

Stratégies d'exérèse des métastases hépatiques des cancers colo-rectaux

Marcel AUGUSTE
DESC – SCVO Rennes
JANVIER 2010



Introduction

- 36000 nouveaux cas de CCR / an en France.
- 15-20% d'emblée métastatiques avec dans 50% présence de MH isolées.
- Médiane survie en absence de traitement = 6-9 mois. (1)-(2)
- Bénéfice de la chimiothérapie systémique en terme de survie et de qualité de vie. (3)
- Avec les thérapies ciblées (5fu, Lv, oxaliplatine) médianes survie = 22 mois. (4)-(5)
- Chimiothérapie + chirurgie : survie à 5 ans = 30-40% (6)

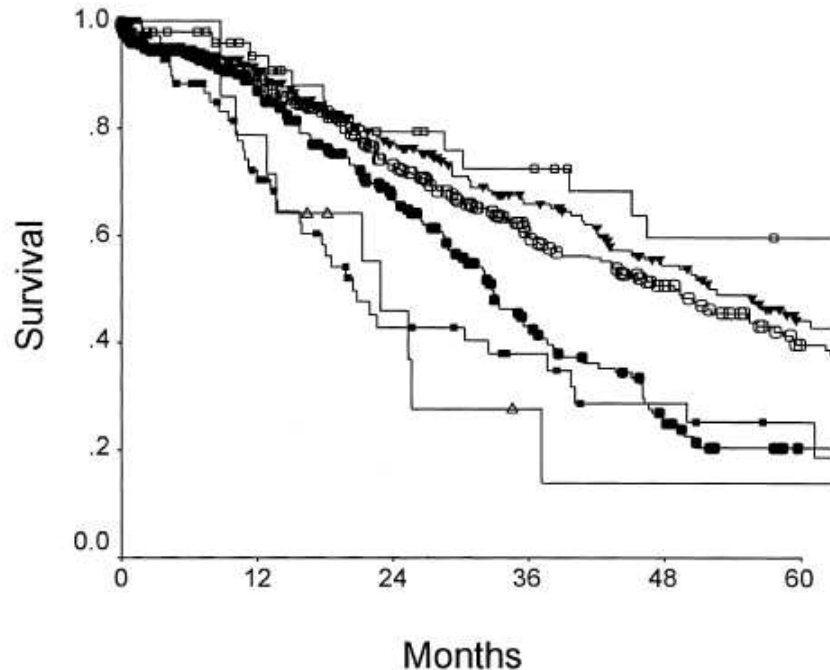
 La chirurgie est le seul traitement à visée curative

Principes chirurgicaux

- L'exérèse chirurgicale des MHCCR doit respecter les 3 critères suivants :
 - Possibilité de réséquer la totalité des MH avec une résection R0.
 - Laisser un volume de parenchyme suffisant pour assurer la fonction hépatique post-opératoire.
 - Absence de localisation extra hépatique non résécable.

Sélection des patients

- Étude portant sur 1001 patients opérés pour MHCCR



Taux de survie à 5 ans :

0/5 = 60% 3/5 = 20% 5/5 = 14%

Facteurs pronostiques péjoratifs indépendants de récidence et de survie après résection R0 :

- Le stade N+ de la tumeur primitive
- Délai d'apparition des MH < 12 mois
- Nombre de métastase > 1
- Taille des métastases > 5 cm
- ACE pré opératoire > 200 ng/l

Aide à la décision mais ne CI pas la résection de métastase opérables.

Nécessité de marge saine

(8)

- L'exérèse chirurgicale ne peut s'envisager que s'il est possible de résecter la totalité des MH avec une marge saine **R0**.

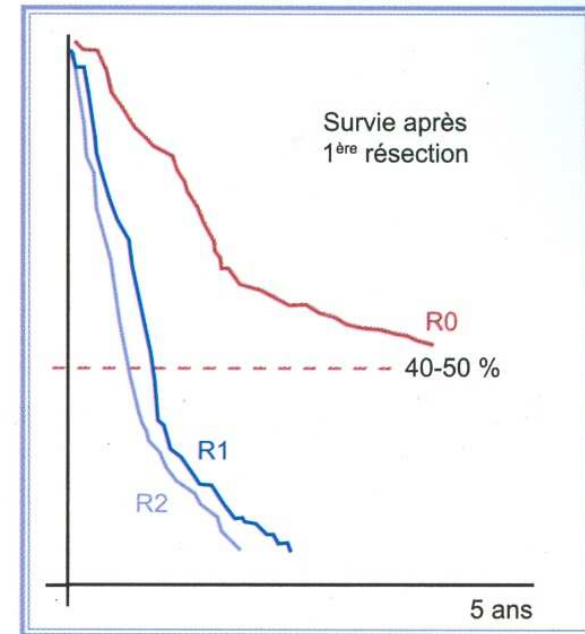
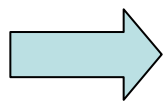


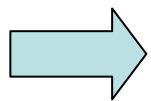
Figure 2 : survie en fonction de la qualité de l'exérèse^[15]



Les résultats des résections partielles R2 ou passant en zone tumorale R1 sont comparables à l'absence de traitement

Résection anatomique ou atypique?

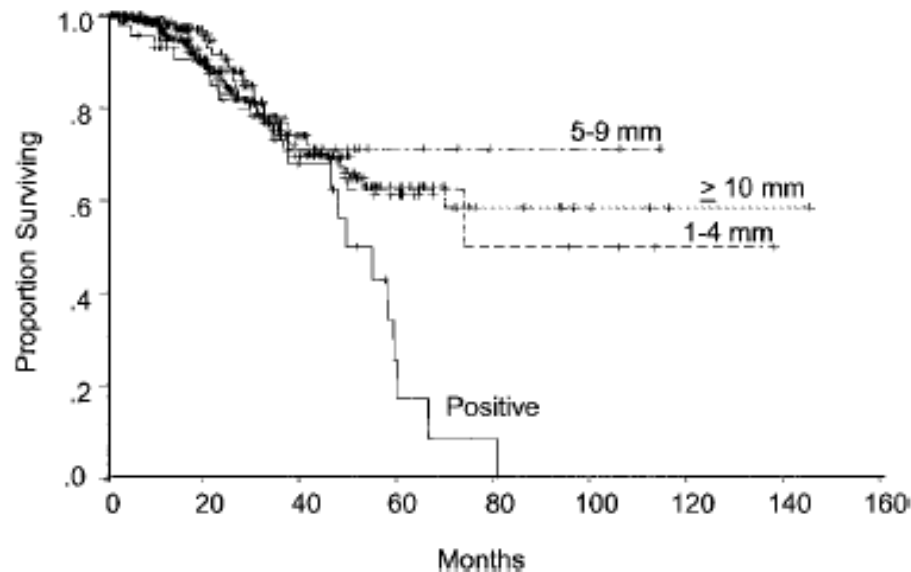
- Étude multicentrique rétrospective ⁽⁹⁾
comparant les marges de résection de 253 patients.
 - Taux de marge + : 8% (identique 2 groupes)
 - Taux de récurrence tumoral et survie à 5 ans identique dans les 2 groupes (61 vs 60%)



L'étendue de la résection n'influence pas les résultats carcinologiques sous réserve d'être R0.

Étendue des marges de résection

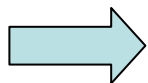
- Une marge de 1 cm à longtermps été recommandée. (10)
- Étude rétrospective multicentrique chez 557 patients :



Taux de récidence (suivi moy = 29 mois) :

R0 = 38,6% vs R1 = 51,1% (p = 0,04)

Pas de différence en terme de récidence selon l'épaisseur de marge.



Une marge de 1mm est suffisante pour considérer l'exérèse hépatique comme complète R0.

Envahissement ganglionnaire

First Author	Year	Study Design	No. of Patients With HR	Patients With Resected RLN Involvement		5-Year Overall Survival Rate (%)		RLN Involvement Significant Prognostic Factor
				No.	%	No RLN Involvement	RLN Involvement	
Ekberg ¹⁴	1986	RS, SC	72	8	26†	NM	0	Yes
Chang ¹³	1987	RCT, SC	64	8	13	NM	0	Yes
Rosen ²⁵	1992	RS, SC	280	9	29‡	37	0	Yes
Nordlinger ²³	1992	RS, MC	1895	100	65	28	12	Yes
Gayowski ¹⁷	1994	RS, SC	204	6	3	38	0	Yes
Elias ¹⁵	1996	PS, MC	100	14	14	NM	NM	NM
Yasui ²⁶	1997	RS, SC	81	11	14	NM	NM	Yes
Beckurts ¹²	1997	PS, SC	126	35	28	22	0	Yes
Jamison ^{19*}	1997	RS, SC	280	9	29‡	39	0	Yes
Ohlsson ²⁴	1998	RS, SC	111	7	6	NM	0	NM
Kokudo ²⁰	1999	RS, SC	75	9	12	NM	0	NM
Iwatsuki ³	1999	RS, SC	305	9	3	33	0	Yes
Nakamura ²²	1999	RS, SC	79	7	16	43	42	No
Minagawa ²¹	2000	RS, MC	235	6	3	39	0	Yes
Jaeck ¹⁸	2002	PS, MC	160	17	11	47	0	Yes
Elias ¹⁶	2003	RS, SC	308	12	4	NM	27	No
Present series	2007	RS, SC	763	47	6	53	18	Yes

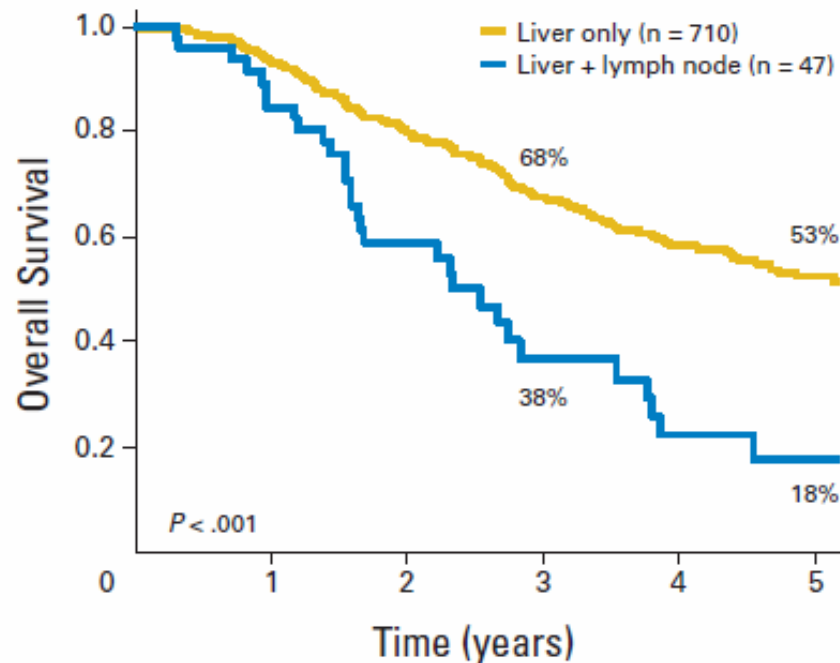
Abbreviations: HR, hepatic resection; RLN, regional lymph node; RS, retrospective; PS, prospective; RCT, randomized controlled trial; SC, single-center trial; MC, multicenter trial; NM, not mentioned.

➡ La survie à 5 ans en cas d'envahissement ganglionnaire est nulle.

Is Hepatic Resection Justified After Chemotherapy in Patients With Colorectal Liver Metastases and Lymph Node Involvement?

(11)

René Adam, Robbert J. de Haas, Dennis A. Wicherts, Thomas A. Aloia, Valérie Delvart, Daniel Azoulay, Henri Bismuth, and Denis Castaing



Patients at risk	
Liver + lymph node	47 38 22 10 6 4
Liver only	704 540 367 249 177 122

L'étude des sous-groupes des patients avec une extension ganglionnaire positive montre que la survie à 5 ans :

-25% s'il s'agit d'un envahissement des ganglions du pédicule hépatique

-0% s'il s'agit de ganglions coeliaques ou para aortiques

➔ L'envahissement des ganglions de pédicule hépatique ne devrait pas être une C I au traitement chirurgical pour peu que l'on en fasse le curage

Extension métastatique extra hépatique

- Dogme : C I formelle à un traitement chirurgical.

Table 1: Five-year Overall Survival of patients with EHD undergoing hepatic resection for CLM.

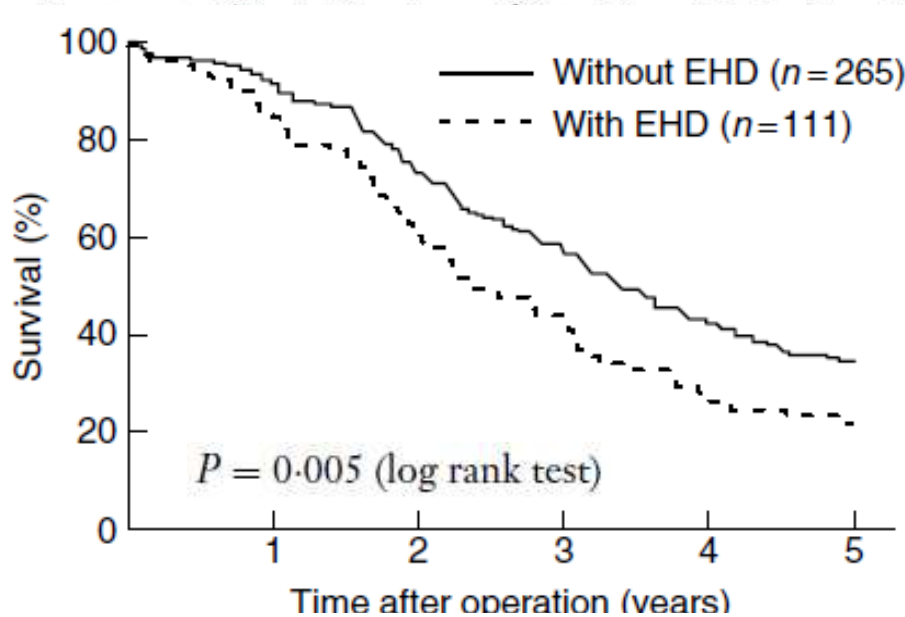
Study	Year	# of Patients	Patients with EHD(% of total)	5 year Overall Survival of patients with EHD(%)
Scheele et al [11].	1995	469	47(10)	26
Fong et al [13].	1999	1001	43(4)	18
Minagawa et al [97].	2000	235	17(7)	21
Elias et al [18].	2003	376	111(29)	20
Elias et al [19].	2005	308	84(27)	28
Carpizo et al [20].	2009	1369	127(9.3)	26

Dans les centres experts une prise en charge « agressive » de toutes les localisations extra hépatiques de métastases des cancers colorectaux peut amener a 20% la survie à 5 ans

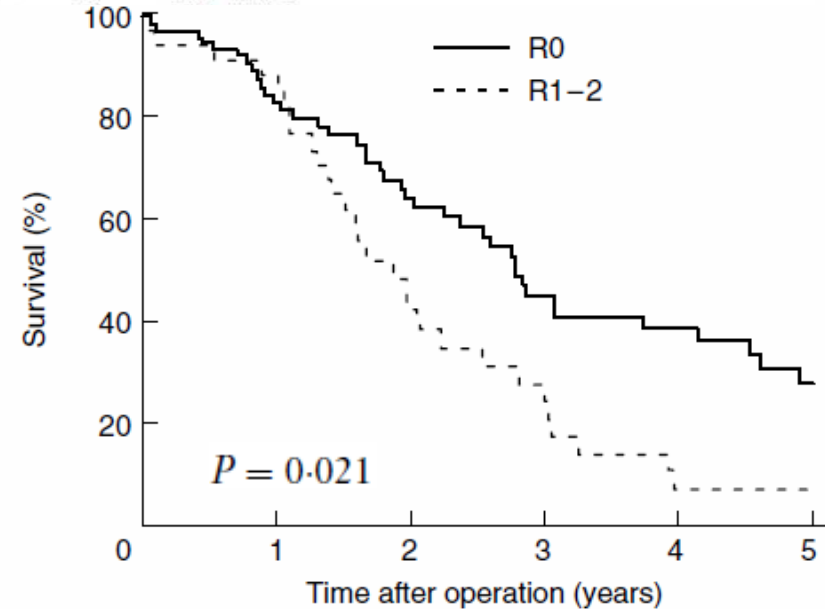
Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases

D. Elias¹, J.-F. Ouellet¹, N. Bellon², J.-P. Pignon², M. Pocard¹ and P. Lasser¹

(12)



No. at risk		1	2	3	4	5
Without EHD	265	207	151	109	68	61
With EHD	111	82	48	29	19	12




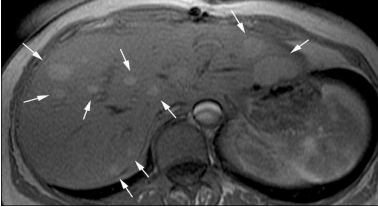
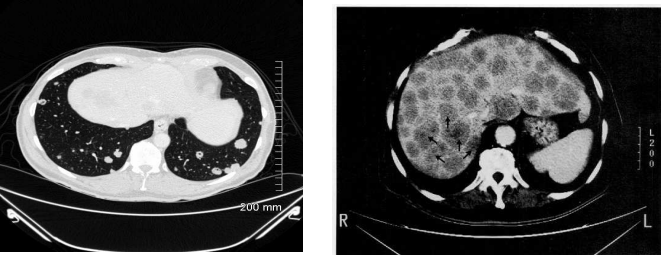
No. at risk		1	2	3	4	5
R0	77	53	36	22	17	10
R1-2	36	29	12	7	2	2

Patient atteint d'un MHCCR		MEH -	MEH +
Survie à 5 ans		34%	20%
Survie à 3 ans en fonction des marges de résection	R0		45%
	R1/R2		24%

Survie à 5 ans des MHCCR + MEH sans traitement chirurgical = 0%

Stratégies onco-chirurgicales

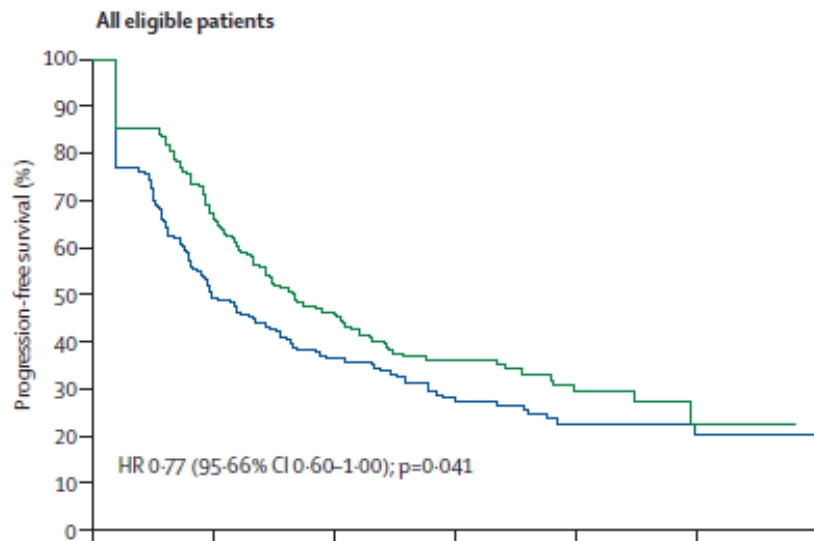
- En 2010, la prise en charge des MHCCR est pluridisciplinaire et on ne peut considérer la chirurgie ou la chimiothérapie comme traitement exclusif de celle-ci.

métastases	traitement	objectifs
Résécables d'emblée (classe I) 	Chimiothérapie chirurgie	Améliorer les résultats de la chirurgie
Potentiellement résécables (classe II) 	Chimiothérapie Chirurgie Embolisation portale radiofréquence	Sélection des patients Optimiser la résécabilité Améliorer les résultats de la chirurgie
Non résécables 	chimiothérapie	Amélioration survie qualité de vie +/- rendre résécable (downstaging)

Métastases d'emblée résecables (1)

(13)

- Étude EORTC : chirurgie + chimiothérapie péri opératoire (folfox 4 en 6 cures néo adjuvantes puis adjuvantes) vs chirurgie seule



Survie sans progression à 3 ans:
36,2% vs 28,1% (p = 0,041)

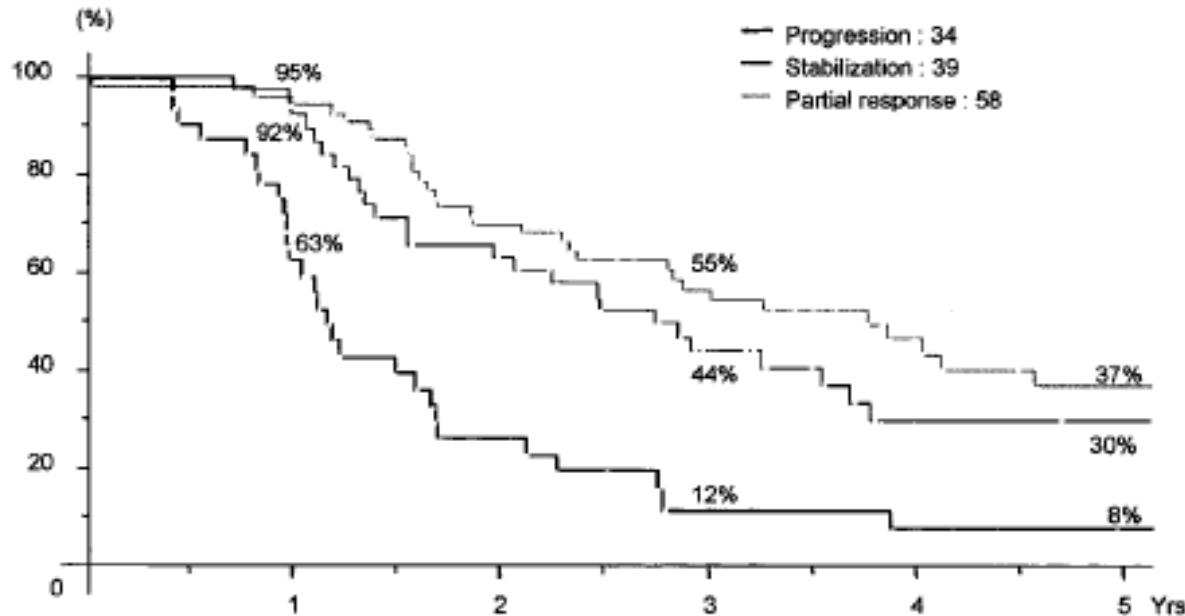
Augmentation morbidité post
opératoire notamment biliaire 25, 2%
vs 15,9% (p = 0,04)

Number of patients at risk

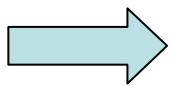
Surgery	171	83	57	37	22	8
PeriOpCT	171	115	74	43	21	5

Métastases d'emblée résécables (2)

(14)



La réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante est corrélée à la survie globale et sans récurrence en analyse multivariée.

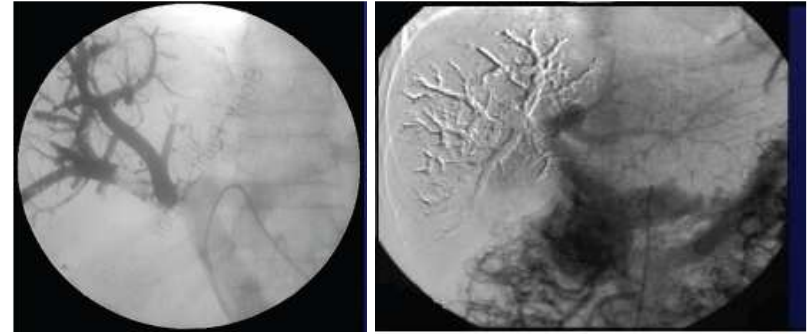


En cas de non réponse à une première ligne de chimiothérapie, même en cas de métastases d'emblée résécables, il existe une indication à un changement de chimiothérapie

Métastases potentiellement résécables

- Enjeu = amener à la résécabilité R0 avec un volume de foie restant suffisant.
- Stratégie :
 - Évaluation de la réserve hépatique (TP, bilirubine, score de Child-Pugh, volumétrie, clairance du vert d'indocyanine)
 - Expertise de l'équipe chirurgicale (chirurgie complexe)
 - Réponse à la chimiothérapie
 - Embolisation portale
 - Radiofréquence

L'embolisation portale

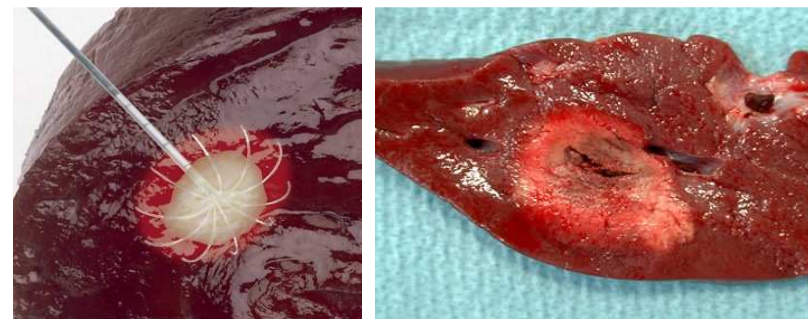


- But : hypertrophie le foie restant
- Risque = « small for size syndrome » si le volume de foie restant :
 - < 20% sur foie sain
 - < 30% sur foie stéatosique ou de chimiothérapie
 - < 40% sur foie cirrhotique ou fibrose sévère
- Résultats : (15)-(16)
 - Augmentation de 10% volume du FFR sur foie pathologique et jusqu'à 30% sur foie sain.
 - Pas de différence en terme de mortalité post opératoire
 - Augmentation de la morbidité post opératoire sur foie sain et pathologique
 - Survie à 5 ans identiques patients MHCCR avec ou sans PVE
 - Problème : entraîne croissance tumorale en même temps que l'hypertrophie du FFR (intérêt des hépatectomies séquentielles en 2 temps)



Augmentation de la faisabilité des hépatectomies majeures.

Radiofréquence

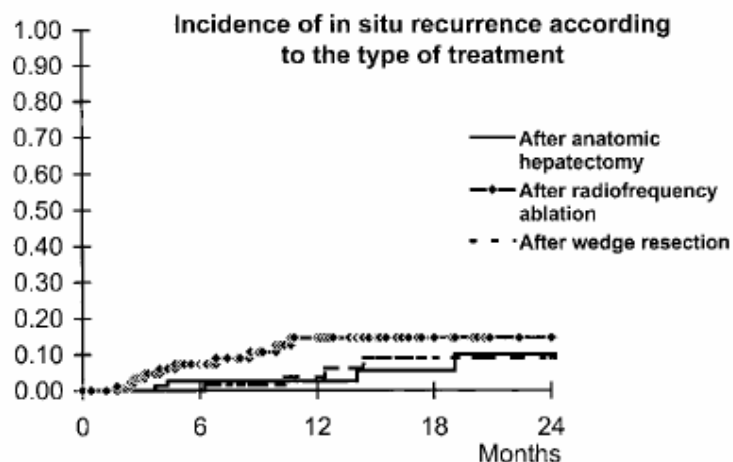


- 2 principales indications :
 - Préparation en vue d'une hépatectomie en 2 temps.
 - Traitement d'une récurrence limitée après hépatectomie.

Local Recurrences After Intraoperative Radiofrequency Ablation of Liver Metastases: A Comparative Study with Anatomic and Wedge Resections

Dominique Elias, MD, PhD, Olivier Baton, MD, Lucas Sideris, MD, FRCSC,
Tadashi Matsuhisa, MD, Marc Pocard, MD, PhD, and Philippe Lasser, MD

(17)



Pas de différence en terme de récurrence entre la RF, la résection anatomique et non anatomique.

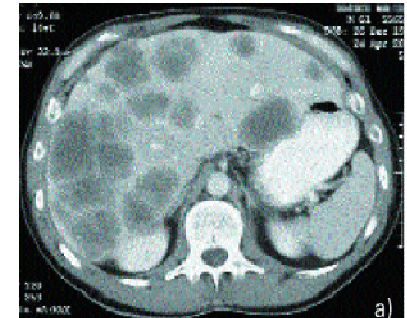
2 facteurs de récurrence locale des MHCCR après FR sont:

-taille ≥ 30 mm ($p < 0.001$)

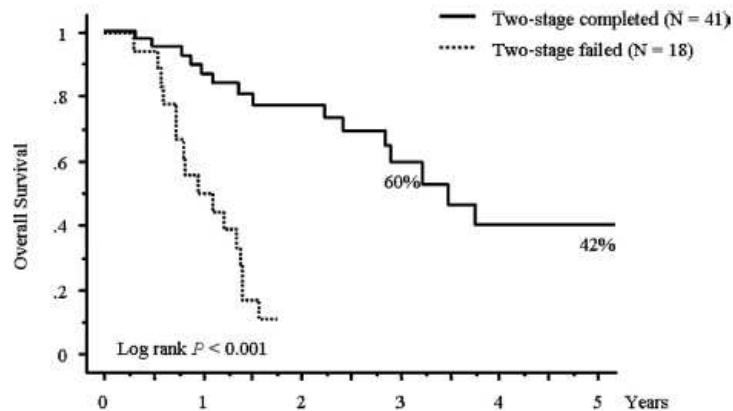
-contact de la MH avec un vaisseau ($p < 0.001$)

Hépatectomies séquentielles en deux temps

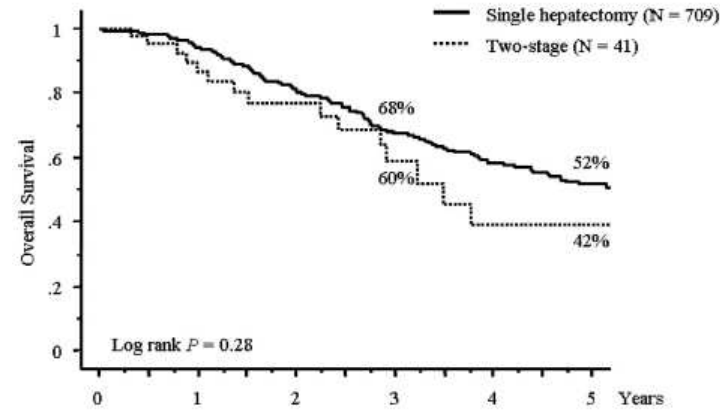
- = lésions nombreuses bi lobaires avec un FFR insuffisant.
- Situation difficile, pas de standardisation
- Importance de la réponse à la chimiothérapie d'induction
- But : associer PVE + stérilisation du foie controlatéral (RF, chirurgie d'exérèse)



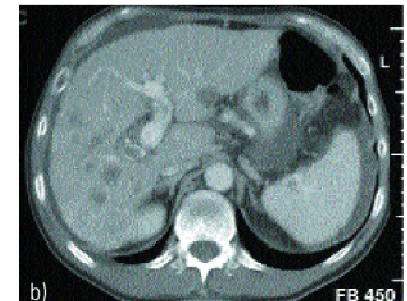
(18)



Patients at risk	Total	1 yr	2 yrs	3 yrs	4 yrs	5 yrs
Two-stage completed	41	29	21	11	6	4
Two-stage failed	18	9	-	-	-	-



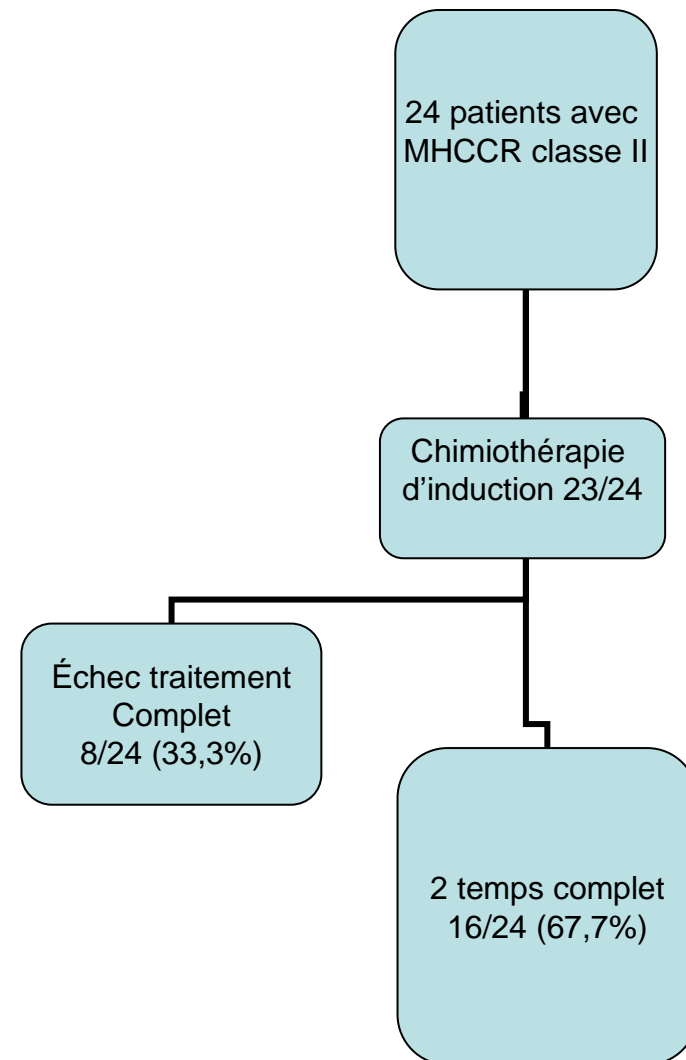
Patients at risk	Total	1 yr	2 yrs	3 yrs	4 yrs	5 yrs
Single hepatectomy	709	549	366	252	176	120
Two-stage	41	29	21	11	6	4



➡ Augmentation de la morbidité 59% vs 20% après 2^{ème} chirurgie par rapport à la 1^{ère}

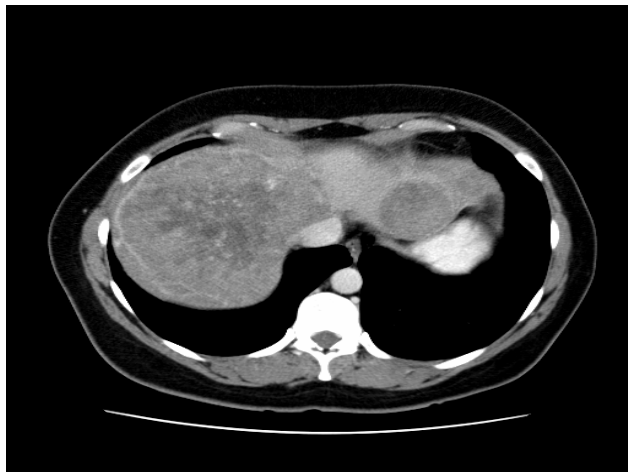
Hépatectomies séquentielles en deux temps

- Série de Tours 03-09
 - 24 patients
 - Age moyen 59,9 ans (39-72 ans)
 - Suivi moyen = 30 mois
 - N. moy. MH = 7,66 (1-21)
 - Taille moy. MH = 47,9 mm (10-110 mm)

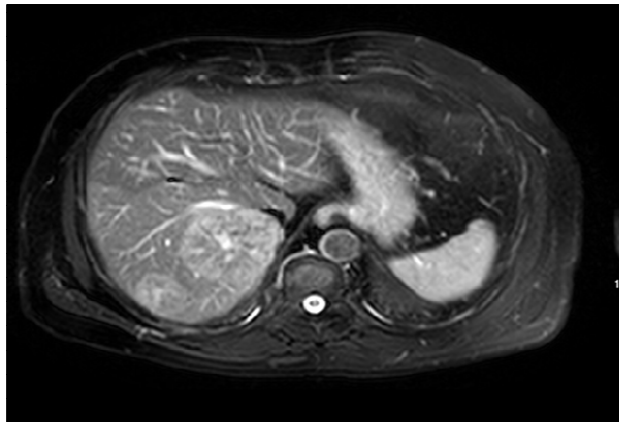
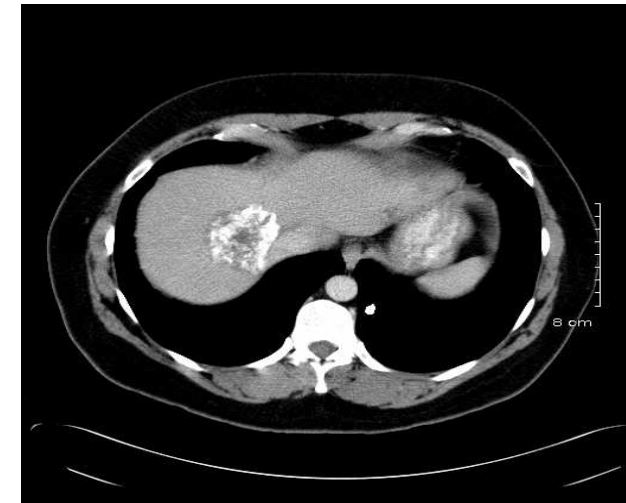


Hépatectomies séquentielles en deux temps

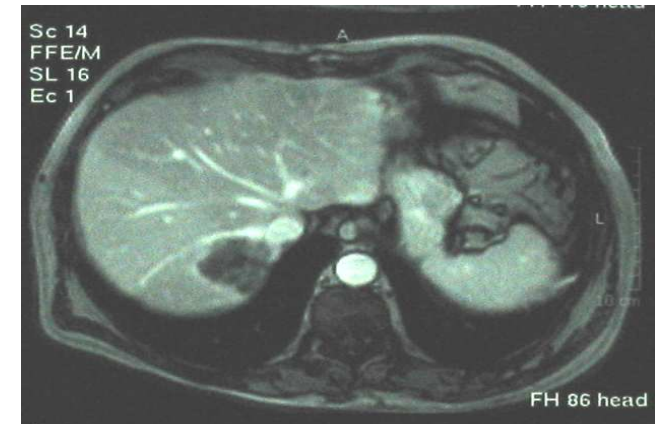
1^{er} temps = chimiothérapie d'induction



Folfox / 1 an

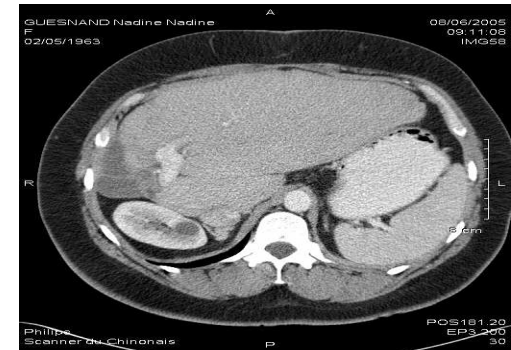
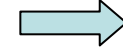
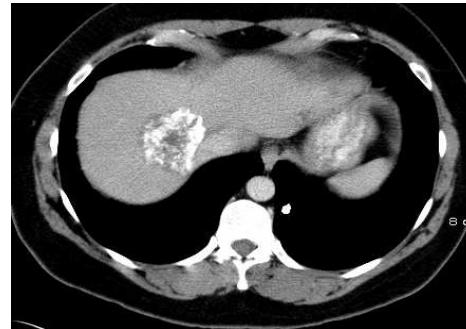
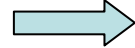
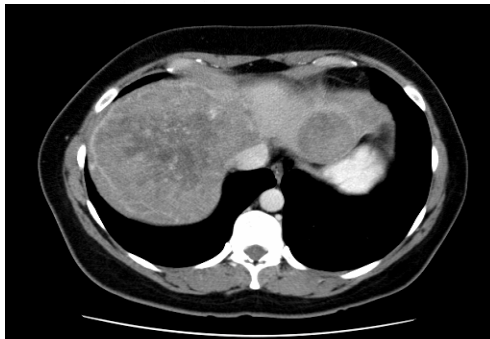
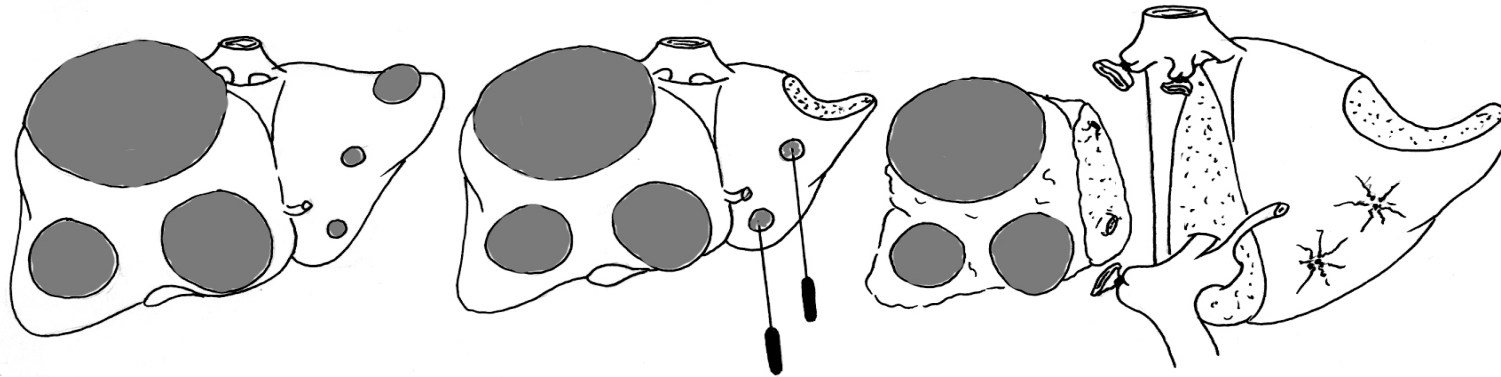


Folfiri + avastin / 3 mois



Hépatectomies séquentielles en deux temps

- 2^{ème} temps = nettoyage FFR + embolisation portale puis à 4-6 semaines, hépatectomie du foie embolisé



Hépatectomies séquentielles en deux temps

- Résultats :

- Mortalité post-opératoire = 0%

- Morbidité : - après nettoyage FFR = 6,25%

- après l'hépatectomie = 25%

- après ttt récursive = 66,6%

- Survie globale : 1 an = 100% 3 ans = 80,8%

- S.S.R. : 1 an = 100% 3 ans = 36%

Conclusion

- Concertation pluridisciplinaire.
- Traitement optimal = association des différents traitements
- But = amener les patients à la résecabilité
- MHCCR d'emblée résecable : chimio péri opératoire + chirurgie
- MHCCR potentiellement résecable : attitude agressive

Bibliographie (1)

- 1)Wagner JS and al. The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. A comparison with resective treatment. *Ann Surg* 1984; 199 : 502-8
- 2)Leporrier J and al. A population-based study of the incidence, management and prognostic of hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg*2006; 93 : 465-74
- 3)Simmonds PC and al. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer : systematic review and meta-analysis. *Colorectal Cancer Collaborative Group. BMJ* 2000; 321 : 531-5
- 4)De Gramont A and al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938-2947
- 5)André T and al. Anti-angiogenic treatment and colorectal cancer. *Bull Cancer* 2007; 94 : S211-9
- 6)Nordlinger B and al. Resection chirurgicale des métastases hépatiques. *Enquête de l'association française de chirurgie. Springer-Verlag* 1992; 141-159
- 7)Fong Y and al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer : analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230 : 309-18
- 8)Harms J and al. The role of surgery in treatment of liver metastases for colorectal cancer patients. *Hepatogastroenterology* 1999; 46 : 2321-8
- 9)Zorzi D and al. Comparaison between hepatic wedge resection and anatomic resection for colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2006; 10 : 86-94
- 10)Pawlik TM and al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005; 241 : 715-22
- 11)Adam R and al. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? *J Clin Oncol* 2008; 26 : 3672-3680
- 12)Elias D and al. Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2003; 90 : 567-574

Bibliographie (2)

- 13) Nordlinger B and al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX 4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983) : a randomised controlled trial. Lancet 2008; 371 : 1007-16
- 14) Adam R and al. Tumor progression while on chemotherapy : a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? Ann Surg 2004; 240 : 1052-61
- 15) Vauthey JN and al. Standardized measurement of the futur liver remnant prior to extented liver resection : methodology and clinical associations. Surgery 2000; 127 : 512-519
- 16) Elias D and al. During liver regeneration following right portal embolization the growth rate of liver metastases is more rapid than that of the liver parenchyma. Br J Surg 1999 ; 86 : 784-788
- 17) Elias D and al. Local recurrences after intraoperative radiofrequency ablation of liver metastases : a comparative study with anatomic and wedge resections. Ann Surg Oncol 2004; 11 : 500-505
- 18) Dennis A and al. Long-Term Results of Two-Stage Hepatectomy for Irresectable Colorectal Cancer Liver Metastases. Ann Surg 2008; 248 : 994-1005