



HAL
open science

Problématiques rencontrées lors de la reproductibilité d'un protocole de recherche clinique portant sur la chimiothérapie intraportale dans le cancer colique non métastatique

Marion Demouron

► **To cite this version:**

Marion Demouron. Problématiques rencontrées lors de la reproductibilité d'un protocole de recherche clinique portant sur la chimiothérapie intraportale dans le cancer colique non métastatique. Chirurgie. 2019. dumas-02174871

HAL Id: dumas-02174871

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02174871>

Submitted on 5 Jul 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

Année 2019

N° 2019-13

**Problématiques rencontrées lors de la reproductibilité d'un
protocole de recherche clinique portant sur la chimiothérapie
intraportale dans le cancer colique non métastatique**

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE (DIPLOME D'ETAT)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE MERCREDI 6 MARS 2019

Par

DEMOURON Marion

PRESIDENT DE JURY : Monsieur le Professeur REGIMBEAU

JUGES : Monsieur le Professeur CHAUFFERT

Monsieur le Professeur CHATELAIN

Monsieur le Docteur REBIBO (MCU PH)

DIRECTEUR : Monsieur le Professeur SABBAGH

A Monsieur le Professeur Jean-Marc REGIMBEAU

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Chirurgie digestive)

Responsable du service de chirurgie digestive

Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie"

(D.R.I.M.E)

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse.

C'est un honneur d'apprendre au quotidien à vos côtés. Merci de nous enseigner la rigueur et la passion nécessaire à cette spécialité.

A Monsieur le Professeur Denis CHATELAIN

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Anatomie et cytologie pathologique)

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Chef du service d'Oncologie médicale

CHU d'AMIENS

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de mes remerciements respectueux.

A Monsieur le Professeur Charles SABBAGH

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Chirurgie digestive)

Je te remercie de m'avoir accompagné tout au long de ce travail et au quotidien dans ma formation. J'espère pouvoir encore longtemps profiter de ton enseignement, tes conseils, et ton soutien.

Je n'oublierai jamais qu'il en faut du courage pour cette spécialité.

A Monsieur le Docteur Lionel REBIBO

Maitre de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

(Chirurgie Digestive)

CHU BICHAT - CLAUDE BERNARD

Je te remercie chaleureusement d'avoir accepté de juger ce travail.

Merci pour ton soutien, ta confiance, ta rigueur, et ta bonne humeur. Apprendre à tes côtés a été une réelle chance, et tes conseils au quotidien sont extrêmement précieux.

Trouve ici toute ma reconnaissance et mon profond respect pour le chirurgien et l'homme que tu es tant dans la vie professionnelle que personnelle.

A ma famille dont je suis si fière, avoir grandi à vos côtés est un cadeau inestimable, je vous aime tous très fort.

A mes grands-parents présents (Jacqueline, René) et absents (Pierrette, Joseph), vous m'avez fait grandir grâce à votre amour, vous m'avez transmis le goût et la rigueur du travail, ainsi que la nécessité d'une famille aimante et unie pour pouvoir s'épanouir dans la vie. Soyez fier de vous, et prenez soins de vous le plus longtemps possible.

A mon petit papa et ma petite maman adorés, vous m'avez offert un foyer chaleureux rempli d'amour, vous m'avez permis de m'épanouir, votre soutien et vos encouragements au quotidien sont des forces qui me poussent vers l'avenir. Merci tout simplement d'être présents pour moi. Continuez à me guider comme vous l'avez toujours fait.

A mon mari, David, tu es la plus belle personne qu'il m'a été possible de rencontrer. Ton soutien au quotidien me permet de m'épanouir dans cette voie que tu m'as permis de suivre. Ton amour me porte, je n'aurais probablement pas pu supporter tout cela sans toi. Merci mon cœur de me supporter dans la vie de tous les jours.

A mes enfants, Théo, Eva, et bientôt petit bébé, vous êtes mes rayons de soleil, chaque jour à vos côtés me permet de grandir et de mûrir. Vos bisous et vos câlins sont de précieux cadeaux. J'espère vous transmettre autant d'amour que vous me donnez.

A mon frère, ma sœur, et mon beau-frère, Yoyo, Nini et Alex, vous m'avez permis de grandir et de m'épanouir, vous m'avez accompagnée tout au long de mes études, vous avez supporté « les longs diners médecine » ... Merci pour tout, je vous aime fort.

A tous mes oncles, tantes, cousins et cousines, vivement la cousinade de cet été, encore une occasion de faire la fête...

A mes belles sœurs et beau papa, merci de m'avoir accueilli dans votre famille.

A tous mes neveux et nièces, Arthur, Lana mais aussi Lucie, Margot, Laurine et Bastien, tata vous aime très fort et vous lui rendez bien.

A tous mes amis,

Hélène et Alexia, bientôt 30 ans qu'on se supporte, qu'on se chaille, et qu'on se retrouve, quelle joie à chaque fois, faisons-en sorte que ça dure encore longtemps...

Hélène, que de temps passé depuis le collège, mais tu m'es toujours aussi fidèle, tu as été là à chaque étape de ma vie, sans toi elle ne serait pas la même... Merci de rester la même.

Leslie, Camille et Laura, les copines de Soissons, vous êtes un soutien inestimable au quotidien, les premières à rigoler et à me reconforter, on a bien muri ensemble, je n'imagine pas ma vie sans vous.

Mathieu, le plus sage de mes amis... Avec *Leslie*, votre foyer est le plus chaleureux qu'il m'a été donné de côtoyer en Picardie, vous m'avez accueillie, choyée, et reconfortée, vous êtes comme ma famille. Je vous remercie pour tout.

Jeannette, Kéké, Nono et Popo, on a souffert ensemble, pleuré ensemble mais qu'est-ce qu'on s'est bien marré. Sans vous l'internat n'aurait pas été le même, j'ai apprécié chaque moment qu'on a partagé. Vous êtes mes repères dans le service, vivement un autre semestre tous ensemble.

Claire, ton dynamisme et ta joie de vivre sont pour moi des moteurs, je te remercie de m'avoir épaulé jusqu'à l'ECN.

Kathy, Stéphane, Amine, Christine l'externat est une période inoubliable de ma vie tout comme vous.

Gwendo et Margaux, mes petites cathos, merci de partager les mêmes valeurs.

A mes collègues, sans qui je ne pourrai pas travailler avec autant de plaisir,
A *Nacer*, c'est un plaisir immense d'apprendre à tes côtés, tu me fais progresser au quotidien dans la joie, la bonne humeur et en chansons. Tu me fais découvrir la culture « africaine » en même temps que tu partages ta culture chirurgicale. C'est un véritable honneur et une fierté de pouvoir opérer à tes côtés.

A mes *co-internes de chir dig* : *Hugo (trop vite parti), Hugo, Fabien, Baptiste, Fanny, et Tressy*, merci de m'avoir supporté, vivement que je sois votre chef...

A mes *chefs anciens et actuels Aurélien, Ilan, Maxime, Raluca, Emilie, Baptiste, Pr Msika, Clotilde, Gadiel, Fabien et Flavien* merci pour vos enseignements, vos conseils, vous me faites progresser au quotidien.

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à mon épanouissement et à ma formation en chirurgie (*Richard, Edouard, Popi, Lauranne, Nadeau, Quentin, Samsam, mon toto Forzini, Seb Mesurette, Dr Kikassa, Dr Ricard, Elodie, Philippe, Mounia, Pr Reix, Pierre et Marie*) tout simplement merci.

A *Cécile et Moulkeir* notre duo de choc, inséparables, séparées depuis peu. Merci de tout l'amour et le soutien que vous m'avez apporté. Votre présence au quotidien a été un réconfort inestimable, vous êtes comme mes petites mamans picardes.

A ma petite *Audette*, tu n'as pas un rôle facile mais tu le joues à merveille. Continu comme ça et merci de prendre aussi bien soin de moi.

A mes *infirmières de chir dig*, merci de tout le travail que vous accomplissez sur mes « ordres » et sans râler ou presque...

Aux *IBODE et IADE de chir dig*, merci de prendre soins de moi, vous maintenez une atmosphère de sérénité au bloc qui nous permet de pouvoir travailler sans crainte. Merci pour votre professionnalisme et votre soutien.

A tous ceux qui m'entourent au quotidien et qui ne sont pas cités.... Merci

Résumé

Actuellement les grands axes de recherche dans la prise en charge des cancers coliques non métastatiques visent à améliorer la survie, tout en préservant une bonne qualité de vie. L'équipe du Dr Chang a publié en 2016 une étude montrant qu'une injection intraportale d'un bolus de chimiothérapie à base d'oxaliplatine pouvait améliorer la survie sans récurrence des patients atteints d'un cancer colique non métastatique de stade II et III (étude princeps).

L'objet de cette thèse est de décrire notre retour d'expérience sur une tentative de reproduction en France de cette étude sur la chimiothérapie intraportale dans le cancer colique, en y apportant des modifications.

La première partie décrit les tendances actuelles en matière de recherche sur le cancer colique et le rationnel de l'étude princeps.

La seconde partie décrit le concept de chimiothérapie par voie intraportale et décrit l'étude avec ses résultats et ses limites.

La troisième partie décrit les différentes étapes de notre réflexion puis l'élaboration d'un protocole français, et enfin les différentes discussions avec des fédérations experts nationales qui ont eu lieu sur ce sujet et qui l'ont fait évoluer.

La quatrième partie synthétise les difficultés qui nous ont fait reculer et nos tentatives infructueuses de diffusion d'information.

En conclusion, la transposition d'un protocole de recherche clinique est un processus long, qui nécessite une collaboration entre de nombreuses spécialités. Les résultats d'une seule étude ne sont pas suffisants pour faire évoluer les pratiques.

Mots-clés

Cancer colique non métastatique, chimiothérapie intraportale, protocole de recherche clinique.

Abstract

Nowadays, research on non-metastatic colic cancer aims to improve survival and quality of life.

Chang and al published-on march 2016 a study showing that an intraportal injection of a bolus of chemotherapy based on oxaliplatin improve disease free survival of stade II and III colic cancer.

This these aims to describe different steps for writing a new French protocol of intraportal chemotherapy for patient suffering for locally advanced colon cancer.

The first part describes axes of the world research for colic cancer and the rational of the Chinese study.

The second part describes intra portal chemotherapy concept and Chinese study with its results and limits.

The third part describes different steps for reflexion, transposition of a stranger protocol, and different discussion which permit its redaction.

The fourth part describes difficulties which force us to give up, and our failure of information dissemination.

To conclude, redaction of a clinical research protocol is long and need a lot of experts collaboration. Encouraging results of an only one study are not enough to change practices.

Keywords

Non metastatic colic cancer, intraportal chemotherapy, clinical research protocol

SOMMAIRE

I LE CANCER COLIQUE.....	13
A. Epidémiologie.....	13
Traitement de référence.....	13
B. Les avancées récentes dans la prise en charge périopératoire des cancers du colon	14
a. La voie d'abord coelioscopique.....	14
b. Place du stent colique lors d'un syndrome occlusif.....	14
c. La réhabilitation améliorée et la prise en charge ambulatoire.....	15
C. Les grands axes de recherche oncologique : amélioration de la survie et de la qualité de vie.....	15
a. Etude IDEA : diminuer la durée du traitement adjuvant chez les N+.....	15
b. Etudes FoxTrot et Equinox : augmenter la survie via un traitement néoadjuvant dans une population à risque élevé de récurrence.....	16
c. Place de la chimiothérapie intraportale.....	16
II LA CHIMIOThERAPIE INTRAPORTALE.....	17
A. Le concept de chimiothérapie intraportale.....	17
B. Données de la littérature concernant la chimiothérapie intraportale dans la prise en charge des cancers coliques.....	18
C. L'étude de Chang et al (mars 2016).....	20
III REFLEXIONS CONDUISANT A LA TRANSPOSITION DU PROTOCOLE.....	22
A. Les limites et questions soulevées par l'étude de Chang et al par nous et d'autres....	22
B. Notre protocole initial.....	23
C. Présentations aux experts (FRENCH, FORCE1).....	27
D. Etude pilote chez le porc : étude de faisabilité de la mise en place du cathéter sous coelioscopie.....	30
IV DISCUSSION – SYNTHÈSE.....	32
A. Abandon du projet.....	32
B. Tentative de diffusion d'information.....	32
C. La recherche en cancérologie digestive.....	33
V CONCLUSION.....	34
VI BIBLIOGRAPHIE.....	35
VII ANNEXES.....	38

I INTRODUCTION A CE TRAVAIL DE RECHERCHE

A. Epidémiologie du cancer colorectal

Selon les données de l'institut national du cancer et de l'institut de veille sanitaire, avec 43068 nouveaux cas en 2015 en France, le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquent chez l'homme après la prostate et le poumon et le deuxième cancer le plus fréquent chez la femme après le sein.

La mortalité diminue fortement depuis 1980 et la survie s'améliore. Tous stades confondus, en 2012, la survie globale était de 63% à 5 ans (annexe 1).

Le pronostic dépend fortement du stade au moment du diagnostic. La stadification du cancer colorectal s'effectue selon la classification TNM (Annexe 2). Entre 2009 et 2012, 43% des cancers colorectaux chez l'homme et 47% chez la femme étaient diagnostiqués à un stade localement avancé (T3 – T4) ou régional (N+) (annexe 3).

La prise en charge du cancer colorectal est multidisciplinaire, et bénéficie de stratégies thérapeutiques élaborées en fonction du stade de la tumeur.

B. Traitement de référence

Depuis 2004 le traitement des cancers coliques de stade III est très bien codifié. Il est proposé aux patients une résection chirurgicale carcinologique suivie par une chimiothérapie adjuvante par 12 cures de Folfox [1].

Pour les cancers de stade II associés à un mauvais pronostic (T4, nombre de ganglions examinés < 10, tumeur peu différenciée, perforation) une chimiothérapie peut être proposée en l'absence de comorbidité, en fonction du statut microsatellitaire et en fonction de l'état général du patient [2], après discussion au cas par cas lors de réunions de concertation pluridisciplinaires.

Le meilleur moment pour débiter une chimiothérapie adjuvante est toujours débattue. Selon la littérature récente, il semblerait que l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante décroît dès lors que l'on retarde sa mise en route au-delà de 4 semaines post opératoire [3], alors que d'autres études montrent qu'il y a une augmentation de la mortalité lorsque la chimiothérapie est débutée trop tôt par rapport à l'intervention chirurgicale [4].

C. Les avancées récentes dans la prise en charge périopératoire des cancers du colon

a) La voie d'abord coelioscopique

La voie d'abord des cancers coliques non métastatiques a évolué depuis les années 2000. La coelioscopie est actuellement la voie d'abord de référence (recommandation de grade A). Il a été prouvé par plusieurs études randomisées publiées dans le Lancet Oncology et Annals of Surgery [5, 6] que les patients bénéficiant de cette voie d'abord versus la voie laparotomie présentaient

- En per opératoire : des incisions significativement plus petites, moins de pertes sanguines.
- En post opératoires : des suites meilleures avec une différence significative en termes de morbidité, pas de différence en termes de mortalité post opératoire immédiate. Les patients opérés par coelioscopie avaient de manière significative moins d'iléus, une réalimentation orale plus précoce, des besoins en antalgiques moindres, et une durée d'hospitalisation moins longue.
- D'après les résultats anatomopathologiques il n'y avait pas de différence en termes de marges de résection ou du nombre de ganglions prélevés.
- Dans l'étude publiée par Lacy et al., la voie laparoscopique était associée à une réduction du risque de récurrence tumorale et décès de cause liée au cancer [7].
- Enfin une étude coût-bénéfice a permis de démontrer que le surcoût engendré par le matériel et la durée opératoire allongée était quasiment en totalité amorti par des suites opératoires moins compliquées et une durée d'hospitalisation plus courte [8].

b) Place du stent colique lors d'un syndrome occlusif

En urgence dans la prise en charge des cancers coliques gauches en occlusions, deux stratégies différentes étaient proposées : soit une prise en charge chirurgicale d'emblée, soit la mise en place temporaire d'un stent permettant de lever l'obstacle. Les résultats d'une étude Amiénoise [9] ont permis de faire évoluer les pratiques en démontrant que la survie globale et la survie à 5 ans étaient meilleures et de façon significative dans le groupe chirurgie seule

versus le groupe stent. Ce travail a été repris dans des recommandations internationales Européennes [10] et à nouveau démontré dans une série multicentrique récente [11]. Il n'est plus proposé de stent dans une intention curative chez ses patients.

c) La réhabilitation améliorée et la prise en charge ambulatoire

La prise en charge du patient dans sa globalité en pré, per et post opératoire a vu son essor s'élever grâce à la mise en place de programmes de réhabilitation amélioré [12]. Les pratiques ont évolué avec l'absence de jeûn prolongé en préopératoire, le monitoring de remplissage en peropératoire, l'absence de sonde naso gastrique, sonde urinaire, drains, et la réalimentation orale précoce en post opératoire. Toutes ces pratiques ont permis une diminution de la durée de séjour, un rétablissement et un retour à l'autonomie plus rapide du patient.

La mise en place de ses programmes a permis de réaliser les premières colectomies dans le cadre de cancer en ambulatoire [13] chez des patients bien sélectionnés, éligible à une prise en charge ambulatoire et fait par des équipes expérimentées en ambulatoire.

L'équipe de chirurgie viscérale amiénoise est actuellement en cours de publication de la première série de fermeture de stomie en ambulatoire [14].

D. Les grands axes de recherche oncologique : amélioration de la survie et de la qualité de vie

Actuellement les grands axes de recherche pour le cancer du côlon visent à améliorer la survie des patients (études Foxtrot [15] et Eckinox [16]), et à améliorer leur qualité de vie (étude IDEA [17]).

La chimiothérapie est donc au cœur de la recherche sur le cancer du côlon.

a. Etude IDEA [17] : diminuer la durée du traitement adjuvant chez les N+

L'étude IDEA [17] est une étude de phase III randomisée évaluant la durée d'un traitement adjuvant (3 versus 6 mois) chez des patients atteints d'un cancer colique de stade III. L'objectif de cette étude était de démontrer la non infériorité de 3 mois versus 6 mois de traitement

adjuvant par une chimiothérapie à base d'oxaliplatine chez des patients atteints d'un cancer colique de stade III réséqué. La non infériorité de 3 mois de traitement n'est pas significative, cependant les analyses en sous-groupe en fonction du risque de récurrence sont en faveur d'un traitement de 3 mois par CAPOX (Capecitabine et oxaliplatine) pour les cancers du côlon à bas risque de récurrence (T1-3, N1, M0). Pour les cancers du côlon à haut risque de récurrence (T4, N2, M0) il est recommandé de poursuivre un traitement par FOLFOX 6 mois.

b. Etudes Foxtrot [15] et Eckinoxe [16]

Les études Foxtrot [15] et Eckinoxe [16] ont défini une population à risque élevé de récurrence :

- Les patients présentant un cancer colique prouvé histologiquement situé à plus de 15cm de la marge anale classé par un examen scannographique stade II à haut risque défini soit par une tumeur T3N0M0, avec une rupture de la musculaire et une protrusion tumorale dans la graisse péricolique de plus de 5mm, soit par une tumeur T4N0M0 (envahissement des organes adjacents),
- Les patients présentant un stade III (tous T N1-N2, M0).

Elles ont testé dans cette population l'intérêt d'une chimiothérapie néoadjuvante en termes de récurrence tumorale.

Les résultats préliminaires (FoxTrot phase III) ont permis de mettre en évidence une réponse partielle tumorale à la chimiothérapie néoadjuvante, avec un downstaging TNM sur la pièce opératoire et un taux plus élevé de résection RO. Cependant aucune donnée n'a été présentée sur le taux de survie sans récurrence, ni de survie globale. En ce qui concerne l'étude Eckinoxe, la chimiothérapie néoadjuvante par FOLFOX n'était pas associée à une réponse histologique majeure, mais permettait une régression tumorale significative, il n'y avait pas de différence significative en termes de mortalité et de morbidité sévère.

c. Place de la chimiothérapie intraportale

Un autre axe de recherche visant à améliorer la survie serait l'injection concomitante à la chirurgie d'un bolus de chimiothérapie dans une veine de drainage du territoire portal.

II LA CHIMIOTHERAPIE INTRAPORTALE

A. Le concept de chimiothérapie intraportale

Le concept de chimiothérapie intra portale est ancien puisque décrit pour la première fois par Morales [18] en 1957. L'hypothèse était que lors de la colectomie des cellules cancéreuses pouvaient disséminer par voie hématologique et qu'une injection per opératoire d'agent anti cancéreux pouvaient agir sur ces cellules circulantes avant qu'elles ne s'organisent en formant des métastases. Le foie est le site préférentiel pour le développement des métastases des cancers du tractus digestif. C'est pourquoi après plusieurs années d'expérience chez l'animal, Morales a publié une étude au cours de laquelle il injectait de la moutarde azotée par voie intrapéritonéale, intraveineuse et dans un affluent de la veine porte à l'aide d'un cathéter de polyéthylène, diffusant ainsi des drogues dans les sites connus pouvant receler des cellules cancéreuses résiduelles.

65 patients ont été inclus dans cette études, 36 ont reçu le traitement par moutarde azoté (en intraportal, intrapéritonéal puis en intraveineux), 29 étaient des patients contrôles (traitement en intraveineux uniquement). Un patient dans le groupe traité est décédé. Il y avait significativement plus de transfusion sanguines (en moyenne 918ml en plus de produits sanguins en plus dans le groupe traité que le groupe contrôle) dû en partie à l'augmentation de saignement per opératoire observée chez les patients traités mais aussi dû à la toxicité hématologique des agents anticancéreux utilisés.

	Traitement reçu	Mortalité	Morbidité
Traités n=29	0,1 mg/kg en intrapéritonéal et intra portal puis 0,3 mg/kg en IV J1-J3 postopératoire	1	Transfusion sanguine (1657cc)
Contrôle n=36	0,3 mg/kg en IV J1-J3 post opératoire	0	Transfusion sanguine (739cc)

Résultats de l'étude de Morales

La survie chez ces patients n'est pas rapportée. Cependant une étude similaire préalable chez le rat a montré qu'après une injection intraportale de cellules cancéreuses puis de moutarde azoté, les rats décédaient en 3 ou 4 semaines versus 2 semaines pour ceux qui n'avaient pas de moutarde azoté.

B. Données de la littérature concernant la chimiothérapie intraportale dans la prise en charge des cancers coliques

Entre les années 70 et 90 10 études randomisées ont permis d'apprécier l'intérêt d'une chimiothérapie par voie intraportale comme traitement adjuvant précoce d'un cancer colorectal. Ces différentes études sont répertoriées dans une méta analyse publiée en 1997 [19]. Celle-ci retrouvait une étude encourageante de Taylor and al [20], suivi de 9 autres études cherchant à confirmer les résultats encourageant de la première. En tout 3499 patients ont été randomisés lors de la chirurgie pour recevoir soit une chimiothérapie intraportale à base de 5FU (seule ou en association avec de la mytomycine) soit une surveillance seule. Les auteurs ont cherché à analyser la mortalité et la survie à 5ans.

Tableau des taux de mortalité à 5 ans des différentes études de la méta analyse.

Etudes	Traitement	Mortalité à 5 ans
Taylor I and al 1979[20]	5FU	CIP : 57/135 Contrôle :83/142
Beart and al 1990[21]	5FU	CIP : 52/110 Contrôle :51/109
Fielding and al 1992 [22]	5FU	CIP :81/151 Contrôle : 97/162
Ryan and al 1988	5FU + Mit	CIP :17/97 Contrôle 23/91
SAKK 1995[23]	5FU + Mit	CIP : 116/267 Contrôle : 132/266
Wereldsma and al 1990[24]	5FU	CIP : 46/107 Contrôle : 52/104
Wolmark and al 1990[25]	5FU	CIP : 238/577 Contrôle : 244/581
Dusseldorf	5FU	CIP : 35/91 Contrôle : 28/70
Australasia	5FU	CIP : 69/140 Contrôle : 71/136
EORTC 40812[26]	5FU	CIP : 29/84 Contrôle : 36/79

Courbe de survie à 5 ans extraite de la méta analyse.

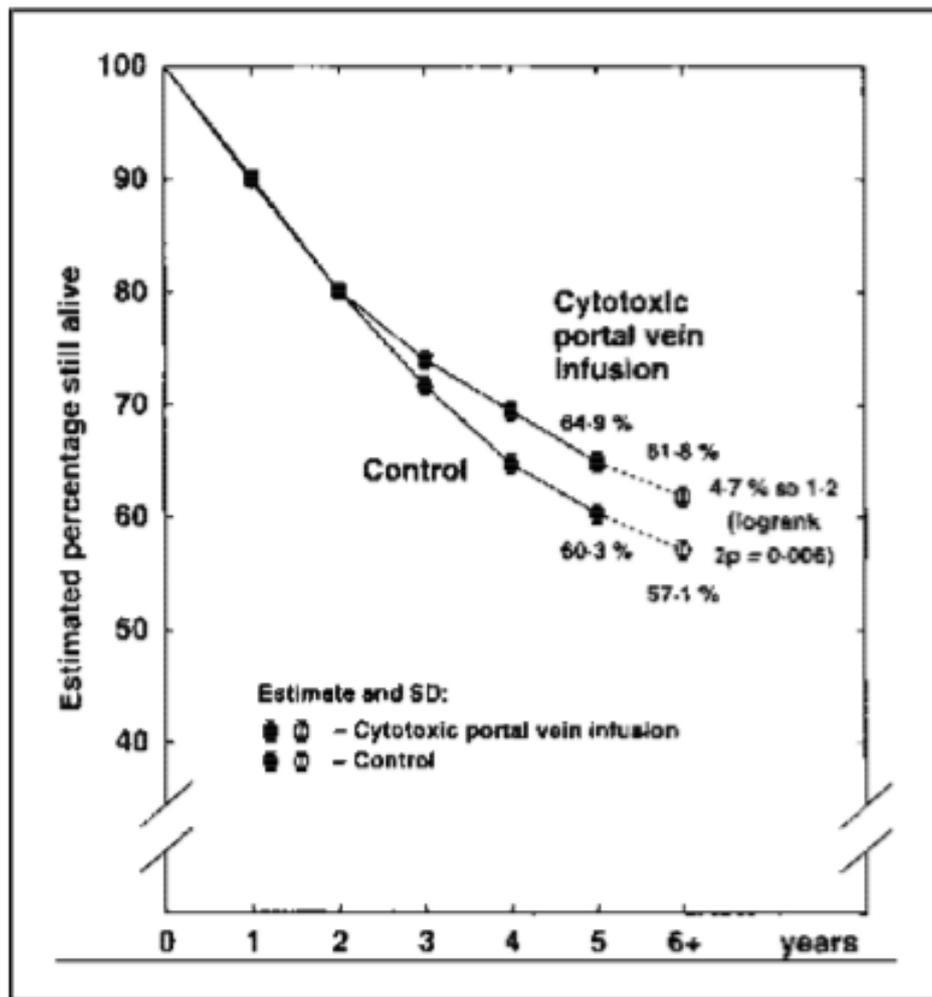


Fig. 2. Five-year survival for all 3499 patients in 10 studies of cytotoxic portal vein infusion. SD = standard deviation; 2p = two-sided P value.

La courbe de survie ci-jointe retrouve une différence significative en termes de survie à 5 ans de 4,7% ($p=0,006$) au profit des patients traités par chimiothérapie intraportale. Lorsque les auteurs ne prennent en compte que les résultats des 9 dernières études, la différence en termes de survie à 5 ans tombe à 3,6% ($p=0,04$). Les auteurs concluent à une différence qui manque de significativité au vue de la longueur de la période d'étude (5 ans) et avec autant de patients inclus (3499) pour pouvoir recommander ce traitement.

D'autres études plus récentes ont comparé une mise en place d'un cathéter dans une veine ombilicale ou mésentérique, suivie d'injection de 5FU associée à de l'héparine de durée variable (5 à 7 jours) à :

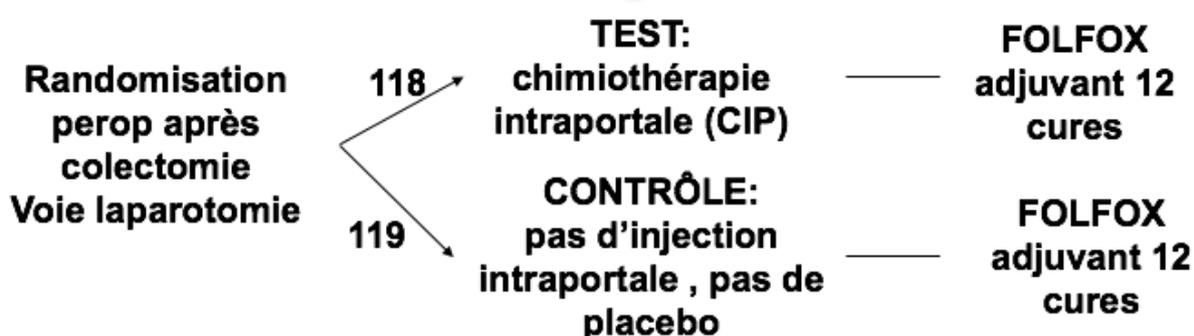
- Soit une chimiothérapie adjuvante (injection systémique de 5FU + leucovorine) débuté entre 2 et 5 semaines post opératoires puis poursuivie pendant 6 cures [27].

- Soit associée à une chimiothérapie systémique et comparée à cette même chimiothérapie systémique seule [28].

Aucune de ces études n'ont permis de démontrer un intérêt en termes de survie d'une chimiothérapie intraportale à base de 5FU.

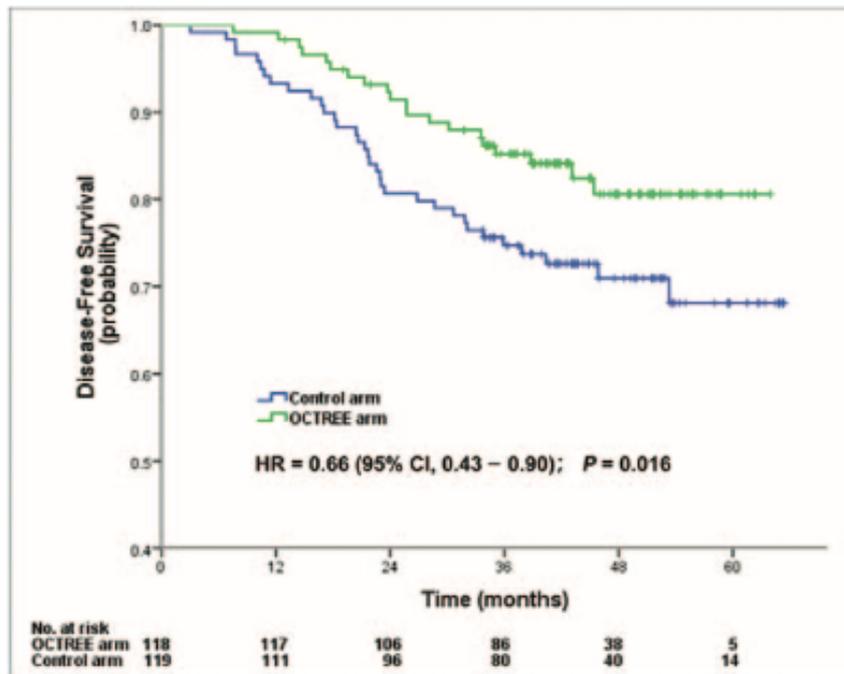
C. L'étude de Chang et al [29]

En mars 2016, une équipe chinoise a publié, dans *Annals of Surgery*, une étude sur l'administration de chimiothérapie par voie intraportale (CIP) en per opératoire d'une procédure chirurgicale de résection colique chez des patients présentant des cancers coliques localement avancés [29]. Cette étude randomisait des patients ayant un cancer colique de stade II ou III prouvé histologiquement dans deux bras : l'un recevant un bolus en peropératoire par voie intraportale de chimiothérapie suivie par une chimiothérapie adjuvante habituelle, l'autre ne recevant pas de CIP mais recevant bien la chimiothérapie adjuvante.



Randomisation de l'étude

La CIP était composée de 1000mg de Fluorodeoxyuridine, associée à 100mg d'oxaliplatine. La chimiothérapie adjuvante était du Folfox. De juin 2008 à Décembre 2010, 118 patients ont été randomisés dans le bras comportant une CIP, 119 patients dans le bras contrôle. Le critère de jugement principal de cette étude était la survie sans récurrence (Disease Free Survival). La survie sans récurrence à 3ans dans le bras CIP était de 85,2 % IC 95% [81,9;88,4] , vs 75,6% IC 95% [71,7;79,4] dans le bras contrôle(p=0,030). Le hazard ratio était de 0,66 IC 95% [0,16-0,90].



A: DFS

Courbe de survie sans récurrence

Les critères de jugements secondaires étaient la survie globale, la survie sans métastase, la sécurité de l'injection par une analyse en intention de traiter.

Il n'a pas été montré de différence en terme de survie globale (15 décès dans le bras CIP versus 23 dans le bras contrôle).

La survie à 3 ans sans métastase est meilleure dans le bras CIP : 87,6% dans le bras CIP vs 78% dans le bras contrôle p = 0,035, HR=0,59 IC 95% (0,38-0,92).

En ce qui concerne la sécurité de cette étude, il y a eu 54 échecs de traitement recensés et intégrés aux données statistiques en intention de traiter. L'échec était défini par l'apparition de métastases à distance, d'une récurrence locale ou du décès sans rechute de la maladie.

Les auteurs ont analysé les complications postopératoires et n'ont pas retrouvé de différence significative en ce qui concerne les infections de paroi et les désunions anastomotiques. La durée d'hospitalisation ne différait pas entre les deux groupes. Les patients du bras CIP ont présenté plus de toxicité hématogène et hépatiques que les patients du bras contrôle.

III REFLEXION CONDUISANT A LA TRANSPOSITION DU PROTOCOLE

A. Les limites et questions soulevées par l'étude de Chang et al

L'étude de Chang [29] remet au goût du jour l'intérêt d'un bolus de CIP lors de la chirurgie d'exérèse de tumeur colique en retrouvant un bénéfice en termes de survie.

Cependant cette étude a quelques limites :

- En ce qui concerne la **population d'étude**, tous les patients inclus présentaient un stade II ou III de cancer colique, ils ont tous reçu une chimiothérapie adjuvante composée de mFOLFOX 6 comme prévu dans le design de l'étude. Or, en France les schémas de chimiothérapie suivent les recommandations du Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD)[2]. Celui-ci ne recommande pas de chimiothérapie adjuvante à tous les stades II. Une chimiothérapie adjuvante peut cependant être proposée aux patients présentant un adénocarcinome colique de stade II avec une stabilité des microsatellites et des facteurs de mauvais pronostic : T4, nombre de ganglions examinés < 12, tumeur peu différenciée, perforation et pour certains, occlusion, même si l'effet bénéfique n'est que tendanciel et non significatif [30].
- En ce qui concerne la **voie d'abord** elle n'est pas décrite dans l'étude de Chang, cependant l'injection intraportale se faisant avant la ligature de la veine correspondant au territoire de drainage de la tumeur, nous avons supposé qu'il s'agissait de patients opérés par laparotomie. Or, la voie d'abord des cancers coliques reste dans la mesure du possible la voie coelioscopique (recommandation de Grade A selon de le TNCD [2]). Cela pose donc la question de la faisabilité de la ponction de la veine mésentérique inférieure sous coelioscopie ou par l'orifice d'extraction de la pièce opératoire ?
- Il n'est pas précisé les **complications** liées au geste (hémorragie, thrombose, abcès hépatique)
- La **CIP** était composée de **fluorodéoxyuridine** et d'oxaliplatine. La fluorodéoxyuridine n'est pas commercialisée en France. La veine d'injection n'était pas précisée, ni le timing de l'injection par rapport au geste de résection. Il manque des données sur le **volume et la durée de perfusion** per opératoire.

Cela nous a amenés à des nombreuses questions :

- Quelle population d'étude serait la plus pertinente ?
- Est-il possible de ponctionner la veine sous coelioscopie ou par l'orifice d'extraction de la pièce opératoire ?
- Quelle veine ponctionner en fonction du geste de résection ?
- Devions-nous injecter la CIP avant ou après la résection ?
- Quelle drogue pouvions-nous utiliser ?
- Quel volume sur quelle durée de perfusion devions-nous injecter ?
- Comment être sûr que la chimiothérapie a bien une distribution hépatique ?
- Comment fonctionne la chimiothérapie intra portale, a-t-elle un impact sur les cellules tumorales circulantes ?

Nous avons contacté les auteurs par mail à plusieurs reprises afin d'avoir des réponses à nos interrogations, ceux-ci ne nous ont jamais répondu.

Et nous ne sommes pas seuls à nous être posés des questions concernant cette étude. Une équipe danoise [31] a publié une lettre à l'éditeur dans *Annals of Surgery* en décembre 2017 (annexe5). Ils y soulignent le manque d'explications concernant la voie d'abord chirurgicale, l'utilisation de programme de réhabilitation améliorée, l'intérêt d'une étude similaire chez une population à haut risque, la durée de l'injection et son impact sur la durée opératoire, les éventuelles complications liées à cette procédure, et l'absence de données sur les modalités de l'anesthésie administrée.

Les auteurs n'ont pas non plus répondu à cette lettre.

B. Notre protocole initial

Devant le taux de survie sans récurrence à 3 ans de l'étude princeps nous nous sommes intéressés à la faisabilité d'une étude française qui viendrait confirmer ses résultats et répondre à nos nombreuses interrogations.

Nous étions décidés à mener une étude prospective randomisée de phase III, multicentrique.

L'objectif de cette étude était d'évaluer la faisabilité et la sécurité d'une CIP injectée par voie laparoscopique lors d'une chirurgie colique chez des patients atteints d'un cancer colique avec un risque élevé de récurrence.

Les objectifs secondaires de cette étude étaient :

- L'analyse de la survie sans récurrence à un an,
- La vérification de la bonne distribution hépatique après une injection dans un affluent de la veine porte,
- La mesure de la cinétique de l'oxaliplatine,
- L'étude de l'action sur les cellules tumorales circulantes.

Le critère de jugement principal de cette étude était la proportion de patient ayant développé des complications pendant ou après l'introduction du cathéter évalué au 30^e jour post opératoire.

Nous avons défini plusieurs types de complications pouvant être retrouvées.

Les complications liées à la pose du cathéter sont définies par :

- Localement : la présence d'un hématome dans le méso colon, une hémorragie, une dissection veineuse, l'impossibilité technique d'introduire le cathéter.
- Complications régionales : abcès intra hépatique, thrombose veineuse

Les complications liées à la chimiothérapie (annexe 4):

- Complications générales telles que l'anémie, la neutropénie, la thrombopénie, une cytolyse hépatique, des neuropathies, nausées, vomissements, diarrhées.

Les complications liées à la chirurgie

- Evaluation de la morbi-mortalité post colectomie selon la classification Dindo-Clavien [32].

Critères de jugement secondaires :

- La survie sans récurrence à un an objectifé par une consultation à un an post opératoire avec TDM TAP et surveillance des marqueurs tumoraux.
- La vérification de la bonne distribution hépatique après l'injection dans un affluent de la veine porte grâce à un test au vert d'indocyanine effectué en per opératoire.
- L'étude de la cinétique de l'oxaliplatine via des mesures de concentration sanguine avant, pendant et après l'injection.
- L'étude de l'action sur les cellules tumorales circulantes grâce à des mesures avant, pendant et après l'intervention de l'ADN des cellules tumorales circulantes.

Population

En corrélation avec les études actuellement en cours Foxtrot et ECKINOXE, nous avons décidé de focaliser notre étude sur une population composée de patients présentant un adénocarcinome colique, prouvé histologiquement et localement avancé. Il s'agit de patients qui nécessitent une colectomie d'emblée, réalisée de première intention sous coelioscopie. La sélection de ceux-ci se faisant avec une TDM pré opératoire.

Critères d'inclusion :

- Liés à la maladie :
 - Adénocarcinome colique, prouvé histologiquement,
 - Haut risque de récurrence, défini par les stades III (T1, T2, T3, T4 - N+) et les stades II à hauts risques (T3 avec un envahissement de la musculature supérieur ou égal à 5mm, T4 - N0) de la classification TNM. Ceux-ci étant discriminés comme pour les études Foxtrot et Equinoxe par une TDM pré opératoire.
 - Nécessitant une colectomie par voie coelioscopique
- Liés à la chimiothérapie
 - OMS 0 ou 1
 - Sans antécédent de chimiothérapie ou d'irradiation pelvienne
 - Sans antécédent de cancer colorectal
 - Avec une biologie compatible avec une injection de chimiothérapie : GB > 3x10⁹/L, neutrophiles > 1,5x10⁹/L, plaquettes > 100x10⁹/L, hémoglobine > 9g/dL, bilirubinémie totale < 1,5N, ASAT et ALAT < 2,5N, Phosphatases alcalines < 1,5N, créatininémie < 1,5N.
- Liés à la recherche :
 - Patient âgé de 18 ans ou plus
 - N'étant pas sous tutelle
 - Affilié à un régime de sécurité sociale
 - Ayant signé un consentement éclairé avant la chirurgie

Critères de non inclusion :

- Liés au diagnostic :
 - Autre type histologique de tumeur

- Autre stade TNM : Stade I (T1, T2 – N0), Stade II non à haut risque (T3 avec un envahissement de la musculature inférieure à 5mm), Stade IV (patients métastatiques)
- Liés au traitement :
 - Colectomie par laparotomie
- Liés à la recherche
 - Femme enceinte ou allaitante
 - Patient sous tutelle ou curatelle ou privé de liberté par une décision judiciaire ou administrative (conformément aux articles L 1121-6 et L 1121-8 du Code de la Santé Publique)

Design de l'étude

Initialement nous avons prévu de conduire une étude de phase III, prospective, randomisée, multicentrique, en double aveugle, avec deux groupes parallèles (CIP vs placebo).

Le critère de jugement principal était l'incidence des complications per et post opératoires liées à l'introduction du cathéter ou à l'injection de chimiothérapie intra portale évalué au 30^e jour post opératoire.

Les deux groupes parallèles étaient :

- Groupe expérimental CIP : les patients recevaient en per opératoire d'une colectomie coelioscopique une injection dans un affluent de la veine porte de 85 mg /m² d'oxaliplatine dans 250 ml de glucosé à 5 % + 400 mg/m² de 5FU sur 1h
- Groupe contrôle : les patients recevaient en per opératoire d'une colectomie coelioscopique une injection dans un affluent de la veine porte d'un placebo de 250ml de glucosé à 5% sur 1h. La durée de suivi de chaque patient était de 1an.

Nombre de sujets nécessaires

D'après les données de la littérature et les données extraites de la base GRACE sur l'expérience du service, le taux de complications per et post opératoire d'une colectomie coelioscopique est estimé à 30% [33, 34].

L'hypothèse nulle étant définie par le taux de complications maximal autorisé, borne en dessous de laquelle nous arrêtons l'étude. En partant du principe que 30% des patients bénéficiant d'une colectomie présente des complications liées à la chirurgie, nous avons fixé

la borne de 50% de complications tout compris : liées à la chirurgie, à la pose du cathéter et à la chimiothérapie injectée.

L'hypothèse H1 correspond à l'absence de complication liée à notre geste, borne au-dessus de laquelle nous proposerions une étude phase III. Nous avons fixé un taux de 70% de patients sans complications.

Avec un risque de première espèce de 5% et une puissance d'au moins 80%, il existait 2 plans possibles de calcul d'effectif :

→ **Plan de Simon (en 2 étapes)**

- 16 patients inclus pour la première étape, si nous observions 8 patients ou plus avec une ou plusieurs complications on s'arrête, sinon nous poursuivons l'inclusion,
- 40 patients au total. Si plus de 23 patients sont sans complication, on proposait une étude de phase III.

→ **Plan de Fleming (en 2 étapes)**

- Inclusion de 20 patients, si plus de 10 patients avaient des complications, l'étude était arrêtée.
- Si plus de 16 patients n'avaient pas de complications on pouvait rejeter l'hypothèse nulle et proposer une phase III d'emblée.
- Sinon l'inclusion de 20 patients supplémentaires était nécessaire, soit 40 patients au total
- Si plus de 25 patients n'avaient pas de complications on proposait une étude de phase III.

Il s'agissait d'un protocole de recherche du service de chirurgie viscérale du CHU d'Amiens. Il a d'abord été construit par nous en interne puis discuté lors de réunions de travail avec des méthodologistes (FRENCH et FORCE 1)

C. Présentations aux experts (FRENCH, FORCE 1)

Présentations French (fédération de recherche en chirurgie)

La présentation, à plusieurs reprises, de ce travail de recherche face à un groupe d'experts français chirurgiens (Fédération de Recherche EN Chirurgie – FRENCH) nous a permis de

sonder l'opinion des chirurgiens français. Il s'agissait d'un travail ambitieux pour lequel nous n'avons pas eu le soutien et l'enthousiasme attendu.

Les différentes critiques émises envers notre projet étaient :

- L'impossibilité de nous lancer dans une phase III de grande envergure multicentrique sans avoir pu tester au préalable notre technique sur l'animal. Pour le groupe FRENCH nous avons besoin de passer par une phase I-II (monocentrique au CHU d'Amiens) de faisabilité et de sécurité, l'idée étant de montrer l'innocuité du geste et de la chimiothérapie pour le patient, de ne pas surajouter de morbidité à un geste (colectomie coelioscopique) bien codifié.
- En ce qui concerne la population d'étude, ils n'ont émis aucune critique. Le nombre de sujets nécessaire était calculé à l'aide d'un statisticien présent sur place.
- Le critère de jugement principal (morbidité) apparaissait intéressant et adapté à une étude de phase II. Cependant devant l'absence de données sur la faisabilité du geste, nous pouvions également choisir comme critère de jugement principal la faisabilité de la coelioscopie et comme critère de jugement secondaire la morbidité. Dans tous les cas, ils nous ont vivement conseillé de passer par une phase d'apprentissage sur l'animal.
- En ce qui concerne la méthodologie, la mise en place d'un placebo n'était pas concevable d'un point de vue éthique et financier.
- Nous pensions pouvoir aisément faire une introduction du cathéter dans une veine du mésentère, les critiques nous ont rapidement démenti et averti sur la difficulté technique du geste. Il était nécessaire d'écrire une technique bien codifiée, fiable et accessible à tous. En ce qui concerne la technique, la veine à ponctionner était la même que celle décidé par l'équipe chinoise à savoir la veine de drainage du territoire colique comprenant la tumeur. La ponction pouvant se faire avant ou après le geste de colectomie, ils nous ont conseillé de ponctionner avant la colectomie afin de prévenir le risque de thrombose.
- Enfin la chimiothérapie injectée en Chine n'étant pas disponible, nous nous sommes interrogés sur le protocole que nous pourrions proposer. Il nous a été proposé un bolus d'oxaliplatine en intraportale associé à du 5FU en intraveineux. Le souci étant que le bolus d'oxaliplatine ne pouvait se faire sans solvant, et que celui-ci nous obligerait à augmenter de manière non négligeable le volume de perfusion de notre patient en per

opératoire, ce qui va à l'encontre des principes de réhabilitation améliorés suivi dans notre service.

Présentation FORCE 1

Après avoir retravaillé le sujet jusqu'à obtention d'un projet concevable auprès du groupe de travail chirurgical FRENCH, nous sommes allés présenter ce projet à un groupe de travail experts français oncologues (FORCE 1).

Une fois encore il s'agissait de sonder l'opinion des oncologues français.

Une fois encore nous nous sommes heurtés à un manque d'enthousiasme concernant cette fois non plus les difficultés techniques mais la population d'étude.

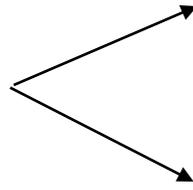
La morbidité du geste serait, d'après eux, plus acceptable chez une population métastatique (foie uniquement), et l'injection pourrait se faire lors des résections hépatiques de ces lésions. D'après les données de la littérature, les métastases hépatiques concernent 35 à 40% des cancers colorectaux et environ 15% sont résécables d'emblées. Or la rechute à 3 ans avec une chimiothérapie adjuvante est estimée à 57 à 65% en fonction des études [35, 36]

L'étude PACHA [37], actuellement en cours sur cette population de patients métastatiques avec au moins 4 métastases hépatiques traitées, propose une chimiothérapie intra artérielle hépatique à base d'oxaliplatine afin d'évaluer son efficacité (survie sans récurrence hépatique à 18 mois). Celle-ci rencontre des difficultés à l'inclusion des patients dues à la nécessité d'un plateau technique de haut niveau, des thromboses de cathéter intra artériel et la nécessité de plusieurs injections (x4 en 6 mois).

Notre étude pourrait quant à elle être une alternative à l'étude PACHA.

En proposant une étude de phase III multicentrique sur une population de patients métastatiques avec des métastases hépatiques résécables de cancers colorectaux. La randomisation se ferait en per opératoire de la résection hépatique avec un bras recevant une chimiothérapie par voie intraportale composée d'oxaliplatine associée à du 5FU en intraveineux et un bras contrôle ne recevant rien au moment de l'intervention. Les deux bras recevant le schéma habituel du centre en ce qui concerne la chimiothérapie périopératoire des métastases hépatiques de cancers colorectaux.

Randomisation per
opératoire
Résection métastases
hépatiques R0, R1



Chimiothérapie
intraportale (CIP)
Oxaliplatine

Contrôle : Pas de CIP

Schématisation de la randomisation en deux bras

L'objectif principal de cette étude serait l'amélioration de la survie sans récurrence. Le critère de jugement principal serait la survie sans récurrence à 3 ans. Les critères de jugement secondaires seraient la survie globale, la tolérance, la morbi-mortalité selon Clavien-Dindo, et la qualité de vie. Nous avons calculé que pour un risque de première espèce à 0,05 et une puissance à 80% l'amélioration de 15% de la survie sans récurrence à 3 ans (de 40% à 55% de patients présentant une survie sans récurrence) nécessiterai 139 patients par bras.

Ce projet n'étant envisageable uniquement qu'en cas d'absence de difficulté technique à l'introduction d'un cathéter afin de pouvoir injecter la chimiothérapie en intraportale, nous avons dû procéder à des séances de training sur l'animal.

D. Etude pilote chez le porc : étude de faisabilité d'introduction du cathéter sous coelioscopie

Dans l'intention de vérifier la faisabilité de la voie laparoscopique nous avons décidé de conduire une phase I sur le porc. Nous nous sommes servis de séances de travail à l'IRCAD (Institut de Recherche contre les Cancers de l'Appareil Digestif) de Strasbourg. Il s'agit d'un centre privé de recherche médicale au cours duquel il nous est permis de pratiquer des interventions de chirurgie sur du tissu vivant (pour notre cas des porcs n=10). Les porcs ont été placés sous anesthésie générale.

Nous avons fait une open coelioscopie para ombilicale gauche avec introduction d'un trocart d'optique de 12mm, puis introduction de deux trocarts de 5mm dans l'hypochondre gauche et la fosse iliaque gauche.

Nous avons fait une exploration de la cavité péritonéale dans son ensemble puis repéré et disséqué les vaisseaux iléocoliques afin d'isoler la veine iléocolique.

Nous avons ensuite essayé d'introduire un cathéter de 5 french dans cette veine.

Le premier essai s'est soldé par un échec avec un saignement nécessitant une coagulation de la veine. Le second essai s'est de nouveau soldé par un échec avec une veine qui a été transpercée de pas en pas entraînant un volumineux hématome du mésentère.

Nous avons ensuite essayé d'introduire le cathéter dans une veine de plus gros calibre à destination portale : la veine splénique. Nous avons dû faire face à une hémorragie qui a nécessité la coagulation d'une veine splénique (le porc en a 3).

Après plusieurs échecs par voie laparoscopique (n=6) nous nous sommes entraînés par laparotomie médiane. Avec un chirurgien inexpérimenté (interne de 5^e semestre de chirurgie viscérale) nous avons eu besoin de 30 minutes pour isoler la veine iléocolique. Ce temps a été divisé par 3 avec un chirurgien senior.

Nous avons introduit le cathéter dans cette veine avec difficulté : la première fois nous avons eu une dissection de l'intima ce qui a provoqué un hématome de la paroi de la veine nous empêchant de faire progresser le cathéter à l'intérieur. Nous avons ensuite tenté un second essai via la veine splénique : après 15 minutes consacrées à la dissection nous avons enfin pu insérer le cathéter d'environ 10cm à l'intérieur de la veine et injecté 250cc de sérum physiologique sans qu'aucun évènement indésirable ne soit à déplorer.

IV DISCUSSION - SYNTHÈSE

A. Abandon du projet

Étant donné les difficultés rencontrées lors de l'élaboration et lors de la réalisation de ce protocole d'étude sur le porc, nous avons cherché à contacter les auteurs chinois de l'étude princeps, ceux-ci n'ont pas répondu à nos mails.

Dans les 20 dernières années les publications chinoises se sont multipliées de manière exponentielle. Une étude récente [38] du taux de rétraction des études chinoises a mis en évidence que les trois quarts de ces abandons étaient dues à une manipulation du système soit par plagiat, soit par fraude (trafic de données, trafic de résultats...) soit avec un faux reviewing. Ceci peut être expliqué par le fait que la Chine est en plein développement, les chercheurs subissent une pression de publication, et l'intégrité scientifique est peu développée.

Devant l'indifférence laissée par nos différents contacts et l'ensemble des difficultés sus-citées nous avons abandonnés le projet.

Dans l'état actuel des connaissances une seule étude ne suffit pas à faire modifier nos pratiques.

B. Tentative de diffusion de l'information

Nous avons ensuite soumis à *Annals of Surgery* une réponse aux auteurs rapportée ci-après (annexe 6) retraçant le parcours réalisé de notre protocole, de l'idée jusqu'à l'abandon en insistant sur les raisons de notre recul.

Cette soumission a été rejetée.

Nous avons alors tenté de soumettre cette même réponse à *Journal de chirurgie* (annexe 7), après discussion en comité de rédaction, cette proposition a été rejetée.

Cependant, l'équipe auteur du papier princeps est actuellement en cours d'inclusion pour une étude randomisée de phase III venant confirmer ou infirmer leurs résultats (NCT02402972).

Bien que cette étude devrait avoir un impact limité, nous sommes dans l'attente d'un détail de la procédure chirurgicale et des éventuelles complications.

C. La Recherche en cancérologie digestive

Actuellement la recherche demande des études de plus en plus précises et bien conduites afin de pouvoir avoir un impact sur la pratique quotidienne. Ce projet, bien qu'ayant été avorté, nous a permis de réfléchir sur une potentielle avancée en matière de prise en charge des patients atteints d'un cancer colique non métastatique. Il s'agissait d'un projet de recherche clinique mêlant chirurgie et cancérologie.

La recherche en cancérologie avance aujourd'hui grâce à un arsenal thérapeutique de plus en plus abondant, de nouvelles molécules, et des techniques de détections d'anomalies cellulaires de plus en plus précises.

Ce projet montre également la difficulté à construire une étude prospective randomisée en chirurgie puisqu'au-delà de l'effet lié au traitement que l'on souhaite tester, on peut aussi exposer le patient à un risque plus élevé de complications liées au geste, ce qui est potentiellement non éthique.

Cependant la cancérologie digestive ne peut actuellement pas se passer de la chirurgie pour la prise en charge curative des patients. D'où l'intérêt de pouvoir mener des protocoles de recherche combinant les deux spécialités.

V CONCLUSION

Le cancer du côlon figure parmi les cancers les plus fréquents. Son traitement bien que largement codifié peut encore s'améliorer à l'aide de nouvelles études visant à améliorer la qualité de vie et augmenter la survie. Ce travail de recherche bien que n'aboutissant pas à un protocole de recherche clinique a cependant permis de s'interroger quant à la validité de la méthodologie d'une étude chinoise.

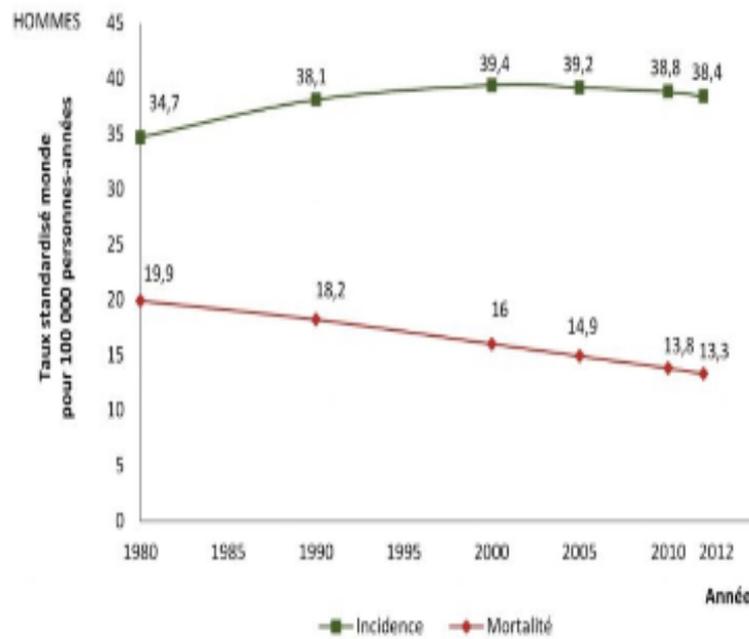
VI BIBLIOGRAPHIE

1. André, T., et al., *Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer*. N Engl J Med, 2004. **350**(23): p. 2343-51.
2. Lecomte T, André T, Bibeau F, Blanc B, Cohen R, Lagasse JP, Laurent-Puig P, Martin-Babau J, Panis Y, Portales F, Taïeb J, Vaillant E. « [Cancer](#) du côlon non métastatique » Thésaurus National de Cancérologie Digestive, Janvier 2019, [En ligne] [<https://www.snfge.org/tncd> et <http://www.tnkd.org>]
3. Biagi, J.J., et al., *Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis*. JAMA, 2011. **305**(22): p. 2335-42.
4. Sargent, D., A. Grothey, and R. Gray, *Time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer*. JAMA, 2011. **306**(11): p. 1199; author reply 1200.
5. Hewett, P.J., et al., *Short-term outcomes of the Australasian randomized clinical study comparing laparoscopic and conventional open surgical treatments for colon cancer: the ALCCaS trial*. Ann Surg, 2008. **248**(5): p. 728-38.
6. Veldkamp, R., et al., *Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial*. Lancet Oncol, 2005. **6**(7): p. 477-84.
7. Lacy, A.M., et al., *Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial*. Lancet, 2002. **359**(9325): p. 2224-9.
8. Braga, M., et al., *Laparoscopic versus open colorectal surgery: cost-benefit analysis in a single-center randomized trial*. Ann Surg, 2005. **242**(6): p. 890-5, discussion 895-6.
9. Sabbagh, C., et al., *Is stenting as "a bridge to surgery" an oncologically safe strategy for the management of acute, left-sided, malignant, colonic obstruction? A comparative study with a propensity score analysis*. Ann Surg, 2013. **258**(1): p. 107-15.
10. van Hooft, J.E., et al., *Self-expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline*. Gastrointest Endosc, 2014. **80**(5): p. 747-61.e1-75.
11. Mege, D., et al., *What is the Best Option Between Primary Diverting Stoma or Endoscopic Stent as a Bridge to Surgery with a Curative Intent for Obstructed Left Colon Cancer? Results from a Propensity Score Analysis of the French Surgical Association Multicenter Cohort of 518 Patients*. Ann Surg Oncol, 2019. **26**(3): p. 756-764.
12. Kehlet, H., *Fast-track colorectal surgery*. Lancet, 2008. **371**(9615): p. 791-3.
13. Gignoux, B., et al., *Outpatient colectomy within an enhanced recovery program*. J Visc Surg, 2015. **152**(1): p. 11-5.
14. Allart K, Sabbagh C, Dhahri A, Chapuis-Roux E, Lorne E, Regimbeau JM, *Fermeture de stomie par abord électif en chirurgie ambulatoire, résultats d'une étude prospective observationnelle*. En cours de soumission
15. Foxtrot Collaborative Group, *Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial*. Lancet Oncol, 2012. **13**(11): p. 1152-60.
16. Karoui, M., et al., *Neoadjuvant FOLFOX 4 versus FOLFOX 4 with Cetuximab versus immediate surgery for high-risk stage II and III colon cancers: a multicentre randomised controlled phase II trial--the PRODIGE 22--ECKINOXE trial*. BMC Cancer, 2015. **15**: p. 511.
17. André, T., et al., *The IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy) Collaboration: Prospective Combined Analysis of Phase III Trials*

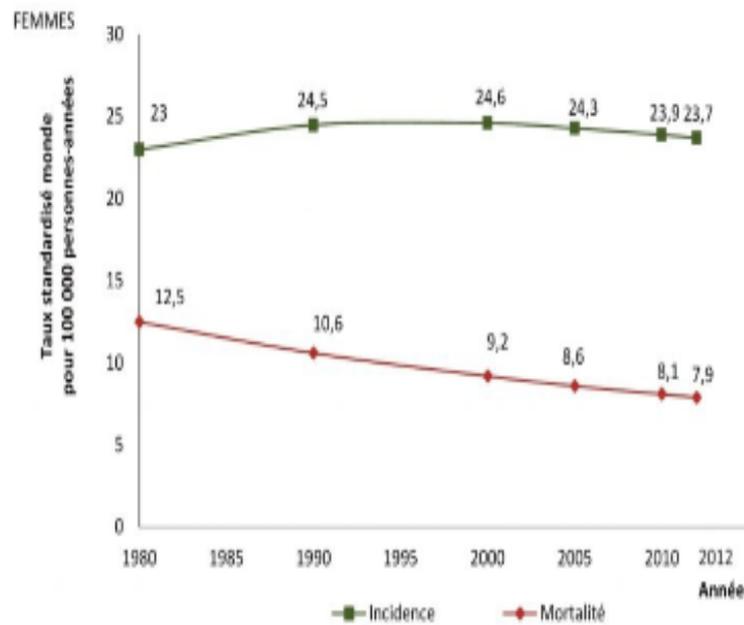
- Investigating Duration of Adjuvant Therapy with the FOLFOX (FOLFOX4 or Modified FOLFOX6) or XELOX (3 versus 6 months) Regimen for Patients with Stage III Colon Cancer: Trial Design and Current Status.* *Curr Colorectal Cancer Rep*, 2013. **9**: p. 261-269.
18. MORALES, F., et al., *The prophylactic treatment of cancer at the time of operation.* *Ann Surg*, 1957. **146**(4): p. 588-93; discussion 593-5.
 19. *Portal vein chemotherapy for colorectal cancer: a meta-analysis of 4000 patients in 10 studies.* *Liver Infusion Meta-analysis Group.* *J Natl Cancer Inst*, 1997. **89**(7): p. 497-505.
 20. Taylor, I., et al., *A randomized controlled trial of adjuvant portal vein cytotoxic perfusion in colorectal cancer.* *Br J Surg*, 1985. **72**(5): p. 359-63.
 21. Beart, R.W., et al., *Adjuvant therapy for resectable colorectal carcinoma with fluorouracil administered by portal vein infusion. A study of the Mayo Clinic and the North Central Cancer Treatment Group.* *Arch Surg*, 1990. **125**(7): p. 897-901.
 22. Fielding, L.P., et al., *Randomised controlled trial of adjuvant chemotherapy by portal-vein perfusion after curative resection for colorectal adenocarcinoma.* *Lancet*, 1992. **340**(8818): p. 502-6.
 23. *Long-term results of single course of adjuvant intraportal chemotherapy for colorectal cancer.* *Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK).* *Lancet*, 1995. **345**(8946): p. 349-53.
 24. Wereldsma, J.C., et al., *Adjuvant portal liver infusion in colorectal cancer with 5-fluorouracil/heparin versus urokinase versus control. Results of a prospective randomized clinical trial (colorectal adenocarcinoma trial I).* *Cancer*, 1990. **65**(3): p. 425-32.
 25. Wolmark, N., et al., *Adjuvant therapy of Dukes' A, B, and C adenocarcinoma of the colon with portal-vein fluorouracil hepatic infusion: preliminary results of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-02.* *J Clin Oncol*, 1990. **8**(9): p. 1466-75.
 26. Nitti, D., et al., *Final results of a phase III clinical trial on adjuvant intraportal infusion with heparin and 5-fluorouracil (5-FU) in resectable colon cancer (EORTC GITCCG 1983-1987).* *European Organization for Research and Treatment of Cancer. Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group.* *Eur J Cancer*, 1997. **33**(8): p. 1209-15.
 27. Labianca, R., et al., *Randomized trial of intraportal and/or systemic adjuvant chemotherapy in patients with colon carcinoma.* *J Natl Cancer Inst*, 2004. **96**(10): p. 750-8.
 28. Nordlinger, B., et al., *Adjuvant regional chemotherapy and systemic chemotherapy versus systemic chemotherapy alone in patients with stage II-III colorectal cancer: a multicentre randomised controlled phase III trial.* *Lancet Oncol*, 2005. **6**(7): p. 459-68.
 29. Chang, W., et al., *Randomized Controlled Trial of Intraportal Chemotherapy Combined With Adjuvant Chemotherapy (mFOLFOX6) for Stage II and III Colon Cancer.* *Ann Surg*, 2016. **263**(3): p. 434-9.
 30. André, T., et al., *Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study.* *J Clin Oncol*, 2015. **33**(35): p. 4176-87.
 31. Gögenur, M. and I. Gögenur, *Randomized Controlled Trial of the Intraportal Chemotherapy Combined With Adjuvant Chemotherapy (mFOLFOX6) for Stage II and III Colon Cancer.* *Ann Surg*, 2017. **266**(6): p. e105-e106.

32. Dindo, D., N. Demartines, and P.A. Clavien, *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey*. Ann Surg, 2004. **240**(2): p. 205-13.
33. Kolfshoten, N.E., et al., *Focusing on desired outcomes of care after colon cancer resections; hospital variations in 'textbook outcome'*. Eur J Surg Oncol, 2013. **39**(2): p. 156-63.
34. Rinaldi, L., et al., *Laparoscopy could be the best approach to treat colorectal cancer in selected patients aged over 80 years: Outcomes from a multicenter study*. Dig Liver Dis, 2017. **49**(1): p. 84-90.
35. Hebbar, M., et al., *FOLFOX4 versus sequential dose-dense FOLFOX7 followed by FOLFIRI in patients with resectable metastatic colorectal cancer (MIROX): a pragmatic approach to chemotherapy timing with perioperative or postoperative chemotherapy from an open-label, randomized phase III trial*. Ann Oncol, 2015. **26**(2): p. 340-7.
36. Sorbye, H., et al., *Predictive factors for the benefit of perioperative FOLFOX for resectable liver metastasis in colorectal cancer patients (EORTC Intergroup Trial 40983)*. Ann Surg, 2012. **255**(3): p. 534-9.
37. Goéré, D., et al., *Adjuvant chemotherapy after resection of colorectal liver metastases in patients at high risk of hepatic recurrence: a comparative study between hepatic arterial infusion of oxaliplatin and modern systemic chemotherapy*. Ann Surg, 2013. **257**(1): p. 114-20.
38. Lei, L. and Y. Zhang, *Lack of Improvement in Scientific Integrity: An Analysis of WoS Retractions by Chinese Researchers (1997-2016)*. Sci Eng Ethics, 2017.
39. Bekkar, S., et al., *Multicentre study of neoadjuvant chemotherapy for stage I and II oesophageal cancer*. Br J Surg, 2016. **103**(7): p. 855-62.

VII ANNEXES



Source : Partenariat Francim/HCL/Santé publique France/INCa [Binder-Foucard F, 2013]. Traitement : Il



: INCa 2016

Annexe 1 Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer colorectal selon le sexe de 1980 à 2012 en France métropolitaine. Données de l'institut National du Cancer.

Tis : intra-épithéliale ou intra-muqueuse
 T1 : sous-muqueuse
 T2 : musculéuse
 T3 : sous-séreuse
 T4a : pénétration du péritoine viscéral
 T4b : envahissement d'un organe de voisinage*.

N0 : pas de métastase ganglionnaire
 N1a : 1 ganglion envahi
 N1b : 2-3 ganglions envahis
 N1c : dépôts tumoraux « satellites » dans la sous-séreuse, ou dans le tissu péri-colique ou péri-rectal non péritonisé, sans tissu ganglionnaire identifié **
 N2a : 4-6 ganglions envahis
 N2b : > 7 ganglions envahis.

M0 : pas de métastase
 M1a : métastases à distance confinées à un organe
 M1b : métastases atteignant plus d'un site métastatique ou atteinte du péritoine.

Classification par stade

Stade 0	pTis N0 M0
Stade I	pT1-2 N0 M0
Stade IIA	pT3 N0 M0
Stade IIB	pT4a N0 M0
Stade IIC	pT4b N0 M0
Stade IIIA	pT1-T2 N1/N1c M0 et pT1 N2a M0
Stade IIIB	pT3-T4a N1N1c M0, pT2-T3 N2a M0, pT1-T2 N2b M0
Stade IIIC	pT4a N2a M0; p T3-T4a N2b M0; pT4b N1-N2 M0
Stade IVA	tout T, tout N, M1a
Stade IVB	tout T, tout N, M1b

Annexe 2 : classification TNM du cancer du colon

	Local limité	Local avancé	Régional	Avancé
Homme	22%	23%	20%	34%
Femme	20%	24%	23%	33%

Annexe 3 : Estimation de la distribution des stades du cancer colorectal au diagnostic entre 2009 et 2012 en France Métropolitaine.

Données de l'Institut National du Cancer

Tableau 1a : Classification OMS de la toxicité des cytotoxiques

Toxicité	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Toxicité hématologique					
Hémoglob. (g/100 ml)	sup. à 11	de 9,5 à 10,9	de 8 à 9,4	de 6,5 à 7,9	inf. à 6,5
Leucocytes (/mm ³)	sup. à 4000	de 3000 à 3900	de 2000 à 2900	de 1000 à 1900	inf. à 1000
Polyn. Neutro (/mm ³)	sup. à 2000	de 1500 à 1900	de 1000 à 1400	de 500 à 900	inf. à 500
Plaquettes (/mm ³)	sup. à 100 000	de 75 000 à 99 000	de 50 000 à 74 000	de 25 000 à 49 000	inf. à 25 000
Hémorragie	Absence	Pétéchies	+	++	+++
Toxicité gastro-intestinale					
Bilirubine	inf. à 1,25 N	1,26-2,5 N	2,6-5 N	5,1-10 N	sup. à 10 N
Transaminases	inf. à 1,25 N	1,26-2,5 N	2,6-5 N	5,1-10 N	sup. à 10 N
Phosphatases alcal.	inf. à 1,25 N	1,26-2,5 N	2,6-5 N	5,1-10 N	sup. à 10 N
Muqueuse buccale	Inchangée	Douleur	Erythème	Ulcération, Alimentation liquide seulement	Alimentation impossible
Nausées	Absence	Nausées	Vomissements transitoires	Vomissements (traitement antiémétique)	Vomissements incoercibles
Diarrhées	Absence	Transitoires inf. à 2 jours	Tolérables et sup. à 2 jours		Hémorragiques, Déshydratation

Annexe 4 : Classification OMS de la toxicité des cytotoxiques

predicted to have a positive margin by post-CRT MRI; however, in the results, it seems that the pathological correlate of this is that only 20% of predicted "unsafe" CRMs are truly positive. Who should be offered an anterior exenteration?

It is also notable that the authors do not seem to routinely perform restaging MRI if patients do not have a threatened margin at baseline scan, but after CRT, there was nearly an 8% involved margin rate. Do the authors feel that they should in fact rescans after CRT in light of these findings? Also, at the other end of the scale, from an anatomical and surgical perspective, predicted MRI CRM positivity of mesorectal fascia or internal sphincter on MRI for tumors that involve the levator plate and internal sphincter is irrelevant for patients who are planned to undergo an extralevator abdominoperineal excision, because it removes these structures in their entirety with wide margins anyway. Do they feel that in the setting of constant pressure on resources, post-CRT scanning can be avoided in patients with positive margins who are planned for an abdominoperineal resection from the outset?

The authors report no conflicts of interest.

Fraser Mclean Smith, MD, FRCS
Paul Rooney, FRCS

Department of Surgery, The Royal Liverpool and Broadgreen University Hospitals NHS Trust, Prescott Street, Liverpool, UK
fassiern@hotmail.com

Catriona Farrell, FRCS

Department of Radiology, The Royal Liverpool and Broadgreen University Hospitals NHS Trust, Prescott Street, Liverpool, UK

REFERENCES

- Battersby NJ, How P, Moran B, et al. Prospective validation of a low rectal cancer magnetic resonance imaging staging system and development of a local recurrence risk stratification model: the MERCURY II study. *Ann Surg*. 2016;263:751–760.
- Patel UB, Blomqvist LK, Uebel F, et al. MRI after treatment of locally advanced rectal cancer: how to report tumor response: the MERCURY experience. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;199:W486–W495.
- Patel UB, Taylor J, Blomqvist L, et al. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *J Clin Oncol*. 2011;29:3753–3760.
- Smith CG, Waldron D, Winter DC. Rectum-conserving surgery in the era of chemoradiotherapy. *Br J Surg*. 2010;97:1752–1764.
- Hanly AM, Ryan EM, Rogers AC, et al. MERRION Study Group. Multicenter Evaluation

of Rectal Cancer ReImaging pOst Neoadjuvant (MERRION) Therapy. *Ann Surg*. 2014;259:723–727.

- Simpson GS, Eardley N, McNicol F, et al. Circumferential resection margin (CRM) positivity after MRI assessment and adjuvant treatment in 189 patients undergoing rectal cancer resection. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29:585–590.

Randomized Controlled Trial of the Intraportal Chemotherapy Combined With Adjuvant Chemotherapy (mFOLFOX6) for Stage II and III Colon Cancer

To the Editor:

We read this important study by Chang et al,¹ comparing intraportal chemotherapy with adjuvant chemotherapy (mFOLFOX6) versus adjuvant chemotherapy (mFOLFOX6) alone in Stage II and III colon cancer with great interest.

The article explores new lands in this era of treating surgical colon cancer patients integrating intraportal chemotherapy with adjuvant chemotherapy and presents some interesting results that question the contemporary chemotherapy treatment. However, we feel that important factors regarding method of surgery and perioperative period are left unexplained.

The use of laparoscopic method has been introduced throughout the last 20 years and is associated with reduced morbidity, short term mortality,² and in some articles improved survival in patients with Union for International Cancer Control stage III colorectal cancer.^{3–5} Type of surgery or if an enhanced recovery pathway was used was not described in the article. These factors, although they are usually not reported in studies focused on adjuvant therapies, may have a huge impact on treatment response. Thus, future studies should be performed in state of the art perioperative surgical treatment including minimally invasive surgery and enhanced recovery pathways. It is expected that the technique involving single shot intraportal chemotherapy may evolve in the future and based on the results by Chang et al be implemented in high risk patients, thus, it is important to report the feasibility of the technique. Did it prolong the surgical duration considerably, and if so for how long a time? Was there any procedure-related complications?

Another recent discovery in this field is the importance of anesthesia administered during surgery and the perioperative analgesic treatment.⁶ Xu et al⁷ recently demonstrated that cancer cell proliferation and invasiveness was reduced in vitro in serum from patients undergoing open colectomy and receiving an opioid reduced anesthesia because of the use of propofol and epidural analgesia compared with patients receiving sevoflurane anesthesia with opioid analgesia. They also presented data showing that the neutrophil/lymphocyte ratio was increased in the latter group that translates to a protumor inflammatory microenvironment. However, data on anesthesia administered during surgery is not provided by Chang et al,¹ and possible differences between the groups need to be further validated the results.

We believe the authors have provided an important step towards integrating oncological treatment in the operating room for a larger group of patients and believe that these results should be validated in larger scaled studies in patients with preoperative suspicion of stage III cancer.

Disclosure: The authors declare no conflict of interest.

Mikail Gogenür, MS

Ismail Gogenür MD, DMSc

Department of Surgery, Center for Surgical Science, Zealand University Hospital, Denmark
mgog@regionsjaelland.dk

REFERENCES

- Chang Wenju, Wei Ye, Ren Li, et al. Randomized controlled trial of intraportal chemotherapy combined with adjuvant chemotherapy (mFOLFOX6) for Stage II and III colon cancer. *Ann Surg*. 2016;263:434–439.
- Iversen LH, Ingeholm P, Gogenür I, et al. Major reduction in 30-day mortality after elective colorectal cancer surgery: a nationwide population-based study in Denmark 2001–2011. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:2267–2273.
- Jaap Bonjer H, Deijen Charlotte L, Abis Gabor A, et al. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:1324–1332.
- Lacy AM, Delgado S, Castells A, et al. The long-term results of a randomized clinical trial of laparoscopy-assisted versus open surgery for colon cancer. *Ann Surg*. 2008;248:1–7.
- Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359:2224–2229.
- Gupta A, Björnsson A, Fredriksson M, et al. Reduction in mortality after epidural anesthesia and analgesia in patients undergoing rectal but not colonic cancer surgery: a retrospective analysis of data from 655 patients in Central Sweden. *Br J Anaesth*. 2011;107:164–170.

Annexe 6 Réponse aux auteurs soumise à Annals of Surgery

Is a protocol always reproducible and applicable: answer to authors of “Randomized Controlled Trial of Intraportal Chemotherapy Combined with Adjuvant Chemotherapy (mFOLFOX6) for Stage II and III Colon Cancer » published in annals of surgery on march 2016

Short running head: Is a protocol always reproducible and applicable

Demouron M^{1,2}, Sabbagh C^{1,2}, Regimbeau JM^{1,2}

1. Department of Digestive Surgery, Amiens University Medical Center, Amiens, France

2. SSPC (*Simplifications des Soins Patients Chirurgicaux Complexes*) BQR unit of clinical research, University of Picardie Jules Verne, Amiens, France

Dears editors,

We read with interest the article by Chang et al. entitled “**Randomized Controlled Trial of Intraportal Chemotherapy Combined With Adjuvant Chemotherapy (mFOLFOX6) for Stage II and III Colon Cancer**”[29]which is a potential great step foreward for oncologic treatment for stage II and III colon cancer. Nowadays colon cancer, with more than 14 million new cases every year all over the world, is a real public health problem. There are, in the management of colon cancer, several recent improvement in emergency the modification in the management of colonic obstruction (no stent in a curative intent) [9], in elective surgery, the laparoscopic approach[7], and the enhanced recovery program[12]. In Stage III colon cancer, the use, the duration and the moment of chemotherapy is a hot ongoing topic research. The Eckinoxe and FoxTrot trials evaluate neoadjuvant chemotherapy in high-risk stage III population [15, 16] and IDEA study tested the optimal duration of post-operative chemotherapy (3 months versus 6 months)[17]. In this research, the eventual use of intraportal chemotherapy (CIP) could be an interesting weapon.

Intra portal chemotherapy (CIP) is an old concept described for the first time in 1957 by Morales [18] and then followed by 10 studies performed in the 70's and 80's and combined in a meta-analysis [19]. These studies have compared after colon cancer resection a continuous injection of chemotherapy based on 5FU on a portal vein affluent during 5 to 7 postoperative days versus simple follow-up with no adjuvant treatment. There was no benefit on survival term. Chang et al. refresh CIP concept in this randomized control trial comparing the control group (Oxaliplatin based adjuvant chemotherapy) to a group of patients who received a peroperative injection on a portal vein affluent of a bolus of oxaliplatin and fluorodeoxyuridin after colon resection following by oxaloplatin based adjuvant chemotherapy. The authors found an improvement of the disease-free survival in the experimental group (85% versus 76%, $p=0.03$) (HR=0.66, 95%CI, 0.16-0.9, $p=0.016$). There was no difference for overall survival (HR=0.33, 95%CI, 0.18-1.2, $p=0.1$)[29].

The outcomes are very interesting but deserve to be confirmed and detailed for a daily practice. We aimed to evaluate the reproductibility of this technique as for a fundamental research protocol.

To confirm these outcomes and to spread these outcomes in Europe, we aimed to build a randomized control trial with the help of national groups of experts that usually work on the building of national studies (Fédération de recherche en chirurgie, i.e FRENCH) and Force 1[39]. We faced out some limitations of the study by Chang et al. that impact the feasibility of a similar protocol, or the use of CIP. These limitations and questions should be shared.

- The first limitation we have to faced out was the design of the study. After discussion with the national groups of experts, we won't have built a phase III trial as performed by Chang et al. since there is not enough data on the surgical approach, the method of injection, the volume of injection, the biodisponibility of the chemotherapy, the duration of the injection as well as the time and the site of injection. All expert's society agreed on a phase I- II study with a first

step that would be a feasibility study of catheter placement by laparoscopy in pigs, also necessary for the learning curve.

- The second limitation was the indication of chemotherapy. According to recommendations we do not routinely propose adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. We can ethically question an over treatment for some patients. Chang et al. probably proposed to include both stage II and III colon cancer since it is hard to make a distinction between stage II and III preoperatively. In our reflexion on a protocol, we have decided to include only locally advanced colon cancer (the same population than the one included in the Eckinox and FoxTrot trials) to limit the risk to give chemotherapy when not indicated. This would probably also improve the hazard ratio between control and treatment groups since only high risk of recurrence patients could be included.

- The third limitation is that the chemotherapy used is not marketed all over the world and, the national groups of experts we worked with would have injected 85mg/m² of oxaliplatin in 250 ml of 5% glucose, 400 mg/m² 5FU associated and 400mg/m² of folinic acid by intravenous injection. This would have taken an hour of operation only for the injection and have add 1000ml of intra-operative intravenous intake. Moreover, the timing of injection is only in the discussion. This will be discussed by the surgeons as a limitation in the applicability of enhanced recovery program and would probably limit the applicability of the protocol.

- The fourth limitation was the lack of data on the technical points. There is no data on the surgical approach (laparotomy or laparoscopy), the technique of the insertion of the catheter and the complications related to the catheter insertion and chemotherapy injection. There is also missing data on the volume and duration of injection. These points should be clarified as these are critical points for a use of CIP.

We have thus studied the feasibility of the insertion of the catheter on 10 pigs before sacrifice in official university sessions of resident training. It was easy to perform the catheterization of

a mesenteric vessel by a small incision. It is harder to perform laparoscopically by the catheterization of a large vein as the inferior mesenteric vein with a risk of hematoma (n=5).

The method of injection should be published by the authors to solve these problems.

This all show that beyond the outcomes of a study, the appreciation of its feasibility and reproducibility worldwide is a crucial point. To improve the feasibility of this protocol, that would be useful to clarify the procedure as well as the potential complications otherwise this study would probably have a limited impact despite its encouraging outcomes this is what we wait for the ongoing trial by the same authors (NCT02402972).

Annexe7 Réponse aux auteurs proposée à Journal de Chirurgie

Is a protocol always reproducible and applicable: answer to authors of “Randomized Controlled Trial of Intraportal Chemotherapy Combined with Adjuvant Chemotherapy (mFOLFOX6) for Stage II and III Colon Cancer » published in annals of surgery on march 2016

Short running head: Is a protocol always reproducible and applicable

Demouren M^{1,2}, Sabbagh C^{1,2}, Regimbeau JM^{1,2}

1. Department of Digestive Surgery, Amiens University Medical Center, Amiens, France

2. SSPC(*Simplifications des Soins Patients Chirurgicaux Complexes*) BQR unit of clinicalresearch, University of Picardie Jules Verne, Amiens, France

Chers Editeurs,

Nous avons lu avec intérêt l'article de Chang et al. Intitulé“**Randomized Controlled Trial of Intraportal Chemotherapy Combined With Adjuvant Chemotherapy (mFOLFOX6) for Stage II and III Colon Cancer**”[29], lequel représente une potentielle avancée dans la prise en charge oncologique des cancers coliques de stades II et III. De nos jours, le cancer du côlon représente un véritable problème de santé public avec 14 million de nouveaux cas par an dans le monde. La prise en charge de ce cancer a connu des avancées récentes notamment en chirurgie programmée, avec l'approche coelioscopique [6] et la réhabilitation améliorée[12], ainsi que dans le cadre de l'urgence où il n'est plus indiqué de mettre en place une prothèse colique en cas d'intention de traitement curatif pour des cancers colique en occlusion [8]. Pour les stades III l'utilisation, le début, et la durée de la chimiothérapie sont toujours des sujets de recherche. Les études Eckinoxe et FoxTrot évaluent l'intérêt d'une chimiothérapie néoadjuvante dans une population de patients à haut risque de récurrence [15, 16] et l'étude IDEA a testé la durée optimale post opératoire du traitement adjuvant par chimiothérapie (3 versus 6

mois) [17]. Dans cet arsenal thérapeutique, l'utilisation d'une chimiothérapie intra portale (CIP) pourrait être une arme intéressante.

Le concept de chimiothérapie intraportale (CIP) est ancien, décrit pour la première fois par Morales en 1957[18], puis repris dans une dizaine d'études entre les années 70 et 80 ainsi qu'une méta analyse[19]. Ces études ont comparé, après résection colique, une injection continue dans une veine de drainage du territoire portal, de chimiothérapie à base de 5FU pendant 5 à 7 jours post opératoires versus une surveillance simple sans traitement adjuvant. Il n'y avait pas de bénéfice en termes de survie. Chang et al. a remis au goût du jour le concept de CIP dans une étude prospective randomisée comparant un groupe contrôle (recevant une chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine) à un groupe de patients recevant en peropératoire, après résection colique, une injection dans une veine affluente du tronc porte un bolus de chimiothérapie composée d'oxaliplatine et de fluorodeoxyuridine suivie d'une chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine. Les auteurs ont trouvé une amélioration en termes de survie sans maladie dans le groupe expérimental (85% versus 76%, $p=0.03$) (HR=0.66, 95%CI, 0.16-0.9, $p=0.016$). Il n'y avait pas de différence en termes de survie globale (HR=0.33, 95%CI, 0.18-1.2, $p=0.1$) [29].

Les résultats sont vraiment très intéressants mais méritent d'être confirmés et détaillés pour une pratique courante. Nous voulions évaluer la reproductibilité de cette technique comme pour un protocole de recherche fondamentale.

Afin de confirmer ces résultats et pouvoir étendre cette pratique à toute l'Europe nous avons construit une étude contrôlée randomisée avec l'aide de groupes de travail d'experts nationaux habitués dans la rédaction de ce type d'études : FRENCH (Fédération de recherche en chirurgie, i.e) et Force 1 [39]. Nous avons dû faire face à plusieurs limites qui ont impactées la faisabilité d'un tel protocole et l'utilisation d'une CIP. Nous vous rapportons ces limites et questions.

- La première limite à laquelle nous avons dû faire face était le design de l'étude. Après discussion avec les experts nous n'avons pas pu nous lancer dans une étude de phase III comme l'équipe de Chang étant donné le peu de data concernant l'approche chirurgicale, la méthode d'injection, le volume à injecter, la biodisponibilité de la chimiothérapie, la durée, le moment et le site d'injection. Toutes les sociétés d'experts s'accordaient sur la nécessité d'une étude de phase I-II avec un premier temps pour étudier la faisabilité d'introduction du cathéter par coelioscopie chez le porc.

- La deuxième limite était l'indication de la chimiothérapie. Selon les recommandations nous ne proposons pas de traitement adjuvant pour les patients présentant un cancer colique de stade II. Nous pouvons nous interroger d'un point de vue éthique sur l'excès de traitement qu'ont reçu certains patients. Chang et al. a probablement inclus les stades II et III au vu de la difficulté à les distinguer en pré opératoire. Dans notre réflexion, nous avons décidé d'inclure uniquement la patients atteint de cancer colique localement avancé (la même population que celle des études Eckinox et FoxTrot) afin d'éviter de donner par excès une chimiothérapie non indiquée et d'améliorer le hazard ratio entre les groupes. En effet seul les patients à haut risque de récurrence serait inclus.

- La troisième limite était la commercialisation de la chimiothérapie. En effet la fluorodeoxyuridine n'est commercialisée partout dans le monde et notamment pas disponible en France. Le groupe d'expert national avec qui nous avons travaillé nous a conseillé d'injecter 85mg/m² d'oxaliplatine dans 250 ml de glucose à 5% en intraportal, associé à 400 mg/m² de 5FU et 400mg/m² d'acide folinique en intraveineux. Cela prolonge la durée opératoire d'une heure et augmente le volume de perfusion peropératoire de 1000ml. De plus le moment le plus approprié de l'injection est toujours en discussion (avant ou après la résection colique associée). L'ensemble de ces données vont à l'encontre des programmes de réhabilitation améliorés et sont probablement des freins à l'applicabilité d'un tel protocole.

- La quatrième limite était le manqué de données en ce qui concerne certains points techniques. L'approche chirurgicale n'était pas décrite (coelioscopie ou laparotomie), la technique d'insertion du cathéter n'était pas détaillée, ni les éventuelles complications liées au cathéter ou à la chimiothérapie. Il n'y avait pas non plus de données en ce qui concerne le volume et la durée d'injection. Tous ces points méritent d'être clarifiés car ils sont autant de critiques quant à l'utilisation de la CIP.

Nous avons ensuite étudié la faisabilité de l'insertion du cathéter sur 10 porcs avant sacrifice lors d'une session officielle universitaire d'entraînement à la formation pratique des internes. Il a été facile d'insérer le cathéter dans une veine mésentérique par laparotomie. La voie coelioscopique quant à elle été beaucoup plus difficile avec de nombreux hématomes/hémorragies (n=5). La technique d'injection devrait être publiée par les auteurs pour résoudre ces problèmes.

L'ensemble de ces considérations montre que malgré les résultats encourageant d'une étude, l'appréciation de la faisabilité et de la reproductibilité dans le monde entier est un point crucial. Pour améliorer la faisabilité de ce protocole il serait intéressant de pouvoir clarifier la procédure ainsi que ces potentielles complications. L'équipe auteur de l'étude princeps est en cours d'inclusion pour une étude randomisée de phase III de plus grande envergure NCT02402972. Bien que cette étude devrait avoir un impact limité nous sommes dans l'attente d'un détail de la procédure chirurgicale et des complications.