



Options thérapeutiques curatives dans le carcinome colorectal métastatique

Daniel Helbling^a, Arnaud Roth^b, Stefan Breitenstein^c, Bernhard Pestalozzi^d, Gilles Mentha^e, Pietro Majno^e, Christian Seiler^f, Markus Borner^g

^a OnkoZentrum, Zürich, ^b Oncosurgery, Department of Surgery, Geneva University Hospital, Genève, ^c Department of Visceral and Transplantation Surgery, University of Zurich, Zürich, ^d UniversitätsSpital Zürich, Departement Innere Medizin, Klinik für Onkologie, Zürich, ^e Unit of Visceral and Transplantation Surgery, Genève, ^f Klinik für Viszerale und Transplantationschirurgie, Inselspital, Bern, ^g Onkologie, Inselspital Bern und Spitalzentrum Biel

Quintessence

- La prise en charge de patients porteurs de métastases colorectales pose des exigences élevées aux médecins spécialistes censés définir la démarche thérapeutique optimale dans le cadre d'un tumor board.
- La chirurgie des métastases est le pilier central du traitement. Elle n'est indiquée que dans les cas où les métastases peuvent être réséquées complètement (résection R0).
- Dans certains cas, une atteinte métastatique des deux lobes peut être traitée par une procédure curative en deux temps.
- Il existe des preuves en faveur de la chimiothérapie, aussi bien pour le traitement des métastases hépatiques initialement non résécables dans le but de diminuer la taille de la tumeur avant l'opération (downsizing) que pour celui des métastases initialement opérables. La question de la séquence optimale d'une chimiothérapie (néo-adjuvante, adjuvante ou les deux) dans les métastases résécables fait toujours l'objet d'âpres débats; des données supplémentaires sont nécessaires.
- Des procédures ablatives telles que l'ablation par radiofréquence peuvent être associées à une résection des métastases ou à une chimiothérapie dans les cas particuliers où la chirurgie seule n'est pas possible ou lorsque la résection nécessite un traitement de soutien en raison d'une localisation anatomique peu propice des métastases.

Summary

Curative treatment options for metastatic colorectal cancer

- *The management of patients with colorectal metastases makes heavy demands on the medical specialists involved, whose task is to determine the optimum therapeutic pathway in discussion with a tumour board.*
- *Metastatic surgery is the mainstay of treatment and is indicated only if it is possible to resect the metastases completely (R0-resection).*
- *By means of a two-stage procedure bilobular metastatic involvement can in certain cases be treated curatively.*
- *Evidence exists for the use of chemotherapy for both primary non-resectable metastases (aim: downsizing with subsequent surgery) and primary operable liver metastases. The optimum chemotherapy sequence (neoadjuvant, adjuvant or both) in resectable liver metastases is currently the subject of heated debate and requires further data.*
- *Ablative procedures such as radiofrequency ablation can be used in special cases where surgery alone is not feasible or as an addition to resection where the metastasis is in an anatomically unfavourable location, in combination with metastasis resection or chemotherapy.*

Le carcinome colorectal vient en quatrième position des atteintes malignes les plus fréquemment diagnostiquées. En Suisse, le cancer colorectal frappe chaque année près de 4000 personnes, tandis que 2000 patients environ succombent à la maladie. Pour les formes métastatiques en particulier, ces dernières années ont vu l'apparition de nouvelles options de traitement qui améliorent d'une part le pronostic, mais posent aussi un défi thérapeutique [1].

Environ 25% des patients présentaient déjà des métastases au moment du diagnostic et 25-35% en développeront durant l'évolution de leur maladie. Contrairement à une idée reçue selon laquelle un état métastatique est incurable, on a pu montrer dans de nombreuses séries de cas qu'une survie à long terme pouvait être atteinte chez les patients porteurs de métastases hépatiques [2, 3]. On peut partir du principe que 30-50% des patients dont les métastases ont été entièrement réséquées sont encore en vie après cinq ans [4,5]. Deux de ces patients sur trois survivront les cinq années suivantes [6]. Comme il n'existe à ce jour que peu de données factuelles à l'appui de stratégies thérapeutiques spécifiques, une collaboration interdisciplinaire entre la chirurgie, l'oncologie médicale et la radiologie est une condition essentielle à la prise en charge optimale du carcinome colorectal métastatique.

Le *Swiss Tumor Board on Colorectal Cancer Local and Metastatic Disease* (www.crlm.ch) s'efforce d'atteindre cet objectif au niveau national. Dans un premier temps, les Tumor Boards ont lieu tous les six mois. Des spécialistes renommés de toutes les disciplines et de toute la Suisse débattent de l'état des données en faveur des différentes options thérapeutiques et discutent de nombreuses casuistiques. Le comité de pilotage comprend actuellement des oncologues et des chirurgiens. Il est prévu de lui adjoindre des radio-oncologues.

Les activités du CRLM ont été financées sans restriction, initialement par Pfizer puis, dans une deuxième phase, par les firmes Roche et Merck. Dans ce cadre, les auteurs touchent également une indemnité financière pour leur collaboration.

Aspects radiologiques/stadification

L'évaluation d'un concept de traitement curatif nécessite impérativement une stadification par imagerie pour la recherche de métastases. Pour cela, à part la scanographie (CT), on recourt toujours davantage depuis quelques années à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pour l'examen

Tableau 1. Classes de résecabilité.

Résecabilité certaine	Résecabilité possible	Non-résecabilité
Métastases hépatiques: jusqu'à 4 segments atteints, la veine cave n'est pas touchée	Métastases hépatiques: jusqu'à 6 segments atteints, des structures vasculaires controlatérales sont touchées, éventuellement métastases extrahépatiques résecables (v. texte)	Métastases hépatiques: plus de 6 segments atteints, <20% de parenchyme sain restant et/ou métastases distales inopérables ailleurs
Réséction directe ou chimiothérapie périopératoire, par ex. avec FOLFOX	Chimiothérapie néo-adjuvante intensive, par ex. avec FOLFOXIRI ou FOLFIRI + cétuximab (si K-ras wt) ou FOLFOX + bévécizumab	Chimiothérapie palliative

du foie, ainsi qu'à la tomographie par émission de positrons associée à la scanographie (PET-CT). Dans la recherche de métastases hépatiques, l'examen IRM offre une sensibilité un peu meilleure que le CT spiralé [7]. De plus, la sensibilité de l'examen IRM peut être encore augmentée par des produits de contraste spécifiques pour les hépatocytes [8]. Ceci peut être important notamment pour la localisation de métastases après une chimiothérapie néo-adjuvante très efficace. Le PET-CT a montré une sensibilité comparable à l'IRM dans la recherche de métastases hépatiques. Le PET est une technique qui gagne progressivement en importance, surtout lorsqu'on l'associe au CT (PET/CT). L'examen PET/CT offre une haute sensibilité non seulement dans la détection de métastases hépatiques, mais aussi d'éventuelles manifestations tumorales extrahépatiques [9]. C'est pourquoi le PET/CT est déjà un examen standard préalable à toute chirurgie des métastases hépatiques dans certains centres d'hépatologie.

Aspects chirurgicaux

L'excision chirurgicale complète est le pilier central incontesté de tout concept de traitement curatif du carcinome colorectal métastatique.

Il arrive que la résecabilité de métastases hépatiques soit impossible ou douteuse. Aussi classe-t-on les patients porteurs de métastases hépatiques en trois groupes selon que la résecabilité est certaine, possible ou impossible (tab. 1) [10].

Les indications de chirurgie tumorale ont cependant continuellement augmenté au cours des dernières années. Ainsi, ce n'est plus le nombre de métastases qui est limitant, mais le volume résiduel du foie, qui devrait être d'au moins 20 à 30% du volume hépatique initial après l'opération [10]. Cette valeur de référence ne s'applique toutefois qu'au tissu hépatique sain. Ce volume résiduel devra être plus grand si la fonction hépatique est diminuée en raison d'une hépatopathie, d'un remaniement cirrhotique par exemple [10].

Un «small-for-size-syndrome» apparaît si le volume hépatique après résection est trop petit [11, 12]. Pour parer à ce risque, des stratégies de traitement combinées ont été développées qui augmentent le volume résiduel en exploitant le potentiel de régénération du foie. L'occlusion d'une branche portale par embolisation interventionnelle ou ligature chirurgicale entraîne un rétrécissement du lobe hépatique ipsilatéral et une hypertrophie du lobe controlatéral. Cette stratégie moderne de résection curative des métastases hépatiques est conduite en deux étapes, surtout lors de métastases bilobulaires. Dans une première intervention, le lobe gauche du foie est «nettoyé» par des résections atypiques, puis la veine porte droite est ligaturée. Après hypertrophie du lobe gauche, on procède à une hémihépectomie droite dans une deuxième opération (fig. 1) [10].

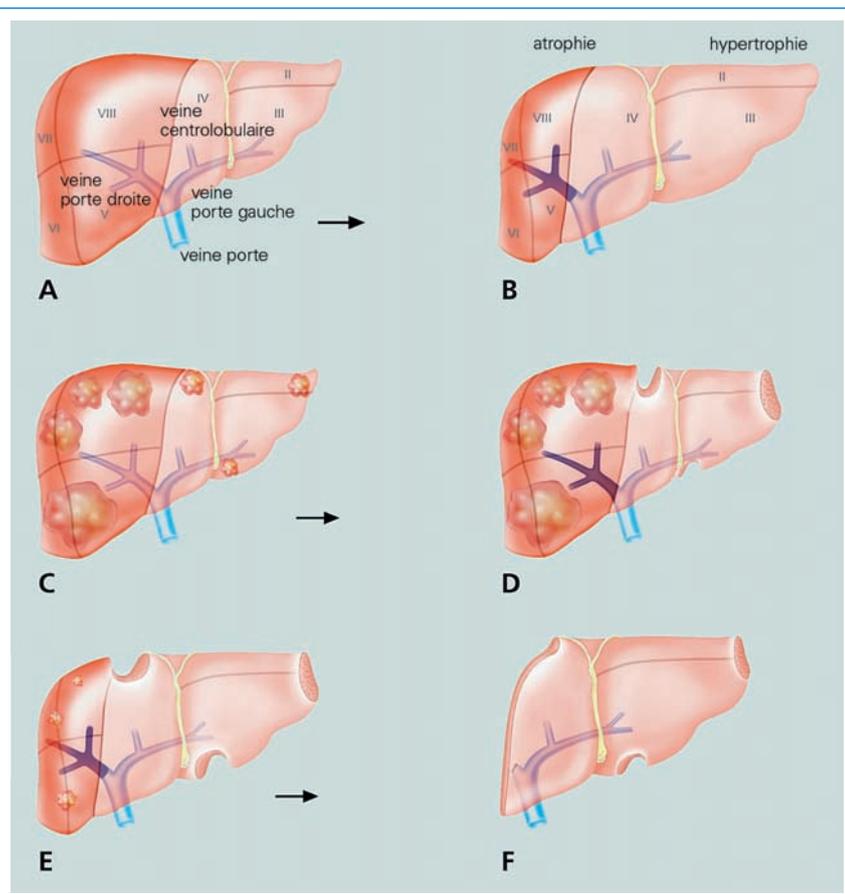


Figure 1

Anatomie du foie et principes de l'occlusion de la veine porte après tumorectomie associée à une chimiothérapie ou sans chimiothérapie (F).

- A Foie normal
 B Occlusion de la veine porte droite
 C Foie avec métastases multiples
 D Foie après résection des métastases dans le lobe gauche et ligature de la veine porte droite
 E Hypertrophie du lobe gauche du foie et diminution des métastases par chimiothérapie
 F Hémihépectomie droite

De plus en plus, la résection chirurgicale est également utilisée pour les métastases extrahépatiques, bien que les données soient encore limitées. Pour avoir des chances de succès, la résection doit impérativement s'effectuer en tissu sain (résection R0). En principe, la présence de métastases ganglionnaires, d'un nombre restreint de métastases pulmonaires, ovariennes ou surrénales, une carcinose péritonéale limitée ou une invasion locale du péritoine ne constituent plus de contre-indications absolues à la chirurgie [13]. Même après une première résection, une nouvelle exérèse chirurgicale de métastases se justifie si la résection peut s'effectuer en tissu sain (R0).

Chimiothérapie systémique

La chimiothérapie est un autre domaine dans lequel la prise en charge des patients porteurs d'un carcinome colorectal métastatique a beaucoup évolué au cours des dernières années. Jusqu'au milieu des années 90, la seule chimiothérapie disponible était le 5-fluorouracile, dont l'efficacité est cependant limitée.

L'enregistrement de nouveaux médicaments pour cette indication – irinotécan, oxaliplatine/capécitabine, cétuximab et bévécizumab – a apporté un progrès significatif et doublé le temps de survie moyen en situation métastatique.

Le stade métastatique étant fondamentalement une pathologie systémique, les mesures chirurgicales locales devraient être complétées d'une chimiothérapie systémique. Celle-ci pourra permettre à terme une chirurgie curative dans les

situations initialement non opérables (stratégie du «downsizing»). Dans le cas de métastases initialement résecables, une question actuellement débattue est si la chimiothérapie doit être néo-adjuvante (avant opération), adjuvante (après opération) ou administrée avant *et* après la résection. Sur ce point, une grande étude de phase III de l'EORTC a montré que les patients porteurs de métastases hépatiques initialement opérables tiraient profit d'une chimiothérapie préopératoire et postopératoire par rapport à la chirurgie sans chimiothérapie (fig. 2) [14]. Bien qu'étant la seule étude de phase III randomisée et contrôlée dont on dispose sur la chirurgie des métastases du carcinome colorectal, l'étude EORTC ne permet pas d'avis définitif sur la séquence optimale d'une chimiothérapie. D'où la diversité des recommandations basées sur des séries de cas dont le degré de preuve est moins bon. Une chimiothérapie intensive paraît judicieuse dans la mesure où l'on a pu montrer une corrélation entre un haut degré de régression tumorale après chimiothérapie et un allongement de l'intervalle sans maladie [15]. Ceci pourrait indiquer qu'une chimiothérapie néo-adjuvante intensive peut améliorer la survie totale. Ce concept a été repris d'une étude genevoise dans laquelle l'ordre classique des interventions (opération de la tumeur primaire, puis des métastases, puis chimiothérapie) a été inversé (chimiothérapie suivie de la résection des métastases hépatiques, puis de la tumeur primaire). Ceci a permis d'atteindre de bons taux de survie par rapport aux contrôles historiques, l'une des explications avancées étant qu'une chimiothérapie systémique intensive doit intervenir le plus rapidement possible, c.-à-d. avant l'opération, car l'arrêt immédiat du processus métastatique est déterminant pour le pronostic [16]. Il importe cependant de retenir qu'il n'y a aucun consensus quant à la séquence optimale (néo-adjuvante et/ou adjuvante) de la chimiothérapie en l'état limité des données actuelles.

Le régime chimiothérapeutique optimal se compose de deux médicaments cytotoxiques (5-fluorouracile + oxaliplatine ou irinotécan) associés au bévécizumab (anticorps anti-VEGF). Le traitement associant l'anticorps anti-EGFR cétuximab est intéressant dans les tumeurs sans mutation KRAS [17].

La découverte des lésions histomorphologiques des hépatocytes induites par la chimiothérapie a quelque peu tempéré l'enthousiasme que pouvait susciter la chimiothérapie préopératoire. Deux types de lésions hépatiques sont possibles: des modifications vasculaires (syndrome d'obstruction sinusoidal, SOS) ont été observées après un traitement à l'oxaliplatine, et des cas de stéato-hépatite associée à la chimiothérapie (CASH) ont été décrits après traitement par l'irinotécan. L'importance clinique de ces modifications est incer-

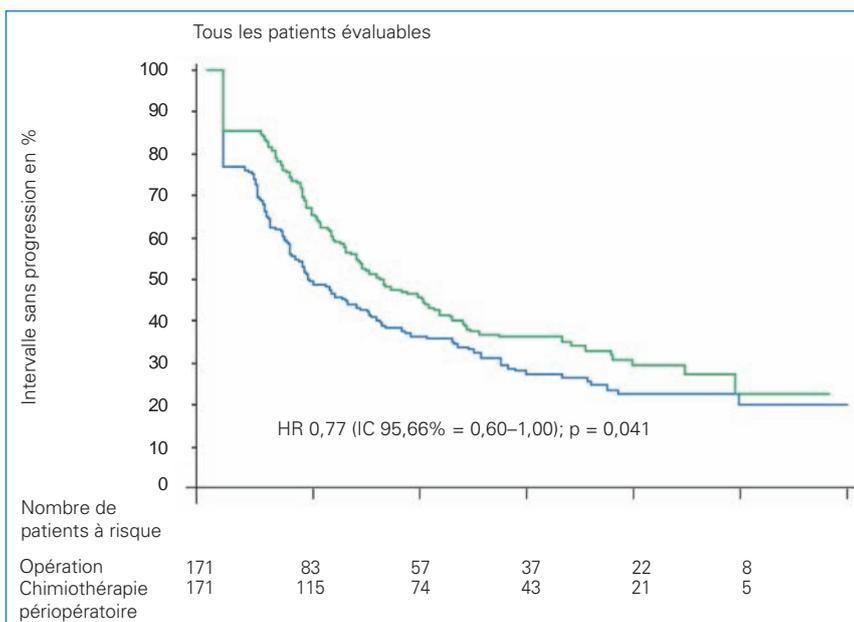


Figure 2
Période sans progression après opération seule (courbe inférieure) ou jointe à une chimiothérapie périopératoire (courbe supérieure).

taine, car elles ne semblent avoir aucun effet sur la morbidité et la mortalité dans les cas où elles ont été observées. Dans l'étude EORTC susmentionnée, où la chirurgie seule a été comparée à un traitement combiné (6 cycles de chimiothérapie néo-adjuvante – opération – 6 cycles de chimiothérapie adjuvante), les niveaux de morbi-mortalité périopératoire étaient comparativement bas dans les deux groupes de patients [14]. Il existe cependant des données indiquant qu'une chimiothérapie néo-adjuvante sur plus de 6 cycles augmente la morbidité périopératoire [18]. Comme il est important de laisser en place autant que possible de tissu sain, surtout après la résection de tumeurs volumineuses, on recommande en général de ne pas administrer plus de 3–6 cycles de chimiothérapie préopératoire.

Procédures ablatives

Lorsqu'une exérèse chirurgicale des métastases n'est pas possible, par exemple en raison de comorbidités ou de la distribution des métastases, on pourra recourir à l'ablation par radiofréquence (ARF) dans le cadre d'un concept curatif élargi. Cette méthode est basée sur la production de chaleur à partir de courant électrique après placement d'une sonde dans la métastase par voie percutanée ou en peropératoire. La chaleur entraîne une nécrose de la métastase par coagulation. Une première étude randomisée présentée au congrès annuel 2008 de la société américaine d'oncologie médicale (ASCO Annual Meeting) a montré que l'ARF associée à la chimiothérapie était plus prometteuse que la chimiothérapie seule en ce qui concerne la survie sans maladie [19].

Références

- Andres A, Majno PE, Morel P, et al. Improved long-term outcome of surgery for advanced colorectal liver metastases: reasons and implications for management on the basis of a severity score. *Ann Surg Oncol* 2008;15(1):134–43.
- Cummings LC, Payes JD, Cooper GS. Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population-based study. *Cancer*. 2007;109(4):718–26.
- Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol*. 2007;25(29):4575–80.
- Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004;239(6):818–25; discussion 25–7.
- Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg*. 2002;235(6):759–66.
- Kemeny N, Fata F. Arterial, portal, or systemic chemotherapy for patients with hepatic metastasis of colorectal carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 1999;6(1):39–49.
- Huebner RH, Park KC, Shepherd JE, et al. A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med*. 2000;41(7):1177–89.
- Koh DM, Brown G, Meer Z, Norman AR, Husband JE. Diagnostic accuracy of rim and segmental MRI enhancement of colorectal hepatic metastasis after administration of mangafodipir trisodium. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188(2):W154–61.
- Selzner M, Hany TF, Wildbrett P, McCormack L, Kadry Z, Clavien PA. Does the novel PET/CT imaging modality impact on the treatment of patients with metastatic colorectal cancer of the liver? *Ann Surg* 2004;240(6):1027–34; discussion 35–6.
- Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1545–59.
- Dahm F, Georgiev P, Clavien PA. Small-for-size syndrome after partial liver transplantation: definition, mechanisms of disease and clinical implications. *Am J Transplant*. 2005;5(11):2605–10.
- Inderbitzin D, Studer P, Sidler D, et al. Regenerative capacity of individual liver lobes in the microsurgical mouse model. *Microsurgery*. 2006;26(6):465–9.
- Elias D, Sideris L, Pocard M, et al. Results of R0 resection for colorectal liver metastases associated with extrahepatic disease. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(3):274–80.
- Nordlinger B, Benoist S. Benefits and risks of neoadjuvant therapy for liver metastases. *J Clin Oncol*. 2006;24(31):4954–5.
- Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C, et al. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. *Ann Oncol*. 2007;18(2):299–304.
- Mentha G, Majno PE, Andres A, Rubbia-Brandt L, Morel P, Roth AD. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg*. 2006;93(7):872–8.
- Van Cutsem E, et al. KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. *ASCO Annual Meeting 2008*, Abstract No 2; 2008.
- Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2006;243(1):1–7.
- Ruers T, et al. Radiofrequency ablation (RFA) combined with chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases: Interim results of a randomised phase II study of the EORTC-NCRI CCSG-ALM Intergroup 40004 (CLOCC). *ASCO Annual Meeting*, Abstract No 4012; 2008.

Correspondance:
Dr Daniel Helbling
OnkoZentrum Zürich
Seestrasse 259
CH-8038 Zürich
daniel.helbling@ozh.ch