
Métastases hépatiques des cancers coliques : la prise en charge multidisciplinaire est indispensable

S BENOIST, B NORDLINGER

Service de Chirurgie Générale Digestive et Oncologique
Hôpital Ambroise Paré
9 avenue Charles De Gaulle
92104 Boulogne Cedex.

Correspondance :

Professeur Bernard NORDLINGER, à l'adresse ci-contre.

Résumé

La prise en charge multidisciplinaire des métastases hépatiques est devenue indispensable. Les progrès de la chirurgie et de la chimiothérapie ont permis d'améliorer considérablement la prise en charge des malades atteints de métastases hépatiques. Actuellement, la résection chirurgicale est encore le seul traitement des métastases hépatiques pouvant permettre d'obtenir une survie à long terme acceptable. Cependant, seule une minorité des malades avec des métastases hépatiques, peut bénéficier d'une chirurgie à visée curative. Après résection hépatique, une récurrence est observée dans deux tiers des cas. Des progrès ont été réalisés au cours des dernières années pour permettre, d'une part d'augmenter le nombre de patients pouvant bénéficier d'une chirurgie d'exérèse à visée curative, et d'autre part de diminuer le risque de récurrence après résection hépatique. En particulier la chimiothérapie préopératoire, par la réduction tumorale qu'elle entraîne, et de nouvelles techniques chirurgicales, comme l'embolisation portale préopératoire et la destruction locale par la cryothérapie ou la radiofréquence, permettent, maintenant, dans un certain nombre de cas, le traitement à visée curative de métastases hépatiques considérées initialement comme non résécables. De nouveaux protocoles de chimiothérapie ont été développés pour diminuer le risque de récurrence après résection hépatique.

Mots-clés : métastase hépatique / cancer colorectal / chirurgie / chimiothérapie / radiofréquence / cryothérapie.

Abstract

Liver metastases from colorectal cancer : a multidisciplinary approach is necessary

A multidisciplinary approach is necessary to determine the adequate treatment of patients with liver metastases from colorectal cancer. The benefits of surgical resection and systemic chemotherapy have been established. To date, surgical resection remains the only treatment that can ensure long-term survival and cure in some patients. However, only a minority of patients with liver metastases are amenable to surgery and after resection of liver metastases, recurrences are still observed in two thirds of patients. Therefore, efforts have been made to increase the number of patients that could be candidates for surgery and to decrease the risk of recurrence after surgical resection. Shrinkage of tumours after administration of preoperative chemotherapy and the availability of new surgical techniques, including portal vein embolization, cryotherapy and radiofrequency ablation, now allow the treatment, with curative intent, of metastases initially considered as non-resectable. Chemotherapy regimens have been developed to decrease the risk of postoperative recurrence.

Key-words : liver metastases / colorectal cancer / surgery / chemotherapy / radiofrequency / cryotherapy.

Introduction

Le traitement des malades porteurs de métastases hépatiques de cancers colorectaux a connu des progrès considérables au cours des dernières années. Les moyens thérapeutiques tels que la chirurgie, la chimiothérapie, les méthodes de destruction locale se sont améliorés. Plus important encore, les chirurgiens et les médecins ont appris à connaître les possibilités des moyens thérapeutiques sortant de leur spécialité, à se concerter, à se parler. La prise en charge multidisciplinaire est devenue une garantie de la qualité du traitement.

Pendant longtemps, les métastases hépatiques ont été considérées comme au-dessus de toute ressource thérapeutique. En particulier, lorsque l'on découvrait des métastases en opérant un cancer du côlon, on hésitait sur l'intérêt de réséquer le cancer primitif. Certains patients recevaient de la chimiothérapie sans que le bénéfice en soit évident. Mais, au cours des trente dernières années, la

prise en charge a considérablement évolué et connaît pratiquement chaque année des progrès importants.

Métastases non résécables

Il a été montré que lorsque les métastases hépatiques n'étaient pas techniquement résécables, la chimiothérapie, à condition qu'elle soit commencée avant l'apparition des symptômes, pouvait améliorer la qualité de vie et la durée de survie des patients par rapport à un simple traitement symptomatique (1). La chimiothérapie est donc devenue le traitement de référence pour la majorité des patients porteurs de métastases hépatiques d'origine colo-rectale. Au cours des années récentes, les protocoles de chimiothérapie se sont améliorés, de nouveaux médicaments sont apparus. Si la guérison à 5 ans reste exceptionnelle après administration simplement de chimiothérapie, la durée médiane de survie a augmenté significativement pour passer d'environ six mois il y a quelques années à plus de 18 mois chez les patients trai-

tés avec les nouvelles associations thérapeutiques (2-4). De nouveaux modes d'administration des médicaments ont également été développés et en particulier, la voie intra-artérielle hépatique. Parmi les nouveaux médicaments utilisés dans les associations thérapeutiques, l'Irinotecan et l'Oxaliplatine sont les principaux. L'adjonction aux protocoles thérapeutiques de nouveaux agents thérapeutiques orientés sur des cibles spécifiques comme les récepteurs EGF et le VEGF a été soulignée (5).

Dans l'ensemble, malgré les progrès importants, actuellement après chimiothérapie seule les survies à cinq ans de patients porteurs de métastases hépatiques d'origine colorectale, sont exceptionnelles.

La chirurgie d'exérèse des métastases hépatiques des cancers colorectaux s'est considérablement développée au cours des 30 dernières années.

La première hépatectomie droite a été réalisée par Lortat-Jacob en 1952 pour une métastase hépatique. Depuis, les métastases hépatiques d'origine colo-rectale sont devenues l'indication la plus fréquente de résection hépatique partielle (6). Les progrès des techniques chirurgicales ont permis d'abaisser la mortalité opératoire après résection hépatique largement au-dessous du seuil de 5%. Le bénéfice de cette chirurgie n'a pas été mis en évidence par des essais contrôlés, que l'on ne peut plus réaliser pour des raisons éthiques, dans la mesure où toute survie à cinq ans après résection est de l'ordre de 25 à 30 % des patients alors qu'il est quasi-nul en l'absence d'exérèse chirurgicale. En raison des résultats observés après résection chirurgicale, les chirurgiens sont devenus progressivement plus agressifs. Au début seules les métastases uniques de petite taille étaient réséquées. Puis, les indications ont été étendues aux métastases de plus grande taille, unilobaires puis aux métastases multiples. Actuellement dans les centres spécialisés, la plupart des indications concernent des lésions multiples souvent bilobaires et également parfois accompagnées de métastases extra-hépatiques, en particulier pulmonaires, à condition qu'elles puissent être réséquées en totalité. De plus, en cas de récurrence après une première résection hépatique, certains malades peuvent être candidats à une résection itérative pour peu que les lésions qui sont réapparues restent techniquement résécables. Le bénéfice observé en terme de survie est comparable à celui des résections initiales (7-8). En revanche, l'hépatectomie totale pour métastases hépatiques d'origine colorectale suivie de transplantation hépatique a été abandonnée en raison de la survenue quasi-inéluctable de récurrences favorisées par le traitement immuno-suppresseur. Cependant malgré les progrès réalisés seule une minorité d'environ 20 % des malades porteurs de métastases hépatiques est accessible à une chirurgie d'exérèse à visée curative. De plus, après exérèse des métastases hépatiques la récurrence survient chez la majorité des patients, l'objectif des efforts actuels est d'améliorer

les résultats en combinant entre elles les différentes modalités thérapeutiques.

Augmenter le nombre de candidats à la chirurgie

Dans certains cas, les lésions hépatiques requièrent pour leur exérèse une hépatectomie large et le volume de foie restant risque d'être insuffisant pour assurer une fonction satisfaisante. L'embolisation portale sélective préopératoire réalisée par voie percutanée a été proposée afin d'induire une atrophie de l'hémi-foie portant la tumeur et une hypertrophie compensatrice du foie non tumoral. Avant d'utiliser cette technique, il est souhaitable de s'assurer que le foie contro-latéral ne porte pas de tumeur qui pourrait progresser après l'embolisation. A la suite de l'embolisation portale, une résection hépatique considérée comme initialement impossible est devenue possible dans 60 à 80 % des cas et la survie à long terme après ces résections hépatiques a été comparable à celle observée après résection sans embolisation (9-10).

Une autre approche permettant d'augmenter le nombre de patients pouvant bénéficier d'un traitement local a été l'usage de techniques de destruction locale comme la radiofréquence, la cryothérapie, le laser hyperthermique. La faisabilité et l'efficacité de ces techniques pour détruire les métastases hépatiques ont été démontrées par de nombreuses études rétrospectives et ces méthodes sont utilisées en routine par de nombreuses équipes (11). Cependant, la place exacte de ces techniques n'est pas clairement établie et leur impact sur la survie à long terme n'a pas été prouvé par des essais prospectifs contrôlés montrant que le fait de détruire les métastases permettait une survie plus longue. En particulier, des essais actuels sont en cours notamment pour montrer le bénéfice d'une association de la radiofréquence à la chimiothérapie pour la prise en charge de métastases hépatiques jugées non résécables et pour comparer la destruction par radiofréquence et l'exérèse chirurgicale.

La troisième approche pour augmenter le taux de résécabilité a été d'essayer de rendre résécable par une chimiothérapie préopératoire (ou néo-adjuvante) des métastases initialement considérées comme non résécables. Le concept est devenu possible grâce aux développements de nouvelles drogues de chimiothérapie comme l'Oxaliplatine ou Irinotecan qui administré en combinaison avec le 5FU permet d'obtenir une réduction tumorale dans plus de 50% des cas (2). Dans plusieurs études rétrospectives, les malades porteurs de métastases hépatiques jugées initialement non résécables ont pu subir une résection après qu'une chimiothérapie ait amené une diminution de la taille de leur lésion dans des proportions de 15 à 30 % des cas (12, 13). Les résultats en matière de survie semblent proches de ceux observés après résection de métastases initialement résécables. L'idée est donc de faire passer ces patients d'un groupe où il n'y a pratiquement aucun survivant à cinq ans à un groupe où des survies peuvent être observées dans 30 à 35 % des cas. Des études prospectives sont en cours afin de valider ce concept.

Diminution des récurrences après résection hépatique

Un autre type de circonstance dans lequel la chimiothérapie peut être combinée à la chirurgie est celui des malades porteurs de métastases résecables. On sait qu'après résection chirurgicale, si certains vont survivre 5 ans, des récurrences surviennent dans à peu près 2/3 des cas. Une première approche consisterait à sélectionner pour la chirurgie d'exérèse des patients porteurs de métastases hépatiques à faible risque de récurrence. Dans ce sens, des scores pronostiques ont été calculés à partir de grande cohorte de malades permettant de prédire chez un patient donné le risque de récurrence (6). En fait, ces scores sont apparus plus utiles pour stratifier les malades à comparer dans des études prospectives que pour sélectionner des candidats à la résection. En effet, en l'absence d'autre traitement actuel permettant des survies de longue durée, il est très difficile d'écarter de la résection des malades chez qui elle paraît possible sauf en cas de risque opératoire majeur.

Le principal moyen essentiel pour diminuer les récurrences apparaît donc être l'administration d'une chimiothérapie adjuvante. Actuellement, le bénéfice d'une telle chimiothérapie après exérèse à visée curative des métastases hépatiques d'origine colo-rectale n'a pas été clairement démontré. La plupart des essais contrôlés réalisés dans ce domaine ont utilisé la chimiothérapie administrée par voie intra-artérielle hépatique.

Si un premier essai contrôlé multicentrique n'a montré aucun bénéfice en termes de survie à la chimiothérapie intra-artérielle hépatique seule (14), deux autres essais ont montré que l'association d'une chimiothérapie par voie intra-artérielle et par voie systémique permettait d'augmenter la survie uniquement à 2 ans par rapport à une chimiothérapie systémique (15) seule et permettait de diminuer le risque de récurrence par rapport à une chirurgie seule (16). Dans tous ces essais, les protocoles de chimiothérapie étaient basés sur une association à base de 5FU. Le message que l'on peut déduire de ces essais est que la chimiothérapie intra-artérielle seule n'est pas suffisante et que lorsqu'elle est associée à une chimiothérapie systémique, elle diminue le risque de récurrence, au prix d'une toxicité élevée. En Europe, ces essais n'ont pas été jugés suf-

fisamment convaincants pour que la chimiothérapie intra-artérielle adjuvante devienne le traitement de référence après résection des métastases hépatiques. Deux essais prospectifs multicentriques ont étudié l'administration postopératoire pendant six mois de 5 FU et d'acide folinique comparée à la chirurgie seule (17-18). Ils ont montré une tendance en faveur des traitements du bras thérapeutique utilisant un traitement combiné, mais leur puissance était insuffisante pour que la différence soit statistiquement significative.

Ces résultats étaient pris en compte dans les conclusions de la conférence d'expert réunie à Paris en décembre 2003 (19). Lorsque les caractères des métastases hépatiques font que le risque de récurrence est modéré, la chirurgie seule reste le traitement de référence. En revanche, dans les métastases à haut risque de récurrence, l'administration d'une chimiothérapie adjuvante peut être conseillée, bien que le bénéfice n'est soit pas formellement démontré. Des essais en cours évaluent l'intérêt d'une chimiothérapie à l'aide des nouvelles drogues. Un essai intergroupe, organisé sous l'égide de l'organisation européenne de recherche et de traitement du cancer (EORTC) avec la participation de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive et de plusieurs sociétés savantes chirurgicales françaises, est en cours et évalue l'intérêt de l'administration de 5 Fluorouracil et d'Oxaliplatine avant et après l'exérèse des métastases hépatiques. Dans un autre essai, une chimiothérapie à base de 5 FU et d'Irinotecan est administrée après l'exérèse. Il est assez probable que ces essais valideront le concept de chimiothérapie adjuvante.

Conclusion

Des progrès ont été réalisés dans le domaine du traitement des métastases hépatiques d'origine colorectale. Pour un malade donné, le meilleur traitement doit être déterminé après concertation pluridisciplinaire au sein d'une Unité de Concertation Pluridisciplinaire d'Oncologie. C'est là, que la stratégie pourra être déterminée au mieux en associant les différents moyens thérapeutiques dans un ordre déterminé et en réévaluant régulièrement cette stratégie en fonction des résultats observés. Le chirurgien doit rester un artisan majeur de cette décision.

Références

1. Nordic gastrointestinal tumor adjuvant therapy group. Expectancy of primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1992;10:904-11.
2. Douillard J-Y, Cunningham D, Roth A, et al. Irinotecan combined with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomized trial. *Lancet* 2000;355:1041-47.
3. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:905-14.
4. De Gramont A, Figuer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938-47.
5. Raoul JC, Mitry E, Brezault F et al. Cetuximab (C225) in combination with be-weekly irinotecan (CPT-11), infusional 5-fluorouracil and folinic acid in patients with metastatic colorectal cancer expressing the epidermal growth factor receptor (EGFR). Preliminary safety and efficacy results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:264.
6. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant J-C et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Cancer* 1996;77:1254-62.
7. Lange JF, Leese T, Castaing D, Bismuth H. Repeat hepatectomy for recurrent malignant tumors of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1989;169:119-26.
8. Nordlinger B, Vaillant JC, Guiguet P, et al. Repeat liver resections for recurrent colorectal metastases : Prolonged survivals. *J Clin Oncol* 1994;12:1491-96.
9. Azoulay D, Castaing D, Smail A et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg* 2000;231:480-6.
10. Elias D, De Baere T, Roche A, Ducreux M, Leclere J, Lasser P.

- 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;86:784-8.
11. Curley SA. Radiofrequency ablation of malignant liver tumors. *Ann Surg Oncol* 2003;10: 338-47.
 12. Adam R, Avisar E, Ariche A, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2001;8:347-53.
 13. Meric F, Patt Y, Curley S, et al. Surgery after downstaging of unresectable hepatic tumors with intra-arterial chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2000;7:490-5.
 14. Lorenz M, Muller H, Shramm H et al. Randomized trial of surgery versus surgery followed by adjuvant hepatic arterial infusion with 5-fluorouracil and folinic acid for liver metastases of colorectal cancer. German cooperative on liver metastases. *Ann Surg* 1998;228:756-62.
 15. Kemeny N, Huang Y, Cohen A et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1999;341:2039-48.
 16. Kemeny MM, Sudeshna A, Gray B et al. Combined modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy – an intergroup study. *J Clin Oncol* 2002;20:1499-505.
 17. Portier G, Rougier P, Milan C, et al. Adjuvant systemic chemotherapy (CT) using 5-fluorouracil (FU) and folinic acid (FA) after resection of liver metastases (LM) from colorectal (CRC) origin. Results of an intergroup phase III study (trial FFCD - ACHBTH - AURC 9002). *J Clin Oncol* 2002, Proc. ASCO:#528.
 18. Langer B, Bleiberg H, Labianca R, et al. Fluorouracil (FU) plus l-leucovorin (l-LV) versus observation after potentially curative resection of liver or lung metastases from colorectal cancer (CRC): results of the ENG (EORTC/NCIC CTG/GIVIO) randomized trial. *J Clin Oncol* 2002, Proc. ASCO:#592.
 19. Recommendations pour la pratique clinique. Prise en charge thérapeutique des métastases hépatiques des cancers colorectaux. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:B1 -B104.

Discussion

Question de H JOHANET

- 1) Vous avez souligné l'intérêt de la chimiothérapie pour rendre les métastases hépatiques résécables. Quelle est votre attitude lorsqu'il existe une rémission complète avec des examens d'imagerie vierge après chimiothérapie ?
- 2) Il existe un taux résiduel incompressible de laparotomies inutiles par découverte peropératoire de nodules de carcinose. Y a-t-il pour diminuer ce taux un intérêt de la coelioscopie ? du Petscan ? en préopératoire.

Réponse de B NORDLINGER

- 1) Dans mon expérience il est rare sinon exceptionnel que des métastases disparaissent complètement sous chimiothérapie, même si elles n'apparaissent plus sur les examens d'imagerie. Actuellement la sécurité est donc probablement de faire l'exérèse chirurgicale de l'endroit où elles étaient situées autant que faire se peut. Le développement de chimiothérapies de plus en plus efficaces amènera peut-être à réviser ce choix.
- 2) Les carcinoses péritonéales sont les métastases à distance qui sont les plus difficiles à diagnostiquer sur les examens d'imagerie. Le rendement du Petscan dans cette indication n'est pas très bon. La coelioscopie peut être plus utile mais comporte des risques et peut être incomplète chez des malades qui ont déjà été opérés plusieurs fois.

Question de G MANTION

- 1) Quelle est la place des autres méthodes de destruction locale des métastases, par exemple les ultrasons à haute fréquence ?
- 2) Evaluation du risque d'insuffisance hépatocellulaire après hépatectomie à apprécier par comparaison des volumes sains ? Intérêt du rapport foie réséqué sur le volume tumoral ou l'inverse ?

Réponse de B NORDLINGER

- 1) On sait que la radiofréquence permet de détruire efficacement des métastases hépatiques jusqu'à trois centimètres de diamètre. Lorsque les métastases sont techniquement résécables, le traitement de référence actuel est l'exérèse chirurgicale.
- 2) Après hépatectomie, on considère généralement qu'il faut conserver environ 30% du foie total fonctionnel initial. Bien entendu le volume occupé par la tumeur n'entre pas dans ce compte.