

Chirurgie en 2^{ème} ligne

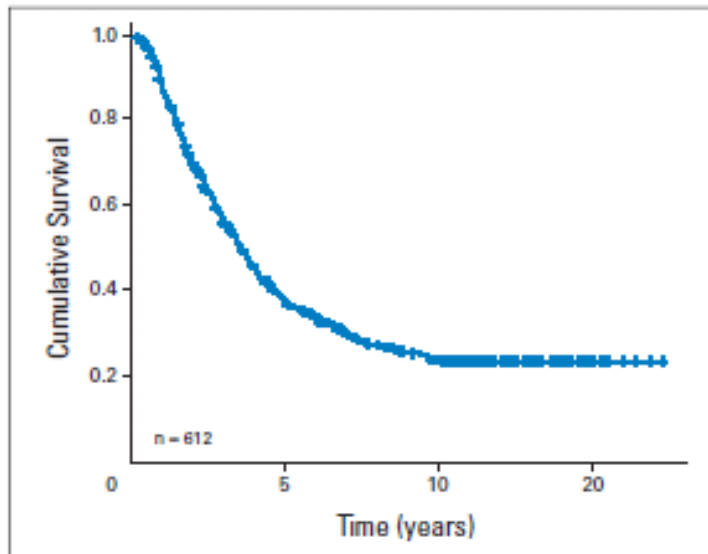
A Sa Cunha

Centre hépatobiliaire-Hôpital Pau Brousse

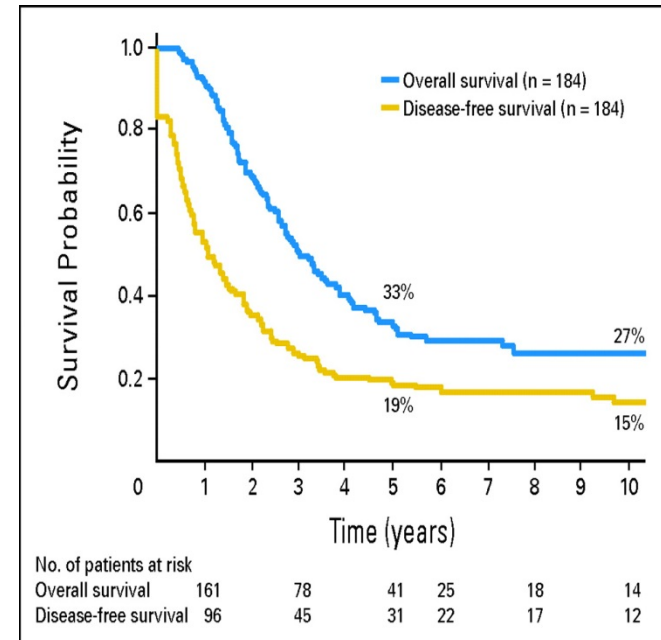


Chirurgie

Survie globale 5 ans : 30- 40%
Guérison à 10 ans : 16-17%



Tomlinson et al. JCO 2007



Adam et al. JCO 2009

=> Seul traitement curatif

Résection secondaire \geq L2

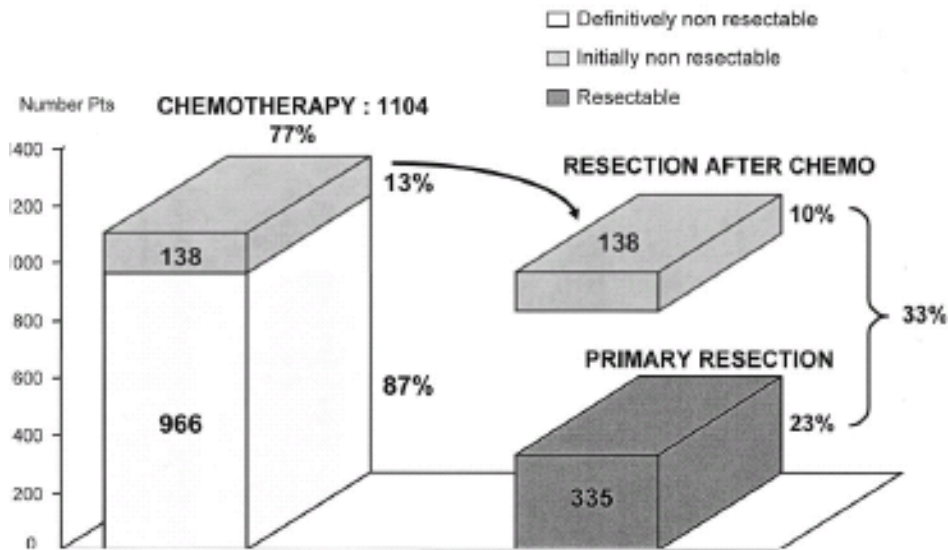
Peu de données

Pas d'études prospectives

Questions :

- **Quel taux de résécabilité 2aire?**
- **Quelle taux de réponse?**

Résection secondaire après L1



Résection secondaire 13%

Après suivi de 49 mois

Récidive : 80% (29% hépatiques isolées)

Preoperative chemotherapy

No courses	10 ± 5
No lines	
1	106 (77%)
2	20 (14%)
3	12 (9%)
1st line	
5Fu Fol	38 (28%)
5Fu Fol Oxaliplatin	80 (58%)
5Fu Fol Irinotecan	6 (4%)
5Fu Fol Oxaliplatin Irinotecan	4 (3%)
Others	10 (7%)
Last line	
5Fu Fol	16 (12%)
5Fu Fol Oxaliplatin	97 (70%)
5Fu Fol Irinotecan	10 (7%)
5Fu Fol Oxaliplatin Irinotecan	5 (4%)
Others	10 (7%)

Résection secondaire \geq L2

1099 résections MH $\begin{cases} \nearrow 230 \text{ pas de chimio préop} \\ \rightarrow 809 \text{ après 1 ligne de CT} \\ \searrow 60 \text{ après 2 ou plus lignes de CT} \end{cases}$

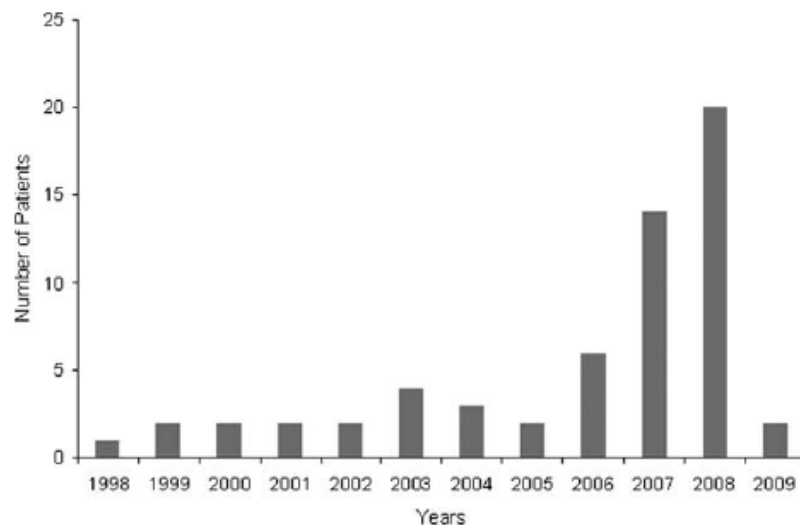
5%

No. of chemotherapy regimens received

2	57 (95)
>2	3 (5)

Indication for switch to second chemotherapy regimen

Progression during first regimen	30 (50)
Advanced metastases with insufficient response with or without toxicity	24 (40)
Intolerable toxicity	4 (6)
Empiric or unknown	2 (4)



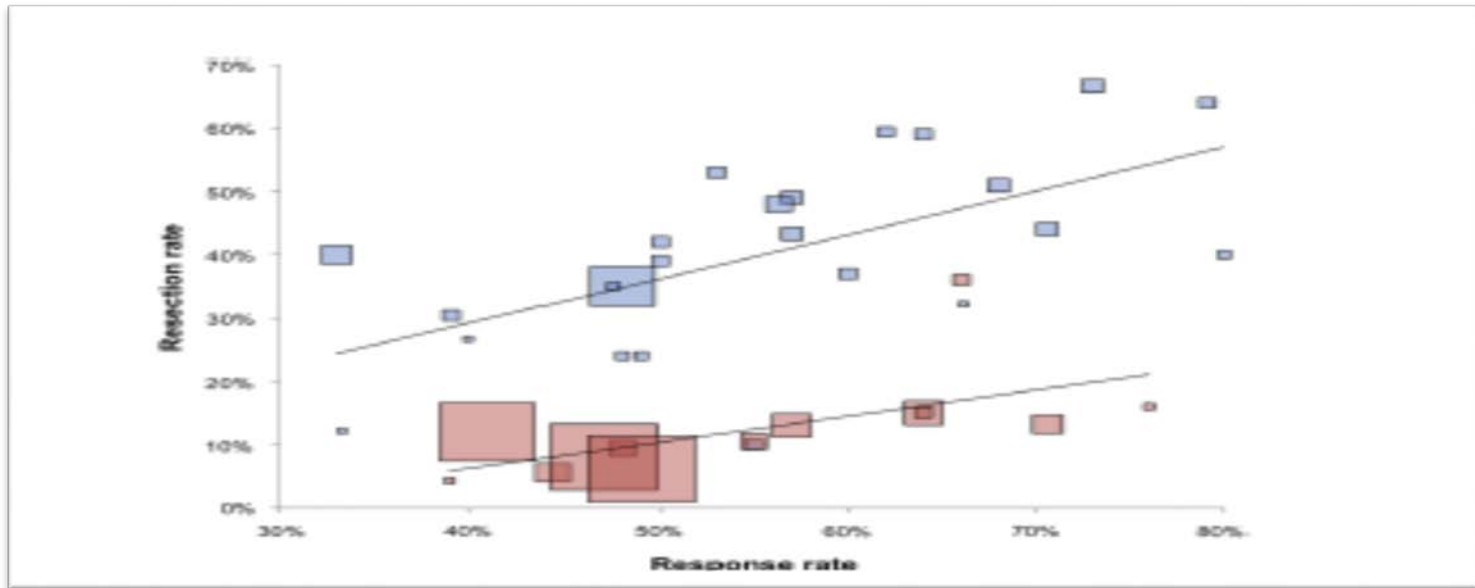
Résection secondaire après L1

	Overall (n = 87)	Slow Responders (n = 47)	Fast Responders (n = 40)	P
		≥ 12 cycles CT	< 12 cycles CT	
Clinical characteristics				
Age ≥70 y, n (%)	16 (18)	9 (19)	7 (17.5)	0.843
Male, n (%)	53 (61)	31 (66)	22 (55)	0.296
BMI (kg/m ²)*	24.8 (17.4-40)	25.8 (18.8-37.5)	24.6 (17.5-40)	0.274
Tumor characteristics				
<i>Primary tumor</i>				
Colon, n (%)	65 (75)	34 (72)	31 (77.5)	0.581
Rectum, n (%)	22 (25)	13 (28)	9 (22.5)	0.581
<i>TNM stage</i>				
T3-T4, n (%)	74 (85)	39 (83)	35 (87.5)	0.555
N+, n (%)	52 (60)	29 (62)	23 (57.5)	0.690
<i>Liver metastases</i>				
Synchronous, n (%)	73 (84)	42 (89)	31 (77.5)	0.133
Bilobar, n (%)	68 (78)	39 (83)	29 (72.5)	0.238
Number*	6 (1-30)	7 (1-20)	5.5 (2-30)	0.748
Maximum size (cm)*	5.3 (1-17)	7.5 (2.5-16.5)	4 (1-17)	<0.001
Chemotherapy				
≥2 lines, n (%)	26 (30)	22 (47)	4 (10)	<0.001
Targeted therapy, n (%)	48 (55)	34 (72)	14 (35)	<0.001
Hypertrophy rate after PVO*	9.6 (4.0-45.4)	10.6 (4-45.4)	9.05 (1-39.6)	0.221

Résection secondaire \geq L2

Quel taux de résécabilité ≥ 2 ?

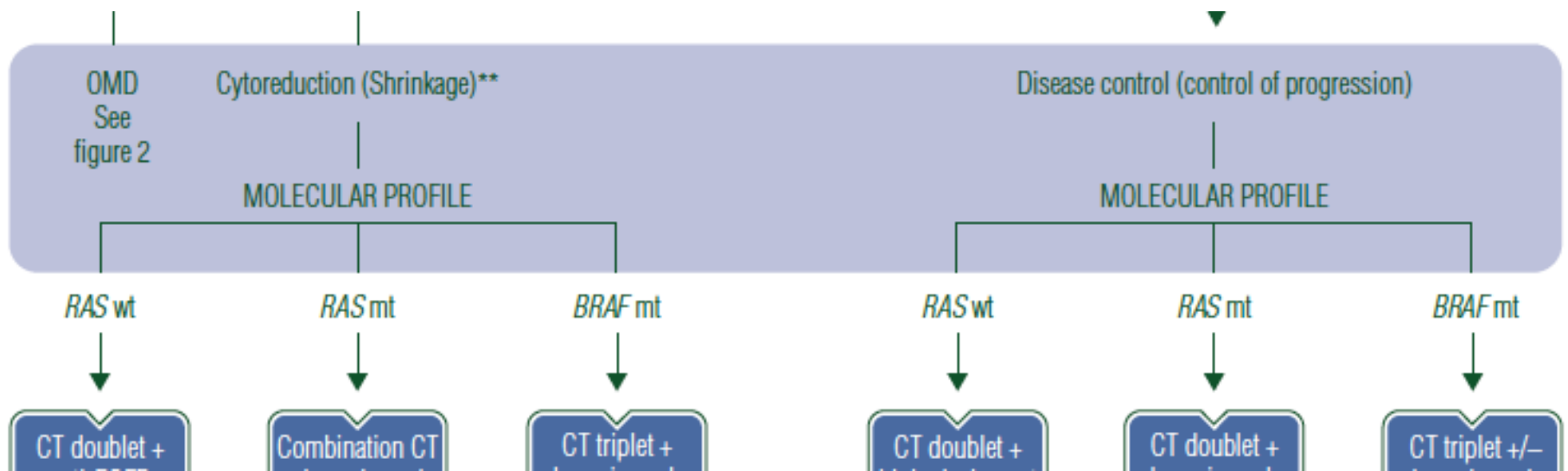
- Reste rare
- Rarement distingué des résections L1 dans les séries chirurgicales



Etude VELOUR

Taux de réponse

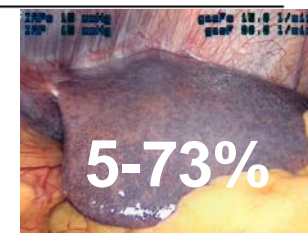
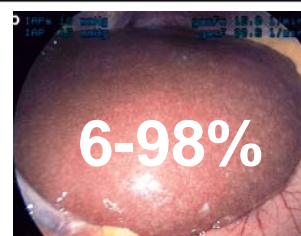
19,8% (FOLFIRI AFLIBERCEPT) vs 11,1% (FOLFIRI)



Quelle taux de réponse en L2?

Hépatotoxicité liée à la chimiothérapie

Reference	LOE	n	Regimen	Incidence%		
				Steatosis	SH	SOS
5-FU based alone						
Sahajpal, 2007 ¹⁰⁹	III	53	5FU	10	NA	NA
5-FU based + oxaliplatin or irinotecan						
Adam, 2010 ⁴⁶	III	169	IRI, OX	29	NA	11
Hubert, 2010 ¹¹⁰	III	100	FOLFOX	21	3	49
Nakano, 2008 ⁶⁴	III	90	OX, IRI	98	NA	73
Pawlik, 2007 ¹¹¹	III	153	IRI, OX	27	4	10
Hewes, 2007 ¹¹²	III	25	OX	13	0	NA
Karoui, 2006 ¹¹³	III	45	OX	42	58	49
Vauthey, 2006 ⁵⁷	III	158	IRI, OX	9	8	5
Aloia, 2006 ⁶⁵	III	75	OX	13	NA	23
Yedibela, 2005 ¹¹⁴	III	32	OX	6	NA	NA
Rubbia-Brandt, 2004 ⁵⁸	III	153	OX	49	NA	51
Adam, 2004 ⁹⁶	III	138	OX	38	NA	8
Parikh 2003 ¹¹⁵	III	61	IRI	13	NA	NA
5-FU based + oxaliplatin in combination with irinotecan						
Masi ⁷⁶	II	196	FOLFOXIRI	76	5	48
5-FU based + oxaliplatin or irinotecan + antibodies (bevacizumab or cetuximab/panitumumab)						
Kishi, 2010 ⁶⁶	III	102	BEV, OX	NA	NA	5
Scoggins, 2009 ¹⁰³	III	112	BEV, OX	17	15	NA
Adam, 2007 ⁵³	III	25	CET	16	NA	20



Résection après chimiothérapie

MH résécables

First author	Chemotherapy agents	No. of patients		Morbidity (%)		<i>P</i>
		Chemo	No chemo	Chemo	No chemo	
Parikh ⁷⁷	5-FU/LV; IRI	34	47	29	49	NS
Tanaka ⁷⁸	5-FU/LV; IRI; OX	48	21	21	24	NA
Karoui ³⁴	5-FU/LV; IRI; OX	45	22	38	14	0.03
Aloia ²⁶	5-FU/LV; OX	75	17	33	12	NS
Vauthey ¹¹	5-FU/LV; IRI; OX	248	158	23	18	NS
Hewes ⁷¹	5-FU/LV; OX	46	55	30	42	NS
Sahajpal ⁷²	5-FU/LV; IRI	53	43	37	51	NS
Welsh ⁴⁶	5-FU/LV; IRI; OX; others	252	245	29	26	NS
Pawlik ⁷⁴	5-FU/LV; IRI; OX	153	59	35	31	NS
Mehta ⁷⁵	5-FU/LV; OX; others	130	43	53	40	NS
Scoggins ⁷⁶	5-FU/LV; IRI; OX	112	74	49	47	NS
Hubert ⁴⁴	5-FU/LV; IRI; OX	96	18	57	50	0.01
Median				34	35	
Range				21–57	12–51	

Résection après chimiothérapie

MH initialement non résécables

Reference	R0 resection (%)	Perioperative mortality (%)	Perioperative morbidity (%)
Giacchetti ¹⁹	83	NR	NR
Rivoire ²⁰	100	2	40
Adam ²¹	93	0.7	28
Albert ²²	93	0	NR
Baize ²³	73	0	64
Capussotti ²⁴	82	0	NR
Nuzzo ²⁵	100	0	20
Ychou ²⁶	32	0	NR
Masi ²⁷	88	0	27
Garufi ²⁸	93	0	NR
Mean	87		32
Range	32–100		20–64

Résection après chimiothérapie

Postoperative complications	PeriOpCT group	Surgery group
Number in group	159	170
Reversible postoperative complications†	40 (25%)	27 (16%)
Cardio-pulmonary failure	3 (2%)	2 (1%)
Bleeding	3 (2%)	3 (2%)
Biliary fistula	13 (8%)	7 (4%)
Output > 100 mL/day for > 10 days	9 (6%)	2 (1%)
Hepatic failure	11 (7%)	8 (5%)
Bilirubin > 100 mg/day for > 3 days	10 (6%)	5 (3%)
Wound infection	5 (3%)	4 (2%)
Intra-abdominal infection	11 (7%)	4 (2%)
Need for reoperation	5 (3%)	3 (2%)
Urinary infection	4 (3%)	0
Pleural effusion	3 (2%)	1 (1%)
Pulmonary embolism/deep-vein thrombosis	2 (1%)	1 (1%)
Pneumopathy	2 (1%)	0
Neutropenia	2 (1%)	0
Ascites	1 (1%)	1 (1%)
Ileus	2 (1%)	1 (1%)
Cardiac arrhythmia	0	1 (1%)
Renal failure	0	1 (1%)
Other	4 (3%)	4 (2%)
Postoperative death	1 (1%)	2 (1%)

Plus de complications dans le groupe Folfox préop (p=0,04)

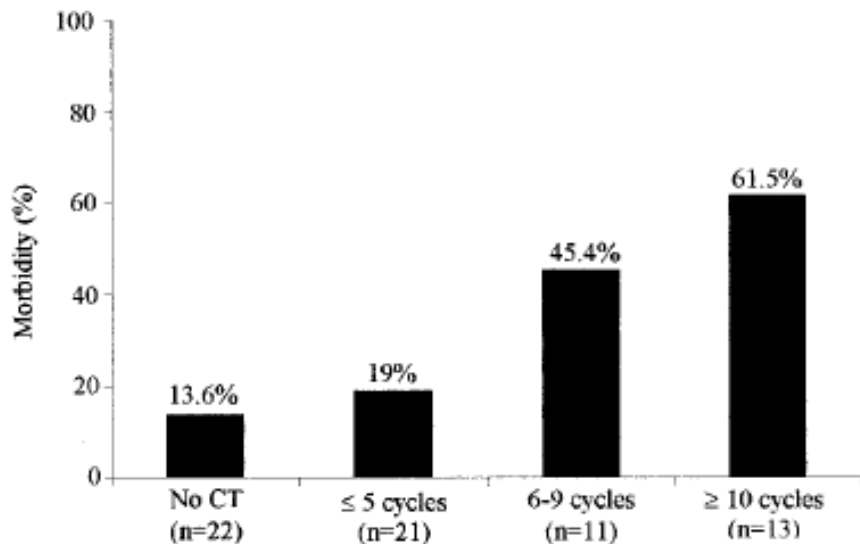
Résection après chimiothérapie

L1

LV5FU2 14 pts
 FOLFIRI 12 pts
 FOLFOX 38 pts
 FOLFIRINOX 2 pts

L2

FOLFIRI 6 pts
 FOLFOX 5 pts



Variable	Odds Ratio	95% CI	P
Associated GI procedure			
No	1	2.3–86.0	0.004
Yes	14.0		
Blood transfusion			
No	1	1.6–24.5	0.008
Yes	6.3		
Preoperative chemotherapy			
No	1	1.03–29.8	0.046
Yes	5.5		

Risque de complications postop augmenté après 6 cycles de chimio

Résection secondaire \geq L2

	Overall (n = 87)	Slow Responders (n = 47)	Fast Responders (n = 40)	P
Operative characteristics				
Second-step procedure, n (%)	32 (37)	18 (38)	14 (35)	0.750
Right-sided resection, n (%)	82 (94)	43 (91)	39 (97.5)	0.230
Number of resected segments*	4 (4-6)	4 (4-6)	5 (4-6)	0.106
Pedicular clamping, n (%)	71 (82)	44 (94)	27 (67.5)	0.002
Clamping duration*	40 (2-150)	37.5 (10-140)	40 (2-150)	0.896
Vascular reconstruction, n (%)	12 (14)	6 (13)	6 (15)	0.763
Biliary reconstruction, n (%)	7 (8)	4 (9)	3 (7.5)	0.863
Major associated digestive procedure, n (%)	4 (5)	2 (4)	2 (5)	0.869
Blood loss (mL)*	700 (150-10,000)	750 (250-10,000)	700 (150-5800)	0.599
Transfusion, n (%)	33 (38)	22 (47)	11 (27.5)	0.064
Surgery duration (mn)*	389 (210-670)	390 (210-670)	370 (215-600)	0.512
Postoperative course				
Overall complications, n (%)	73 (84)	39 (83)	34 (85)	0.798
Major complications, n (%)	34 (39)	26 (55)	8 (20)	<0.001
90-d mortality, n (%)	9 (10)	9 (19)	0 (0)	0.003
Frequency, n (%)	41 (47)	25 (53)	16 (40)	0.219
Maximum output (mL)*	1000 (0-12,700)	1025 (0-12,700)	960 (0-5000)	0.134
Liver failure, n (%)	8 (9)	7 (15)	1 (2.5)	0.046
Prolonged jaundice, n (%)	22 (25)	19 (40)	3 (7.5)	<0.001
Biliary fistula, n (%)	12 (14)	6 (13)	6 (15)	0.763
Infectious complications, n (%)	20 (23)	14 (30)	6 (15)	0.102
Reoperation, n (%)	7 (8)	6 (13)	1 (2.5)	0.079
ICU stay (days)*	4 (0-39)	7 (0-39)	3 (0-23)	0.003
Hospital stay (days)*	13 (6-48)	15 (8-48)	12 (6-46)	0.051
Pathological analysis				
Tumor characteristics				
Invaded margin, n (%)	34 (39)	23 (49)	11 (27.5)	0.041
% Necrosis*	60 (0-100)	60 (0-100)	70 (0-100)	0.687
Underlying liver characteristics				
Steatohepatitis, n (%)	3 (3)	2 (4.3)	1 (2.5)	0.655
Severe SOS, n (%)	35 (40)	24 (51)	11 (27.5)	0.025

Résection secondaire \geq L2

	Major Complication (n = 34)	No Major Complication (n = 53)	P UV	HR (95% CI)	P MV
Patients characteristics					
Age*	63 (43-76)	56 (22-81)	0.090	1.03 (0.98-1.09)	0.175
≥ 70 y, n (%)	8 (24)	8 (15)	0.322	—	—
Male, n (%)	23 (68)	30 (57)	0.303	—	—
BMI (kg/m ²)*	25.7 (18.8-34)	24.7 (17.4-40)	0.253	—	—
Metastases					
Synchronous, n (%)	27 (79)	46 (87)	0.360	—	—
Bilobar, n (%)	25 (74)	43 (81)	0.402	—	—
Size ≥ 5 cm, n (%)	26 (76)	25 (47)	0.007	2.80 (0.72-10.9)	0.137
Number*	7 (1-20)	6 (1-30)	0.875	—	—
Chemotherapy					
≥ 12 cycles, n (%)	26 (76)	21 (40)	<0.001	5.32 (1.69-16.7)	0.004
Number of lines*	1 (1-3)	1 (1-3)	0.624	—	—
Hypertrophy rate*	10.0 (4.0-45.4)	9.4 (1.0-36.1)	0.591	—	—
Post-PVO FLR <30% TLV, n (%)	5 (15)	6 (11)	0.643	—	—
Surgery					
Second-step procedure, n (%)	14 (41)	18 (34)	0.496	—	—
Right-sided resection, n (%)	33 (97)	49 (92)	0.368	—	—
Pedicular clamping, n (%)	30 (88)	41 (77)	0.201	—	—
Clamping duration, (mn)*	45 (10-140)	35 (2-150)	0.068	1.01 (0.99-1.03)	0.374
Vascular reconstruction, n (%)	6 (18)	6 (11)	0.404	—	—
Biliary reconstruction, n (%)	2 (6)	5 (9)	0.552	—	—
Associated colorectal resection, n (%)	1 (3)	3 (6)	0.555	—	—
Transfusion, n (%)	13 (38)	20 (38)	0.962	—	—
Pathology					
Steatohepatitis, n (%)	3 (9)	0 (0)	0.056	—	—
Severe SOS, n (%)	20 (59)	15 (37.5)	0.005	2.82 (0.89-8.92)	0.078

Quelles conséquences pour la chirurgie?

- **Morbidité semble supérieure après chimiothérapie systémique**
- **Augmente avec le nombre de cures reçues (indépendamment du nombre de lignes?)**
- **Mortalité non modifiée**

Résection secondaire ≥ L2 et CIAH

373 pts

FUDR IA + xx

Après CT systémique : 79%



Résection 2aire: 25%



- **Morbidité J30: 26 complications chez 21 patients (23%)**
 - **Grade 3 : 6/21 (29%)**
 - **Grade 2 : 7/21 (33%)**
 - **Grade 1 : 8/21 (38%)**
 - **Pas de complications grade 4**
- **Pas de décès postop à J30 ou J90**

Résection secondaire \geq L2 et CIAH

49 patients – Phase 2

Nb médian : 14 MH

FUDR HAI + Ox IV ou Iri IV +Beva (25/49)



Résection 2aire: 47%



- **Morbidité 8 pts (35%)**
- **Dont 1 pt \geq grade 3**
- **Pas de décès postop**

	Tous	Résectio n	Pas de résection	p
> L1 (L2, 21 pts; L3, 11 pts)	32 (65%)	13	19	0.36
L1	17	10	7	



40,6% vs 73,9%

Résection secondaire \geq L2 et CIAH

87 pts MHCCR non résécables

Oxaliplatine IA + 5-FU IV, Chimiothérapie « naïf »

Après chimio systémique dans 79% des cas

23 (26%) patients opérés (10/23 hépatectomies majeures)

Nb médian CIAH : 9 [4-20]

Complications 8 pts (35%)

- Générales (pulm, urinaire) 4
- Saignement intra-abdo 2
- Fuite biliaire 1
- Sténose biliaire 1
- Insuffisance hépatique 0

Pas de réintervention

Pas de décès postop

Résection secondaire \geq L2

Quelles conséquences pour la chirurgie après CIAH $>$ L1?

- **Le taux et le type de complications ne semblent pas différents par rapport à une chimiothérapie systémique préopératoire**
- **Le nb de cures reçues reste certainement le facteur prépondérant**