

Métastases hépatiques synchrones dans le CCR : conduite à tenir vis-à-vis du primitif

M Karoui

Service de chirurgie digestive,
Pitié Salpêtrière, Paris



OBJECTIFS PEDAGOGIQUES

- Définir le risque de complications du primitif sous chimiothérapie
- Définir le risque de complications de la colectomie en situation métastatique
- Définir l'impact de la colectomie sur la survie en situation métastatique
- Définir l'impact de la colectomie sur la qualité de vie en situation métastatique

LIENS D'INTÉRÊT

Aucun lien d'intérêt

CCR avec métastases synchrones non résécables

- **Situation fréquente** : 20% des malades au diagnostic
- **Objectif du traitement**
 - Augmenter la survie
 - Améliorer la qualité de vie
 - Rare cas: traitement curatif en cas de réponse exceptionnel
- **CCR symptomatique**: consensus pour la résection TP puis chimio
- **CCR asymptomatique** : 3 questions
 - Le risque de complications de la TP sous Chimio > morbidité de la chirurgie
 - Quel impact de la résection du primitif sur la survie
 - Quel impact de la résection du primitif sur la qualité de vie

Risque de complications du primitif sous chimiothérapie

	n	Complications	Chirurgie en urgence
Sarela (2001)	24	29 %	21 %
Ruo (2003)	103	29 %	29 %
Tebbut (2003)	82	15-30% Occlusion ++	10 %
Benoist (2005)	27		15 %
Evans (2009)	52		2 %
Poulsides (2009)	233	11%	7-20%
Karoui (2010)	37	32%	
Seo (2010)	83	15%	8%
Mc Cahill (2012)	86	20%	• Mortalité ++ • Morbidité ++ • Tx de stomie ++
Yun (2014)	198	11%	
Suarez (2015)	125	20%	

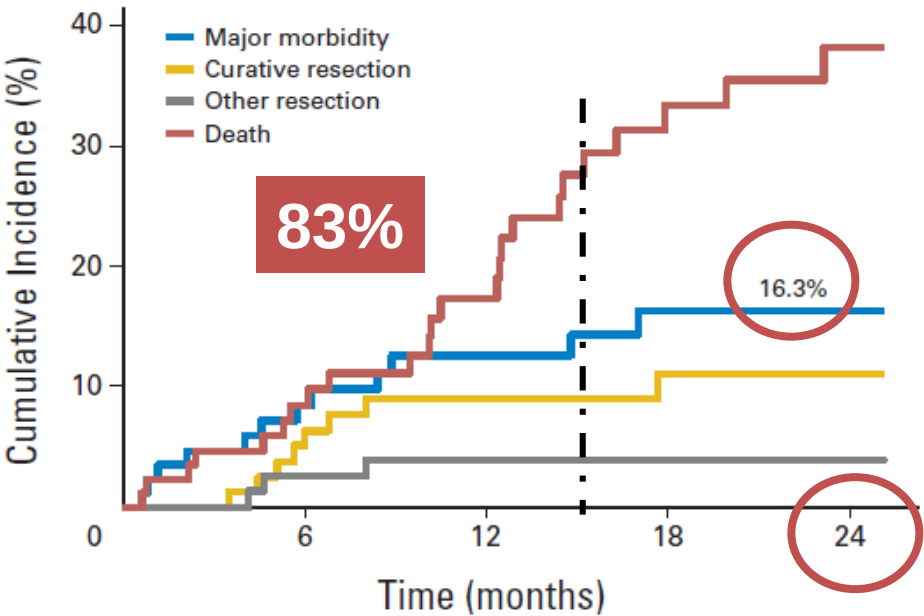
Risque de complications de la TP sous chimiothérapie

Complication majeure	14%
Chirurgie en urgence	12%
Décès*	2%
Complication mineure	3%

Chirurgie en urgence	
Mortalité	10%
Stomie définitive	30%

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY
ORIGINAL REPORT

Primary mFOLFOX6 Plus Bevacizumab Without Resection of the Primary Tumor for Patients Presenting With Surgically Unresectable Metastatic Colon Cancer and an Intact Asymptomatic Colon Cancer: Definitive Analysis of NSABP Trial C-10



Risque de complications du primitif sous chimiothérapie

Variable	Emergent Intervention				<i>P</i>
	No (n = 207)*†		Yes (n = 26)		
	No.	%	No.	%	
Age > 60 years	108	52	9	35	.10
Tumor in rectum (v colon)	66	32	12	46	.19
Bevacizumab treatment	100	48	12	46	> .99
≥ Two sites of metastasis	120	58	19	73	.20
CEA > 200 ng/mL	95	47	8	31	.18
Albumin < 3 g/dL	29	15	4	15	> .99
LDH > 200 IU/L	72	65	12	60‡	.80
Alkaline phosphatase > 250 IU/L	51	25	4	15	.33

Colectomie en situation métastatique : Morbidité ?

	n	Mortalité (%)	Morbidité (%)
Scoggins (1999)	66	5	30
Rosen (2000)	120	6	22.5
Tebbutt (2003)	280	ND	13
Benoist (2005)	32	0	19
Stelzner (2005)	128	11.7	-
Evans (2009)	45	8 – 16%	ND
Kleespies (2009)	233		46
Mik (2010)	52	7.7	13 - 48%
Stillwell (2011)	379	9.2	
Yun (2014)	259	1	10
Ahmed (2015)	...Retard de la chimiothérapie <i>Temple et al., J Clin Oncol 2004</i> <i>Benoist et al., Br J Surg 2005</i>		20
Zhou (2016)			31

Colectomie en situation métastatique : Morbidité ?

- **Risque morbi-mortalité augmentée en cas de stade IV**

Panis Y et al., Ann Surg 2011

- **Augmentation du risque de fistule dans les stades IV**

Käser SA, Ann Surg 2015

- **Morbi-mortalité diminuée si voie coelioscopique**

Yang TX, Colorectal Disease 2013

- **Morbi-mortalité acceptable chez des patients sélectionnés**

- Age ≤ 70 ans
- Absence dénutrition
- Comorbidité limitée
- Bilan hépatique normal
- Pas de maladie extra-hépatique

Stilwell, Dis Colon Rectum 2011

Platell, Dis Colon Rectum 2011

Colectomie en situation métastatique : Morbidité ?

- **Morbidité de la chirurgie 20 -30% $\approx$ 15-25% complication liée TP sous chimio (rectum exclus)**
- **Conséquence identique à long terme ?**
 - Morbidité de la chirurgie du primitif
 - Morbidité et en particulier fistule : propre impact pronostique
 - Traitement maladie métastatique : retardé voir jamais commencé
 - Complication du primitif sous chimio
 - Interruption temporaire de la chimio mais maladie métastatique déjà traitée
 - Pas d'impact pronostique propre

Colectomie en situation métastatique : Impact sur la survie ?

- Méta-analyses d'études rétrospective +/- score de propension

	n	Bénéfice de la colectomie	Nbre de mois supplémentaires
Stiwell AP (2010)	1 062	OUI	+ 6
Ahmed S (2013)	12 416	OUI	+ 3.8
Gresham G (2014)	517	OUI	+ 10
Ishihara S (2014)	1 982	OUI	+ 7.6
Scheer MG (2008)	850	NON	-
Cirocchi R (2012)	1 086	NON	-
Wilkinson K (2015)	3 084	NON	-

Colectomie en situation métastatique : Impact sur la survie ?

- **Analyse rétrospective des essais de 1^{ère} ligne métastatique**

	Traitement	n patients	Survie (mois)
Venderbosch S (2011) (CAIRO1)	Chirurgie Chimio	258 (65%) 141 (35%)	16,7 11,4*
Venderbosch S (2011) (CAIRO2)	Chirurgie Chimio	289 (65%) 159 (35%)	20,7 13,4*
Ferrand F (2013) (FFCD 9601)	Chirurgie Chimio	156 (72%) 60 (28%)	16,3 9,5*
Gresham G (2014)	Chirurgie Chimio	378 (73%) 139 (27%)	17,9 7,9*
Yoon YS (2014)	Chirurgie Chimio	195 (75%) 66 (25%)	21 10*
Faron M et al, (2015) (4 essais poolés)	Chirurgie Chimio	478 (59%) 332 (41%)	19 13*

*p<0.05

Colectomie en situation métastatique : Impact sur la survie ?

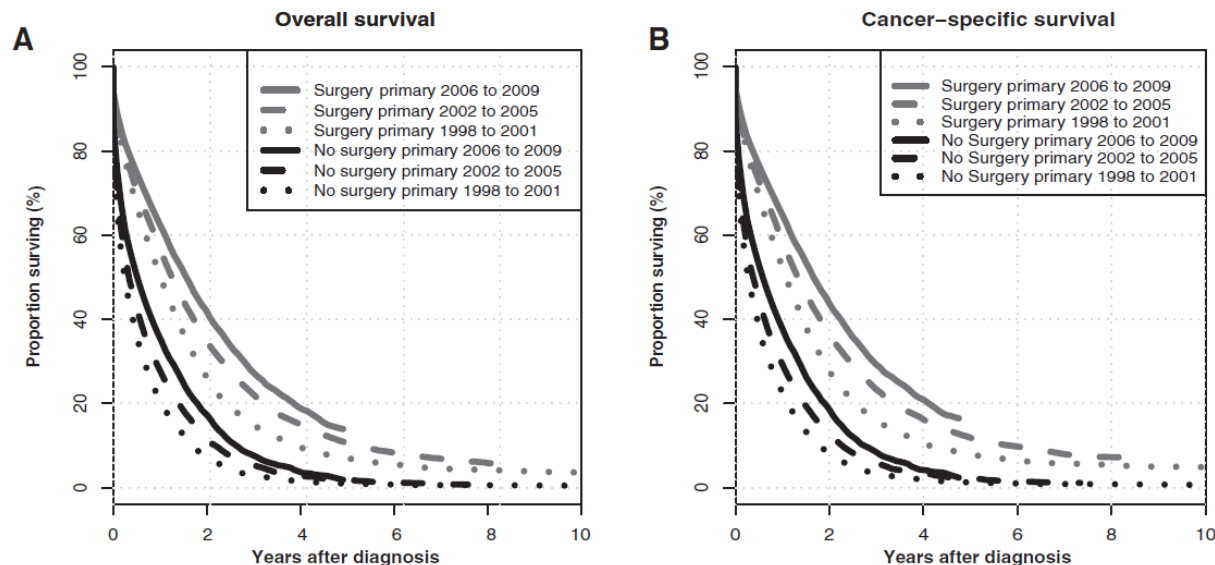
• Etudes de cohorte

ORIGINAL ARTICLE

Prognostic Relevance of Palliative Primary Tumor Removal
in 37,793 Metastatic Colorectal Cancer Patients

A Population-Based, Propensity Score-Adjusted Trend Analysis

(Ann Surg 2015;262:112–120)



1998 – 2009

Overall Survival

	Propensity Score Cox regression‡	
	HR (95% CI)	P§
Surgery of primary		
No	Reference	<0.001
Yes	0.38 (0.37–0.39)	

Cancer-Specific Survival

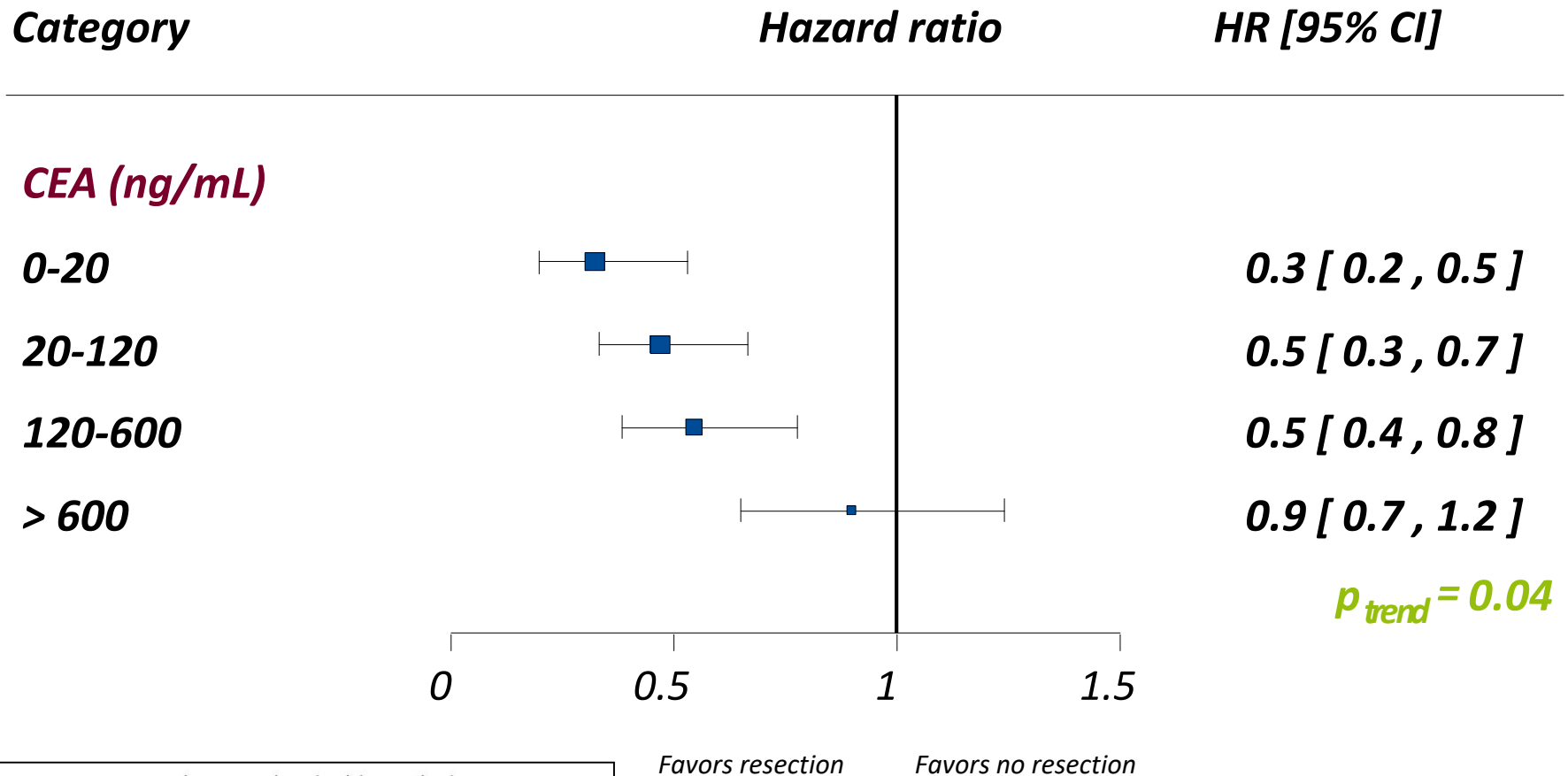
	Propensity Score Cox Regression‡	
	HR (95% CI)	P§
Surgery of primary		
No	Reference	<0.001
Yes	0.37 (0.36–0.38)	

Colectomie en situation métastatique : Impact sur la survie ?

Peut être mais Biais multiples

- **Groupe non réséqué**
 - Plus vieux et moins bon état général
 - Maladie métastatique plus évoluée
 - % envahissement hépatique
 - Site extra-hépatique
 - Nombre de site
 - Mediane de survie ≤ 15 mois !
- **Groupe réséqué pas analysé en intention de traitement**
 - Inclusion uniquement de ceux en état de recevoir chimio
 - Patients décédés ou avec complication chirurgicale : non inclus

Analyse de sous-groupes



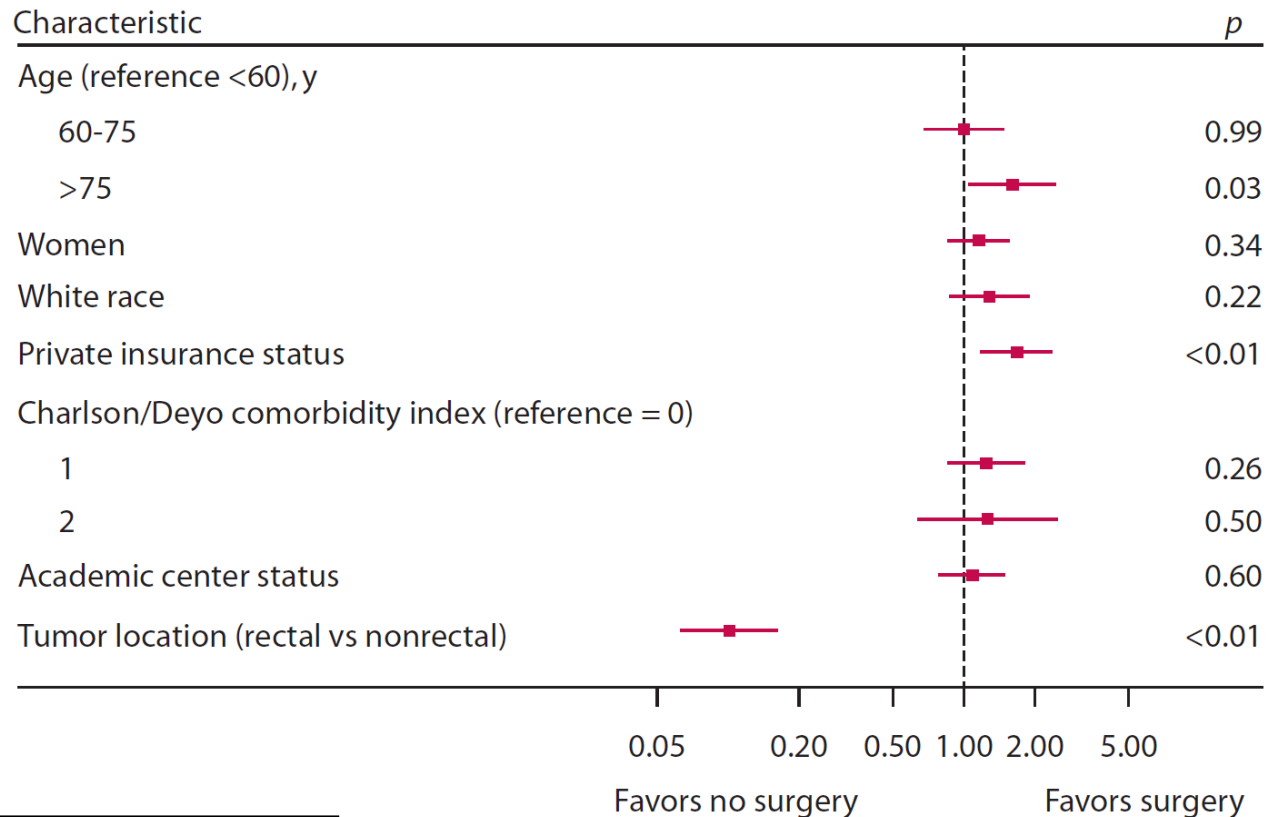
Is primary tumour resection associated with survival improvement in patients with colorectal cancer and unresectable synchronous metastases? A pooled analysis of individual data from four randomised trials ☆☆☆

Matthieu Faron^a, Jean-Pierre Pignon^{a,*}, David Malka^b, Abderrahmane Bourredjem^a, Jean-Yves Douillard^c, Antoine Adenis^d, Dominique Elias^e, Olivier Bouché^f, Michel Ducreux^b

Faron M et al., Eur J Cancer 2015

Analyse de sous-groupes

- Méta-analyse
- 2003 - 2006
- 1 446 patients
- Résection : 231
- Non résection : 1 215



Surgical Resection of the Primary Tumor in Stage IV Colorectal Cancer Without Metastasectomy Is Associated With Improved Overall Survival Compared With Chemotherapy/Radiation Therapy Alone

Brian C. Gulack, M.D. • Daniel P. Nussbaum, M.D. • Jeffrey E. Keenan, M.D.
Asvin M. Ganapathi, M.D. • Zhifei Sun, M.D. • Mathias Worni, M.D., M.H.S.
John Migaly, M.D. • Christopher R. Mantyh, M.D.

Dis Colon Rectum 2016; 59: 299–305

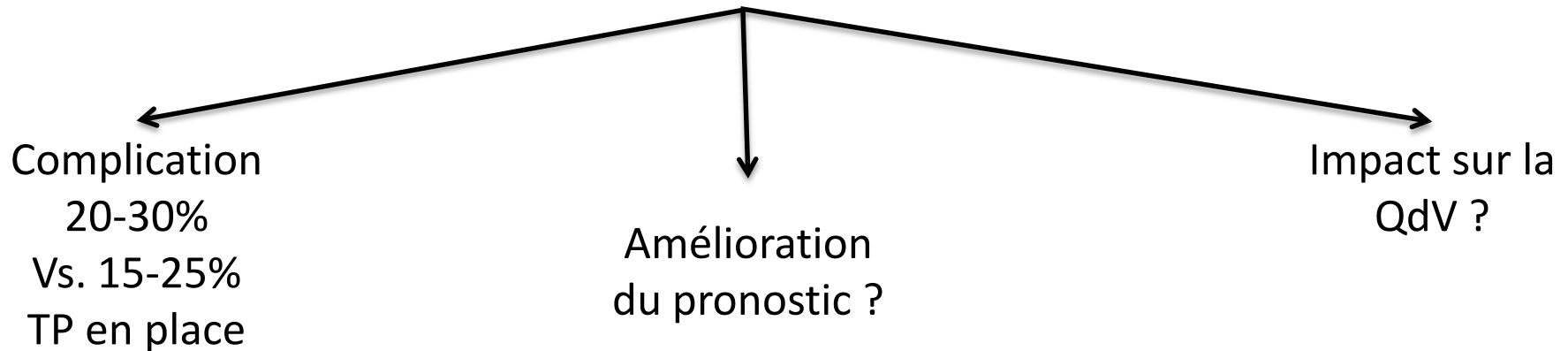
Colectomie en situation métastatique : Impact sur la QdV ?

- Aucune donnée dans la littérature
- Il s'agit de patients asymptomatiques
 - A court terme : la chirurgie ne peut pas améliorer la qualité de vie
 - A long terme
 - Colectomie droite : 20% de diarrhée à long terme
 - Colectomie gauche : 25% troubles intestinaux chroniques (gaz)
 - *Rectum !!!!! : chez le non métastatique on fait tout pour conserver le rectum (Troubles intestinaux, Troubles sexuels, Troubles urinaires)*

- LES POINTS FORTS



Chirurgie du primitif (**COLIQUE**)



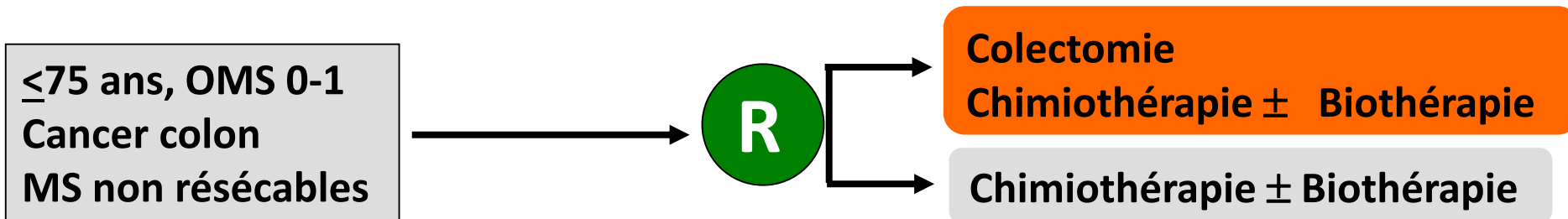
Place de la résection (colique) en situation métastatique ?

CLIMAT – PRODIGE 30

Chimiothérapie (+/- biothérapies) avec ou sans colectomie première chez les patients porteurs d'un cancer colique avec Métastases synchrones non résécables

Coordonnateur scientifique : Mehdi KAROUI (Pitié Salpêtrière, Paris)

Essai intergroupe : FFCD , UNICANCER, FRENCH, GERCOR, GRECCAR



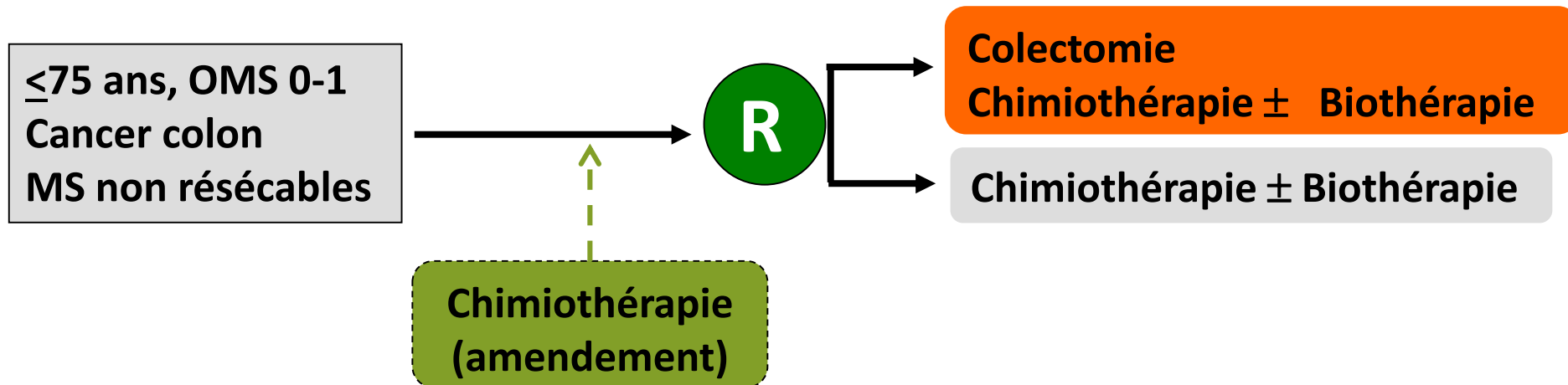
Objectif Principal : SG 2 ans (278 pts)

CLIMAT – PRODIGE 30

Chimiothérapie (+/- biothérapies) avec ou sans colectomie première chez les patients porteurs d'un cancer colique avec Métastases synchrones non résécables

Coordonnateur scientifique : Mehdi KAROUI (Pitié Salpêtrière, Paris)

Essai intergroupe : FFCD , UNICANCER, FRENCH, GERCOR, GRECCAR



Objectif Principal : SG 2 ans (278 pts)

		Pays	Début	OP	n	M non résécables
PRODIGE 30 (Colon – M Karoui)		France	2014	SG 2 ans	278	sauf carcinose diffuse, SNC
CCRe-IV		Espagne	2013	SG 2 ans	2011	sauf carcinose, SNC, os
CAIRO 4		Hollande	2012	SG	360	M+
SYNCHRONOUS		Allemagne Autriche	2011	SG 2 ans	800	sauf carcinose
NCT01978249		Corée	2013	SG 2 ans	480	sauf carcinose
NCT02149784		Chine	2014	SG 3 ans	480	M+