémique pré ou postopératoire</p>		
OBJECTIF PRINCIPAL : Comparer la survie globale chez les patients porteurs d'une carcinose péritonéale d'origine colorectale, ayant fait l'objet d'une résection chirurgicale complète macroscopiquement ou suboptimale (laissant en place un tissu tumoral résiduel ≤ 1 mm) et bénéficiant d'un traitement maximal avec chimiohyperthermie (c'est-à-dire chirurgie maximale + chimiohyperthermie + chimiothérapie systémique pré ou postopératoire) ou d'un traitement maximal sans chimiohyperthermie (c'est-à-dire chirurgie maximale + chimiothérapie systémique pré ou postopératoire).		
OBJECTIF(S) SECONDAIRE(S) :		
<ul style="list-style-type: none"> -Evaluer la survie sans récurrence -Evaluer les toxicités au traitement (CTC-AE v3.0) -Evaluer la morbidité dont les complications chirurgicales -Evaluer les facteurs pronostiques de la survie 		
COORDONNATEUR :	Co-COORDONNATEUR FNCLCC :	Co-COORDONNATEUR FFCD :
<p>Dr. François QUENET Service de Chirurgie Centre Val d'Aurelle – Paul Lamarque</p>	<p>Dr. Dominique ELIAS Service de chirurgie oncologie, Institut Gustave Roussy</p>	<p>Pr. Olivier GLEHEN Service de Chirurgie Générale Centre Hospitalier Lvon</p>