



Le groupe digestif

vous souhaite une bonne lecture !

Pour en finir avec la CHIP dans la carcinose péritonéale colorectale

- ❖ Depuis quinze ans que nous dénonçons l'intérêt de la chimiothérapie intrapéritonéale hyperthermique dans le traitement de la carcinose colorectale, c'est peut dire que nous attendions cette édition de l'ASCO 2018 avec impatience. En effet, si nous avons toujours cru à la chirurgie péritonéale radicale et surtout complète associée à la chimiothérapie, nous avons remis en cause précocement l'intérêt d'y adjoindre la CHIP. Ce traitement ancien est basé sur un rationnel fragile et contestable abrité derrière l'efficacité de la chirurgie. Elle s'est montrée en effet inefficace en cas de chirurgie incomplète est ne tenait que par un consensus d'experts autoproclamés. En 2015, nous avons publié une série rétrospective d'une cinquantaine de patients qui retrouvait des résultats en survie équivalent à celles des séries utilisant la CHIP en plus de la chirurgie radicale (*Cytoreductive surgery of colorectal peritoneal carcinomatosis: increasing evidence for the futility of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. PLoS One 2015 ; 10 (3) : e0122816.*) Par ailleurs, notre phase 2 Cochise, lancée en 2007 et fermée pour défaut d'inclusion, avec une chimiothérapie systémique non optimale (Folfox Erbitux avant testing par k-ras) obtenait malgré tout une survie de 41.5 mois, ce qui ne semblait pas si mal et nous autorisait à penser que la CHIP était et devait rester un traitement expérimental (*Cytoreductive surgery plus hyperthermic perioperative chemotherapy to treat peritoneal metastases from colorectal cancer: standard of care or an experimental approach? Correspondence. Lancet Oncology 2012 ; 13 : e462 - e463.*)
- ❖ Deux essais étaient donc attendus à l'ASCO, Prodigé 7 de François Quenet et ProphyloCHIP de Dominique Elias. Prodigé 7 était de loin le plus important puisque posant clairement par randomisation la question de l'ajout ou non de la CHIP à la chirurgie complète associée à une chimiothérapie systémique. Bien que plusieurs fois retardés, les résultats ont fini par tomber et sont négatifs tant en survie à progression qu'en survie globale laquelle n'est autre que de 41 mois pour les deux bras soit la même survie que notre petite phase 2 ! A noter toutefois une toxicité tardive plus importante dans le bras CHIP. Bien qu'à rebours du raisonnement oncologique (un traitement est d'abord validé en palliatif puis en adjuvant), ProphyloCHIP posait la question de réaliser un second look et une CHIP prophylactique (en l'absence de carcinose) pour les patients ayant été opérés d'un

carcinome colique à haut risque de récurrence versus une surveillance simple. Là encore, aucune différence de survie n'a été mise en évidence.

Le standard du traitement de la carcinose colorectale est donc la chirurgie radicale complète (quand elle est possible) associée à un traitement systémique optimal. Exit la CHIP et sa toxicité additive.

CQFD.

Chirurgie en trois dimensions

- ❖ Après quelques vicissitudes dues à des problèmes de stérilisation, la colonne de cœlioscopie 3D arrive enfin à l'Institut pour mettre à disposition du plus grand nombre de patients – et ce sans le moindre dépassement d'honoraires – le meilleur système de visualisation chirurgicale en relief. Prévue pour restituer au mieux les détails des scènes chirurgicales exigües et profondes, la colonne 3D sera utilisée par le Groupe Digestif essentiellement pour la chirurgie rectale.

Toxicité hépatique des tyrosines kinases

- ❖ Le Groupe a fait le point sur la toxicité hépatique des inhibiteurs des tyrosines kinases (Bull Cancer 2018;105:290-8.). Tous les inhibiteurs des tyrosines kinases (TKI) ont un métabolisme hépatique. Le risque d'hépatotoxicité de tout grade est variable selon les TKI. La toxicité survient dans 23 % à 40 % des cas et se manifeste par un syndrome de cytololyse associé à une augmentation du taux de bilirubine totale. Des toxicités sévères, sous la forme d'une insuffisance hépatocellulaire, survient dans 5 % des cas : hépatotoxicité idiosyncrasique directe avec formation de métabolites réactifs, formation d'haptènes responsables d'une hépatotoxicité immuno-induite, implication des polymorphismes génétiques. Compte tenu de la large utilisation des TKI en cancérologie, il nous est apparu important de sensibiliser au risque d'hépatotoxicité et de proposer des recommandations de monitoring de la biologie hépatique en fonction des molécules utilisées, et de prise en charge préventive et curative de cette toxicité.

Acquisition du Novalis Truebeam STX à l'Institut Bergonié. Place de la radiothérapie en condition stéréotaxique dans le traitement des cancers digestifs

- ❖ La radiothérapie en conditions stéréotaxiques a initialement été développée pour le traitement de lésions intra-crâniennes, puis s'est étendue au traitement de lésions extra-crâniennes, primitives ou métastatiques. La seule contrainte reste celle de la taille de la lésion, devant être inférieure à 3 voire 4 cm, afin d'assurer l'absence de toxicité sévère de ce traitement.

En effet, les contraintes liées aux mouvements inter ou infra-fractions (mouvements respiratoires) sont évincées grâce à des techniques de contentions appropriées (telles que la compression abdominale), d'asservissement à la respiration avec une adaptation en temps réel du traitement selon le cycle respiratoire du patient, et des systèmes radiothérapie guidée par l'image (IGRT) permettant un contrôle de positionnement de haute précision entre et au cours d'une même fraction. L'implantation de marqueurs radio-opaques, dits Fiduciels, dans ou au pourtour de la lésion permet un repositionnement en 3 dimensions et un « tracking » en temps réel de la lésion au cours de la séance. Enfin, le système ExacTrac® permet, par l'acquisition instantanée d'images radiographiques et la réalisation ensuite une fusion en 6D avec l'image prévisionnelle du traitement, de vérifier et corriger les mouvements intra-fraction de la tumeur.

Dans les cancers digestifs, la radiothérapie stéréotaxique est une arme de choix dans le traitement des lésions primitives intrahépatiques (CHC, cholangiocarcinomes) et secondaires non accessibles à un traitement chirurgical et/ou par radiofréquence (du fait de la proximité des vaisseaux ou des voies biliaires). Elle permet aussi le traitement d'autres localisations métastatiques (cérébrales, pulmonaires, osseuses...) dans le cadre du concept grandissant de maladies oligo-métastatiques, permettant de retarder voire d'éviter l'initiation de traitements systémiques lourds.

Le traitement de lésions primitives extra-hépatiques comme les cancers du pancréas, ou des rechutes pelviennes de cancers du rectum, sont d'autres axes de développement de cette technique dans les années futures.

Le nouvel accélérateur Novalis Truebeam STX doté du système ExacTrac®, en fonctionnement sur l'Institut Bergonié depuis avril 2018, offre à ses patients la possibilité de ce traitement de haute précision, et permet d'ouvrir le champ de nouveaux axes de recherche, notamment à travers l'association potentiellement synergique de la radiothérapie stéréotaxique à l'immunothérapie.

Le Groupe Digestif était présent à l'ASCO avec un poster consacré aux métastases hépatiques colorectales dans le cadre de la plateforme Surcare de l'EORTC

- ❖ **CLIMB (Poster 3558)** fait état de résultats en faveur de la stratégie de préservation du parenchyme hépatique sain, les suites les moins favorables pour les patients étant toujours reliées à la chirurgie extensive et biologiquement agressive (type ALLPS). Nous avons également publié nos résultats rétrospectifs à l'appui d'une stratégie raisonnée en un temps, chaque fois que possible (*EJSO* 2017 ; 43 (12) : 2285-2291).
Pour un plus large public, nous avons également publié tout ce qu'il faut savoir de l'histoire du traitement chirurgical des métastases hépatiques colorectales et de cette évolution vers le concept actuel d'épargne parenchymateuse dans le numéro de mars d'*Hepatogastro* (p248-255).

EORTC

- ❖ L'EORTC est le plus gros opérateur de recherche en Europe, recherches à but non lucratif. Tous les ans, on lui doit des essais majeurs changeant les pratiques cliniques. Depuis quelques années, l'EORTC s'ouvre davantage à la recherche translationnelle avec notamment la création d'une biobanque centralisée au Luxembourg. Elle s'intéresse également à la chirurgie, avec la création d'une plateforme transversale de recherche chirurgicale SURCARE qui se déploie au sein des différents groupes d'organes, se saisissant du contrôle de qualité. Serge Evrard vient d'être réélu au bureau exécutif de l'EORTC pour trois ans.

Pour joindre un gastro-entérologue, utilisez les numéros directs des secrétariats :

- Marianne FONCK : 05 56 33 32 42
- Dominique BECHADE : 05 56 33 32 65
- Yves BECOUARN : 05 56 33 32 43

Pour joindre un chirurgien

- Serge EVRARD : 06 38 10 80 61
- Grégoire DE : 06 99 28 61 23



ATRIVM, organisme de formation continue de l'Institut Bergonié, a été habilité en 2013 à dispenser des programmes de développement professionnel continu (DPC).



[cliquez sur l'image pour tous renseignements](#)

**si vous ne souhaitez plus recevoir cette lettre veuillez l'indiquer par retour de mail - Merci*