

JOURNÉES 2017

VENDREDI 9
& SAMEDI 10 JUIN

du Centre Hépato-Biliaire



HOPITAL PAUL BROUSSE

Chirurgie
9-10 juin

Hépatologie
9 juin

Radiologie
10 juin

Centre Hépato-Biliaire



Chirurgie

Session DPC

10 juin après-midi

Organisateurs :

René ADAM, Denis CASTAING,
Daniel CHERQUI, Antonio SA CUNHA,
Eric VIBERT

LIVRE DES RÉSUMÉS

www.journees-CHB.fr

ORGANISATEUR SCIENTIFIQUE

Centre Hépato-Biliaire, Hôpital Paul Brousse
14, avenue Paul Vaillant Couturier
94804 Villejuif Cedex, France
www.centre-hepato-biliaire.org
chb.congres@pbr.aphp.fr
+ 33 (0)1 45 59 34 11

PARIS 15^e

NEW CAP
Event Center

SECRETARIAT D'ORGANISATION

H O P
S C O
T C H
CONGRÈS



Journées de CHIRURGIE DU CENTRE HEPATO-BILIAIRE

9-10 juin 2017



Centre Hépatato-Biliaire

SAMEDI 10 JUIN

Session DPC

14h00 **Métastases hépatiques synchrones colo-rectales.**
17h30 **Quelle attitude adopter ?**

14h00 Introduction

14h10 **Epidémiologie : quelle fréquence ? Quelle Définition ? Quel pronostic ?**
René ADAM (Villejuif)

14h30 **Chimiothérapie d'emblée ou résection de la tumeur primitive ?**
Stéphane BENOIST (Le Kremlin-Bicêtre)

14h50 Discussion

15h00 **Résection en 1 ou en 2 temps**

- **Opinion du Chirurgien colorectal**
Christophe PENNA (Le Kremlin-Bicêtre)
- **Opinion du Chirurgien hépatique**
René ADAM (Villejuif)
- **Colon vs Rectum**
Christophe PENNA (Le Kremlin-Bicêtre), René ADAM (Villejuif)

15h30  Pause

16h00 **Chirurgie du foie ou du colon / Rectum en premier ?**
Antonio SA CUNHA (Villejuif), Antoine BROUQUET (Le Kremlin-Bicêtre)

16h20 Discussion

16h30 **Les différents scénarios. Quelle attitude en cas de :**

- Primitif asymptomatique / MH résécables
- Primitif asymptomatique / MH non résécables
- Primitif symptomatique / MH résécables
- Primitif symptomatique / MH non résécables

Synthèse de Conférence d'experts

René ADAM (Villejuif)

16h50 Discussion

17h00 **La laparoscopie : quels changements potentiels ?**
Eric VIBERT (Villejuif), Christophe PENNA (Le Kremlin-Bicêtre)

17h20 Conclusion

17h30 **Fin des Journées de Chirurgie**

SOMMAIRE

Métastases hépatiques synchrones colo-rectales

Quelle attitude adopter ?

Epidémiologie : Quelles fréquence ? Quelle définition ?

Quel pronostic ?.....p. 5 - 12

Pr René ADAM

Chimiothérapie d'emblée ou résection de la tumeurs primitive ?.....p. 12 - 22

Pr Stéphane BENOIST

Résection en 1 ou 2 Temps

- Opinion du Chirurgien colorectal
Pr Christophe PENNA.....p. 23 - 38
- Opinion du chirurgien hépatique
Pr René ADAM.....p. 39 - 54
- Colon vs Rectum
Pr Christophe PENNA – Pr René ADAM.....p. 55 - 66

Chirurgie du foie ou du colon / Rectum en premier.....p. 67 - 86

Pr Antonio SA CUNHA – Pr Antoine BROUQUET

Les différents scénarios. Quelles attitudes en cas de :

- Primitif asymptomatique /MH résécables
- Primitif asymptomatique /MH non résécables
- Primitif symptomatique / MH résécables
- Primitif symptomatique / MH non résécables

Synthèse de Conférence d'expertsp. 86 - 94

Pr René ADAM

La laparoscopie : Quels changements potentiels ?.....p. 95 - 108

Pr Eric VIBERT- Pr Christophe PENNA

Bibliographie.....p. 109 - 111

**Epidémiologie : Quelle fréquence ?
Quelle définition ? Quels pronostics ?**

Pr René ADAM

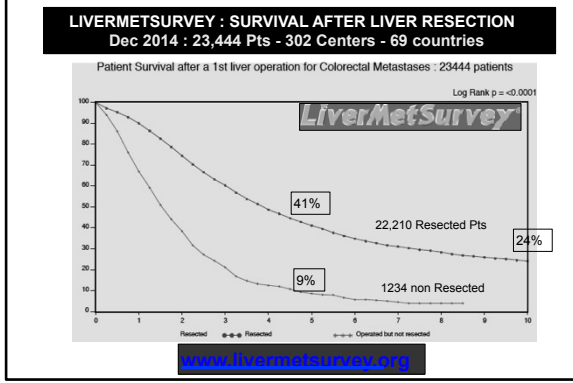
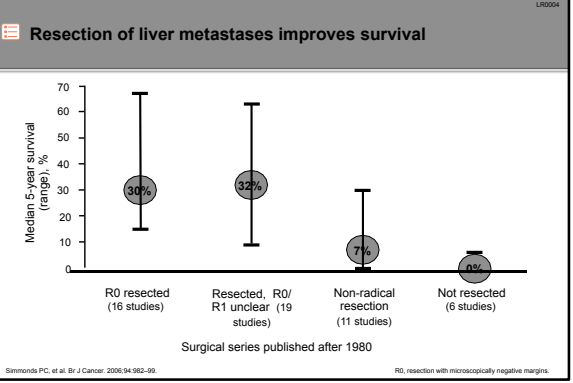
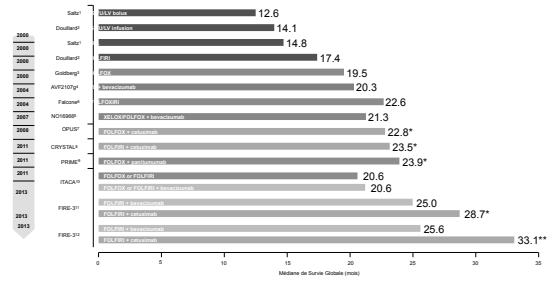
Hôpital Paul Brousse, Centre Hépato-Biliaire, Villejuif

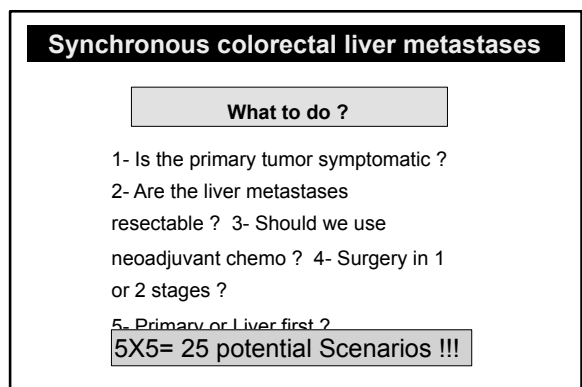
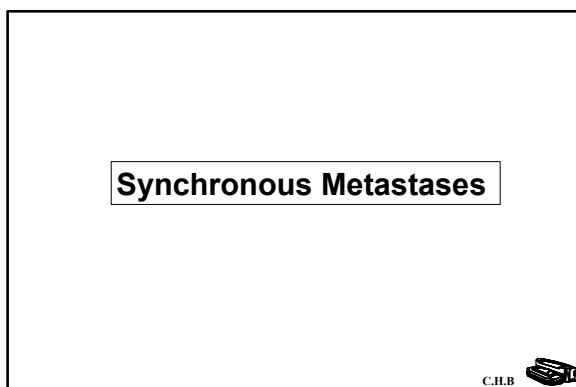
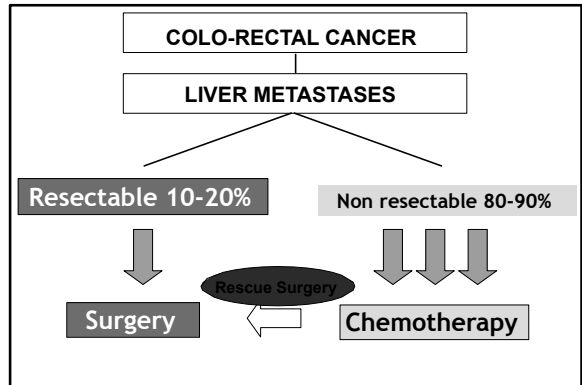
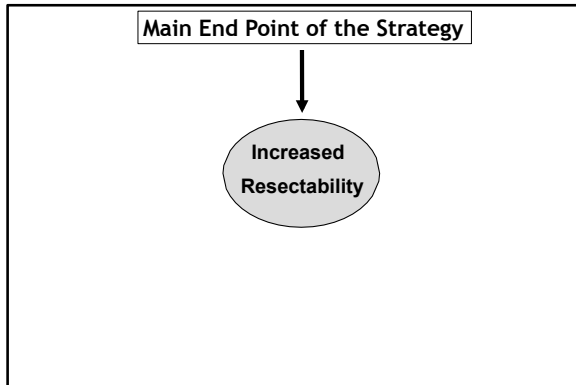
Synchronous/Metachronous Colorectal Liver Metastases

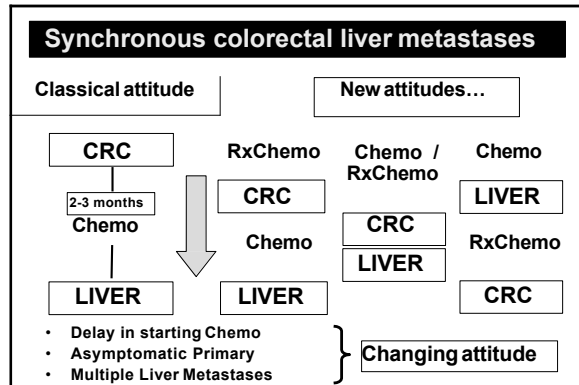
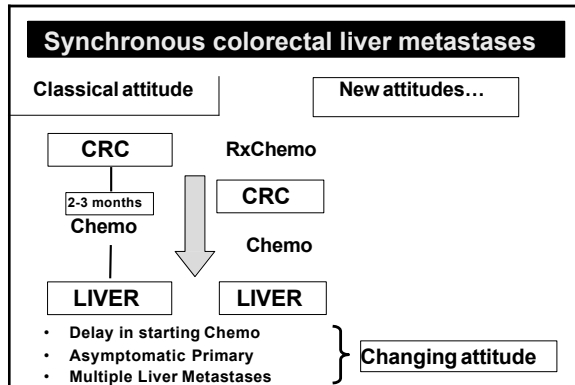


Pr René Adam Hôpital Paul Brousse Université Paris-Sud ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Metastatic CRC: improvement in survival...







The EGOSLIM Group
(Expert Group on OncoSurgery Management of Liver Metastases)

Coordinator : R Adam

	Liver	
Oncologists	Surgeons	CR Surgeon
A De Gramont Ph Rougier A. Sobrero E. Van Cutsem J Tabernero	J. Figueras N. Kokudo G. Poston JN Vauthey C. Teh	Lars Pahlman
Molecular GI Oncol		Radiologists
S. Tejpar		E. Loyer F Kunstlinger
		Pathologist
		L. Rubbia Brandt

The OncoSurgery Approach to Managing Liver Metastases from Colorectal Cancer: A Multidisciplinary International Consensus

RENÉ ADAM,^a AIMERY DE GRAMONT,^b JOAN FIGUERAS,^c ASHLEY GITHRIE,^d NORIHIRO KOKUDO,^e FRANCIS KUNSTLINGER,^f EVELYNE LOYER,^g GRAEME POSTON,^h PHILIPPE ROUGIER,ⁱ LAURA RUBBIA-BRANDT,^j ALBERTO SOBRERO,^k JOSEP TABERNERO,^l CATHERINE TEH,^m ERIC VAN CUTSEM,ⁿ JEAN-NICOLAS VAUTHEY OF THE EGOSLIM (EXPERT GROUP ON ONCOSURGERY MANAGEMENT OF LIVER METASTASES) GROUP^o

Academia-Pharma Intersect: Hepatobiliary

The Oncologist 2012;

Overview

Epidemiology, Definition, Diagnosis, assessment of Response, standards of Treatments , impact of MDT...

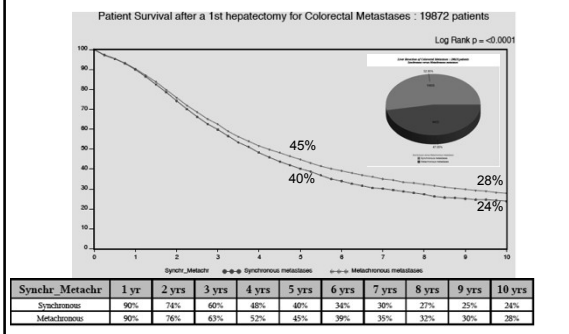
4 Clinical Scenarios

- Asymptomatic Primary / Resectable Metastases
- Asymptomatic Primary / Unresectable Metastases
- Symptomatic Primary / Resectable Metastases
- Symptomatic Primary / UnResectable Metastases

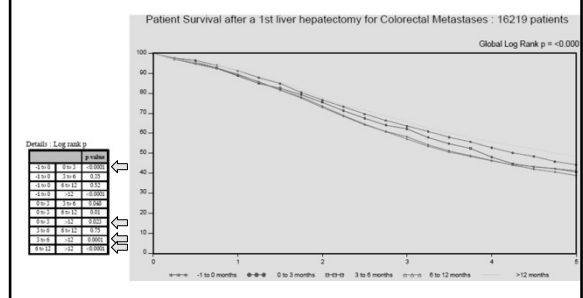
Aim of the Meeting

- To discuss the different strategies of treatment
- To find a consensus between experts
- To publish a position Paper in a good journal

Is the Outcome of Synchronous resected CRLM similar to Metachonous ?



Definition and Prognosis of Synchronous Liver Metastases



Definition and Prognosis of Synchronous Liver Metastases

Consensus Recommendations

1. Synchronous CRLM have a less favourable cancer biology and expected survival than metachronous
2. Synchronous CRLM should be termed « synchronously detected » (At or before diagnosis of the primary tumor)
3. Early metachronous metastases : ≤ 12 months from Dg or Tt primary
4. Late metachronous : > 12 months after surgery

The Role of Imaging in the detection of of Synchronous Liver Metastases

Consensus Recommendations

1. Initial CT (High dose) : the gold standard
2. If initially resectable LM : Liver MRI
3. Pet-CT : useful for undetected EH disease particularly for patients with recurrent disease or High tumor load

Evaluation of Response : Mandatory informations

1. Response on Size criteria and on Morphologic criteria (if anti VEGF)
2. Assessment of steatosis and signs of Portal Hypertension
3. Evaluation of the future liver remnant in the preoperative setting
4. Liver MRI : useful in case of steatosis, unclear for routine...

NOTES

NOTES

Chimiothérapie d'emblée ou résection de la tumeur primitive ?

Pr Stéphane BENOIST

Hôpital du Kremlin-Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

Métastases hépatiques synchrones colorectales

Chimiothérapie d'emblée ou résection de la tumeur primitive?

Stéphane Benoist
Service de Chirurgie Digestive et Oncologique
CHU Bicêtre



Introduction

- Métastases hépatiques synchrones (MHS) : multiple situations cliniques
- Place et le timing de la résection du primitif va dépendre
 - Caractère résécable ou non d'emblée des MHS
 - Caractère symptomatique ou non du cancer primitif et de son siège
 - Colon
 - Rectum

Adam R, Cancer Treat Rev 2015.

MHS non résécables d'emblée

Cancer colorectal symptomatique

- Primitif est un cancer du rectum : localement évolué
 - RPC 2015 du GRECCAR + SNFCP sur cancer du rectum
 - Syndrome occlusif : colostomie
 - Douleur
 - Chimiothérapie par folfirinox (essai FFCD 1102 : 90% contrôle): **grade C**
 - RCT si contrôle symptôme par chimio insuffisant : **grade D**
 - Chirurgie d'exérèse uniquement en cas d'échec ou urgence : **grade D**

Benoist S, Gastroenterol 2007, Lalkis Z, Colorectal Dis 2017, Bachet JB, ASCO 2016

MHS non résécables d'emblée

Cancer colorectal symptomatique

- Primitif est un cancer du colon
 - Hémorragie : s'arrête le plus souvent avec chimio et ne justifie que rarement une chirurgie
 - Perforation : consensus international pour chirurgie
 - Syndrome occlusif : chirurgie ou stent possible selon RCP SFED-FFCD ou européenne (ESGE) 2014 : grade C
 - En pratique souvent chirurgie car
 - Douleur chronique avec prothèse
 - Limitation de la chimio : Pas de possibilité d'utiliser anti-angiogénique

Adam R, Cancer Treat Rev 2015, Endoscopy 2014;46:546-52, Endoscopy 2014;46:990-1053.

MHS non résecables d'emblée

- Cancer colorectal asymptomatique : 3 questions concernant la chirurgie première du primitif
 - La chirurgie du primitif augmente t'elle la survie ?
 - La chirurgie du primitif améliore t'elle la qualité de vie ?
 - La morbi-mortalité de la chirurgie primitif en contexte métastatique est elle < au taux de complications sous chimiothérapie d'une tumeur laissé en place ?

MHS non résecables La chirurgie du primitif et augmentation de survie ?

	Traitement	n patients	Survie (mois)
Venderbosch S et al, Ann Surg Oncol 2011 (CAIRO1)	Chirurgie	258 (65%)	16,7
	Chimio	141 (35%)	11,4*
Venderbosch S et al, Ann Surg Oncol 2011 (CAIRO2)	Chirurgie	289 (65%)	20,7
	Chimio	159 (35%)	13,4*
Ferrand F et al, Eur J Cancer 2013 (FFCD9601)	Chirurgie	156 (72%)	16,3
	Chimio	60 (28%)	9,5*
Gresham Getal, Ann Surg Oncol 2014	Chirurgie	378 (73%)	17,9
	Chimio	139 (27%)	7,9*
Ahmed Setal, Clin Colorectal Cancer 2015	Chirurgie	521 (63%)	19
	Chimio	361 (37%)	8,4*
Faron M et al, Eur J Cancer 2015 (4 essais poolés)	Chirurgie	478 (59%)	19
	Chimio	332 (41%)	13*

MHS non résecables La chirurgie du primitif et augmentation de survie ?

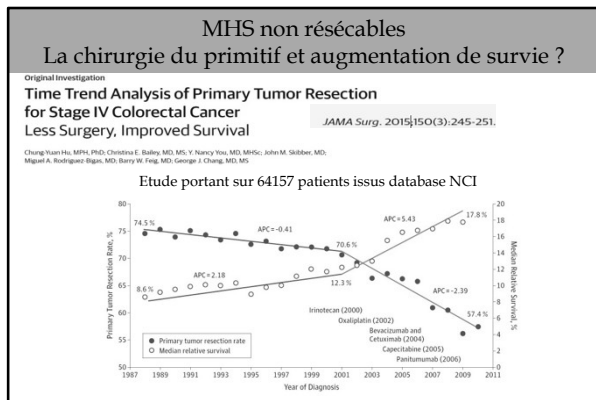
Biais multiples

- Groupe non réséqué
 - Plus vieux et moins bon état général
 - Maladie métastatique plus évoluée
 - % envahissement hépatique
 - Site extra-hépatique
 - Nombre de site
- 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

Survies des patients du groupe non réséqué ≤ 15 mois

MHS non résecables La chirurgie du primitif et augmentation de survie ?

- Méta-analyse ou étude rétrospective avec score propension montrant un bénéfice
 - Stiwell AP (World J Surg 2010) : 1062 patients + 6 mois
 - Ahmed S (Current Oncology 2013) : 12416 patients +3,8 mois
 - Gresham G (Ann Surg Oncol 2014) : 517 patients + 10 mois
 - Ishihara S (Ann Surg Oncol 2014) : 1982 patients + 7,6 mois
 - t Lam-Boer J (Int J Cancer 2016) : 6091 patients + 6 mois
- Méta-analyse ou étude rétrospective avec score propension ne montrant aucun bénéfice
 - Scheer MG (Ann Oncol 2008) : 850 patients
 - Cirocchi R (Cochrane 2012) : 1086 patients
 - Wilkinson K (W J Gastrointest Oncol 2015) : 3084 patients
 - Mehta HB (Colorectal 2017) : 6368 patients



La chirurgie du primitif et augmentation de survie ? synthèse

- Pas de preuve de bénéfice de la chirurgie du primitif
- Elle n'apparaît comme le déterminant majeur du pronostic
- RPC 2010 : la colectomie première n'est pas recommandée et la chimio première est la meilleure option
- Panel expert international
 - Même conclusion
- Nécessité d'un essai contrôlé

Un essai français : CLIMAT - PRODIGE 30

4 autres essais : Allemand, hollandais, coréen, chinois

Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer:
A multidisciplinary international consensus

Bras A
- Colectomie
- Chimiothérapie +/- biothérapie

Bras B
- Chimiothérapie +/- biothérapie

Zalinski S, IVS 2011, Adam R, Cancer Treat Rev. 2015, t Lam-Boer J, BMC cancer 2014, Rahbari N, BMC cancer 2012, Kim C, trials 2016

MHS non résecables La chirurgie du primitif et amélioration QDV

- Aucune donnée dans la littérature
- Mais 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
 - Trouble intestinal
 - Trouble sexuel
 - Trouble urinaire

Alvar, Br J Surg 2005, Collins, World J Surg 2005, Egan, Dis Colon Rectum 2005, Fagnano, Ann Surg 2000, Mancau G, Minerva Chir 2015

MHS non résecables Morbi-mortalité de la chirurgie du primitif

	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	16	ND
Kleespies (2009)	233	2 - 7%	46
Stillwell (2011)	379	9.2	48.3
Yun (2014)	259	1	20 - 30%
Ahmed (2015)	521	4.8	20
Zhou (2015)	1802	2	31
t Lam-Boer (2016)	2746	9	35

MHS non résecables Morbi-mortalité de la chirurgie du primitif

- **Stade IV : facteur de risque de mortalité**
 - Etude PMSI française : 22359 résections colorectales
 - Etude multivariée FDR mortalité : métastase hépatiques synchrones (p<0,001, OR=2,63)
- **Stade IV : facteur de risque de fistule**
 - Etude Suisse prospective : 500 résections colorectales
 - Taux de fistule des cancers stade I-III: 1,7%
 - Taux de fistule cancers stade IV : 6,3%
 - Etude multivariée FDR fistule : Stade IV (p=0,001; OR : 4,4)

Paris Y., Ann Surg 2011. Kaiser SA, Ann Surg Oncol 2016

MHS non résecables Morbi-mortalité de la chirurgie du primitif Synthèse

- Risque morbi-mortalité augmentée en cas de stade IV
- Morbi-mortalité diminuée si voie coelioscopique
- Nécessité de sélectionner malades : résultats acceptables
 - Age ≤ 70 ans
 - Absence dénutrition **Pas très fréquent !!**
 - Comorbidité limitée
 - Bilan hépatique normal
 - Pas de maladie extra-hépatique

Yang TH Colorectal Dis 2013. Zhou, Surg Endosc 2015

MHS non résecables Complications liées au primitif sous chimio

	n	Complications	Chirurgie en urgence
Ruo (2003)	103	29%	29%
Tebbut (2003)	82	23%	10%
Benoist (2005)	27	15%	15%
Evans (2009)	52	23%	2%
Poulsides (2009)	233	15 – 25%	7 – 16%
Karoui (2010)	37		
Seo (2010)	83	15%	8%
Mc Cahill 2012	86	20%	16%
Yun 2014	198	11%	3%
Suarez 2015	125	20%	14%
Kim 2016	216	21%	

MHS non résecables Complications liées au primitif sous chimio Etudes comparatives

	Resection group (n = 144)	Chemotherapy group (n = 83)	P-value
Starting delay* median (range)	37 (24–257)	7 (2–32)	<0.001
Intestinal complications (%)	29 (20.2)	17 (20.5)	0.826
Obstruction	21 (14.6)	13 (15.2)	0.826
No intervention	18 (85.7)	7 (53.8)	0.057
Intervention*	3 (14.3)	6 (46.2)	
Peritonitis	0 (0)	1 (1.2)	0.366
Fistula	1 (0.7)	0 (0)	1.000
Bleeding	7 (4.9)	3 (3.5)	0.752

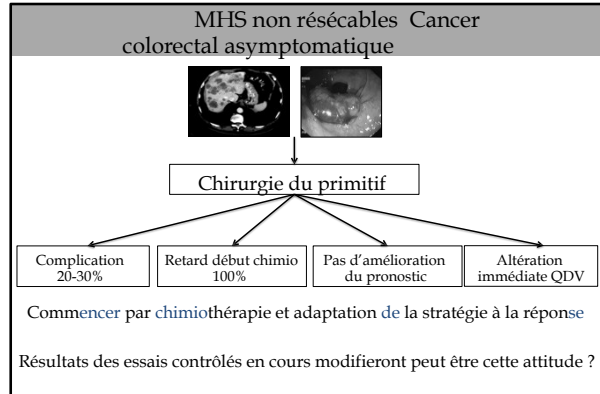
Etude Coréenne

	Resection group (n = 156)	Non-resection group (n = 60)	p
Any grade 3-4 toxicity (%)	58 (37)	20 (33)	0.57*
Admission for gastrointestinal events (%)	11 (7)	3 (5)	0.22*
Admission for chemotherapy-unrelated events (%)	62 (40)	25 (42)	0.82*
Admission for surgery (%)	5 (3)	4 (7)	0.15*
Admission for bowel obstruction (%)	7 (4)	-	0.19*

Seo GJ, J Surg Oncol 2010. Ferrand F, Eur J Cancer 2013

Morbi-mortalité chirurgie vs complication sous chimio Synthèse

- Morbidité de la chirurgie 20 -30% ≈ 15-25% complication liée au primitif sous chimio :
 - 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 : étude sur 125 patients
 - 25 avec complication : 16 mois de survie
 - 100 sans complication : 16 mois de survie
- Mirnezami et al. Ann Surg 2011. Nordholm-Carstensen A, Suarez J, Int J Colorectal Dis 2015



MHS résécables d'emblée

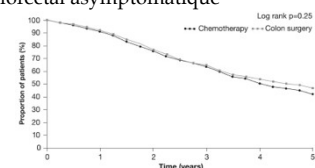
Cancer colorectal symptomatique

- Consensus encore plus fort qu'en cas de MH non résécables pour commencer la stratégie thérapeutique par la chirurgie du primitif
 - Rectum : Chirurgie radiochimio ou Rxthérapie courte pré-op
 - Colon : colectomie
 - Pas de stent colique dans une stratégie à visée curative

MHS résécables d'emblée

Cancer colorectal asymptomatique

- Etude LiverMetSurvey
 - Chimio première : 798
 - Chir primitif : 1554



- Le choix va dépendre de la stratégie thérapeutique : reverse, primitif en premier ou simultanée
 - Chimiothérapie première si simultanée ou reverse

Conclusions

Chirurgie du primitif ou chimiothérapie première

- MH synchrone non résecables : chimiothérapie première
sauf si primitif symptomatique (symptômes majeurs)

- MH synchrone résecables
 - Primitif symptomatique : chirurgie première
 - Primitif non symptomatique : dépend de la stratégie thérapeutique choisie

NOTES

NOTES

Résection en 1 ou 2 Temps

Opinion du Chirurgien colorectal

Pr Christophe PENNA

Hôpital du Kremlin-Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

Prise en charges d'un cancer du rectum avec métastases hépatiques synchrones résécables

Christophe Penna

Hôpital Bicêtre



Cancer du rectum et MH synchrones résécables

Objectifs du traitement

- ✓ Traitement visée curative des 2 sites
- ✓ Le traitement d'un site ne doit être délétère au traitement de l'autre
- ✓ Adopter une stratégie qui traite en priorité le site le plus évolué

Cancer du rectum et MH synchrones résécables

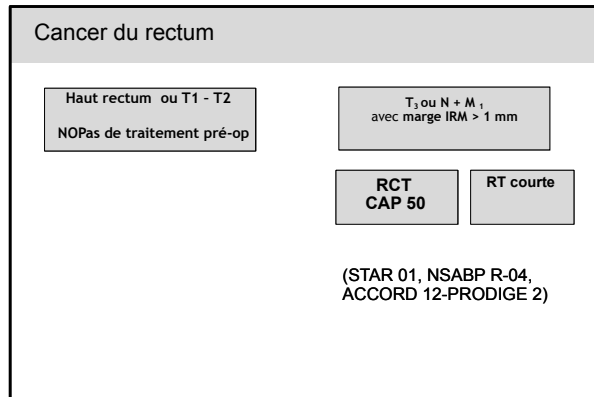
- Peut-on modifier le traitement pré-opératoire du cancer du rectum ?
- Quand traiter les métastases par rapport au cancer du rectum ?

Cancer du rectum et MH synchrones résécables Bilan pré-thérapeutique

RECTUM

- Haut / moyen-bas rectum
- T1-2/ T3/ T4
- N0 / Nx
- MCR > ou > 2 mm
- Distance / sphincter

- Traitement pré-opératoire
- Chirurgie : ACR, ACA, RIS, AAP
- Iléostomie
- Coelioscopie



Risque de progression du rectum pendant la RCT

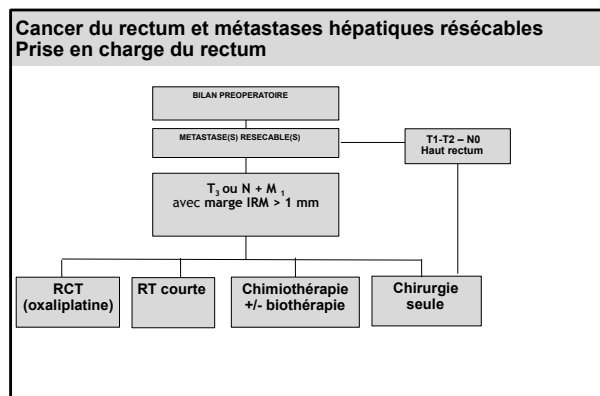
- 41 MH étudiées chez les 20 malades traités par RCT
- Réponse objective ou stabilité en fonction chimiothérapie
 - × 5FU : 62%
 - × 5FU + Oxaliplatine : 96% (14 RO, 10 stables, 1 progression)
- Tous les malades ont pu avoir une résection des MH
- L'absence d'oxaliplatine était le seul facteur prédictif de progression hépatique (p=0.002)

Manceau G, Benoist S. Surgery 2013

La chimiothérapie seule peut-elle remplacer la radiochimiothérapie ?

Quatre études de phase II

- Chimio par Xelox (*Chua lancet oncol 2010, Fernandez JCO 2010*) : réponse objective en IRM 74% en intention de tt, 83% des patients traités
- Chimio par Folfox-beva (*Schrag, JCO 2014*) : 27% réponse complète en cas de petit cancer
- Chimio par Folfox (*Bensignor, Colorectal Dis 2015*) : 55% réponse histologique majeure (TRG 2-4) pour des cancers localement évolués métastatiques



Métastases hépatiques résécables

- Tous les sites métastatiques peuvent être traités ✓
- Avec des marges saines ✓
- En préservant 25% de parenchyme hépatique ✓



Métastases hépatiques résécables

- Nombre
 - × Pawlik 2006 : 159 pts, CT pré-op, > 4 MH = 51% à 5 ans
- Taille
 - × Hamady 2006 : survie identique > ou < 8 cm
- Marge
 - × Pawlik 2005 : 557 pts, la marge n'affecte pas la survie
 - × Adam 2015 : 138 pts, résection R1 (après CT), survie à 5 ans : 33%

Cancer du rectum et MH synchrones résécables Bilan pré-thérapeutique

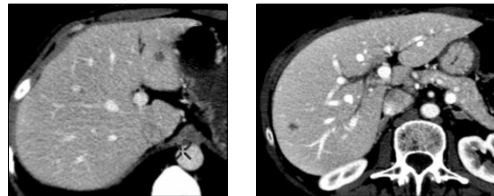
FOIE

- Nombre
- Localisation
- Taille
- Foie restant

- Hépatectomie mineure ou majeure
- Chirurgie en 1 ou 2 temps
- Embolisation portale
- Bénéfice-risque CT pré-opératoire

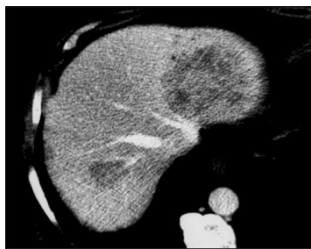
Cancer du rectum et MHR : Prise en charge des métastases

Prendre en compte le risque de disparition sous CT et ses conséquences



Cancer du rectum et MHR : Prise en charge des métastases

Prendre en compte les possibilités de résection plus simple en cas de bonne réponse



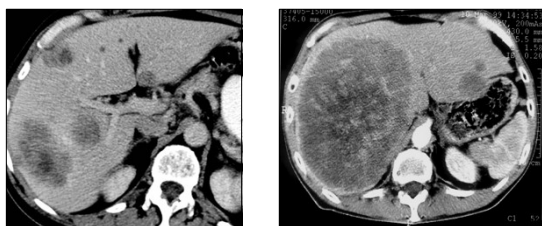
Cancer du rectum et MHR : Prise en charge des métastases

Prendre en compte le risque de non résécabilité en cas de progression



Cancer du rectum et MHR : Prise en charge des métastases

Prendre en compte l'intérêt d'un traitement en 2 temps ou d'une embolisation portale pré-opératoire



Cancer du rectum et MHR résécables

Stratégies thérapeutiques

- ✓ **Traitement séquentiel**
 - × Classique : Rectum puis foie
 - × « Inversé » : Foie puis rectum
- ✓ **Traitement simultané : Rectum et foie**
- ✓ **Chirurgie hépatique en 2 temps : Rectum + hémi-foie puis foie restant**

Résection simultanée ou différée : données consensuelles

- ✓ Simultanée : faisable avec une faible morbidité dans équipes entraînées
- ✗ IV (145 simultanée – 53 2 temps, y compris pour les hépatectomies > 3 segments, (n=99) (Silberhumer Am J Surg 2014)
- ✗ Facilitée si un ou deux sites résectionnés en coelioscopie (Hatwell 2012)
- ✓ Contre-indications à la résection simultanée
 - ✗ Découverte per-op des MH synchrones ou chirurgie rectale en urgence
 - ✗ Chirurgie hépatique complexe
 - ✗ Durée opératoire > 8h ou perte sanguine per-op > 1L (Nakajima 2012)
- ✓ Toujours la discuter en cas de MHS bilobaires
 - ✗ Chirurgie hépatique prévue en 2 temps
 - ✗ Coupler le temps le plus simple du foie avec l'exérèse du rectum (Karoui BJS 2010)
 - ✗ Deuxième temps hépatique : 70-75% (Brouquet, JCO 2011)

Résection simultanée ou en 2 temps

- ✓ 38 études rétrospectives et 4 méta-analyses (1 seule spécifique au rectum)
- ✓ RPC 2006 : Résection simultanée est faisable avec une faible morbidité dans des équipes entraînées et doit être donc discutée au cas pas cas si la morbidité attendue paraît faible (Accord d'expert)
- ✓ RPC 2010 : La chirurgie différée de la tumeur primitive et des métastases hépatiques synchrones est recommandée surtout en cas d'hépatectomie majeure ou de chirurgie rectale (Grade C).

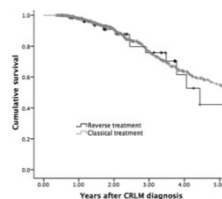
La résection en 2 temps reste encore la règle
Attente des résultats de 2 essais contrôlés : Chinois et Français

Chen, Int J Colorectal Dis. 2011. Slessor, Surg Oncol 2013, Yin, Hepatology 2013, Feng, PLoS One 2014.

Résection différée des MHS Résection hépatique (reverse) ou rectale (classique) en premier ?

- ✓ 4 études rétrospectives et 1 méta-analyse
- ✓ Pas de différence
 - ✗ Morbi/mortalité
 - ✗ Survie globale à 5 ans
 - ✗ Survie sans récidive à 5 ans

Les 2 options sont possibles



Brouquet A, JACS 2010. Van der pool A, BJS 2010. Andres A, Ann Surg 2012. Mayo SC, JACS 2013
Lykoudis, Br J Surg 2014

Résection différée Résection rectale ou hépatique en premier

Pour les chirurgiens hépatiques le rectum M+ est la meilleure indication du « reverse » car le traitement du rectum retarde la prise en charge MH

- ✗ Radiochimiothérapie (5 sem + 6 sem + rectum + CT puis foie)
- ✗ Risque de complication élevé
- ✗ Fistule chez un malade stade IV : très mauvais pronostic
 - ✗ 123 LAR (st IV), fistules : 6,5%, survie 3 ans 35% vs 73% (Smith Ann Surg Oncol 2013)
- ✗ Réalisation de stomie qui complique stratégie
- ✗ CT avant chirurgie hépatique : efficace sur le rectum
- ✗ Permet de faire une radio-chimio pre-op à ceux qui en ont besoin

Buchs NC, Ann Surg Oncol 2014. Ayez N, DCR 2013. Lam V, HBP 2014; Smith Ann Surg Oncol 2013

**Résection différée
Résection hépatique en premier**

✍ **Série Suisse**

- ✕ 34 malades avec cancer rectum + MH synchrone résécables
- ✕ Rectum localement évolué dont 8% de T4
- ✕ Attitude reverse systématique
- ✕ Succès de la procédure : 33 (97%) ont eu résection des 2 sites
- ✕ Mortalité nulle
- ✕ Survie à 5 ans : 61,5%

✍ **Mais**

- ✕ 3% seulement ont eu une radiochimiothérapie
- ✕ Taux de récurrence locorégionale : 18%
- ✕

Buchs NC, Ann Surg Oncol 2014.

**Résection différée Résection
rectale en premier**

✍ **Série Anglaise**

- ✕ 53 malades avec cancer rectum + MH synchrone résécables
- ✕ Chimiothérapie première sans radiothérapie
- ✕ Chirurgie du rectum en premier systématique
- ✕ Mortalité nulle
- ✕ 59% de survie à 3 ans

✍ **Mais**

- ✕ Seulement 80% des malades ont bénéficié du traitement complet

Gall TM, Colorectal Dis 2014.

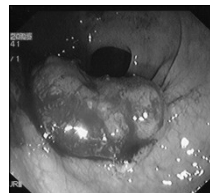
Cancer du rectum et MHS résécables : Synthèse

Pour augmenter les chances d'un traitement à visée curative des 2 sites tumoraux : traiter en premier de façon optimale le site tumoral le plus évolué

Cancer du rectum et MHS résécables : Synthèse

Petit cancer du rectum et MH étendue

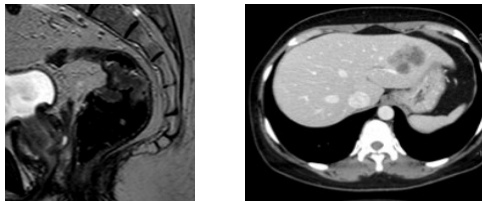
attitude reverse chimio puis chir MH rectum +/- précédé Rx-chimio



Cancer du rectum et MHS résécables : Synthèse

Gros cancer du rectum et MH peu étendue :

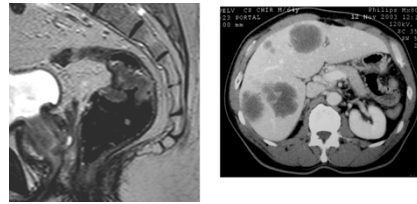
RCT (oxaliplatine) puis chirurgie rectum , MH différée (ou synchrone)



Cancer du rectum et MHS résécables : Synthèse

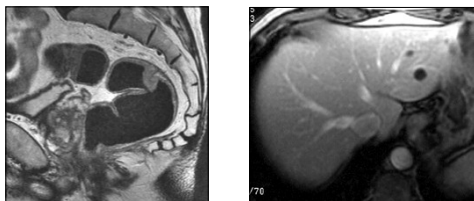
Gros cancer du rectum et MH étendue :

chimio première puis chir MH puis Rx-chimio puis chir Rectum



Cancer du rectum et MHS résécables : Synthèse

Petit cancer rectum et MH peu étendue :
Toutes les options sont possibles



Cancer du rectum et MHS résécables : conclusion

- Bilan pré-thérapeutique
 - × Patient
 - × Rectum
 - × Métastases
 - RCP initiale, et à chaque étape du traitement
 - × Pluridisciplinaire
 - × Définit les objectifs et la
 - Traitements optimal des 2 sites
 - × Traiter en premier le site le plus évolué
 - Une prise en charge monocentrique semble plus simple et plus efficace
 - × Diminue le nombre de ligne et de cycles de chimiothérapie
 - × Réduit la durée de prise en charge thérapeutique
 - × Pourrait améliorer résultats carcinologiques en permettant toutes les
- strGaotyégire,sClin Res Hepatol Gastroenterol 2012. Viganò, Ann Surg Oncol 2013*

Prise en charge d'un cancer du rectum avec Métastases Hépatiques synchrones resecables

Pr Christophe PENNA
Service de Chirurgie Digestive
Hôpital Bicêtre – Hôpitaux Universitaires Paris-Sud

Parmi les 10 000 patients chez qui un cancer du rectum est diagnostiqué en France chaque année, environ 20 à 25% ont des métastases synchrones et ces métastases sont localisées au foie et considérées comme résecables d'emblée dans 20% des cas. En cas de métastase synchrone résecable, un traitement à visée curative est possible et l'objectif est donc de traiter le primitif rectal et les métastases sans que le traitement de l'un des sites interfère de façon péjorative sur le traitement de l'autre site.

Le traitement du cancer du rectum métastatique repose sur la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie. Ce traitement multimodal va dépendre dans sa nature et surtout dans sa séquence de paramètres qui tiennent compte du patient, de la tumeur rectale et des métastases. Il devra donc être discuté dans tous les cas en réunion de concertation multidisciplinaire avant toute décision thérapeutique après réalisation d'un bilan précis.

Bilan pré-thérapeutique

Celui-ci a pour objectif de pouvoir décider du traitement optimal de la tumeur rectale et des métastases et de déterminer la séquence thérapeutique la plus adaptée au patient.

En ce qui concerne le rectum, il faut savoir s'il s'agit d'une tumeur du haut ou du moyen-bas rectum, apprécier par le TR la localisation du pôle inférieur de la lésion par rapport à l'appareil sphinctérien, déterminer par l'IRM la marge circonférentielle de résection, par l'IRM et éventuellement l'échoendoscopie le stade T (T1-2 vs T 3-

4) et N et que le chirurgien puisse dire si la résection rectale pourra être menée par voie coelioscopique et si elle nécessitera une iléostomie de protection (1).

En ce qui concerne les métastases hépatiques, il faut déterminer si elles sont résécables avec une hépatectomie mineure ou majeure voire complexe, si la chirurgie hépatique peut être réalisée en 1 temps, si une embolisation portale devra être envisagée. Il faudra aussi préciser si les métastases risquent de devenir non résécables en cas de progression ou si elles risquent de disparaître en cas de très bonne réponse, et dans ce dernier cas si cela risque de modifier la résection hépatique.

Prise en charge du primitif rectal et des métastases

La prise en charge des adénocarcinomes du rectum a fait l'objet de conférences de consensus actualisées récemment (2). En l'absence de métastase, une chirurgie sans traitement préopératoire est indiquée en cas de tumeur du haut rectum résécable ou de cancer T1-T2 N0 du moyen ou du bas rectum. En cas de tumeur T3 ou N+ du moyen ou du bas rectum, un traitement pré-opératoire par radiochimiothérapie RCT (45 à 50 Gy en 5 semaines + Xéloba) est recommandé. Toutefois, en fonction de la marge circonférentielle prévisible en IRM, de la localisation par rapport au sphincter et des co-morbidités du patient une radiothérapie courte exclusive (5x5 Gy en 5 jours) ou une proctectomie sans traitement pré-opératoire sont des options possibles. En cas de tumeur T4, il peut être souhaitable d'augmenter la réponse pré-opératoire par rapport à la RCT conventionnelle. Dans ces cas il est possible de débuter une CT avant la RCT. En effet, l'adénocarcinome du rectum répond bien à la CT seule comme le montre l'étude de Cunningham où l'évaluation de 94 patients traités par 4 cycles de folfox montrait une réponse complète dans 3% des cas, une réponse partielle dans 80%, une stabilité dans 17% et aucun cas de progression sous CT (3). Une autre façon d'augmenter la réponse est de proposer une CT pendant l'intervalle de plusieurs semaines entre la fin des rayons et la chirurgie (4). Enfin, peut-être est-il possible également d'améliorer la réponse en augmentant ce délai (Lefevre PHRC 2012).

En ce qui concerne la prise en charge des métastases hépatiques résécables d'emblée, une chimiothérapie péri-opératoire par FOLFOX 4 (6 cycles avant et 6

cycles après l'hépatectomie) est recommandée (5) mais une chirurgie seule reste envisageable en cas de métastase de très bon pronostic (unique, métachrone...), si le folfox est contre-indiqué ou en cas de métastase qui risquerait de disparaître entraînant une modification du geste prévu.

Quelles stratégies thérapeutiques en cas de cancer du rectum avec métastases hépatiques résécables d'emblée ?

L'objectif de la stratégie thérapeutique est de proposer le traitement le plus adapté à chacun des sites (6). En effet, l'erreur la plus communément admise est, du fait de l'extension métastatique dont dépend le pronostic, de négliger la prise en charge du primitif exposant ainsi le patient à un risque accru de récurrence locale et de nouvelles métastases. L'erreur peut aussi consister à vouloir « régler » trop vite le problème du rectum pour concentrer ensuite le traitement sur les métastases et ainsi de risquer de ne pas prendre en charge le primitif de façon adéquate (en omettant par exemple la radiothérapie pré-opératoire) tout en prenant du retard sur le traitement des métastases, par exemple en cas de morbidité de la proctectomie. Schématiquement, pour éviter ces écueils, la stratégie thérapeutique doit être définie pour traiter en premier le site le plus évolué.

Les choses sont assez simples en cas de tumeur T1-T2 ou de cancer du haut rectum. La proctectomie est réalisée sans traitement préopératoire et la question est de savoir s'il faut réaliser la chirurgie des métastases dans le même temps opératoire.

En cas de cancer T3 ou N+ du moyen-bas rectum une RCT peut être proposée dans la majorité des cas. Le risque de progression des métastases hépatiques lors du traitement pré-opératoire est quasi nul, surtout si la CT associe 5FU et oxaliplatine (7). Si la maladie métastatique est très limitée et surtout si une ou plusieurs petites métastases risquent de disparaître, ou si la marge circonférentielle prévisible en IRM sur la tumeur rectale est supérieure à 2mm, la proctectomie peut être réalisée sans RCT ou mieux, après une radiothérapie courte de 5x5 Gy qui ne va pas impacter sur le traitement des métastases. Si au contraire la maladie hépatique est importante il semble préférable de débiter par une CT systémique. Après réévaluation, une approche dite « réverse », comportant l'exérèse première des métastases suivie du traitement de la tumeur rectale, peut se discuter (8). Toutefois, dans cette approche,

le traitement préopératoire du cancer du rectum (RT ou RCT) ne doit pas être négligé s'il est indiqué.

En cas de cancer du rectum T4, l'obtention d'une réponse maximum sur le primitif afin d'éviter le risque d'une résection R1, impose à notre avis de débiter par une CT. La stratégie ultérieure sera adaptée à la réponse obtenue.

Place des résections synchrones

En cas de métastases synchrones résécables, la résection dans le même temps du primitif rectal et des métastases hépatiques offre théoriquement plusieurs avantages : résection de tous les sites tumoraux, une seule anesthésie, une seule opération, durée d'hospitalisation plus courte. Cependant une telle attitude n'est envisageable que si elle n'augmente pas la morbi-mortalité et n'obère pas le pronostic carcinologique.

Les résections rectales pour cancer ont une mortalité péri-opératoire allant de 1 à 5%, une morbidité globale de 20 à 43% et un taux de fistule anastomotique de 5 à 11%. Les résections hépatiques pour métastase ont une mortalité le plus souvent inférieure à 2% dans les séries récentes et une morbidité de 20 à 25%. On peut donc s'attendre, en combinant les deux gestes au cours de la même intervention, à une addition des taux de mortalité et de morbidité. Ce risque de morbi-mortalité explique la sélection des patients pour les résections combinées. Dans la plupart des séries, une résection combinée n'est effectivement proposée qu'à moins de 50% des patients éligibles. Dans la série rétrospective de l'AFC, la mortalité après colectomie et hépatectomie majeure simultanée était de 6,1%, significativement plus élevée qu'en cas de résection en 2 temps ou elle était de 2,4% (9). Toutefois, dans la quasi totalité des 26 essais non randomisés comparant résection simultanée ou en deux temps du primitif et des métastases il n'y avait pas de différence significative de la morbidité (10). Cela est probablement dû aux nombreux biais présentés par ces études où, dans le groupe des résections simultanées, les patients avaient plus souvent un cancer du colon droit et moins souvent un cancer du rectum, avaient moins de métastases hépatiques, plus souvent uni lobaires et le plus souvent traitées par résection hépatique limitée plutôt que par hépatectomie majeure. Du fait de ces différences significatives entre les 2 groupes on devrait observer, si les résections

synchrones n'augmentaient pas le risque opératoire, une morbi-mortalité plus faible dans le groupe des résections synchrones, ce qui n'est jamais le cas.

En ce qui concerne la survie, plusieurs études ont montré le très mauvais pronostic des patients ayant des métastases synchrones résécables et une tumeur primitive avec envahissement ganglionnaire important. Dans l'étude de Fujita (11) la survie après résection simultanée chez les patients ayant plus de 5 ganglions envahis sur la pièce de colectomie n'était pas différent de la survie des patients ayant des métastases non résécables (0 survivant à 5 ans). Dans l'étude de Minagawa (12), la survie à 5 ans des patients ayant plus de 3 ganglions envahis et plus de 4 métastases était nulle et de seulement 10% à 5 ans chez les patients ayant une métastase unique. L'envahissement ganglionnaire du primitif est donc un facteur pronostic extrêmement important chez les patients ayant des métastases hépatiques résécables et ce facteur est par définition impossible à évaluer en cas de résection simultanée. Dans plusieurs séries et méta-analyses, comparant de façon rétrospective résections synchrones et en 2 temps il n'y avait pas de différence significative sur la survie globale entre les deux attitudes (10). Comme pour la morbi-mortalité, du fait des différences significatives de facteurs pronostiques entre les groupes, on s'attendrait pourtant à une meilleure survie en cas de résection simultanée. Dans l'étude du registre européen LiverMet Survey, la comparaison entre 491 patients ayant eu une résection simultanée et 1444 patients ayant eu une résection en 2 temps mettait en évidence une différence significative en survie globale et en survie sans récurrence pour les patients ayant eu une résection en 2 temps.

En conclusion, en cas de métastase hépatique synchrone résécable, l'étude de la littérature ne permet pas de mettre en évidence de bénéfice pour la résection simultanée, le raccourcissement de la durée d'hospitalisation étant contrebalancé par le risque accru de morbi-mortalité et l'absence de bénéfice carcinologique. Cela semble encore plus particulièrement vrai en ce qui concerne les primitifs rectaux où le recours fréquent à une iléostomie de protection nécessite de toutes les façons un deuxième temps opératoire. Si la résection en 2 temps reste donc la règle, là encore, la discussion au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire avec des

chirurgiens colorectaux et hépatobiliaires permettra de sélectionner les éventuels candidats à une résection simultanée, voire à une résection hépatique première.

Références

1. Penna C. Rectal adenocarcinoma : appropriate pretherapeutic explorations by tumor type. *Gastroenterol Clin Biol* 2008, 32 : S126-132. (R).
2. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A et al. ESMO consensus guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012, 23 : 2479-2516.
3. FOXTROT Collaborative Group. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2012,
4. Habr Gama A, Perez RO, Salbaga J et al. Increasing the rates of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer: results of a prospective study using additional chemotherapy during the resting period. *Dis Colon Rectum* 2009, 52 : 1927-34.
5. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer : a randomized controlled trial. *Lancet* 2008, 371:1007-16.
6. Brouquet A, Benoist S. Quelle stratégie thérapeutique devant un cancer du rectum avec métastases hépatiques synchrones? *ColonRectum*
7. Manceau G, Benoist S, Bachet JB et al. Quelle est l'évolution des métastases hépatiques synchrones au cours d'une radiochimiothérapie pour un cancer du rectum localement avancé? *J Chir* 2009, 146 ; 1-36.
8. Brouquet A, Mortenson MM, Vauthey JN et al. Surgical strategies for synchronous colorectal liver metastases in 156 consecutive patients : classic, combined or reverse strategy ? *J Am Coll Surg* 2010, 210: 934-41.
9. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC. Surgical resection of colorectal cancer metastatic to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Cancer* 1996, 77 : 1254-62.
10. Slessor AA, Simillis C, Goldin R. A meta-analysis comparing synchronous versus delayed resection in patients with synchronous colorectal liver metastases. *Surg Oncol* 2012 [epub ahead of print]
11. Fujita S, Akasu T, Moriya Y et al. Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2000, 30: 7-11.
12. Minagawa M, Yamamoto J, Miwa S et al. Selection criteria for simultaneous resection in patients with synchronous liver metastases. *Arch Surg* 2006, 141 : 1006-12..

NOTES

NOTES

Résection en 1 ou 2 Temps

Opinion du Chirurgien hépatique

Pr René ADAM

Hôpital Paul Brousse- Centre Hépatobiliaire, Villejuif

SYNCHRONOUS COLORECTAL LIVER METASTASES
The opinion of the Hepatic Surgeon



René Adam

Hopital Paul Brousse, Université Paris Sud

Synchronous colorectal liver metastases

What to do ?

- 1- Is the primary tumor symptomatic ?
- 2- Are the liver metastases resectable ?
- 3- Should we use neoadjuvant chemo ?
- 4- Surgery in 1 or 2 stages ?

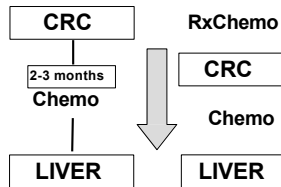
5- Primary or Liver first ?

5X5= 25 potential Scenarios !!!

Synchronous colorectal liver metastases

Classical attitude

New attitudes...



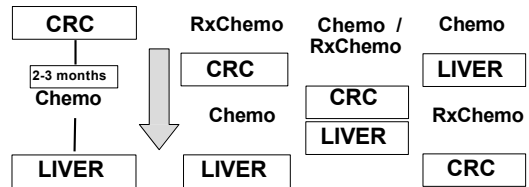
- Delay in starting Chemo
- Asymptomatic Primary
- Multiple Liver Metastases

Changing attitude

Synchronous colorectal liver metastases

Classical attitude

New attitudes...



- Delay in starting Chemo
- Asymptomatic Primary
- Multiple Liver Metastases

Changing attitude

The EGOSLIM Group
(Expert Group on OncoSurgery Management of Liver Metastases)


Coordinator : R Adam

	Liver	
Oncologists	Surgeons	CR Surgeon
A De Gramont Ph Rougier A. Sobrero E. Van Cutsem J Tabernero	J. Figueras N. Kokudo G. Poston JN Vauthey C. Teh	Lars Pahlman
Molecular GI Oncol		Radiologists
S. Tejpar		E. Loyer F Kunstlinger
		Pathologist
		L. Rubbia Brandt

The OncoSurgery Approach to Managing Liver Metastases from Colorectal Cancer: A Multidisciplinary International Consensus

RENÉ ADAM,^a AIMERY DE GRAMONT,^b JOAN FIGUERAS,^c ASHLEY GITHRIE,^d NORIHIRO KOKUDO,^e FRANCIS KUNSTLINGER,^f EVELYNE LOYER,^g GRAEME POSTON,^h PHILIPPE ROUGIER,ⁱ LAURA RUBBIA-BRANDT,^j ALBERTO SOBRERO,^k JOSEF TABERNERO,^l CATHERINE TEH,^m ERIC VAN CUTSEM,ⁿ JEAN-NICOLAS VAUTHEY OF THE EGOSLIM (EXPERT GROUP ON ONCOSURGERY MANAGEMENT OF LIVER METASTASES) GROUP^o

Academia-Pharma Intersect: Hepatobiliary

The Oncologist 2012; 

Overview Synchronous LM

Epidemiology, Definition, Diagnosis, assessment of Response, standards of Treatments , impact of MDT...

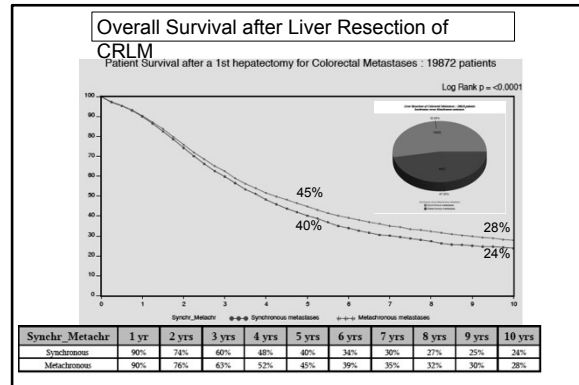
4 Clinical Scenarios

- Asymptomatic Primary / Resectable Metastases
- Asymptomatic Primary / Unresectable Metastases
- Symptomatic Primary / Resectable Metastases
- Symptomatic Primary / UnResectable Metastases

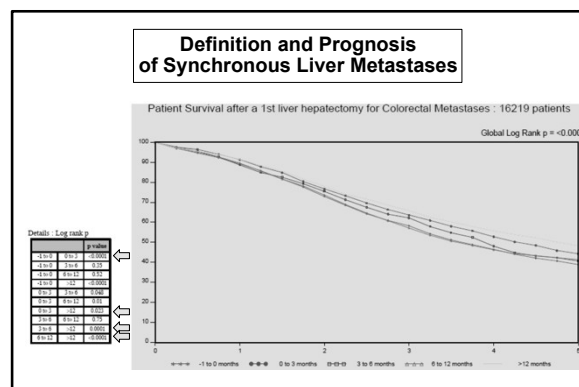
Aim of the Expert Meeting

- To discuss the different strategies of treatment
- To find a consensus between experts
- To publish a position Paper in a good journal

Are Synchronous metastases of worse prognosis compared to metachronous ?



What Definition for Synchronous metastases?



Definition and Prognosis of Synchronous Liver Metastases

Consensus Recommendations

1. Synchronous CRLM have a less favourable cancer biology and expected survival than metachronous
2. Synchronous CRLM should be termed « synchronously detected » (At or before diagnosis of the primary tumor)
3. Early metachronous metastases : ≤ 12 months from Dg or Tt primary
4. Late metachronous : > 12 months after surgery

The Role of Imaging in the detection of of Synchronous Liver Metastases

Consensus Recommendations

1. Initial CT (High dose) : the gold standard
2. If initially resectable LM : Liver MRI
3. Pet-CT : may be useful for undetected EH disease particularly for patients with recurrent disease or High tumor load

Evaluation of Response : Mandatory informations

1. Response on Size criteria and on Morphologic criteria (if anti VEGF)
2. Assessment of steatosis and signs of Portal Hypertension
3. Evaluation of the future liver remnant in the preoperative setting
4. Liver MRI : useful in case of steatosis, unclear for routine...

What Recommendations for Chemotherapy and Surgery ?

Chemotherapy regimens for of Synchronous Liver Metastases

Consensus Recommendations

1. All but one panel member favoured 1st line chemotherapy for pts with potentially resectable synchronous LM
2. Optimal chemotherapy includes doublets combined with targeted therapy, triplets or triplets combined with targeted therapy
3. No use of targeted therapy for resectable LM
4. At least 4 courses, with 2nd line if progression or stable disease and conversion to resectability is the goal...
5. Optimal time for assessment of response : 2 months
6. Overall duration : 6 months of perioperative chemotherapy

Surgery of the Primary With Synchronous Liver Metastases

Consensus Recommendations

1. Colorectal Surgery : to be performed by a specialist CR Surgeon
2. Laparoscopy : generally feasible with similar outcomes to open surgery
3. Synchronous Rectal LM: preop radiotherapy recommended for mid and low tumors but chemo = adequate treatment for the LM...
4. Both resectable: simultaneous resection can be performed in selected pts with limited hepatectomy...
5. When LM non resectable: resection of the asymptomatic primary without resection of the LM may have benefit...

Surgery of the Liver

Consensus Recommendations

1. Simultaneous Surgery : reserved to both resectable sites and limited surgical procedures
2. Preoperative Chemotherapy : usually advised to control the metastatic disease and to downsize the LM for resection
3. Reverse approach : after preop chemo when tumor burden is greater and combined resection impossible
4. Not to deny surgery to pts with stable disease after optimal chemo through specific techniques used to increase the resectability

The Different scenarios

Scenario 1: Asymptomatic CRC and Resectable Synchronous CRLM



Consensus Recommendations

1. Consensus (10/11 experts) for giving chemotherapy before surgery
2. Mid and low rectal cancers : Radiotherapy recommended with no one-stage surgery
3. Colonic and upper rectal cancers: no one stage surgery for complex colonic tumors, high risk pts or major hepatectomy
4. One-stage surgery only for « easy to resect » primary tumors and limited hepatic disease

Major Liver Resections Synchronous with Colorectal Surgery

Lorenzo Capussotti, MD, Alessandro Ferrero, MD, Luca Viganò, MD, Dario Ribero, MD, Roberto Lo Tesoriere, MD, and Roberto Polastri, MD

Background: Surgical strategy in liver metastases synchronous to colorectal cancer remains controversial. The aim of this study was to evaluate feasibility and short-term outcomes of major hepatectomies synchronous to colorectal surgery.

Methods: Between January 1985 and December 2004, 79 patients underwent major hepatectomy for metastases synchronous to colorectal cancer, 31 underwent synchronous hepatectomy and colorectal surgery, and 48 underwent delayed liver resection.

Results: The synchronous group had a higher rate of right colectomy (38.7% vs. 18.8%, $P = .0499$) and larger metastases (8 vs. 5.3 cm, $P = .0032$). Mortality (one patient in synchronous group), morbidity, and anastomotic leak rates were similar in the two groups. Colon-related morbidity did not cause adjunctive liver complications. Hospitalization in delayed hepatectomies was shorter (10.4 days vs. 13.9 days, $P = .0021$). Blood and plasma transfusions were higher in synchronous resections (41.9% vs. 16.7%, $P = .0131$ and 54.8% vs. 31.3%, $P = .0370$); no differences were found in the last 10 years. Considering both surgical procedures (colorectal + liver resection), in delayed hepatectomies, morbidity was higher (56.3% vs. 32.6%, $P = .0369$) and hospitalization was longer (20.5 vs. 13.9 days, $P = .00001$). Nine patients underwent major hepatectomy at the same time as anterior rectal resection with no mortality (morbidity 22.2%, mean hospitalization 12.4 days).

Conclusions: Major hepatectomies can be safely performed at the same time as colorectal surgery in selected patients with synchronous metastases with similar short-term results, even in the presence of rectal cancer.

Ann Surg Oncol 2007;14:195-201

Simultaneous Resections of Colorectal Cancer and Synchronous Liver Metastases: A Multi-institutional Analysis.

Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, Gleisner AL, Ribero D, Assumpcao L, Barbas AS, Abdalla EK, Choti MA, Vauthey JN, Ludwig KA, Mantyh CR, Morse MA, Clary BM

610 patients: simultaneous ($n = 135$) or staged ($n = 475$) resections of colorectal cancer and SCRLM.

Mortality (1.0% versus 0.5%) and severe morbidity (14.1% versus 12.5%) were similar after simultaneous colorectal resection and minor hepatectomy compared with isolated minor hepatectomy.

For major hepatectomy, simultaneous colorectal resection increased mortality (8.3% versus 1.4%, $p < 0.05$) and severe morbidity (36.1% versus 15.1%, $p < 0.05$).

Combined severe morbidity after staged resections was lower compared to simultaneous resections (36.1% versus 17.6%, $p = 0.05$) for major hepatectomy but similar for minor hepatectomy (14.1% versus 10.5%, $p > 0.05$).

Major hepatectomy independently predicted severe morbidity after simultaneous resections [hazard ratio = 3.4, $p = 0.008$].

CONCLUSIONS: Simultaneous colorectal and minor hepatic resections are safe and should be performed for most patients with SCRLM.

Due to increased risk of severe morbidity, **caution should be exercised before performing Simultaneous colorectal and major hepatic resections.**

Ann Surg Oncol. 2007 Sep 1

Management of colorectal cancer presenting with synchronous liver metastases

Ajith K. Siriwardena, James M. Mason, Saifee Mullaimittha, Helen C. Hancock, and Santhalingam Jegatheeswaran

2014

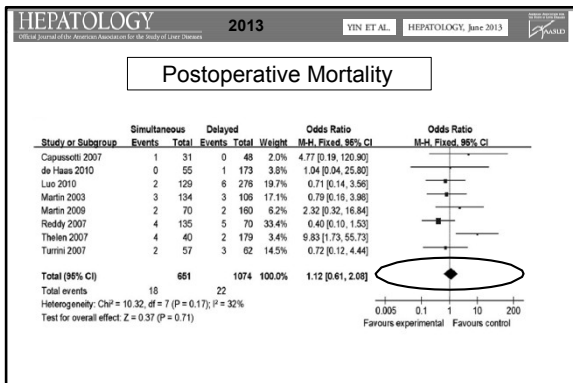
NATURE REVIEWS | CLINICAL ONCOLOGY

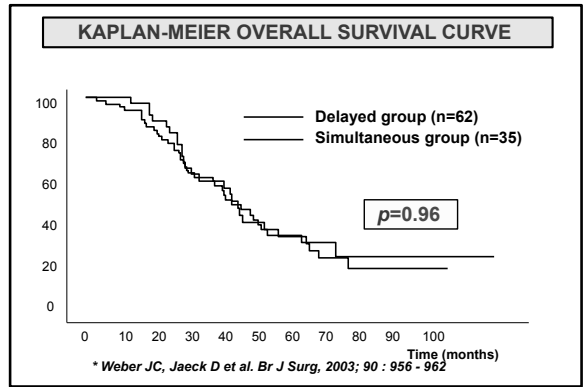
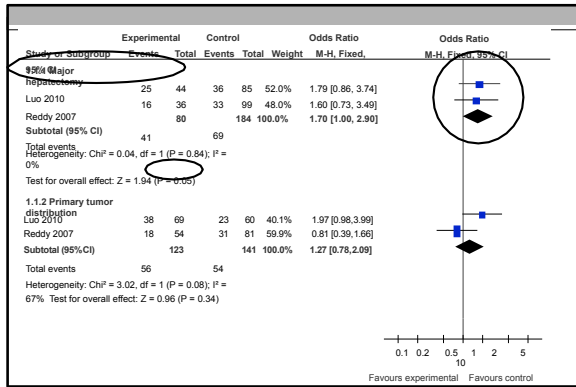
Postop Mortality

Table 2 | Survival outcomes after synchronous resection of LLM and liver metastases compared with staged resection

Study	Number of patients (synchronous vs bowel-first staged resections)	Operative mortality events (frequency)			Number of patients who achieved 5-year overall survival		
		After synchronous resection	After staged resection	P value	After synchronous resection	After staged resection	P value
Martin et al. (2003) ¹⁸	240 (134 vs 106)	2 (4%)	3 (4%)	NA	NA	NA	NA
Weber et al. (2003) ¹⁹	97 (35 vs 62)	0	0	NA	5 (21%)	14 (22%)	0.967
Chau et al. (2004) ²⁰	96 (64 vs 32)	0	0	NA	19 (29%)	14 (43%)	0.52
Capussotti et al. (2006) ²¹	79 (31 vs 48)	1 (3%)	0	0.392	NA	NA	NA
Reddy et al. (2007) ²²	610 (135 vs 475)	3 (8%) ^a	0 ^a	0.07	NA	NA	NA
Vassilou et al. (2007) ²³	103 (25 vs 78)	0	0	NA	7 (28%)	24 (31%)	NS
Thelen et al. (2007) ²⁴	219 (40 vs 179)	4 (10%)	2 (1%)	0.01	21 (53%)	70 (39%)	0.98
Turrini et al. (2007) ²⁵	119 (57 vs 62)	2 (4%)	3 (5%)	0.09	18 (32%)	16 (25%)	0.09
Yan et al. (2007) ²⁶	103 (73 vs 30)	0	0	NA	27 (36%)	11 (37%)	0.90
Slupski et al. (2009) ²⁷	89 (28 vs 61)	0	1 (2%)	NS	13 (40%)	23 (38%)	0.006
Luo et al. (2010) ²⁸	405 (129 vs 276)	2 (1.5%)	6 (2%)	1.0	NA	NA	NA
Kalitori et al. (2010) ²⁹	74 (32 vs 42)	0	0	NA	14 (43%)	25 (59%)	0.013
de Haas et al. (2010) ³⁰	228 (55 vs 173)	0	1	0.55 ^b	4 (8%) ^a	45 (26%) ^a	0.005

^aMortality data for either synchronous or staged major hepatectomy procedures. ^bThe de Haas study reported 5-year progression-free survival rather than 5-year overall survival.





Management of colorectal cancer presenting with synchronous liver metastases

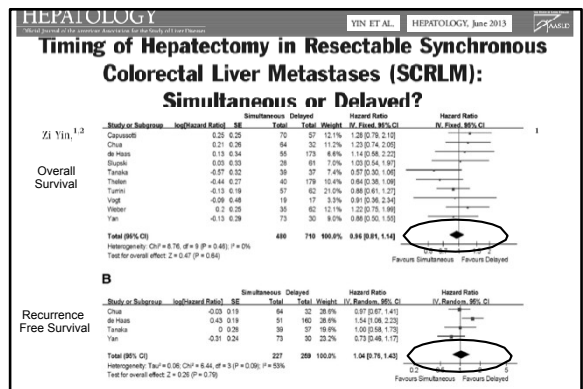
Ajith K. Siriwardena, James M. Mason, Saifee Mulamitha, Helen C. Hancock and Santhalingam Jegatheeswaran *2014*
NATURE REVIEWS | CLINICAL ONCOLOGY

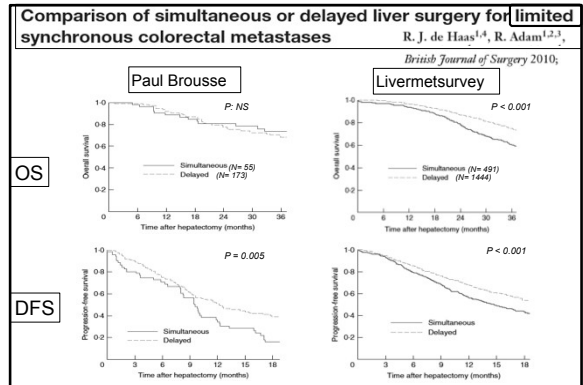
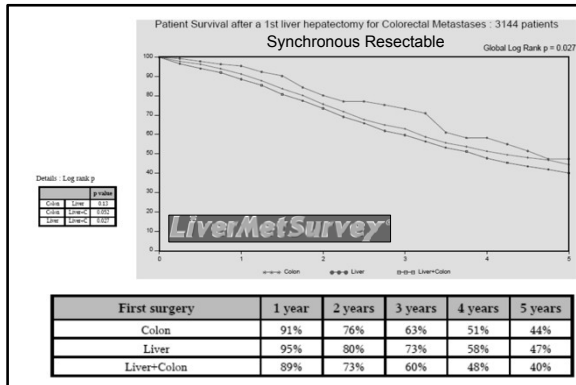
5-Year Survival

Table 2 | Survival outcomes after synchronous resection of LLM and liver metastases compared with staged resection

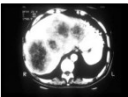
Study	Number of patients (synchronous vs bowel-first staged resections)	Operative mortality events (frequency)			Number of patients who achieved 5-year overall survival		
		After synchronous resection	After staged resection	P value	After synchronous resection	After staged resection	P value
Martini et al. (2003) ¹⁸	240 (134 vs 106)	2 (4%)	3 (4%)	NA	NA	NA	NA
Weber et al. (2003) ¹⁹	97 (35 vs 62)	0	0	NA	5 (21%)	14 (22%)	0.967
Chau et al. (2004) ²⁰	96 (64 vs 32)	0	0	NA	19 (29%)	14 (43%)	0.52
Capussotti et al. (2006) ²¹	79 (31 vs 48)	1 (3%)	0	0.392	NA	NA	NA
Reddy et al. (2007) ²²	610 (135 vs 475)	3 (8%)*	0*	0.07	NA	NA	NA
Vassiliou et al. (2007) ²³	103 (25 vs 78)	0	0	NA	7 (28%)	24 (31%)	NS
Thelen et al. (2007) ²⁴	219 (40 vs 179)	4 (10%)	2 (1%)	0.01	21 (53%)	70 (39%)	0.98
Turrini et al. (2007) ²⁵	119 (57 vs 62)	2 (4%)	3 (5%)	0.09	18 (32%)	16 (25%)	0.09
Yan et al. (2007) ²⁶	103 (73 vs 30)	0	0	NA	27 (36%)	11 (37%)	0.90
Slupski et al. (2009) ²⁷	89 (28 vs 61)	0	1 (2%)	NS	13 (40%)	23 (38%)	0.006
Luo et al. (2010) ²⁸	405 (129 vs 276)	2 (1.5%)	6 (2%)	1.0	NA	NA	NA
Kalouri et al. (2010) ²⁹	74 (32 vs 42)	0	0	NA	14 (43%)	25 (59%)	0.013
de Haas et al. (2010) ³⁴	228 (55 vs 173)	0	1	0.557	4 (8%)*	45 (26%)*	0.006

*Mortality data for either synchronous or staged major hepatotomy procedures. *The de Haas study reported 3-year progression-free survival.



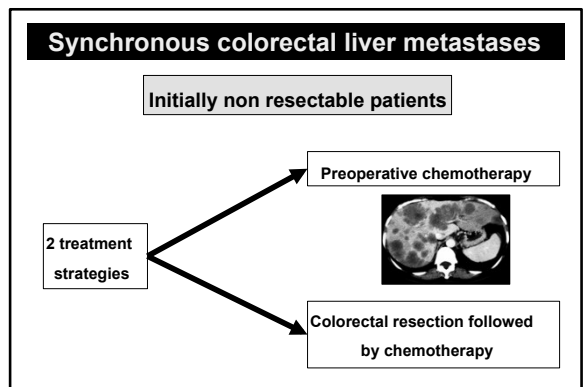


Scenario 2: Asymptomatic CRC and Non Resectable Synchronous CRLM



Consensus Recommendations

- Objective: to make the LM resectable
- Chemotherapy should be administered first
- No simultaneous surgery... If CRLM become resectable, consensus for reverse approach (Liver First)
- For rectal cancer : Primary optimal chemotherapy, then Radiotherapy and in the window between irradiation and rectal surgery : to perform liver surgery



A Meta-analysis...
MG Sheer et al, Ann Oncol 2008

- Inclusion : **850 patients**
 - Chemotherapy 1st: 314
 - Surgery : 536
- Complications related to the primary in patients receiving chemotherapy : **17%**
- Patients treated by Surgery
 - Mortality : **3%**
 - Morbidity : **32%**
- Survival: **similar with the 2 options**

Impact of Strategy on Survival

Meta-Analysis of Survival of Patients with Stage IV Colorectal Cancer Managed with Surgical Resection Versus Chemotherapy Alone

A. P. Stillwell · P. G. Baettner · Y-H. Ho

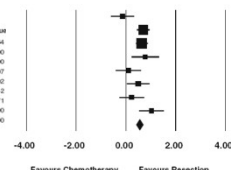


World J Surg (2010) 34:797-807

8 Studies (1062 patients)

Std diff in median and 95% CI

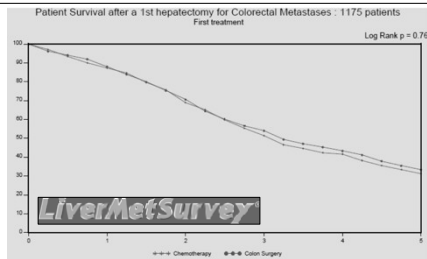
Study name	Std diff in median	Standard error	Variance	Statistics for each study		Z-Value	p-Value
				Lower limit	Upper limit		
Scoggins, 1999	-0.140	0.242	0.059	-0.615	0.335	-0.578	0.564
Pun, 2003	0.700	0.137	0.019	0.432	0.968	5.126	0.000
Talbot, 2003	0.636	0.128	0.016	0.386	0.887	4.879	0.000
Michel, 2004	0.375	0.285	0.081	0.217	1.354	2.720	0.007
Bernini, 2005	0.100	0.281	0.079	-0.412	0.612	0.262	0.792
Kaufman, 2007	0.487	0.239	0.057	0.019	0.950	2.038	0.042
Gallina, 2008	0.233	0.260	0.068	-0.277	0.743	0.895	0.371
Djavan, 2009	1.638	0.260	0.068	0.616	1.506	3.845	0.000
	0.545	0.070	0.005	0.409	0.682	7.823	0.000



Benefit in Survival: 6 months
(95%CI: 0.29-0.82, p<0.001)

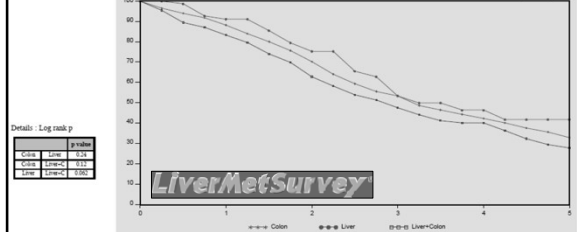
Favours Chemotherapy Favours Resection

Survival following resection of Synchronous unresectable LM in relation to 1st treatment



First treatment	1 year	2 years	3 years	4 years	5 years
Chemotherapy	87%	69%	52%	42%	31%
Colon Surgery	88%	71%	54%	43%	33%

Patient Survival after a 1st liver hepatectomy for Colorectal Metastases : 1265 patients
Synchronous Non Resectable Global Log Rank p = 0.11



First surgery	1 year	2 years	3 years	4 years	5 years
Colon	88%	70%	53%	42%	33%
Liver	91%	75%	53%	46%	42%
Liver+Colon	83%	63%	47%	40%	28%

Rationale of the Reverse Approach

advanced synchronous liver metastases

- to downsize the CRM by chemotherapy 1st (80% of the cases),
- to select responders, avoiding unnecessary surgery in non-responders
- to deliver state of the art preoperative rectal radiotherapy without the fear that liver metastases would meanwhile progress beyond the possibility of cure

Mentha G. et al. Brit J. Surg 2006; 93: 872-878

Original article

Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary

G. Mentha¹, P. E. Majno¹, A. Andres¹, L. Rubbia-Brandi¹, P. Morel¹ and A. D. Roth¹
 Departments of ¹Visceral and Transplantation Surgery and ²Clinical Pathology, University Hospitals of Geneva, 1211 Geneva 14, Switzerland
 Correspondence to: Professor G. Mentha (e-mail: giles.mentha@unige.ch) *British Journal of Surgery* 2006; 93: 872-878

**All 20 patients were started on chemotherapy before liver resection
 With a resectability of 80%**

**3y OS 81%
 4y OS 61%**

Median: 46 Mo

Conclusion: metastases, and delivery of preoperative radiotherapy for rectal cancer without the fear that liver metastases will meanwhile progress beyond the possibility of cure.

Table 1 Summary of patient and tumour characteristics before neo-adjuvant chemotherapy

No. of patients	20
Sex ratio (M/F)	11/9
Mean (range) age (years)	56 (37-65)
Resection of primary	15/5
T3/T4 local tumours	15/5
T3/T4 nodes (no. of nodes)	8
N1 tumours (no. of nodes)	16
Metastases (no. of nodes)	57 (2-91)
Metastases resectable at time of liver resection	14 (70%)
Patients with more than four liver metastases	5 (75/52-14)
Metastases with largest size of larger liver metastases (cm)	5.75 (5.2-14)
Patients with liver metastases > 5 cm	12 (60%)
Diolator metastases	14 (70%)
Metastases resected (n/total)	46/57 (81%)
Resection type (n/total)	4/16 (25%)
Chemical therapy (n/total)	13
Chemical therapy (CRS) distribution	4
4	4
5	4

Figure 1 Patients started on chemotherapy before liver resection of the colorectal primary (n=20). A: Kaplan-Meier survival curve for overall survival. B: Kaplan-Meier survival curve for patients who had resection.

Surgical Strategies for Synchronous Colorectal Liver Metastases in 156 Consecutive Patients: Classic, Combined or Reverse Strategy?

Aminine Brouquet, MD, Melinda M Mortenson, MD, Jean-Nicolas Vuathey, MD, FACS, Miguel A Rodriguez-Rigas, MD, FACS, Michael J Overman, MD, George J Chang, MD, FACS, Scott Kopetz, MD, Christopher Garrett, MD, Steven A Carley, MD, FACS, Eddie K Abdalla, MD, FACS
 From the Department of Surgical Oncology, Brigham Young University, Salt Lake City, Utah, and the Department of Medical Oncology, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX. *J Am Coll Surg* 2010

Characteristic	Patients (n = 156)	Combined (n = 43)	Classic (n = 72)	Reverse (n = 27)	P	P	P
Location (no. of patients)	76/80	24/19	31/41	8/19	NS	NS	0.02
Node-positive primary, n (%)	96 (61)	27 (63)	52 (72)	6 (59)	NS	NS	NS
Liver metastases at time of diagnosis							
Median (range), n	3 (1-10)	2 (1-10)	3 (1-10)	3 (1-10)	<0.01	NS	<0.01
Median maximum tumor diameter, cm	3.1 (1-10)	2.1 (1-12)	3.1 (1-10)	4.1 (2-11)	0.01	NS	<0.01
Stage	83 (53)	15 (35)	43 (60)	17 (63)	0.002	NS	<0.01
Median CEA plasma level, ng/mL (range)	9 (1-43.17)	4 (1-43.17)	9 (1-5.7)	23 (11-7.56)	0.03	NS	<0.01

Outcomes	Combined (n = 43)	Classic (n = 72)	Reverse (n = 27)	P	P	P
90-day postoperative mortality, n (%)	2 (5)	2 (3)	1 (4)	NS	NS	NS
Overall postoperative mortality, n (%)	20 (47)	37 (51)	19 (70)	NS	NS	NS
Cumulative major postoperative complications, n (%)	8 (19)	12 (17)	2 (7)	NS	NS	NS
Adjuvant chemotherapy	13 (30)	46 (64)	21 (78)	NS	NS	NS

CONCLUSIONS: The classic, combined, or reverse strategies in patients with synchronous presentation of CLM are associated with similar outcomes.

Figure 2 Patients started on chemotherapy before liver resection of the colorectal primary (n=20). A: Kaplan-Meier survival curve for overall survival. B: Kaplan-Meier survival curve for patients who had resection.

**3y OS 65%
 Classical 58%
 Reverse 79%**

Overall survival (n=142) of patients treated for Synchronous colorectal and liver metastases

**3y OS 81%
 4y OS 61%**

log rank test p = 0.389

Legend:
 - Classical strategy
 - Reverse strategy
 - Simultaneous strategy

Figure 3 Overall survival of 142 patients treated for synchronous colorectal liver metastases. Log rank test p = 0.389.

REVIEW ARTICLE

The Liver-First Approach to the Management of Colorectal Cancer With Synchronous Hepatic Metastases

A Systematic Review JAMA Surgery 2013

Santhalingam Jegatheeswaran, MRCS; James M. Mason, DPhil; Helen C. Hancock, PhD; Ajith K. Siriwardena, MD, FRCS

4 articles

- Mentha (2008) : 35 patients
- Verhoef (2009) : 23 patients
- Brouquet (2010) : 41 patients
- de Jong (2011) : 22 patients

- with neo-adjuvant Chemotherapy
- For Rectal K, Radiochemotherapy before Hepatic Surgery

REVIEW ARTICLE

The Liver-First Approach to the Management of Colorectal Cancer With Synchronous Hepatic Metastases

A Systematic Review JAMA Surg. 2013;148(4):385-391

Santhalingam Jegatheeswaran, MRCS; James M. Mason, DPhil; Helen C. Hancock, PhD; Ajith K. Siriwardena, MD, FRCS

Study	Year	Intervention	Control	Survival	Quality Score	Comments
Mentha et al ¹	2008	Resection of colorectal primary tumor with or without chemotherapy	Resection of colorectal primary tumor with or without chemotherapy	55	30 ¹	15/31 ¹
Verhoef et al ²	2009	Resection of colorectal primary tumor with or without chemotherapy	Resection of colorectal primary tumor	23	17	10/20 ²
Brouquet et al ³	2010	Resection of colorectal primary tumor with or without chemotherapy	Resection of colorectal primary tumor with or without chemotherapy	41	27	10/24 ³
de Jong et al ⁴	2011	Resection of colorectal primary tumor with or without chemotherapy	Resection of colorectal primary tumor with or without chemotherapy	22	10 ¹	14/19 ⁴

Feasibility 74% (90/121)

3y OS 41-79%

Conclusions: The liver-first approach for patients with colorectal cancer with synchronous liver metastases is possible but is associated with a wide range of survival outcomes, despite protocol similarities between studies.

Original article

Propensity score-matched outcomes analysis of the liver-first approach for synchronous colorectal liver metastases

E. K. S. Wehls, K. Chandrakumar, T. G. John, A. B. Cresswell and M. Rees BJJS 2016; 103: 600-606

Hepatology Unit, Hammersmith Hospital NHS Foundation Trust, Malmesbury Road, Brompton, London W6 1QW, UK
Correspondence to: E. K. S. Wehls (e.k.s.wehls@hstnhs.uk)

	Liver-First	Classical	P
Age (years)	61.0 (9.0-70.0)	64.9 (9.1-71.6)	0.002
Sex ratio (M/F)	80/34	277/190	0.729
ASA grade			0.356
I	0 (0)	0 (0)	
II	68 (80)	322 (79.2)	
III	13 (15)	62 (14.7)	
IV	1 (1)	7 (1.6)	
Associated liver disease			0.001
Site of colorectal primary			0.287
Colon	80 (92)	236 (56.0)	
Rectum	16 (19)	337 (77.2)	
AJCC/ASCO stage of primary tumor			0.873
I	4 (5)	18 (4.2)	
II	23 (27)	114 (26.4)	
III	17 (20)	339 (77.1)	
IV	1 (1)	15 (3.4)	
Differentiation			0.001
Well	0 (0)	16 (3.6)	
Modest	61 (71)	410 (91.6)	
Poor	13 (15)	62 (14.0)	
Unknown	16 (19)		
No. of CRLM			0.001
Size of CRLM (mm)	30 (35-35)	31 (7-48)	0.001
Preoperative BPI	4.5 (4-10)	4.4 (4-8)	0.001
Major resection (≥3 segments)	66 (78)	364 (80.6)	0.018

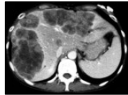
Conclusion: Patients with sCRLM selected for a liver-first approach had more oncologically advanced disease and a poorer prognosis. They had inferior cumulative DFS than those undergoing a classical approach, a difference negated by matching preoperative BPI.

Scenario 3: Symptomatic CRC and Resectable Synchronous CRLM

Consensus Recommendations

1. Symptomatic CRC: Bleeding, Occlusion, Perforation
2. Bleeding : not an indication for surgery → Primary chemotherapy
3. Perforation : Surgery to remove the tumor or Stoma (left colon)
4. Stents are an option for occlusion but reserved to easily resectable tumors in the absence of anti angiogenic drugs. However, consensus was for surgery± stoma
5. Then chemotherapy and Surgery of LM

Scenario 4: Symptomatic CRC and Non Resectable Synchronous CRLM



Consensus Recommendations

- Objective: to make the LM resectable
- Use of stents : not recommended
- No simultaneous surgery but if CRLM become resectable, consensus for reverse approach (Liver First)
- For rectal cancer : Primary optimal chemotherapy, then Radiotherapy and in the window between irradiation and rectal surgery : to perform liver surgery

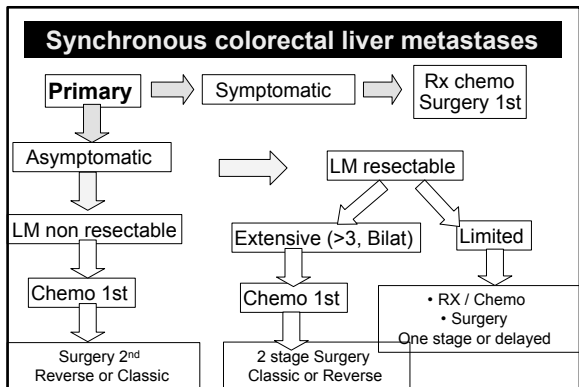
Contents lists available at ScienceDirect
Cancer Treatment Reviews
journal homepage: www.elsevierhealth.com/journals/ctrv

**Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer:
A multidisciplinary international consensus**

René Adam^{a,*}, Aimery de Gramont^{b,1}, Joan Figueras^{c,2}, Norihiro Kokudo^{d,3}, Francis Kunstlinger^{e,4}, Evelynne Loyer^{f,5}, Graeme Poston^{g,6}, Philippe Rougier^{h,7}, Laura Rubbia-Brandt^{i,8}, Alberto Sobrero^{j,9}, Catherine Tei^{k,10}, Sabine Tejpar^{l,11}, Eric Van Cutsem^{k,12}, Jean-Nicolas Vauthey^{k,13}, Lars Pahlman^{m,14}, of the EGOSLIM (Expert Group on OncoSurgery management of Liver Metastases) group

R. Adam et al. / Cancer Treatment Reviews 41 (2015) 729–741

C.H.B.



Review

Synchronous resection for colorectal liver metastases: The future
S. Pathak*, G. Sarno, Q.M. Nunes, G.J. Poston

Therefore our recommendations are:

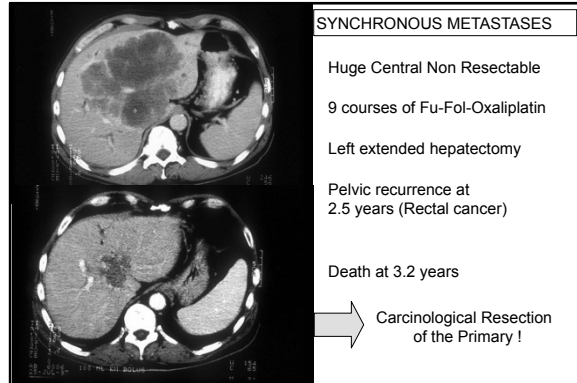
- Easy primary tumour resection and easy liver resection: synchronous resection
- Easy primary tumour resection, borderline/unresectable liver tumours: chemotherapy, followed by hepatectomy, followed by primary resection
- Difficult/unresectable primary tumour resection, easy liver liver resection: chemo radiotherapy for primary tumour, primary resection followed by a hepatectomy

EJSO 35 (2010) 1044–1046

Multidisciplinary Team Management

Consensus Recommendations

1. A proficient MDT consisting of at least a CR surgeon, a Liver surgeon, a medical and a radiation oncologist, a radiologist and a pathologist, optimize the treatment
2. The treatment should be considered as a whole from diagnosis to last treatment at the same center
3. Evaluation of the outcomes from MDT to assess the improvements in treatment goals



SYNCHRONOUS METASTASES

Huge Central Non Resectable

9 courses of Fu-Fol-Oxaliplatin

Left extended hepatectomy

Pelvic recurrence at
2.5 years (Rectal cancer)

Death at 3.2 years

→ Carcinological Resection
of the Primary !

NOTES

NOTES

Résection en 1 ou 2 Temps

Colon vs Rectum

Pr Christophe PENNA

Hôpital du Kremlin-Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

-

Pr René ADAM

Hôpital Paul Brousse- Centre Hépto-Biliaire, Villejuif

SYNCHRONOUS COLORECTAL LIVER METASTASES
The opinion of the Hepatic Surgeon



René Adam
Hopital Paul Brousse, Université Paris Sud

Synchronous colorectal liver metastases

What to do ?

- 1- Is the primary tumor symptomatic ?
- 2- Are the liver metastases resectable ?
- 3- Should we use neoadjuvant chemo ?
- 4- Surgery in 1 or 2 stages ?

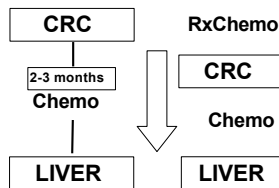
5- Primary or Liver first ?

5X5= 25 potential Scenarios !!!

Synchronous colorectal liver metastases

Classical attitude

New attitudes...



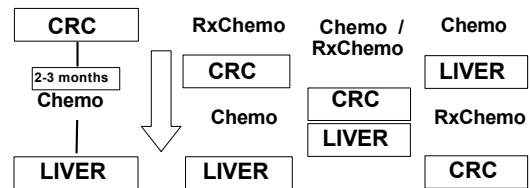
- Delay in starting Chemo
- Asymptomatic Primary
- Multiple Liver Metastases

Changing attitude

Synchronous colorectal liver metastases

Classical attitude

New attitudes...



- Delay in starting Chemo
- Asymptomatic Primary
- Multiple Liver Metastases

Changing attitude

The EGOSLIM Group

(Expert Group on OncoSurgery Management of Liver Metastases)

Coordinator : R Adam

Oncologists	Liver Surgeons	CR Surgeon
A De Gramont	J. Figueras	Lars Pahlman
Ph Rougier	N. Kokudo	
A. Sobrero	G. Poston	Radiologists
E. Van Cutsem	JN Vauthey	E. Loyer
J Tabernero	C. Teh	F Kunstlinger
Molecular GI Oncol	Pathologist	
S. Tejpar	L. Rubbia Brandt	

The OncoSurgery Approach to Managing Liver Metastases from Colorectal Cancer: A Multidisciplinary International Consensus

RENÉ ADAM,^a AIMERY DE GRAMONT,^b JOAN FIGUERAS,^c ASHLEY GITHIRIE,^d NORIHIRO KOKUDO,^e FRANCIS KUNSTLINGER,^f EVELYNE LOYER,^g GRAEME POSTON,^h PHILIPPE ROUGIER,ⁱ LAURA RUBBIA-BRANDT,^j ALBERTO SOBRERO,^k JOSEF TABERNEO,^l CATHERINE TEH,^m ERIC VAN CUTSEM,ⁿ JEAN-NICOLAS VAUTHEY OF THE EGOSLIM (EXPERT GROUP ON ONCOSURGERY MANAGEMENT OF LIVER METASTASES) GROUP^o

Academia-Pharma Intersect: Hepatobiliary

The Oncologist 2012;

The Oncologist

Overview Synchronous LM

Epidemiology, Definition, Diagnosis, assessment of Response, standards of Treatments , impact of MDT....

4 Clinical Scenarios

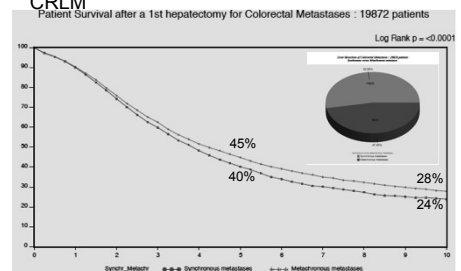
- Asymptomatic Primary / Resectable Metastases
- Asymptomatic Primary / Unresectable Metastases
- Symptomatic Primary / Resectable Metastases
- Symptomatic Primary / UnResectable Metastases

Aim of the Expert Meeting

- To discuss the different strategies of treatment
- To find a consensus between experts
- To publish a position Paper in a good journal

Are Synchronous metastases of worse prognosis compared to metachronous ?

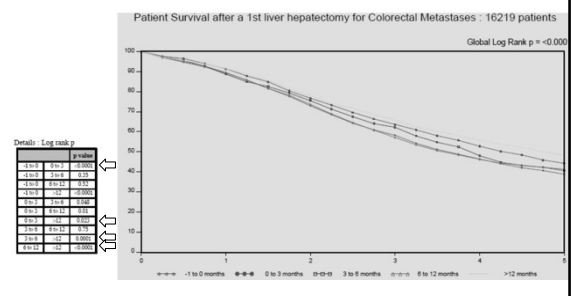
Overall Survival after Liver Resection of CRLM



Synchr_Metachr	1 yr	2 yrs	3 yrs	4 yrs	5 yrs	6 yrs	7 yrs	8 yrs	9 yrs	10 yrs
Synchronous	90%	74%	60%	48%	40%	34%	30%	27%	25%	24%
Metachronous	90%	76%	63%	52%	45%	39%	35%	32%	30%	28%

What Definition for Synchronous metastases?

Definition and Prognosis of Synchronous Liver Metastases



Definition and Prognosis of Synchronous Liver Metastases

Consensus Recommendations

1. Synchronous CRLM have a less favourable cancer biology and expected survival than metachronous
2. Synchronous CRLM should be termed « synchronously detected » (At or before diagnosis of the primary tumor)
3. Early metachronous metastases : \leq 12 months from Dg or Tt primary
4. Late metachronous : $>$ 12 months after surgery

The Role of Imaging in the detection of Synchronous Liver Metastases

Consensus Recommendations

1. Initial CT (High dose) : the gold standard
2. If initially resectable LM : Liver MRI
3. Pet-CT : may be useful for undetected EH disease particularly for patients with recurrent disease or High tumor load

Evaluation of Response : Mandatory informations

1. Response on Size criteria and on Morphologic criteria (if anti VEGF)
2. Assessment of steatosis and signs of Portal Hypertension
3. Evaluation of the future liver remnant in the preoperative setting
4. Liver MRI : useful in case of steatosis, unclear for routine...

What Recommendations for Chemotherapy and Surgery ?

Chemotherapy regimens for Synchronous Liver Metastases

Consensus Recommendations

1. All but one panel member favoured 1st line chemotherapy for pts with potentially resectable synchronous LM
2. Optimal chemotherapy includes doublets combined with targeted therapy, triplets or triplets combined with targeted therapy
3. No use of targeted therapy for resectable LM
4. At least 4 courses, with 2nd line if progression or stable disease and conversion to resectability is the goal...
5. Optimal time for assessment of response : 2 months
6. Overall duration : 6 months of perioperative chemotherapy

Surgery of the Primary With Synchronous Liver Metastases

Consensus Recommendations

1. Colorectal Surgery : to be performed by a specialist CR Surgeon
2. Laparoscopy : generally feasible with similar outcomes to open surgery
3. Synchronous Rectal LM: preop radiotherapy recommended for mid and low tumors but chemo = adequate treatment for the LM...
4. Both resectable: simultaneous resection can be performed in selected pts with limited hepatectomy...
5. When LM non resectable: resection of the asymptomatic primary without resection of the LM may have benefit...

Surgery of the Liver

Consensus Recommendations

1. Simultaneous Surgery : reserved to both resectable sites and limited surgical procedures
2. Preoperative Chemotherapy : usually advised to control the metastatic disease and to downsize the LM for resection
3. Reverse approach : after preop chemo when tumor burden is greater and combined resection impossible
4. Not to deny surgery to pts with stable disease after optimal chemo through specific techniques used to increase the resectability

The Different scenarios

Scenario 1: Asymptomatic CRC and Resectable Synchronous CRLM



Consensus Recommendations

1. Consensus (10/11 experts) for giving chemotherapy before surgery
2. Mid and low rectal cancers : Radiotherapy recommended with no one-stage surgery
3. Colonic and upper rectal cancers: no one stage surgery for complex colonic tumors, high risk pts or major hepatectomy
4. One-stage surgery only for « easy to resect » primary tumors and limited hepatic disease

Major Liver Resections Synchronous with Colorectal Surgery

Lorenzo Capussotti, MD, Alessandro Ferrero, MD, Luca Viganò, MD, Dario Ribero, MD, Roberto Lo Tesoriere, MD, and Roberto Polastri, MD

Background: Surgical strategy in liver metastases synchronous to colorectal cancer remains controversial. The aim of this study was to evaluate feasibility and short-term outcomes of major hepatectomies synchronous to colorectal surgery.

Methods: Between January 1985 and December 2004, 79 patients underwent major hepatectomy for metastases synchronous to colorectal cancer; 31 underwent synchronous hepatectomy and colorectal surgery, and 48 underwent delayed liver resection.

Results: The synchronous group had a higher rate of right colectomy (38.7% vs. 18.8%, $P = .0499$) and larger metastases (8 vs. 5.3 cm, $P = .0032$). Mortality (one patient in synchronous group), morbidity, and anastomotic leak rates were similar in the two groups. Colon-related morbidity did not cause adjunctive liver complications. Hospitalization in delayed hepatectomies was shorter (10.4 days vs. 13.9 days, $P = .0021$). Blood and plasma transfusions were higher in synchronous resections (41.9% vs. 16.7%, $P = .0131$ and 54.8% vs. 31.3%, $P = .0370$); no differences were found in the last 10 years. Considering both surgical procedures (colorectal + liver resection), in delayed hepatectomies, morbidity was higher (56.3% vs. 32.6%, $P = .0369$) and hospitalization was longer (20.5 vs. 13.9 days, $P = .00001$). Nine patients underwent major hepatectomy at the same time as anterior rectal resection with no mortality (morbidity 22.2%, mean hospitalization 12.4 days).

Conclusions: Major hepatectomies can be safely performed at the same time as colorectal surgery in selected patients with synchronous metastases with similar short-term results, even in the presence of rectal cancer.

Ann Surg Oncol 2007;14:195-201

Simultaneous Resections of Colorectal Cancer and Synchronous Liver Metastases: A Multi-institutional Analysis.

Reddy SK, Barbas AS, Abdalla EK, Choti MA, Vauthey JN, Ludwig KA, Mantyh CR, Morse MA, Clary BM

610 patients: simultaneous ($n = 135$) or staged ($n = 475$) resections of colorectal cancer and SCRLM.

Mortality (1.0% versus 0.5%) and severe morbidity (14.1% versus 12.5%) were similar after simultaneous colorectal resection and minor hepatectomy compared with isolated minor hepatectomy.

For major hepatectomy, simultaneous colorectal resection increased mortality (8.3% vs 1.4%, $p < 0.05$) and severe morbidity (36.1% versus 15.1%, $p < 0.05$). Combined severe morbidity after staged resections was lower compared to simultaneous resections (36.1% versus 17.6%, $p = 0.05$) for major hepatectomy but similar for minor hepatectomy (14.1% versus 10.5%, $p > 0.05$).

Major hepatectomy independently predicted severe morbidity after simultaneous resections [hazard ratio= 3.4, $p = 0.008$].

CONCLUSIONS: Simultaneous colorectal and minor hepatic resections are safe and should be performed for most patients with SCRLM.

Due to increased risk of severe morbidity, **caution should be exercised before performing Simultaneous colorectal and major hepatic resections.**

Ann Surg Oncol. 2007 Sep 1

Management of colorectal cancer presenting with synchronous liver metastases

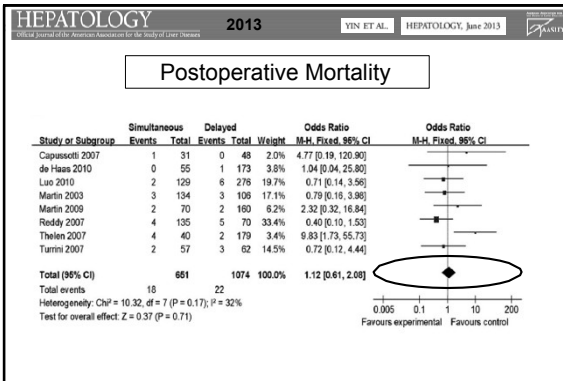
Ajith K. Sirlwardena, James M. Mason, Saifee Mullaitha, Helen C. Hancock, 2014 and Santhalingam Jegatheeswaran

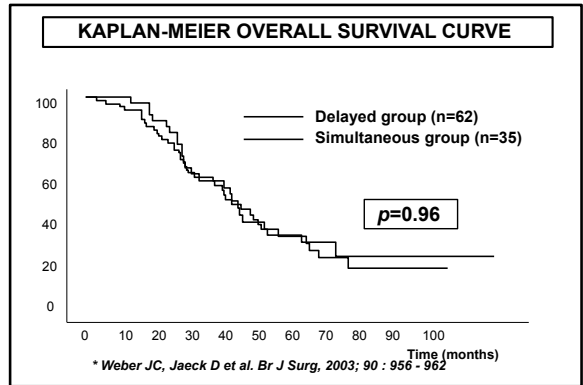
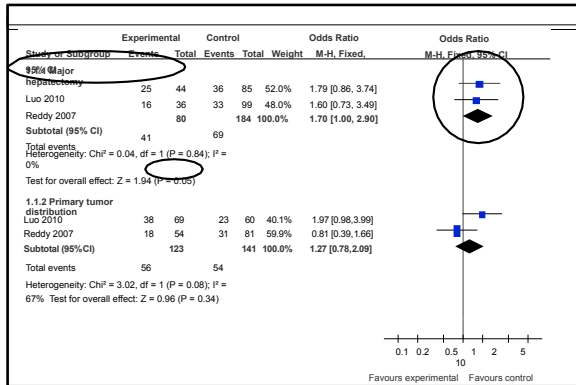
Postop Mortality

Table 2 : Survival outcomes after synchronous resection of LMC and liver metastases compared with staged resection

Study	Number of patients (synchronous vs bowel-first staged resections)	Operative mortality events (frequency)			Number of patients who achieved 5-year overall survival		
		After synchronous resection	After staged resection	P value	After synchronous resection	After staged resection	P value
Martin et al. (2003) ¹¹⁸	240 (134 vs 106)	2 (4%)	3 (4%)	NA	NA	NA	NA
Weber et al. (2003) ¹¹⁹	97 (35 vs 62)	0	0	NA	5 (21%)	14 (22%)	0.967
Chua et al. (2004) ¹²⁰	96 (64 vs 32)	0	0	NA	19 (29%)	14 (43%)	0.52
Capussotti et al. (2006) ¹²¹	79 (31 vs 48)	1 (3%)	0	0.392	NA	NA	NA
Reddy et al. (2007) ¹²²	630 (135 vs 475)	3 (8%) ^a	0 ^a	0.07	NA	NA	NA
Vassilou et al. (2007) ¹²³	103 (25 vs 78)	0	0	NA	7 (28%)	24 (31%)	NS
Thelen et al. (2007) ¹²⁴	219 (40 vs 179)	4 (11%)	2 (1%)	0.01	21 (52%)	70 (39%)	0.58
Taniri et al. (2007) ¹²⁵	119 (57 vs 62)	2 (4%)	3 (5%)	0.09	18 (32%)	18 (29%)	0.09
Yan et al. (2007) ¹²⁶	103 (73 vs 30)	0	0	NA	27 (38%)	11 (37%)	0.90
Slupski et al. (2009) ¹²⁷	89 (28 vs 61)	0	1 (2%)	NS	13 (46%)	23 (38%)	0.006
Luo et al. (2010) ¹²⁸	406 (129 vs 276)	2 (1.5%)	6 (2%)	1.0	NA	NA	NA
Kaliori et al. (2010) ¹²⁹	74 (32 vs 42)	0	0	NA	14 (43%)	25 (59%)	0.013
de Haas et al. (2010) ¹³⁰	228 (55 vs 173)	0	1	0.55 ^a	4 (8%) ^a	45 (26%) ^a	0.005

^aMortality data for either synchronous or staged major hepatectomy procedures. ^bThe de Haas study reported 3-year progression-free survival rather than 5-year overall survival.





Management of colorectal cancer presenting with synchronous liver metastases

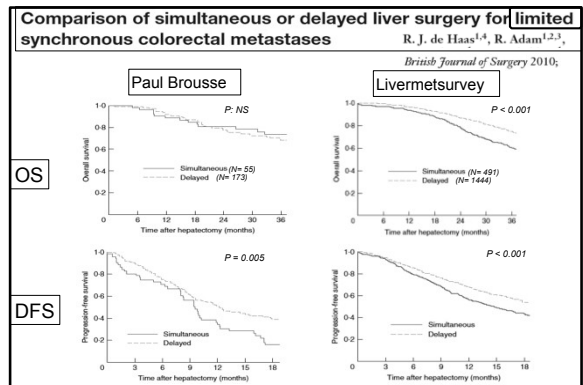
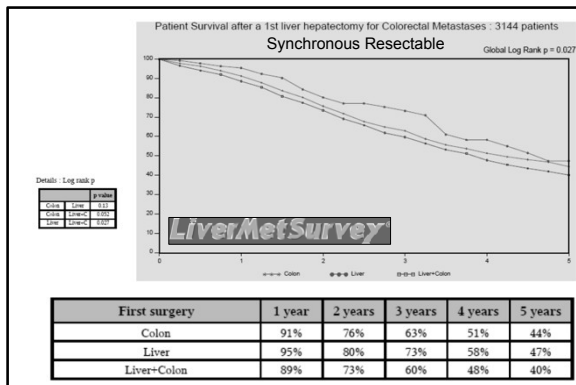
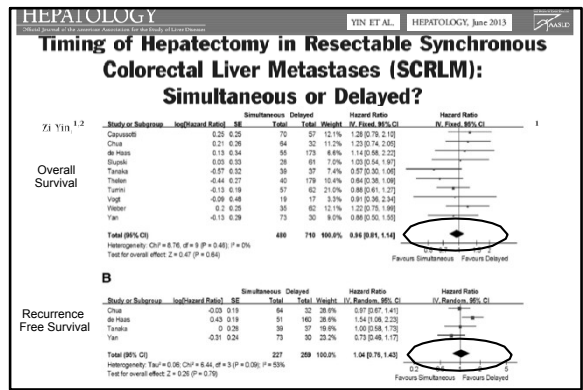
Ajith K. Sirlwardena, James M. Mason, Saifee Mulamitha, Helen C. Hancock and Santhalingam Jegatheeswaran. 2014. NATURE REVIEWS | CLINICAL ONCOLOGY

5-Year Survival

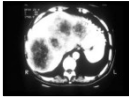
Table 2 | Survival outcomes after synchronous resection of CRC and liver metastases compared with staged resection

Study	Number of patients (synchronous vs bowel-first staged resections)	Operative mortality events (frequency)		P value	Number of patients who achieved 5-year overall survival		P value
		After synchronous resection	After staged resection		After synchronous resection	After staged resection	
Martin et al. (2003) ¹¹⁴	240 (134 vs 106)	2 (4%)	3 (4%)	NA	NA	NA	NA
Weber et al. (2003) ¹¹⁵	97 (35 vs 62)	0	0	NA	5 (23%)	14 (22%)	0.967
Chua et al. (2004) ¹¹⁶	96 (64 vs 32)	0	0	NA	19 (29%)	14 (43%)	0.52
Cappuccini et al. (2005) ¹¹⁷	79 (31 vs 48)	1 (3%)	0	0.302	NA	NA	NA
Reddy et al. (2007) ¹¹⁸	610 (135 vs 475)	3 (8%)*	0*	0.07	NA	NA	NA
Vassiliou et al. (2007) ¹¹⁹	103 (25 vs 78)	0	0	NA	7 (28%)	24 (31%)	NS
Theelen et al. (2007) ¹²⁰	219 (40 vs 179)	4 (10%)	2 (1%)	0.01	21 (53%)	70 (39%)	0.98
Taniri et al. (2007) ¹²¹	119 (57 vs 62)	2 (4%)	3 (5%)	0.09	18 (32%)	16 (25%)	0.09
Yan et al. (2007) ¹²²	103 (73 vs 30)	0	0	NA	27 (30%)	11 (37%)	0.90
Slupski et al. (2009) ¹²³	89 (28 vs 61)	0	1 (2%)	NS	13 (46%)	23 (38%)	0.006
Luo et al. (2010) ¹²⁴	406 (129 vs 276)	2 (1.5%)	6 (2%)	1.0	NA	NA	NA
Kabiri et al. (2010) ¹²⁵	74 (32 vs 42)	0	0	NA	14 (43%)	25 (59%)	0.013
de Haas et al. (2010) ¹²⁶	228 (55 vs 173)	0	1	0.557	8 (8%) [†]	45 (26%) [†]	0.006

*Mortality data for either synchronous or staged major hepatectomy procedures. [†]de Haas study reported 3-year progression-free survival.



Scenario 2: Asymptomatic CRC and Non Resectable Synchronous CRLM

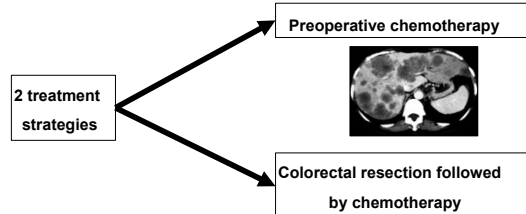


Consensus Recommendations

- Objective: to make the LM resectable
- Chemotherapy should be administered first
- No simultaneous surgery... If CRLM become resectable, consensus for reverse approach (Liver First)
- For rectal cancer : Primary optimal chemotherapy, then Radiotherapy and in the window between irradiation and rectal surgery : to perform liver surgery

Synchronous colorectal liver metastases

Initially non resectable patients



A Meta-analysis... MG Sheer et al, Ann Oncol 2008

- Inclusion : 850 patients
 - Chemotherapy 1st : 314
 - Surgery : 536
- Complications related to the primary in patients receiving chemotherapy : 17%
- Patients treated by Surgery
 - Mortality : 3%
 - Morbidity : 32%
- Survival: similar with the 2 options

Impact of Strategy on Survival

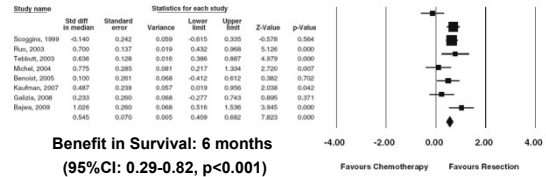
Meta-Analysis of Survival of Patients with Stage IV Colorectal Cancer Managed with Surgical Resection Versus Chemotherapy Alone

A. P. Stillwell · P. G. Baetner · Y-H. Ho

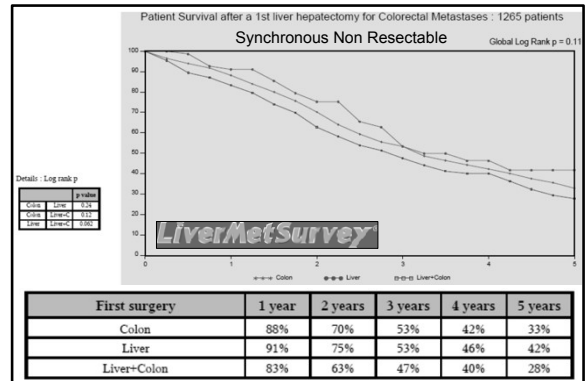
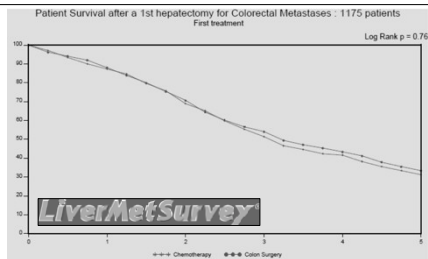
World J Surg (2010) 34:797-807

8 Studies (1062 patients)

Std diff in median and 95% CI



Survival following resection of Synchronous unresectable LM in relation to 1st treatment



Rationale of the Reverse Approach

advanced synchronous liver metastases

- to downsize the CRM by chemotherapy 1st (80% of the cases),
- to select responders, avoiding unnecessary surgery in non-responders
- to deliver state of the art preoperative rectal radiotherapy without the fear that liver metastases would meanwhile progress beyond the possibility of cure

Mentha G. et al. Brit J. Surg 2006; 93: 872-878

Original article

Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary

G. Mentha¹, P. E. Majno¹, A. Andres¹, I. Rubbia-Brandt², P. Morel¹ and A. D. Roth¹
 Departments of ¹Visceral and Transplantation Surgery and ²Clinical Pathology, University Hospitals of Geneva, 1211 Geneva 14, Switzerland
 Correspondence to Professor G. Mentha (e-mail: gilles.mentha@hcuge.ch)

All 20 patients were started on chemotherapy before liver resection
With a resectability of 80%

3y OS 81%
4y OS 61%

Median : 46 Mo

Conclusion: metastases, and delivery of preoperative radiotherapy for rectal cancer without the fear that liver metastases will meanwhile progress beyond the possibility of cure.

Surgical Strategies for Synchronous Colorectal Liver Metastases in 156 Consecutive Patients: Classic, Combined or Reverse Strategy?

Antoine Brouquet, MD, Melinda M Mortenson, MD, Jean-Nicolas Vauthey, MD, FACS, Miguel A Rodriguez-Bigas, MD, FACS, Michael J Overman, MD, George J Chang, MD, FACS, Scott Keizer, MD, Christopher Garrett, MD, Steven A Curley, MD, FACS, Eddie Y Abdalla, MD, FACS
 From the Departments of Surgical Oncology, Brigham, Morrison, Starling, Rodriguez-Bigas, Chang, Garza, Abdalla and Gastrointestinal Medical Oncology (Steven Keizer, Curley), The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX.

J Am Coll Surg 2010

Characteristic	Patients (n = 156)	Classic (n = 41)	Reverse (n = 27)	Value*	P	P
Location (colorectal)	75/81	29/18	37/35	8/19	NS	0.82
Node positive primary, n (%)	58 (60)	27 (65)	31 (72)	4/79	NS	NS
Liver metastases at time of diagnosis						
Median (range) n	3 (1-10)	2 (1-10)	3 (1-10)	<0.001	NS	<0.001
Median maximum tumor diameter, cm (range)	3.1 (1-16)	2.1 (1-12)	3.1 (1-16)	0.4 (0-11)	NS	<0.001
Risk factor distribution, n (%)	81 (52)	13 (30)	43 (60)	0.002	NS	<0.001
Median CEA plasma level, ng/mL (range)	9.1 (1-42.17)	4.1 (1-42.17)	9.1 (1-57.4)	2.1 (1-2.54)	0.03	<0.01

3y OS Combine 65%
Classic 58%
Reverse 79%

CONCLUSIONS: The classic, combined, or reverse strategies in patients with synchronous presentation of CLM are associated with similar outcomes.

Overall survival (n=142) of patients treated for Synchronous colorectal and liver metastases

.. Classical strategy
 - Reverse strategy
 - Simultaneous strategy

log rank test p = 0.389

Brouquet A, Mortenson M, J Vauthey JN, et al. Surgical Strategies for Synchronous Colorectal Liver Metastases in 156 Consecutive Patients. Coll Surg. 2010

REVIEW ARTICLE

The Liver-First Approach to the Management of Colorectal Cancer With Synchronous Hepatic Metastases

JAMA Surgery 2013

A Systematic Review
 Santhalingam Jegatheeswaran, MRCS; James M. Mason, DPhil; Helen C. Hancock, PhD; Ajith K. Siriwardena, MD, FRCS

4 articles

- Mentha (2008) : 35 patients
- Verhoef (2009) : 23 patients
- Brouquet (2010) : 41 patients
- de Jong (2011) : 22 patients

- with neo-adjuvant Chemotherapy
- For Rectal K, Radiochemotherapy before Hepatic Surgery

REVIEW ARTICLE

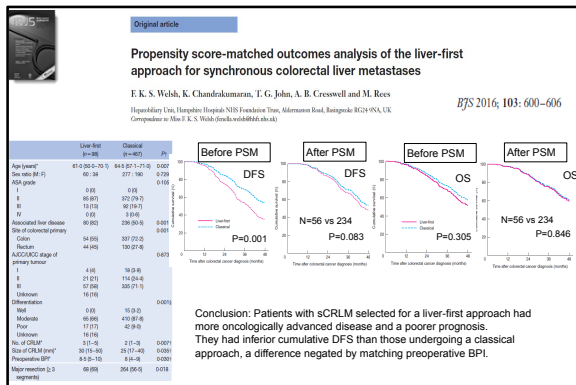
The Liver-First Approach to the Management of Colorectal Cancer With Synchronous Hepatic Metastases

A Systematic Review
 Santhalingam Jegatheeswaran, MRCS; James M. Mason, DPhil; Helen C. Hancock, PhD; Ajith K. Siriwardena, MD, FRCS

Feasibility 74% (90/121)


3y OS 41-79%

Conclusions: The liver-first approach for patients with colorectal cancer with synchronous liver metastases is possible but is associated with a wide range of survival outcomes, despite protocol similarities between studies.



Scenario 3: Symptomatic CRC and Resectable Synchronous CRLM

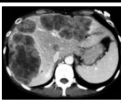
Consensus Recommendations



1. Symptomatic CRC: Bleeding, Occlusion, Perforation
2. Bleeding : not an indication for surgery ➤ Primary chemotherapy
3. Perforation : Surgery to remove the tumor or Stoma (left colon)
4. Stents are an option for occlusion but reserved to easily resectable tumors in the absence of anti angiogenic drugs. However, consensus was for surgery± stoma
5. Then chemotherapy and Surgery of LM

Scenario 4: Symptomatic CRC and Non Resectable Synchronous CRLM

Consensus Recommendations



1. Objective: to make the LM resectable
2. Use of stents : not recommended
3. No simultaneous surgery but if CRLM become resectable, consensus for reverse approach (Liver First)
4. For rectal cancer : Primary optimal chemotherapy, then Radiotherapy and in the window between irradiation and rectal surgery : to perform liver surgery

Contents lists available at ScienceDirect

Cancer Treatment Reviews

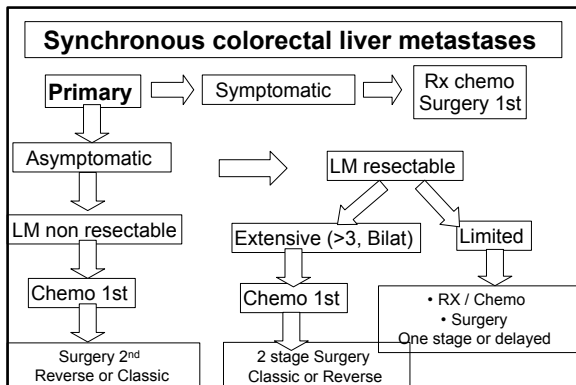
ELSEVIER journal homepage: www.elsevierhealth.com/journals/ctrv

Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: A multidisciplinary international consensus

René Adam^{a,*}, Almyr de Gramont^{b,1}, Joan Figueras^{c,2}, Norihiro Kokudo^{d,3}, Francis Kunstlinger^{a,4}, Evelyne Loyer^{e,5}, Graeme Poston^{f,6}, Philippe Rougier^{g,7}, Laura Rubbia-Brandt^{h,8}, Alberto Sobrero^{i,9}, Catherine Tei^{j,10}, Sabine Tejpar^{k,11}, Eric Van Cutsem^{l,12}, Jean-Nicolas Vauthey^{l,13}, Lars Pålman^{m,14}, of the EGOSLIM (Expert Group on OncoSurgery management of Liver Metastases) group

R. Adam et al./Cancer Treatment Reviews 41 (2015) 729–741

C.H.B.



Review

Synchronous resection for colorectal liver metastases: The future

S. Pathak^a, G. Sarno, Q.M. Nunes, G.J. Poston

Therefore our recommendations are:

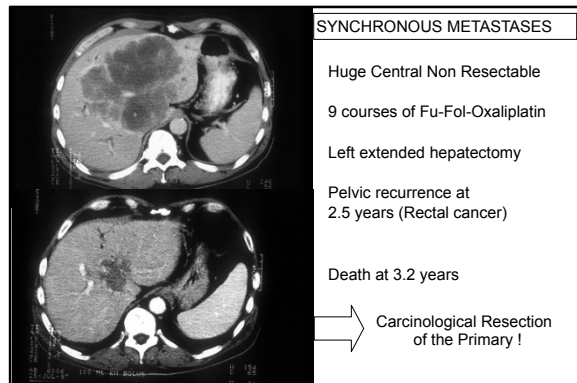
- a) Easy primary tumour resection and easy liver resection: synchronous resection
- b) Easy primary tumour resection, borderline/unresectable liver tumours: chemotherapy, followed by hepatectomy, followed by primary resection
- c) Difficult/unresectable primary tumour resection, easy liver resection: chemo radiotherapy for primary tumour, primary resection followed by a hepatectomy

ESMO 35 (2010) 1044–1046

Multidisciplinary Team Management

Consensus Recommendations

1. A proficient MDT consisting of at least a CR surgeon, a Liver surgeon, a medical and a radiation oncologist, a radiologist and a pathologist, optimize the treatment
2. The treatment should be considered as a whole from diagnosis to last treatment at the same center
3. Evaluation of the outcomes from MDT to assess the improvements in treatment goals



NOTES

NOTES

Chirurgie du foie ou du colon /

Rectum en premier ?

Pr Antonio SA CUNHA

Hôpital Paul Brousse- Centre Hépato-Biliaire, Villejuif

-

Dr Antoine BROUQUET

Hôpital du Kremlin-Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

Reverse Approach in the treatment of CRLM



Antonio Sa Cunha

Hôpital Paul Brousse
Université Paris-Sud



Gilles Mentha

Synchronous colorectal liver metastases

What to do ?

- 1- Is the primary tumor symptomatic ?
- 2- Are the liver metastases resectable ?
- 3- Should we use neoadjuvant chemo ?
- 4- Surgery in 1 or 2 stages ?
- 5- Primary or Liver first ?

5^s potential strategies !!!

Synchronous colorectal liver metastases

Classical attitude

2 stages



± chemotherapy

- Repeat surgery
 - Delay in starting chemo
 - Importance of Liver mets
- } Changing attitude

Synchronous colorectal liver metastases

Classical attitude

2 stages



Chemotherapy

New attitude



A Meta-analysis...
MG Sheer et al, Ann Oncol 2008

- Inclusion : 850 patients
 - Chemotherapy 1st : 314
 - Surgery : 536
- Complications related to the primary in patients receiving chemotherapy : 17%
- Patients treated by Surgery
 - Mortality : 3%
 - Morbidity : 32%
- Survival: similar with the 2 options

Impact of the strategy on Survival

Meta-Analysis of Survival of Patients with Stage IV Colorectal Cancer Managed with Surgical Resection Versus Chemotherapy Alone

A. P. Stillewiel · P. G. Buettner · Y-H. Ho

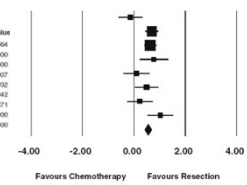


World J Surg (2010) 34:797-807

8 Studies (1062 patients)

Std diff in median and 95% CI

Study name	Statistics for each study					
	Std diff in median	Standard error	Variance	Lower limit	Upper limit	p-Value
Scoggins, 1999	-0.140	0.242	0.059	-0.615	0.335	0.578
Pan, 2003	0.700	0.137	0.019	0.432	0.968	0.000
Talbot, 2003	0.636	0.138	0.019	0.368	0.907	0.000
Michal, 2004	0.775	0.285	0.081	0.217	1.334	0.007
Bernard, 2005	0.100	0.261	0.068	-0.112	0.312	0.362
Kaufman, 2007	0.487	0.239	0.057	0.019	0.956	0.042
Gallia, 2008	0.233	0.290	0.084	-0.277	0.743	0.895
Shaw, 2009	1.005	0.290	0.084	0.516	1.536	0.000
	0.545	0.070	0.005	0.409	0.682	7.623

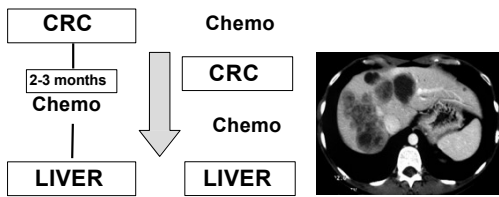


Benefit in survival : 6 months
 (95%CI: 0.29-0.82, p<0.001)

Synchronous colorectal liver metastases

Classical attitude

New attitudes...



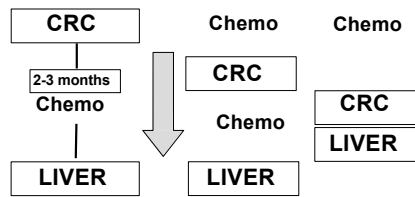
⋮

} Changing attitude

Synchronous colorectal liver metastases

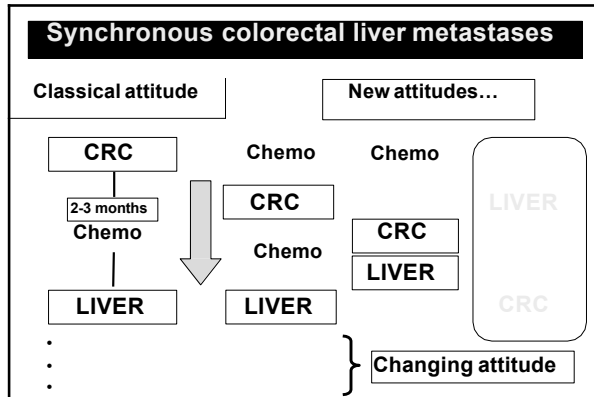
Classical attitude

New attitudes...



⋮

} Changing attitude



Rationale of the Reverse Approach

synchronous liver metastases allowed:

- to downsize the CRM by chemotherapy 1st (80% of the cases),
- to select responders, avoiding unnecessary surgery in non-responders
- to deliver state of the art preoperative rectal radiotherapy without the fear that liver metastases would meanwhile progress beyond the possibility of cure

Mentha G. et al. Brit J. Surg 2006; 93: 872-878

Original article

Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary

G. Mentha¹, P. E. Majno¹, A. Andres¹, L. Rubbia-Brandt², P. Morel¹ and A. D. Roth¹

Departments of ¹Visceral and Transplantation Surgery and ²Clinical Pathology, University Hospitals of Geneva, 1211 Geneva 14, Switzerland
Correspondence to: Professor G. Mentha (e-mail: gilles.mentha@kchge.ch) *British Journal of Surgery* 2006; 93: 872-878

All 20 patients were started on chemotherapy before liver

With a resectability of 80%

3y OS 81%
4y OS 61%

Median : 46 Mo

Conclusion: metastases, and delivery of preoperative radiotherapy for rectal cancer without the fear that liver metastases will meanwhile progress beyond the possibility of cure.

Table 1 Summary of patient and tumour characteristics before neo-adjuvant chemotherapy

No. of patients	20
Sex (m/f)	11/9
Mean (range) age (years)	55 (37-88)
Rectal tumour	1/19
T3/T4 rectal tumours	1/4
T3/T4 rectal N0 rectal tumours	8
N1 tumours (local or distant)	19
Median tumour size (cm) (range)	6.7 (2-21)
Metastases	14 (70%)
Patients with more than four liver metastases	14 (70%)
Median (range) size of larger liver metastases (cm)	5.7 (5.2-11.4)
Patients with Liver metastasis > 5 cm	12 (60%)
Bilobar metastases	14 (70%)
Median tumour stage (CEA before treatment) (ng/ml)	46 (23.2-110 > 600)
Clinical Risk Score (CRS) distribution	
3	12
4	4
5	4

'Liver First' Approach in the Treatment of Colorectal Cancer with Synchronous Liver Metastases

Gilles Mentha¹, Arnaud D. Roth¹, Sylvain Terraz², Emiliano Giostra¹, Pascal Gervaz¹, Axel Andres¹, Philippe Morel¹, Laura Rubbia-Brandt², Pietro E. Majno¹

Overall survival (30 patients with complete treatment)

31%

Conclusions: The reverse approach appeared feasible and safe, with operability and survival rates better than expected for patients with similar severity. Potential problems, in particular regrowth of vanishing metastases and primary tumors, chemotherapy-associated liver damage, and large bowel obstruction, can be minimized by careful multidisciplinary selection, planning and execution.

Dig Surg 2008;25:430-435

Surgical Strategies for Synchronous Colorectal Liver Metastases in 156 Consecutive Patients: Classic, Combined or Reverse Strategy?

Antoine Brouquet, MD, Melinda M Mortenson, MD, Jean-Nicolas Vauthey, MD, FACS, Miguel A Rodriguez-Bigas, MD, FACS, Michael J Overman, MD, George J Chang, MD, FACS, Scott Kopetz, MD, Christopher Garrett, MD, Steven A Curley, MD, FACS, Eddie K Abdalla, MD, FACS

From the Department of Surgical Oncology (Brouquet, Mortenson, Vauthey, Rodriguez-Bigas, Chang, Curley, Abdalla) and Gastrointestinal Medical Oncology (Overman, Kopetz, Garrett), The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX.

J Am Coll Surg 2010

Characteristic	Patients (n = 156)	Combined (n = 43)	Classic (n = 72)	Reverse (n = 21)	p Value ^a	p Value ^b
Location (liver/rectum)	7/51	2/18	3/19	6/19	NS	0.02
Tumor positive primary, n (%)	36 (60)	27 (63)	52 (72)	6 (29)	NS	NS
Liver metastases at time of diagnosis						
Median (range), n	3 (1-10)	2 (1-10)	3 (1-10)	3 (1-10)	<0.01	NS
Median maximum tumor diameter, cm (range)	3 (1-16)	2 (1-12)	3 (1-16)	4 (2-11)	0.01	NS
Median carcinoembryonic antigen (CEA) level, ng/mL (range)	33 (3-8)	17 (3-8)	43 (6-60)	17 (6-8)	0.002	NS
Median CEA plasma level, ng/mL (range)	9 (1-43.17)	4 (1-43.17)	9 (1-53.43)	34 (1.7-50)	0.03	NS

Outcomes	Combined (n = 43)	Classic (n = 72)	Reverse (n = 21)	p Value	p Value
30-day postoperative mortality, n (%)	2 (5)	3 (5)	1 (5)	NS	NS
Overall postoperative morbidity, n (%)	20 (47)	37 (51)	10 (47)	NS	NS
Cumulative major postoperative complications, n (%) ^c	8 (18)	12 (17)	2 (7)	NS	NS
Adjuvant chemotherapy	33 (77)	40 (66)	21 (76)	NS	NS

CONCLUSIONS: The classic, combined, or reverse strategies in patients with synchronous presentation of CLM are associated with similar outcomes.

Surgical Strategies for Synchronous Colorectal Liver Metastases in 156 Consecutive Patients: Classic, Combined or Reverse Strategy?

Antoine Brouquet, MD, Melinda M Mortenson, MD, Jean-Nicolas Vauthey, MD, FACS, Miguel A Rodriguez-Bigas, MD, FACS, Michael J Overman, MD, George J Chang, MD, FACS, Scott Kopetz, MD, Christopher Garrett, MD, Steven A Curley, MD, FACS, Eddie K Abdalla, MD, FACS

BACKGROUND: An increasing number of patients with synchronous colorectal liver metastases (CLM) are candidates for resection. The optimal treatment sequence in these patients has not been defined. Data on 156 consecutive patients with synchronous resectable CLM and intact primary were reviewed. Surgical strategies were defined as combined (combined resection of primary and liver), classic (primary before liver), and reverse (liver before primary) after preoperative chemotherapy. Postoperative morbidity and mortality rates and overall survival were analyzed. One hundred forty-two patients (83%) had resection of all disease. Seventy-two patients underwent classic, 43 combined, and 27 reverse strategies. Median numbers of CLMs per patient were 1 in the combined, 3 in the classic, and 4 in the reverse strategy group (p = 0.01 classic vs reverse; p < 0.001 reverse vs combined). Postoperative mortality rates in the combined, classic, and reverse strategies were 5%, 3%, and 0%, respectively (p = NS), and postoperative cumulative morbidity rates were 47%, 51%, and 31%, respectively (p = NS). Three-year and 5-year overall survival rates were, respectively, 65% and 55% in the combined, 58% and 48% in the classic, and 79% and 39% in the reverse strategy (NS). On multivariate analysis, liver tumor size >3 cm (hazard ratio [HR] 2.72, 95% CI 1.52 to 4.88) and cumulative postoperative morbidity (HR 1.8, 95% CI 1.03 to 3.19) were independently associated with overall survival after surgery.

STUDY DESIGN:

RESULTS:

3y OS
 Combine 65%
 Classic 58%
 Reverse 79%

J Am Coll Surg 2010;210:934-941

Overall survival (n=142) of patients treated for Synchronous colorectal and liver metastases

log rank test p = 0.389

Brouquet A, Mortenson M, J Vauthey JN, et al. Surgical Strategies for Synchronous Colorectal Liver Metastases in 156 Consecutive Patients. *J Am Coll Surg*, 2010

ORIGINAL ARTICLE

The liver-first approach for synchronous colorectal liver metastasis: a 5-year single-centre experience

Mecheld C. de Jong^{1,2}, Ronald M. van Dam¹, Monique Maas^{1,2}, Marc H.A. Bemelmans¹, Steven W.M. Olde Damink¹, Gerard L. Beets¹ & Cornelis H.C. Dejong^{1,2}

Department of ¹Surgery and ²Radiology, Maastricht University Medical Centre, and ³UT/FRM - School for Nutrition, Toxicology and Metabolism, Maastricht University, Maastricht, the Netherlands

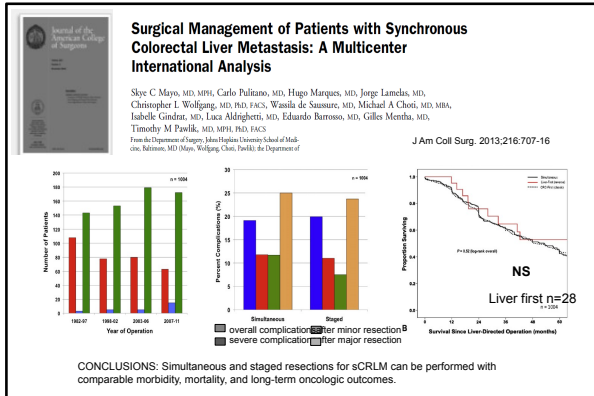
HPB 2011, 13, 745-752

3y OS 41.1%

Feasibility (completion both liver and colorectal resection rate) : 81.8% (18/22 pts)

	After liver resection	After colorectal surgery
Morbidity	27.3%	44.4%
Mortality	0%	5.6%

Conclusions: The liver-first approach is feasible in approximately four-fifths of patients and can be performed with peri-operative mortality and morbidity similar to the traditional treatment paradigm.



REVIEW ARTICLE

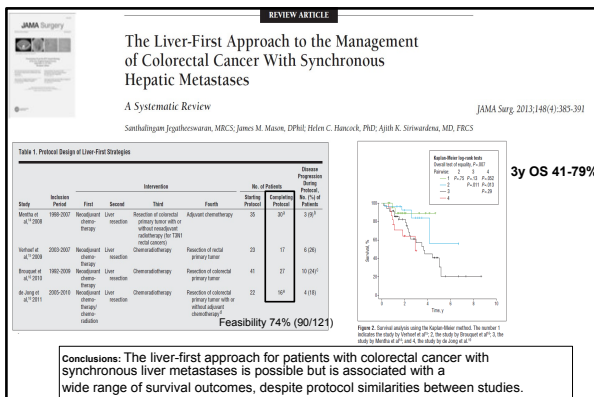
The Liver-First Approach to the Management of Colorectal Cancer With Synchronous Hepatic Metastases

A Systematic Review JAMA Surgery 2013

Santhalingam Jegatheeswaran, MRCGS; James M. Mason, DPhil; Helen C. Hancock, PhD; Ajith K. Siriwardena, MD, FRCS

- **4 articles**
- **Mentha (2008) : 35 patients**
- **Verhoef (2009) : 23 patients**
- **Brouquet (2010) : 41 patients**
- **de Jong (2011) : 22 patients**

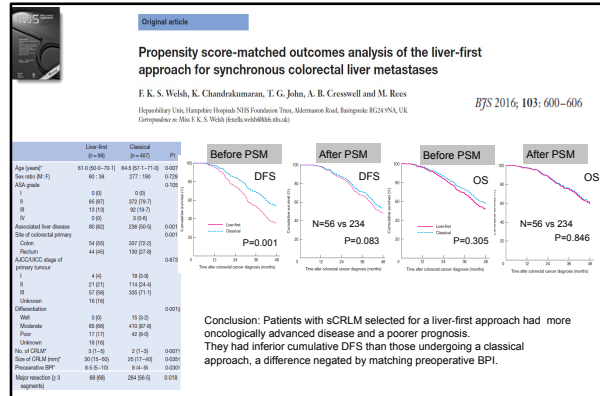
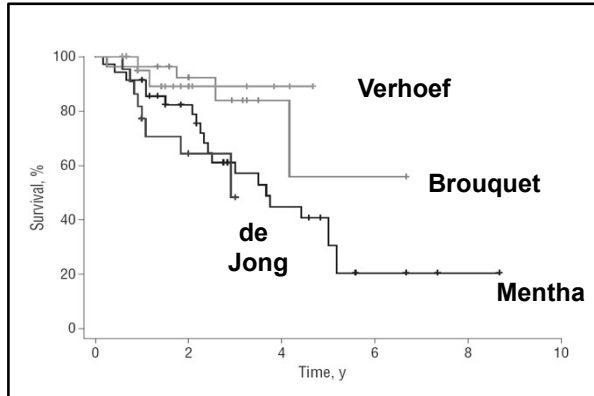
- with neo-adjuvant Chemotherapy
- For Rectal K, Radiochemotherapy before Hepatic Surgery



The Liver-First Approach to the Management of Colorectal Cancer With Synchronous Hepatic Metastases

A Systematic Review JAMA Surg. 2013;148(4):385-391

Study	Inclusion Period	First	Second	Third	Fourth	Starting Protocol	Completing Protocol	Disease Progression During Protocol, No. (%) of Patients
Mentha et al., ⁴ 2008	1980-2007	Neoadjuvant chemotherapy	Liver resection	Resection of colorectal primary tumor with or without neoadjuvant chemotherapy (or T3N1 rectal cancers)	Adjuvant chemotherapy	35	30 ^a	3 (9) ^b
Verhoef et al., ⁵ 2009	2003-2007	Neoadjuvant chemotherapy	Liver resection	Chemoradiotherapy	Resection of rectal primary tumor	23	17	6 (26)
Brouquet et al., ⁶ 2010	1992-2009	Neoadjuvant chemotherapy	Liver resection	Chemoradiotherapy	Resection of colorectal primary tumor	41	27	10 (24) ^c
de Jong et al., ⁷ 2011	2005-2010	Neoadjuvant chemotherapy/chemoradiotherapy	Liver resection	Chemoradiotherapy	Resection of colorectal primary tumor with or without adjuvant chemotherapy ^d	22	16 ^e	4 (18)



Cancer Treatment Reviews 41 (2015) 773–783

Contents lists available at ScienceDirect

Cancer Treatment Reviews

journal homepage: www.elsevierhealth.com/journals/ctrv

Hot Topic

Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: A multidisciplinary international consensus

René Adam^{a,*}, Aimery de Gramont^{b,1}, Joan Figueras^{c,2}, Nonihiro Kokudo^{d,3}, Francis Kunstlinger^{a,4}, Evelyne Loyer^{e,5}, Gaetano Reston^{f,6}, Philippe Rougier^{g,7}, Laura Rubbia-Brandi^{h,8}, Alberto Sobrero^{i,9}, Catherine Teitel^{j,10}, Sabine Tejpar^{k,11}, Eric Van Cutsem^{l,12}, Jean-Nicolas Vauthey^{m,13}, Lars Pahlman^{n,14}, of the ECOLIM (Expert Group on OncoSurgery management of Liver Metastases) group

^a AP-HP Hôpital Paul Broca, Centre Hépatite-Bièvre Université Paris 12, Villejuif, France
^b France-BiFiB Institut, Limalon-Perret, France
^c Hepato-Biliary and Pancreatic Surgery Unit, Department of Surgery, Dr Josep Trueta Hospital Institut d'Investigació Biomèdica (IDIBIG), Girona, Spain
^d Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Endoscopy, Artificial Organ and Transplantation Center, Department of Surgery, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan
^e Department of Diagnostic Endoscopy, Division of Diagnostic Imaging, The University of Texas, MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA
^f Surgery Department, Akerhus University Hospital, School of Translational Medicine, University of Hospital, Liverpool, UK
^g Digestive Oncology Department, Hôpital Européen Georges Pompidou, Université Paris V-Paris Descartes and AP-HP Paris, France
^h Pathology Department, Faculty of Medicine, Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland
ⁱ Medical Oncology, IRCCS San Martino IST, Genoa, Italy
^j Liver Cancer and Department of Surgery, National Institute of Transplant Medicine, Queen City, Philippines
^k Digestive Oncology, University Hospital Leuven and KU Leuven, Leuven, Belgium
^l Department of Surgical Oncology, The University of Texas, MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA
^m Department of Surgical Science, Uppsala University Hospital, Uppsala, Sweden

The Oncologist Academic-Pharma Interest: Hepatobiliary

The Oncosurgery Approach to Managing Liver Metastases from Colorectal Cancer: A Multidisciplinary International Consensus

René Adam^{a,*}, Aimery de Gramont^{b,1}, Joan Figueras^{c,2}, Nonihiro Kokudo^{d,3}, Francis Kunstlinger^{a,4}, Evelyne Loyer^{e,5}, Gaetano Reston^{f,6}, Philippe Rougier^{g,7}, Laura Rubbia-Brandi^{h,8}, Alberto Sobrero^{i,9}, Catherine Teitel^{j,10}, Sabine Tejpar^{k,11}, Eric Van Cutsem^{l,12}, Jean-Nicolas Vauthey^{m,13}, Lars Pahlman^{n,14}, of the ECOLIM (Expert Group on OncoSurgery management of Liver Metastases) group[†]

Table 1. Questions about liver metastases from colorectal cancer addressed by the panel and recommendations from the discussions

Question	Subjective	Recommendation	Strength of recommendation
How should potentially resectable synchronous metastases be managed?	Chemotherapy or surgery first? One or two step surgical procedure? Is liver resection first a safe approach?	For synchronous metastases, major hepatic surgery during surgery for the primary CR is controversial. The reverse surgical approach, classical first, followed by a second synchronous liver resection, is a viable approach.	C

Resection of liver metastases first (reverse treatment) is considered the best option when hepatic disease is predominant and when the primary tumor is asymptomatic or symptoms are easy to manage.

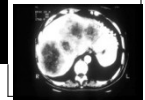
Overview

Epidemiology, Definition, Diagnosis, assessment of Response, standards of Treatments , impact of MDT...

4 Clinical Scenarios

- Asymptomatic Primary / Resectable Metastases
- Asymptomatic Primary / Unresectable Metastases
- Symptomatic Primary / Resectable Metastases
- Symptomatic Primary / UnResectable Metastases

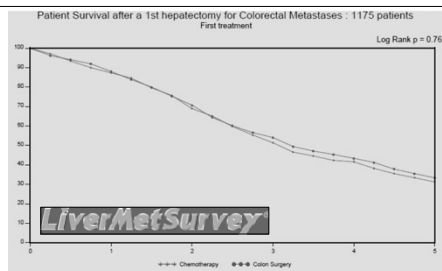
Scenario 2: Asymptomatic CRC and Non Resectable Synchronous CRLM



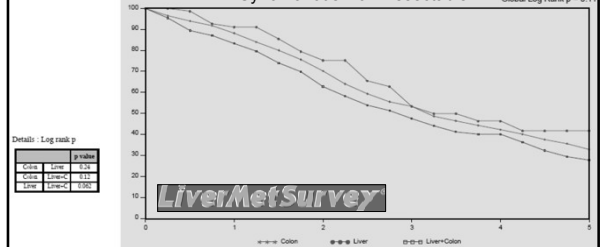
Consensus Recommendations

1. make the LM resectable
2. Chemotherapy should be administered first
3. No simultaneous surgery... If CRLM become resectable, consensus for reverse approach (Liver First)
4. For rectal cancer : Primary optimal chemotherapy, then Radiotherapy and in the window between irradiation and rectal surgery : to perform liver surgery

Survival following resection of Synchronous unresectable LM in relation to 1st treatment

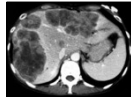


Patient Survival after a 1st liver hepatectomy for Colorectal Metastases : 1265 patients



First surgery	1 year	2 years	3 years	4 years	5 years
Colon	88%	70%	53%	42%	33%
Liver	91%	75%	53%	46%	42%
Liver+Colon	83%	63%	47%	40%	28%

Scenario 4: Symptomatic CRC and Non Resectable Synchronous CRLM



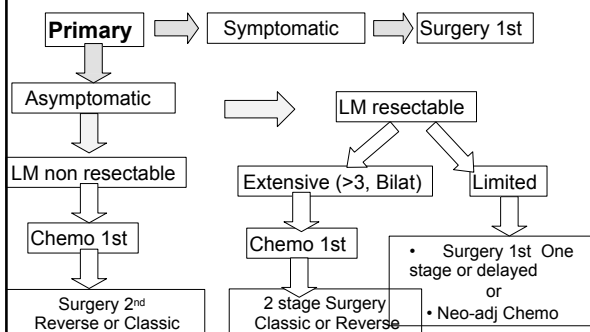
Consensus Recommendations

1. Objective: to make the LM resectable
2. Use of stents : not recommended
3. No simultaneous surgery but if CRLM become resectable, consensus for reverse approach (Liver First)
4. For rectal cancer : Primary optimal chemotherapy, then Radiotherapy and in the window between irradiation and rectal surgery : to perform liver surgery

Summary

1. asymptomatic colorectal cancer and extensive liver disease needing a downstaging
2. Literature search : no RCT on the reverse strategy, only retrospective studies with a relatively small number of cases.
3. High feasibility rate with a mean 74 % of patients completing the full treatment protocol avoiding delay for complications of rectal surgery
4. Tumor status (size, number, bilateral) of the patients with reverse strategy are more severe than that of classical strategy.
5. Similar outcomes (morbidity, mortality, OS) compared to the classical strategy.

Synchronous colorectal liver metastases



Review

Synchronous resection for colorectal liver metastases: The future
S. Pathak*, G. Sarno, Q.M. Nunes, G.J. Poston

Therefore our recommendations are:

- a) Easy primary tumour resection and easy liver resection: synchronous resection
- b) Easy primary tumour resection, borderline/unresectable liver tumours: chemotherapy, followed by hepatectomy, followed by primary resection
- c) Difficult/unresectable primary tumour resection, easy liver resection: chemo radiotherapy for primary tumour, primary resection followed by a hepatectomy

EPSO 36 (2010) 1044-1046

MH synchrones résecables
 Chirurgie première de la tumeur primitive

DESC chirurgie viscérale
 Dr Antoine Brouquet, Bicêtre



Introduction

- **Présentation très variable**
 - Localisations et symptômes liés à la tumeur primitive
 - Extension des MH
 - État général du malade
- **Le pronostic:**
 - Progression métastatique +++ ➔ traitement ciblant les MH
 - Chimiothérapie
 - Exérèse des MH
 - Complications liées à la tumeur primitive
 - Exérèse de la tumeur primitive
 - Complications post op (rectum)

Brouquet et Benoist Colon et Rectum 2012

MH synchrones
Les différentes options

- **Stratégie classique**
 Résection T primitive ➔ Chimio ➔ Résection des MH ➔ Chimio
- **Stratégie inversée**
 Chimio ➔ Résection des MH ➔ Chimio ➔ Résection T primitive

MH synchrones
Les différentes options

- **Stratégie classique**
Résection T primitive ➔ Chimio ➔ Résection des MH ➔ Chimio
- **Stratégie inversée**
 Chimio ➔ Résection des MH ➔ Chimio ➔ Résection T primitive

Approche classique

Résection T primitive \implies Chimio \implies Résection des MH \implies Chimio

- **Avantages**
 - Limite le risque de complications liées à la T primitive
 - Facilite l'administration de la chimio
- **Inconvénients**
 - Risque de progression des MH pendant le traitement de la T primitive,
 - +++ en cas de primitif rectal (RCT preop)
 - +++ en cas de complications postop

Approche inversée

Chimio \implies Résection des MH \implies Chimio \implies Résection T primitive

- **Avantages**
 - Traiter la maladie métastatique, qui tient le pronostic en premier: potentiellement résecables+++ (fenêtre de résecabilité des MH)
 - Traitement optimal de la T primitive une fois que le problème des MH est réglé: +++ primitif rectal
- **Inconvénients**
 - Risque de complications liées à la T primitive en cours de chimio

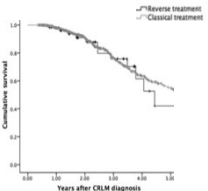
MH synchrones Les différentes options

Résection primitif \implies Chimio \implies Résection des MH \implies Chimio

Chimio \implies Résection des MH \implies Chimio \implies Résection primitif

4 études rétrospectives et 1 méta-analyse cancer colorectal avec même conclusions

- Pas de différence
 - Morbi/mortalité
 - Survie globale à 5 ans
 - Survie sans récurrence à 5 ans



Brouquet A, J Am Coll Surg 2010. Van der pool A, Br J Surg 2010. Andres A, Ann Surg 2012. Mayo SC, JACS 2013, Lykoudis, Br J Surg 2014

MH synchrones chirurgie première du primitif

- Les modalités du traitement chirurgical du cancer primitif
- Les avantages/inconvénients de la chirurgie première du primitif
- Les bonnes indications de l'exérèse première du primitif

MH synchrones chirurgie première du primitif
<ul style="list-style-type: none"> • Les modalités de traitement chirurgical du cancer primitif • Les avantages/inconvénients de la chirurgie première du primitif • Les bonnes indications de l'exérèse première du primitif

MH synchrones Les modalités de traitement chirurgical du cancer primitif
<ul style="list-style-type: none"> • Les principes <ul style="list-style-type: none"> – Chirurgie d'exérèse carcinologique à visée curative: <ul style="list-style-type: none"> • Marges • curage ganglionnaire – Nécessité d'un traitement préop: Rectum+++ – Récupération rapide et une morbidité limitée <ul style="list-style-type: none"> • voie laparoscopique • iléostomie de dérivation pour la chirurgie du rectum • De nombreuses options <ul style="list-style-type: none"> – Localisation: droite, gauche, rectum – Extension: envahissement des organes de voisinage – Contexte: chirurgie élective / urgence

MH synchrones Les modalités de traitement chirurgical du cancer primitif																								
<ul style="list-style-type: none"> • Objectifs dans le contexte des MH synchrones <ul style="list-style-type: none"> – Chirurgie R0 – Limiter la morbidité pour une récupération plus rapide ^{coelio+++} <ul style="list-style-type: none"> – Cancer du côlon (COST trial N Engl J Med 2004, CLASSIC trial 2007, metaanalyse schwenk Cochrane 2005): periop et onco – Pour le rectum... 3 essais (COLORII, ACOZOG Z6051G, Alacart): plus controversé 																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Colectomie coelio (%)</th> <th>Proctectomie coelio (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Conversion</td> <td>< 5</td> <td>10 – 20</td> </tr> <tr> <td>Mortalité</td> <td>< 1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Morbidité</td> <td>15 – 25</td> <td>30 – 40</td> </tr> <tr> <td>Fistule – sepsis perinanastomotique</td> <td>1 – 3</td> <td>10 – 20</td> </tr> <tr> <td>Réintervention</td> <td>5</td> <td>15 – 20</td> </tr> <tr> <td>Stomie temporaire</td> <td>-</td> <td>70 – 90</td> </tr> <tr> <td>Résection R1</td> <td>4 – 20</td> <td>13 – 20</td> </tr> </tbody> </table>		Colectomie coelio (%)	Proctectomie coelio (%)	Conversion	< 5	10 – 20	Mortalité	< 1	1	Morbidité	15 – 25	30 – 40	Fistule – sepsis perinanastomotique	1 – 3	10 – 20	Réintervention	5	15 – 20	Stomie temporaire	-	70 – 90	Résection R1	4 – 20	13 – 20
	Colectomie coelio (%)	Proctectomie coelio (%)																						
Conversion	< 5	10 – 20																						
Mortalité	< 1	1																						
Morbidité	15 – 25	30 – 40																						
Fistule – sepsis perinanastomotique	1 – 3	10 – 20																						
Réintervention	5	15 – 20																						
Stomie temporaire	-	70 – 90																						
Résection R1	4 – 20	13 – 20																						
Schwenk et al, Cochrane database 2008, Color II trial Lancet Oncol 2013, Alacart trial, JAMA 2015																								

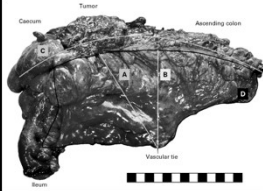
MH synchrones Les modalités de traitement chirurgical du cancer primitif
<p>Quelles évolutions dans la prise en charge de la T primitive?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Colon <ul style="list-style-type: none"> – Intérêt du traitement préopératoire: 2 études de phase II en cours (FOXTROT, EQUINOXE) – Exérèse totale du mesocolon – Chirurgie par trocart unique ou robot • Rectum <ul style="list-style-type: none"> – Stratégie de conservation d'organe – Chirurgie par voie transanale

MH synchrones
Les modalités de traitement chirurgical du cancer primitif

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ORIGINAL REPORT

Table 2. Lymph Node Retrieval Data for Patients From Erlangen and Leeds

Parameter	Erlangen	Leeds	P
Median No. of lymph nodes retrieved	30	18	< .0001
IQR	23-39	12-24	
Positive nodes retrieved			
All patients			
Median	0	1	.241
IQR	0-2	0-3	
N1/2 patients			
Median	4	3	.923
IQR	1-6	1-6	
Negative nodes retrieved			
All patients			
Median	28	16	< .0001
IQR	21-38	10-22	
N1/2 patients			
Median	26	12	< .0001
IQR	18-33	5-17	
Lymph node ratio			
All patients			
Median	0	3	.110
IQR	0-6	0-29	
N1/2 patients			
Median	10	27	.019
IQR	4-24	8-53	



Influence sur la morbidité?

Hohenberger et al, J Clin Oncol 2010

MH synchrones
Les modalités de traitement chirurgical du cancer primitif

THE LANCET Oncology

Chimio preop des cancers du côlon

- Foxtrot trial: chimio (n = 99) vs chirurgie d'emblée (n = 50)
- Critère principal: taux de récurrence à 2 ans
- Résultats préliminaires
 - Réponse histologique: 30% des malades
 - Diminution du risque de résection R1: 4% vs 20% (p = 0.002)
 - Diminution N+: 52% vs 41% (p = 0.039)
 - Pas d'augmentation de la morbidité
- Vers un nouveau standard?

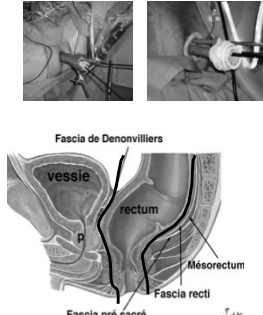
Chimio ⇨ Résection primitive ⇨ Chimio ⇨ Résection MH ⇨ Chimio

Foxtrot trial, Lancet Oncol 2012, Adam et al, Cancer treat rev 2015

MH synchrones
Les modalités de traitement chirurgical du cancer primitif

ETAP

- Par la technique de la TEM
- Effectuer toute la dissection du rectum par voie périnéale
- Intérêts potentiels
 - Faciliter l'exérèse rectale
 - Améliorer la qualité de l'exérèse
 - Préserver les structures nerveuses
 - Limiter la morbidité?



MH synchrones
Les modalités de traitement chirurgical du cancer primitif

Stratégie de conservation du rectum
Étude de phase III GRECCAR II

- Inclusion: cT2T3 (TR, rectoscopie, IRM), T < 4cm traités par RCT première
- Randomisation des bons répondeurs (T<2cm): **EL vs TME**
 - Proctectomie de ra/Rapage en cas de ypT2-T3 ou R1
- Critère principal composite: décès, morbidité, récurrence, ES à 2 ans
- Résultats: 147 malades randomisés, 74 EL vs 71 TME
 - 34 ypT2/T3 R1: 26 proctectomies de rattrapage + 8 refus...
 - Critère principal: **56% dans le groupe EL et 48% dans le groupe TME (p = 0.320)**
 - Pas de différence en terme de survie globale et de récurrence locale
 - Taux très faible de gg dans les tumeurs ypT0-1 et ypTx/cN0. améliorer les critères de sélection

Rullier E et al, SFCD-ACHBT 2016

MH synchrones
chirurgie première du primitif

- Les modalités de traitement chirurgical du cancer primitif
- **Les avantages/inconvénients de la chirurgie première du primitif**
- Les bonnes indications de l'exérèse première du primitif

MH synchrones
Les avantages de la chirurgie première du primitif

- Eviter le risque de complications / T primitive (occlusion, perforation)
- Exploration et bilan optimal
- Faciliter la résection T primitive / coelio
- Faciliter l'administration de la chimiothérapie

MH synchrones
Les avantages de la chirurgie première du primitif

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ORIGINAL REPORT

```

graph TD
    Total["Total  
N = 233,  
primitif rectal = 78 [34%]"]
    NoComp["Pas de complications  
N = 207 [89%]"]
    Comp["Complications du primitif  
N = 26 [11%]"]
    NoSurg["Pas de Chirurgie  
N = 152 [65%]"]
    CurativeSurg["Chirurgie à visée curative  
N = 47 [20%]"]
    PalliativeSurg["Chirurgie palliative  
N = 8 [3%]"]
    Surg["Chirurgie  
N = 16 [7%]"]
    NonSurg["Prise en charge non chirurgicale  
N = 10 [4%]"]
    Exeresis["Exerèse  
N = 8"]
    Bypass["Bypass / Stomie  
N = 8"]
    Endoprosthesis["Endoprothèse  
N = 7"]
    Radiotherapy["Radiothérapie  
N = 3"]

    Total --- NoComp
    Total --- Comp
    NoComp --- NoSurg
    NoComp --- CurativeSurg
    NoComp --- PalliativeSurg
    Comp --- Surg
    Comp --- NonSurg
    Surg --- Exeresis
    Surg --- Bypass
    Surg --- Endoprosthesis
    Surg --- Radiotherapy
  
```

Poulsides et al, J Clin Oncol 2009

MH synchrones
Les avantages de la chirurgie première du primitif

THE LANCET Oncology

Perforation / bevacizumab



- Métaanalyse: 17 RCT, > 12000 malades (CCR, rein, pancreas, sein, poumon)
- Résultats
 - RR = 3.1 (CI95% = 1.26 – 7.63), p = 0.01 en cas de CCR
 - Incidence = 0.7 – 1.2%
 - Mortalité > 20%

Hapani et al, Lancet Oncol 2009

MH synchrones
Les avantages de la chirurgie première du primitif

Découverte carcinose péritoneale

- Incidence de la découverte inattendue d'une carcinose: expérience de Paul Brousse
 - 1340 malades opérés pour des MHCR
 - **42 malades (3%)** présentant une carcinose péritonéale
 - Pas de résection des MHCR chez 12 malades
 - Survie médiane: 42 mois (survie à 5 ans = 18%)
 - FDR de carcinose: ATCD carcinose+++, tumeur T4, MH bilatérales
- Contre-indication à la prise en charge à visée curative? Expérience de l'IGR
 - 37 malades pris en charge pour carcinose + MHCR
 - Altération de la SG et de la SSR par rapport aux malades sans carcinose
 - SG = 40% vs 60%
 - SSR = 6 vs 27%
 - F pronostiques : PCI+++ et nombre de MH





Allard MA et al, Eur j Surg Oncol 2013

MH synchrones
Les avantages de la chirurgie première du primitif

Faciliter la résection de la T primitive

- Conversion: impact controversé
- FDR conversion: 1 étude américaine registre NIS
 - 207,311 patients opérés par coelio
 - Taux de conversion: 16.6%
 - FDR: **ATCD de chirurgie abdo (RR: 2.45)**, chirurgie du rectum (RR:2.42), MCI, obésité, chirurgie en urgence
 - Impact délétère sur le taux de complications, la durée d'hospitalisation, la mortalité postopératoire




Masoomi et al, World j Surg 2015

MH synchrones
Les inconvénients de la chirurgie première du primitif

Progression des MH / \t de la T primitive

- Progression MH devenant non résécables, +++ cancer du rectum
 - RCT preop
 - Complications postop
- Étude bicentrique Ambroise Paré/Bicêtre
 - 41 MH limitées étudiées chez les 20 malades traités par RCT
 - Réponse selon RECIST
 - Stable ou réponse objective 34 (83%)
 - Progression 7 (17%)
 - Réponse ou stabilité en fonction chimiothérapie
 - 50% si chimiothérapie à base de SFU seul
 - 96% si chimiothérapie à base d'oxaliplatine

Risque de progression d'une MH au cours Rxchimio : très faible



Manceau et al, Surgery 2013

MH synchrones
Les inconvénients de la chirurgie première du primitif

Morbimortalité postopératoire

	Colectomie coelio(%)	Proctectomie coelio(%)
Conversion	< 5	10 -20
Mortalité	< 1	1
Morbidité	15 -25	30 -40
Fistule - sepsis perinanastomotique	1 -3	10 -20
Réintervention	5	15 -20
Stomie temporaire	-	70 -90
Résection R1	4 -20	13 -20


- Chirurgie du primitif avec MHS
 - ><Augmentation de la morbidité postop
 - ><Augmentation de la mortalité postop

Panis et al, Ann Surg 2011

MH synchrones
Les modalités de traitement chirurgical du cancer primitif

Cancer du rectum: reverse systématique?

- Série Suisse: stratégie inversée systématique
 - 34 malades avec cancer rectum + MH synchrone résecables
 - Rectum localement évolué dont 8% de T4,
 - Succès de la procédure : 33 (97%) ont eu résection des 2 sites
 - Mortalité nulle,
 - Survie à 5 ans : 61,5%
- Mais
 - Seuls 73% ont eu une RCT préop
 - Taux de récurrence locorégionale : 18%




Buchs NC et al, Ann Surg Oncol 2014.

MH synchrones
Les modalités de traitement chirurgical du cancer primitif

Cancer du rectum: classique systématique?

- Série Anglaise
 - 53 malades avec cancer rectum + MH synchrones résecables
 - Chimiothérapie première sans radiothérapie
 - Chirurgie du rectum en premier systématique
 - Mortalité nulle
 - 59% de survie à 3 ans
- Mais
 - Stratégie complète : seulement 80% des malades



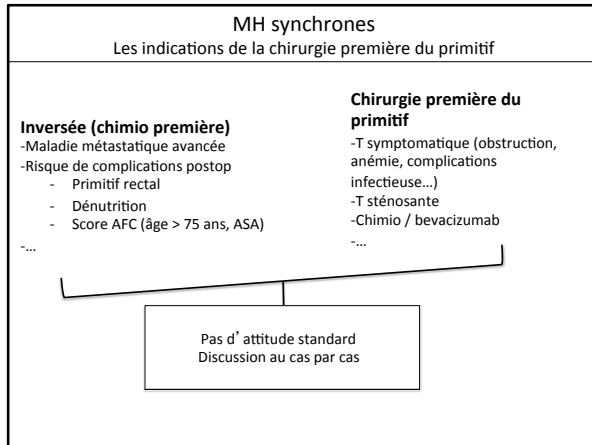
Gall TM et al, Colorectal Dis 2014.

MH synchrones
chirurgie première du primitif

- Les modalités de traitement chirurgical du cancer primitif
- Les avantages/inconvénients de la chirurgie première du primitif
- **Les bonnes indications de l'exérèse première du primitif**

MH synchrones
Les indications de la chirurgie première du primitif

- Comment définir la stratégie?
 - Bilan préthérapeutique précis+++
 - Des MH
 - De la tumeur primitive: localisation et caractère sténosant
 - Ne pas perdre de vue l'objectif premier: traitement optimal de tous les sites tumoraux



- MH synchrones**
Les indications de la chirurgie première du primitif
- T primitive symptomatique+++ : indication formelle
 - SEMS n'est actuellement pas recommandé en cas de stratégie à visée curative
 - T primitive asymptomatique
 - MH limitées, pas de menace sur la résecabilité
 - Risque de complications / tumeur primitive élevé
 - bevacizumab, T sténosante en endo
 - Risque de complications postop faible
 - colon, peu ou pas de comorbidités

- Conclusion**
- En cas de MHS résecables avec primitif en place:
 - stratégie à visée **curative comprenant un traitement optimal de tous les sites tumoraux**
 - de nombreuses options possibles
 - Discussion pluridisciplinaire dès le début de la prise en charge
 - La chirurgie première du primitif
 - une place importante
 - +++ tumeur « menaçante »

NOTES

NOTES

Les différents scénarios.

Quelle attitude en cas de :

- **Primitif asymptomatique / MH résécables**
- **Primitif asymptomatique / MH non résécables**
 - **Primitif symptomatique / MH résécables**
- **Primitif symptomatique / MH non résécables**

Synthèse de Conférence d'experts

Pr René ADAM

Hôpital Paul Brousse- Centre Hépato-Biliaire, Villejuif

Synchronous/Metachronous Colorectal Liver Metastases



Pr René Adam Hôpital Paul Brousse
Université Paris-Sud

ASSISTANCE
PUBLIQUE HÔPITAUX
DE PARIS

The Role of Imaging in the detection of of Synchronous Liver Metastases

Consensus Recommendations

1. Initial CT (High dose) : the gold standard
2. If initially resectable LM : Liver MRI
3. Pet-CT : useful for undetected EH disease particularly for patients with recurrent disease or High tumor load

Evaluation of Response : Mandatory informations

1. Response on Size criteria and on Morphologic criteria (if anti VEGF)
2. Assessment of steatosis and signs of Portal Hypertension
3. Evaluation of the future liver remnant in the preoperative setting
4. Liver MRI : useful in case of steatosis, unclear for routine...

Chemotherapy regimens for of Synchronous Liver Metastases

Consensus Recommendations

1. All but one panel member favoured 1st line chemotherapy for pts with potentially resectable synchronous LM
2. Optimal chemotherapy includes doublets combined with targeted therapy, triplets or triplets combined with targeted therapy
3. No use of targeted therapy for resectable LM
4. At least 4 courses, with 2nd line if progression or stable disease and conversion to resectability is the goal...
5. Optimal time for assessment of response : 2 months
6. Overall duration : 6 months of perioperative chemotherapy

Surgery of the Primary With Synchronous Liver Metastases

Consensus Recommendations

1. Colorectal Surgery : to be performed by a specialist CR Surgeon
2. Laparoscopy : generally feasible with similar outcomes to open surgery
3. Synchronous Rectal LM: preop radiotherapy recommended for mid and low tumors but chemo = adequate treatment for the LM...
4. Both resectable: simultaneous resection can be performed in selected pts with limited hepatectomy...
5. When LM non resectable: resection of the asymptomatic primary without resection of the LM may have benefit...

Surgery of the Liver

Consensus Recommendations

1. Simultaneous Surgery : reserved to both resectable sites and limited surgical procedures
2. Preoperative Chemotherapy usually advised to control the metastatic disease and to downsize the LM for resection
3. Reverse approach : after preop chemo when tumor burden is greater and combined resection impossible
4. Not to deny surgery to pts with stable disease after optimal chemo through specific techniques used to increase the resectability

Multidisciplinary Team Management

Consensus Recommendations

1. A proficient MDT consisting of at least a CR surgeon, a Liver surgeon, a medical and a radiation oncologist, a radiologist and a pathologist, optimize the treatment
2. The treatment should be considered as a whole from diagnosis to last treatment at the same center
3. Evaluation of the outcomes from MDT to assess the improvements in treatment goals

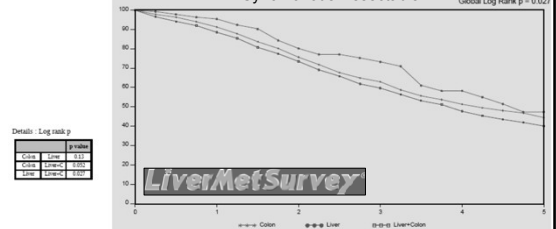
Scenario 1: Asymptomatic CRC and Resectable Synchronous CRLM



Consensus Recommendations

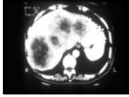
1. Consensus (10/11 experts) for giving chemotherapy before surgery
2. Mid and low rectal cancers : Radiotherapy recommended with no one-stage surgery
3. Colonic and upper rectal cancers: no one stage surgery for complex colonic tumors, high risk pts or major hepatectomy
4. One-stage surgery only for « easy to resect » primary tumors and limited hepatic disease

Patient Survival after a 1st liver hepatectomy for Colorectal Metastases : 3144 patients
Synchronous Resectable Global Log Rank p = 0.027



First surgery	1 year	2 years	3 years	4 years	5 years
Colon	91%	76%	63%	51%	44%
Liver	95%	80%	73%	58%	47%
Liver+Colon	89%	73%	60%	48%	40%

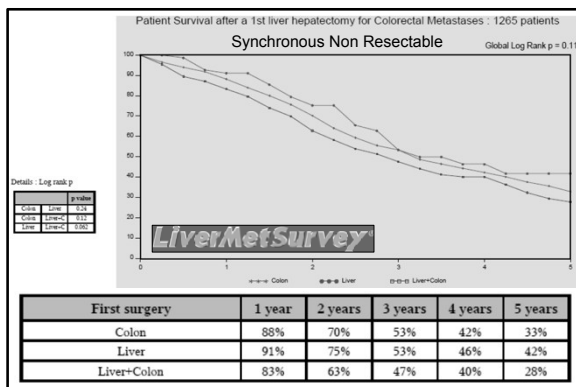
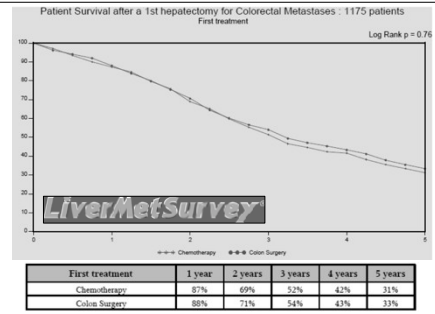
Scenario 2: Asymptomatic CRC and Non Resectable Synchronous CRLM



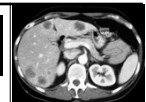
Consensus Recommendations

1. Objective: to make the LM resectable
2. Chemotherapy should be administered first
3. No simultaneous surgery... If CRLM become resectable, consensus for reverse approach (Liver First)
4. For rectal cancer : Primary optimal chemotherapy, then Radiotherapy and in the window between irradiation and rectal surgery : to perform liver surgery

Survival following resection of Synchronous unresectable LM in relation to 1st treatment



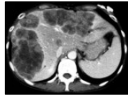
Scenario 3: Symptomatic CRC and Resectable Synchronous CRLM



Consensus Recommendations

1. Symptomatic CRC: Bleeding, Occlusion, Perforation
2. Bleeding : not an indication for surgery → Primary chemotherapy
3. Perforation : Surgery to remove the tumor or Stoma (left colon)
4. Stents are an option for occlusion but reserved to easily resectable tumors in the absence of anti angiogenic drugs. However, consensus was for surgery± stoma
5. Then chemotherapy and Surgery of LM

Scenario 4: Symptomatic CRC and Non Resectable Synchronous CRLM



Consensus Recommendations

- Objective: to make the LM resectable
- Use of stents : not recommended
- No simultaneous surgery but if CRLM become resectable, consensus for reverse approach (Liver First)
- For rectal cancer : Primary optimal chemotherapy, then Radiotherapy and in the window between irradiation and rectal surgery : to perform liver surgery

Cancer Treatment Reviews 4 (2015) 730-741

Contents lists available at ScienceDirect

Cancer Treatment Reviews

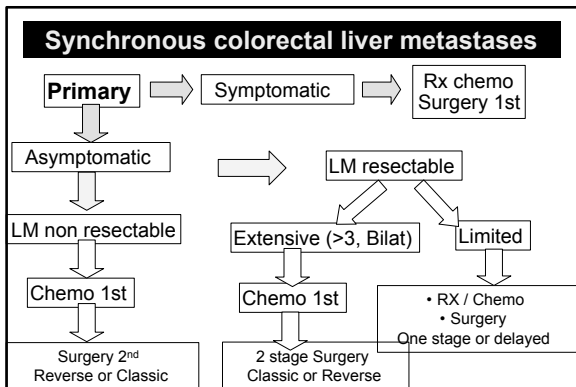
Journal homepage: www.elsevierhealth.com/journals/ctrv

Hot Topic

Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: A multidisciplinary international consensus

René Adam^{a,*}, Aimery de Gramont^{b,c}, Joan Figueras^{c,d}, Nonihiro Kokudo^{d,e}, Francis Kunstlinger^{a,f}, Evelyne Loyer^{g,h}, Graeme Poston^{i,j}, Philippe Rougier^{k,l}, Laura Rubbia-Brandi^{m,n}, Alberto Sobrero^o, Catherine Teb^{h,p}, Sabine Toppan^{q,r}, Eric Van Cutsem^{s,t}, Jean-Nicolas Vauthey^{u,v}, Lars Fahlgren^{u,v,w}, of the EUCS-IM (Expert Group on OncoSurgery management of Liver Metastases) group

^a AP-HP Hôpital Paul Brousse, Centre Hépatobiliaire, Université Paris 6, Villejuif, France
^b French Gastric Institute, Levallois-Perret, France
^c Hepato-Biliary and Pancreatic Surgery Unit, Department of Surgery, Dr Isidro G. Barja Hospital, Institut d'Investacions Biomèdiques (IDIBGI), Girona, Spain
^d Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division, Artificial Organ and Transplantation Division, Department of Surgery, University of Tokyo, Tokyo, Japan
^e Department of Diagnostic Radiology, Division of Diagnostic Imaging, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA
^f Surgery Department, Aarhus University Hospital, School of Translational Studies, University of Aarhus, Esbjerg, DK
^g Digestive Oncology Department, Hôpital Rangden Campus Rangden, University Paris 7, René Descartes and AP-HP Paris, France
^h Pathology Department, Faculty of Medicine, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland
ⁱ Medical Oncology, IRCCS San Martino IST, Genoa, Italy
^j Liver Centre and Department of Surgery, National Kidney & Transplant Institute, Quezon City, Philippines
^k Digestive Oncology, Emergency Hospital Services and IRT Geneva, Geneva, Belgium
^l Department of Surgical Oncology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA
^m Department of Surgical Sciences, Uppsala University Hospital, Uppsala, Sweden



NOTES

NOTES

La Laparoscopie :

Quels changements potentiels ?

Pr Eric VIBERT

Hôpital Paul Brousse- Centre Hépato-Biliaire, Villejuif

-

Pr Christophe PENNA

Hôpital du Kremlin-Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

Laparoscopie et Métastase Hépatique Quel Changement potentiel ?

Pr Eric Vibert
Paul Brousse Hôpital – Université Paris Sud
Villejuif, France



Morioka Consensus Conference October 4-6, 2014



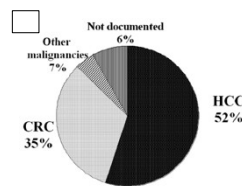
Louisville Expert Consensus Nov 7-8, 2008

45 Liver surgeons from 33 institutions (11 countries)
USA 29, France 5, Japan 2, UK 2,
Australia, Korea, Italy, Taiwan, Canada, Hong Kong, Germany



World Review of Laparoscopic Liver Resection—2,804 Patients

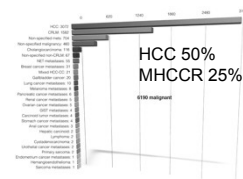
Kevin Teo Yegor, MD, PhD, T. Clark Gamble, MD, MS, and David A. Geller, MD

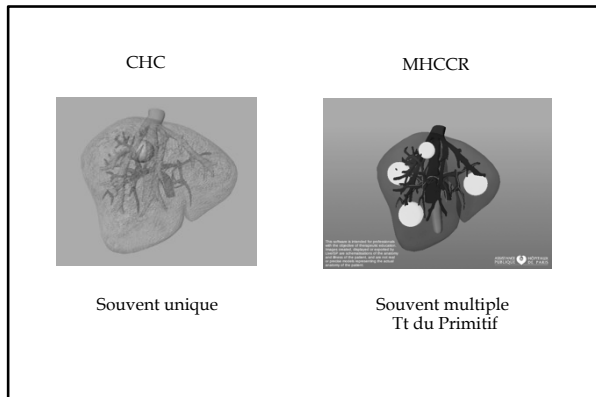


(Ann Surg 2009;250: 831–841)

Comparative Short-term Benefits of Laparoscopic Liver Resection: 9000 Cases and Climbing

Rubén Ciria, MD, PhD^{1,2}, Daniel Chong, MD, David A. Geller, MD³, Javier Bruzos, MD, PhD¹, and Gu-Hyuk Jee, MD, PhD, FRCGS⁴





Comparison of laparoscopic and open intraoperative ultrasonography for staging liver tumours

L. Viganò, A. Ferrero, M. Amisano, N. Russoillo and L. Capussotti
 Department of Hepatopancreatobiliary and Digestive Surgery, Ospedale Maggiore Umberto I, Largo Turati 42, 10128 Turin, Italy
 Correspondence to: Dr L. Viganò (e-mail: l.vigan@ifo.it)

Preop. imaging

Laparoscopic IIOUS versus preop. imaging

Open versus laparoscopic IIOUS

1. Exploratio Coelii 1. Exploratio Laparoscopica

	Pre-tumor analysis		Per patient analysis	
	New nodules	+/or new nodules	Vascular/biliary infiltration	New nodules
Sensitivity (%)	88.4	85.1	86.9	100
Specificity (%)	20.0	20.0	100	93
Positive predictive value (%)	87.2	86.7	100	78
Negative predictive value (%)	20.0	20.0	88.1	100
Accuracy (%)	88.4	87.2	92.2	84

Agreement between the two procedures for detection of new malignant nodules was 99.3 per cent in per-lesion and 100 per cent in per-patient analysis ($\kappa = 0.949$, $P < 0.001$ and $\kappa = 1$, $P < 0.001$ respectively).

Coelioscopia est sensibile mais un peu moins spécifique

Applications of fusion-fluorescence imaging using indocyanine green in laparoscopic hepatectomy

Muga Terasawa¹, Takeaki Ishizawa², Yoshihiro Mitsu¹, Yosuke Inoue¹, Hiromichi Ito¹, Yu Takahashi¹, Akio Saito¹

Detection 88% des lésions (100% Superficiales)

3 lésions supplémentaires découvertes avec NIR Coelioscopia

From IIOUS-fluorescence imaging identified one metastatic tumor, 14 mm in diameter, which had not been diagnosed by preoperative ultrasonography or computed tomography (Fig. 1C). In two patients, fluorescence imaging identified in total three IMs from colon cancer (tumor diameter was 2.3 and 5 mm) showed a partial or complete response following preoperative chemotherapy (mFOLFOX6 with bevacizumab). None of these lesions were detected by visual inspection or contrast-enhanced ultrasonography (Fig. 2; see Video Supplemental Digital Content 2).

41 pts / 53 lésions

Minimally Invasive Liver Resection for Metastatic Colorectal Cancer

A Multi-Institutional, International Report of Safety, Feasibility, and Early Outcomes

Kevin T. Nguyen, MD, PhD¹, Alexis Laurent, MD, PhD², Ibrahim Dagher, MD, PhD³, David A. Geller, MD⁴, Jennifer Shieh, PhD⁵, Mark T. Thomas, MD⁶, Michael Mariani, MD⁷, Kathleen F. Hornsby, MD⁸, Alejandro Mejia, MD⁹, Panagiotis Laimos, MD, PhD¹⁰, Dominique Franco, MD, PhD¹¹, Daniel Chergui, MD¹², Joseph F. Basile, MD¹³ and T. Clark Gamblin, MD, MS¹⁴

**2000 - 2008 : 109 pts avec une Méta. UNIQUE ds 88% Metachrone
5 pts Foie + Colon Synchrone**

Operative approach	
Pure laparoscopic	61 (56.0%)
Hand-assisted laparoscopic	41 (40.4%)
Converted to open	4 (3.7%)
Type of resection	
Segmentectomy or wedge resection	37 (33.9%)
Left lateral sectorectomy	29 (26.6%)
Right lobectomy	21 (20.4%)
Left lobectomy	10 (9.2%)
En bloc right hepatectomy	1 (0.9%)
Calectomy	1 (0.9%)
Liver size (median)	30 mm (range, 6-152 mm)
Liver IVc (negative)	14 (13%)
Margin distance (median)	10 mm (range, 0.5-60)
RIL time (median)	224 min (range, 96-553 min)
Blood loss (median)	200 mL (range, 20-2500 mL)
Blood transfusion rate	11 (10.1%)
ICU admission rate	11 (10.1%)
Length of stay (median)	4 d (range, 1-12 d)

**0% de Mortalité
11% de Morbidité**

	Lap.	Open
Mortality	1/60 (1.7%) (Day 5)	1/60 (1.7%) (Day 20)
Morbidity	27%	28%
Transfusion	15%	36%

Laparoscopy Conversion rate : 6/60 (10%)

	Lap.	Open	p
Recurrence	34/60 (57%)	42/60 (68%)	0.13
Hepatic rec.	14/34 (41%)	17/42 (40%)	0.95
ExtraHep rec	8/34 (26%)	19/42 (42%)	0.16
Both	10/34 (29%)	6/42 (14%)	0.10

Treatment of recurrences

	Lap.	Open	p
Rehepatect.	12/60 (20%)	15/60 (25%)	0.13
Treatment of ExtraHep. recurr.	7/60 (11%)	10/60 (16%)	0.12

9/12 rehepatectomies by laparoscopy

	LH n = 60	OH n = 60	P
Histological findings			
No. metastases (mean ± SD)	1.9 ± 1.2	2.2 ± 1.7	0.19
Size of metastases (mm)			
Mean ± SD	30 ± 16	41 ± 31	0.02
Median (range)	30 (5-80)	40 (1-160)	
Free resection margin (mean ± SD)	5.3 ± 3.5	5.2 ± 9.2	NS
R classification			
R0	52 (87%)	43 (72%)	0.04
R1	5 (8%)	17 (28%)	0.05
R2	3 (5%)	0	
R3	0 [1]	1 [1]	NS
Metastatic locoregional nodes			
[hepatic pedicle ± colla-trunk lymphadenectomy]			
Postoperative chemotherapy	34 (57%)	50 (83%)	0.014
No. lines (mean ± SD)	1.3 ± 0.6	1.2 ± 0.6	NS
No. cycles (mean ± SD)	10.3 ± 4.8	8.1 ± 4.7	NS

LH indicates laparoscopic hepatectomy; OH, open hepatectomy; SD, standard deviation; NS, not significant.

FIGURE 3. Recurrence-free survival of patients operated by laparoscopic (LH) or open (OH) approach.

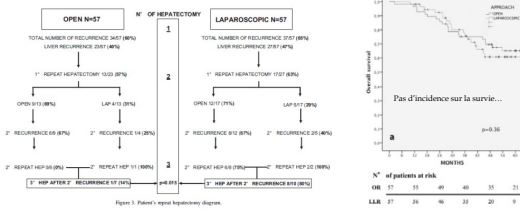
FIGURE 2. Overall survival of patients operated by laparoscopic (LH) or open (OH) approach.

La laparoscopie ne fait pas moins bien que la laparotomie

Laparoscopic liver resection compared to open approach in patients with colorectal liver metastases improves further resectability: Oncological outcomes of a case-control matched-pairs analysis

R. Montali¹, G. Berardi², S. Laurent³, S. Sebastiani⁴, L. Ferdinande⁵, L.J. Libbrecht⁶, P. Smeets⁴, A. Bresciani⁴, X. Rogiers⁷, B. de Hemptinne⁸, K. Geboes⁹, R.L. Troisi¹⁰

Methods: A total of 57 open resections (OR) were matched with 57 laparoscopic resections (LR) for CRLM. Matching was based mainly on number of metastases, tumor size, segmental position of lesions, type of hepatectomy and type of resection.



EJSO
The Journal of Cancer Surgery

Transition from open to laparoscopic ALPPS for patients with very small FLR: the initial experience

Marcel A.C. Machado¹, Fabio F. Mardassi¹, Rodrigo C. Surjan¹, Tiago Basseres¹ & Erik Schladt^{2,3}

HPB
2016

2011 - 2016 : 20 ALPPS Laparo vs ALPPS Coelio

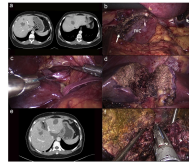


Table 1 Characteristics of laparoscopic vs. open ALPPS

Characteristic	Open (n = 28)	Laparoscopic (n = 18)	p-Value
Age median, years (range)	52 (34-61)	50 (30-68)	p = 0.732
Age < 40 (n)	0	2	p = 0.803
Gender, n (%)	6 (21)	6 (33)	p = 0.900
Total number of tumors, median (range)	13 (8-21)	14 (8-18)	p = 0.984
Number of segments involved with tumor, median (range)	7 (3-8)	7 (3-8)	p = 0.271
CCLM patients, n (%)	17 (61)	8 (44)	p = 0.104
Blood loss stage 1, ml, median (range)	400 (200-1000)	300 (110-300)	p = 0.201
Blood loss stage 2, ml, median (range)	400 (200-1000)	300 (110-300)	p = 0.810
Operative time stage 1, min, median (range)	300 (200-480)	300 (200-340)	p = 0.440
Operative time stage 2, min, median (range)	100 (60-180)	100 (70-130)	p = 0.660
Operation duration < 200 min, stage 1, n (%)	10 (36)	4 (22)	p = 0.804
Operation duration < 200 min, stage 2, n (%)	10 (36)	7 (39)	p = 0.900
ALFLR prior to stage 1, proportion, median (range)	2 (9 (5.24-12.24))	2 (10 (5.15-13.30))	p = 0.100
ALFLR prior to stage 2, proportion, median (range)	0 (0 (0-0))	0 (0 (0-0))	p = 0.201
Time between stages, days, median (range)	2 (1-2)	2 (1-2)	p = 0.298

Table 2 Outcomes of laparoscopic vs. open ALPPS

Characteristics	Open (n = 20)	Laparoscopic (n = 10)	p-Value
Feasibility, n (%)	18 (90)	10 (100)	p = 0.287
sFLR hypertrophy ^a , %, median (range)	152 (96-215)	118 (42-157)	p = 0.072
Kinetic growth of sFLR, proportion per day, median (range)	0.02 (0.006-0.078)	0.012 (0.005-0.045)	p = 0.281
Mortality, n (%)	1 (5)	0 (0)	p = 0.472
Complications > IIIA (severe) in both stages, n (%)	10 (50)	0 (0)	p = 0.006
Comprehensive complication index (CCI) in both stages, median, (range)	21 (8-100)	4 (0-20.9)	p = 0.002
Liver failure by ISGLS criteria in both stages, n (%)	8 (40)	0 (0)	p = 0.019
Total hospital stay ^b , median, days (range)	14 (10-31)	11 (8-20)	p = 0.004

Table 3 Complications of laparoscopic vs. open ALPPS

Type of complications ^a	Open (n = 20)	Laparoscopic (n = 10)	p-Value
Post hepatectomy liver failure, n/total	8/20	0/10	p = 0.019
Post hepatectomy ascites, n/total	5/20	1/10	p = 0.333
Post hepatectomy bile leakage, n/total	6/20	2/10	p = 0.559
Post hepatectomy infection, n/total	11/20	1/10	p = 0.017
Post hepatectomy bleeding, n/total	5/20	1/10	p = 0.333

Lines with statistical differences were marked as bold. ^a FASSB grading system (reference 18).

How much liver needs to be transected in ALPPS? A translational study investigating the concept of less invasiveness

Michael Lueker, MD¹, Patrick Kuschka, MD², Ulfert N. Reiser, MD³, Theodor Lindt, MD⁴, Konrad A. Hutter, MD⁵, Robert M. Jensen, MD⁶, Karl J. Müller, MD⁷, Benjamin Björnsson, MD, PhD⁸, Andrea Schlegel, MD⁹, Gernot Kriegl, MD¹⁰, Marcel André Nussler, MD¹¹, Michael Kewenig, MD, PhD¹², Peter-Michael Gohler, MD, PhD¹³, and Henrik Passardy, MD¹⁴, Zurich, Switzerland, Homburg, Germany, and Leipzig, Austria

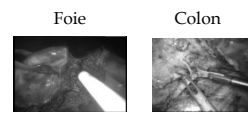
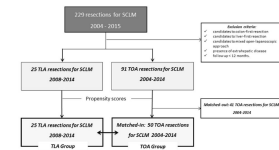


Conclusion: The study provides clinical and experimental evidence that partial liver transection of at least 50% seems to be equally effective in triggering volume hypertrophy as observed with complete transection and can be recommended as the innovative alternative to ALPPS. (Surgery 2012;161:475-484)

Impact of totally laparoscopic combined management of colorectal cancer with synchronous hepatic metastases on severity of complications: a propensity-score-based analysis

Francesca Ratti¹, Marco Catena², Saveria Di Palo³, Carlo Staudacher⁴, Luca Aldrightti⁵

The TLS group was matched in a ratio of 1:2 with patients who had undergone TOA for SCLM (TOA group, constituting the control group). The matching was achieved based on propensity scores including the following seven covariates: age, American Society of Anesthesiology (ASA) score, number of chemotherapy cycles, primary tumor location, primary tumor staging, number of liver lesions and extent of hepatectomy. The study design is

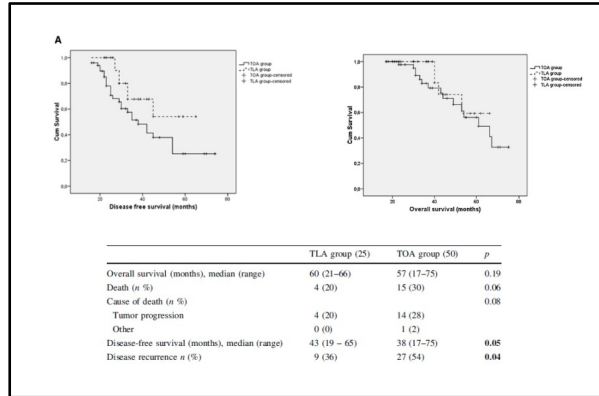


2 équipes successives

Variable	TLS group (274)	TOA group (558)	p
Colorectal resection, n (%)			
Right colectomy	5 (20)	8 (14)	0.02
Left colectomy	8 (32)	19 (34)	
Anterior resection	8 (32)	10 (18)	
Rectum-sigma resection	4 (16)	7 (13)	
Sigma, n (%)	7 (28)	15 (27)	0.05
Extent of liver resection, n (%)			
Major	6 (24)	10 (18)	0.08
Minor	18 (72)	40 (72)	

Variables	TLA group (25)	TOA group (50)	p
Operating time, median (range) (Min)	420 (170-720)	310 (150-540)	0.03
Number of removed nodes, median (range)	19 (8-35)	20 (7-36)	0.61
Blood loss, median (range) (mL)	350 (100-1000)	600 (200-1300)	0.02
Pringle maneuver, n (%)	14 (56)	41 (82)	0.04
Length of Pringle maneuver, median (range) (Min)	35 (10-60)	40 (15-85)	0.13
Intraoperative blood transfusion, n (%)	2 (8)	7 (14)	0.05
R1 colorectal resection, n (%)	1 (4)	1 (2)	0.07
R1 liver resection, n (%)	0 (0)	1 (2)	0.08
Depth of liver margin, median (range) (mm)	4 (0-12)	4 (0-11)	0.39
Time to first flatus, median (range) (days)	3 (2-6)	5 (2-7)	0.04
Return to diet, median (range) (days)	3 (2-8)	4 (3-9)	0.06
Morbidity, n (%)	6 (24)	12 (24)	0.78
Mortality, n (%)	0 (0)	0 (0)	1
Postoperative transfusions, n (%)	3 (12)	7 (14)	0.12
Total transfusions, n (%)	4 (16)	12 (24)	0.03
Length of postoperative stay, median (range) (days)	9 (4-17)	12 (7-35)	0.02

Significant differences between groups are marked with bold numbers
R1 positive resection margin



Benefit of laparoscopy for rectal resection in patients operated simultaneously for synchronous liver metastases: Preliminary experience

2 équipes successives
Rectum puis Foie

Hep Maj n=4 / Hep Min n=6

N=10 Rectum Coelio
N=7 Foie Laparo / 3 Foie Coelio

Table. Comparison of operative results after combined liver and laparoscopic total mesorectal excision (TME) for stage IV rectal cancer and laparoscopic TME alone for rectal cancer

	Combined total and liver resection (n = 10)	Laparoscopic TME (n = 27)	P value
Operative time	500 (180-510)	235 (120-300)	.002
Postoperative mortality	0	0	
Overall morbidity (%)	4 (40)	8 (29)	.69
Hospital stay	12 (5-40)	12 (6-30)	.31

Laparoscopic simultaneous resection of colorectal primary tumor and liver metastases: a propensity score matching analysis

Hudrien Tranchart^{1,2} - David Fuks³ - Lucas Vigano^{4,5} - Stefano Ferreri^{1,2} - François Poux⁶ - Go Wakabayashi⁷ - Alessandro Ferrero⁸ - Brice Goyet¹ - Ibrahim Dagher^{1,2}

Matching : Age, Sexe, BMI, N. Lesion, Diamètre, Loc. Primitif, Uni- Lob-

Variable	Open (n = 89)	Laparoscopy (n = 89)	p
Totally laparoscopic (n (%))	-	84 (95)	-
Hand-assisted (n (%))	-	5 (5)	-
Colorectal resection (n (%))			
Rectal resection	38 (43)	41 (46)	0.65
Sigmoid covering low abdominal	10 (11)	6 (7)	0.30
Abdominoperineal resection	1 (1)	1 (1)	1.0
Type of liver resection (n (%))			0.37
Atypical resection	76 (85)	70 (79)	
Right hepatectomy	4 (4)	4 (4)	
Left hepatectomy	3 (3)	2 (2)	
Pringle's maneuver (n (%))	18 (20)	13 (15)	0.32

Une conclusion raisonnable...

Conclusions In patients without severe comorbidities presenting with one, small (≤ 3 cm), CRLM resectable by a wedge resection or a left lateral sectionectomy, combined laparoscopic resection of CRC and SCRLM allowed similar short- and long-term outcomes compared with the open approach.

Conclusion

Malgré l'absence de résultats d'étude contrôlée (en attente...), la résection coelioscopique des MHCCR est raisonnable avec les avantages habituelle de la coelioscopie

La chirurgie synchrone du CCR est faisable en cas de résection limitée

Hépatectomies sous coelioscopie pour Métastases Hépatiques de Cancer Colorectal

Pr Eric VIBERT

Hôpital Paul Brousse – Centre Hépato Biliaire, Villejuif

En 2009, les métastases hépatiques de cancer colorectal (MHCCR) étaient la 2nd indication de résection coelioscopique pour tumeur malignes (35%), derrière le carcinome hépatocellulaire (52%). Une nouvelle étude multicentrique en 2015 a confirmé que cette étiologie représentait 25% des indications d'hépatectomies pour tumeurs malignes sous coelioscopie. Elle représentait 15% des indications de chirurgie du foie sous coelioscopique entre 2012 et 2016 à Paul Brousse. La crainte d'une moins bonne exploration per-opératoire et le caractère souvent multinodulaires des MHCCR explique l'expansion moins rapide de la chirurgie du foie sous coelioscopie dans cette indication qui n'a pourtant jamais clairement démontré son infériorité oncologique par rapport à la chirurgie ouverte. Dans une étude rétrospective cas-témoins que nous avons réalisée entre le CHB et l'IMM en 2009, nous n'avons pas montré d'infériorité oncologique de la coelioscopie mais des résections moins économes en parenchyme, en particulier dans les formes oligométastatiques, dans le groupe coelioscopique (Castaing et al. Ann Surg 2009). Depuis cette date, un travail qui a comparé l'exploration coelioscopique à l'exploration ouverte du foie chez les mêmes malades a démontré que l'exploration coelioscopique influençait la stratégie chirurgicale de la même manière (L. Vigano, Br J Surg 2013). Même si ces avantages n'ont jamais été formellement démontrés, les arguments en faveur de l'approche laparoscopique des MHCCR sont les possibilités d'une résection associée du primitif pour des résections hépatiques mineures, la diminution des adhérences pour faciliter la réalisation des réhépatectomies et une reprise plus précoce de la chimiothérapie liée à une diminution de la morbidité post-opératoire (Nguyen et al. Ann Surg 2013). Une méta-analyse d'étude rétrospectives de patients opérés de MHCCR va dans le même sens (Ryan et al. HPB 2014). Pour

avancer définitivement dans la justification de la chirurgie sous coelioscopie des MHCCR, une étude contrôlée du Nord de l'Europe a randomisé dans 2 bras (coelio vs laparo) 280 pts x 2 présentant des MHCCR oligometastiques et nécessitant des hépatectomies mineures avec, comme principal objectif, d'évaluer la morbidité post-opératoire. L'objectif principal a été atteint avec une diminution de la morbidité globale (31% laparo vs 19% coelio), de la durée d'hospitalisation et un taux de résection R1 identique. Une analyse médico-économique n'a pas démontré d'impact délétère de la chirurgie du foie sous coelioscopie grâce à la diminution de la durée d'hospitalisation (Edwin et al. Submitted Lancet Oncology 2017). Même s'ils ne sont pas encore disponibles, les analyses de survies de ces patients permettront de répondre définitivement à la justification de la coelioscopie qui n'attendra sans doute pas les résultats de ces travaux pour continuer à se développer.

NOTES

NOTES

BIBLIOGRAPHIE DPC :

Métastases Hépatiques Synchrones : quelle attitude adopter ?

Revue générale

Lykoudis PM, O'Reilly D, Nastos K, Fusai G. Systematic review of surgical management of synchronous colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2014;101:605–12.

Siriwardena AK, Mason JM, Mullamitha S, Hancock HC, Jegatheeswaran S. Management of colorectal cancer presenting with synchronous liver metastases. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11:446–59.

Adam R, De Gramont A, Figueras J, Guthrie A, Kokudo N, Kunstlinger F, et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Oncologist* 2012;17:1225–39.

Adam R, de Gramont A, Figueras J, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, Poston G, Rougier P, Rubbia-Brandt L, Sobrero A, Teh C, Tejpar S, Van Cutsem E, Vauthey JN, Pahlman L; of the EGOSLIM (Expert Group on OncoSurgery management of Liver Metastases) group. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: A multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev*. 2015 Nov ; 41(9):729-41.341.

LiverMetSurvey. International registry of patients operated for colorectal liver metastasis. <http://www.livermetsurvey.org>

Timing Chimio / Chirurgie Primitif

Nordlinger B, Van Cutsem E, Rougier P, Kohne CH, Ychou M, Sobrero A, et al. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur J Cancer* 2007;43:2037–45.

Nordlinger B, Vauthey JN, Poston G, Benoist S, Rougier P, Van Cutsem E. The timing of chemotherapy and surgery for the treatment of colorectal liver metastases. *Clin Colorectal Cancer* 2010;9:212–8.

Poultides GA, Servais EL, Saltz LB, Patil S, Kemeny NE, Guillem JG, et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol* 2009;27:3379–84.

Role de la Chimio et de la réponse

Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, Eng C, Sargent DJ, Larson DW, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:3677–83.

Piessevaux H, Buyse M, Schlichting M, Van Cutsem E, Bokemeyer C, Heeger S, et al. Use of early tumor shrinkage to predict long-term outcome in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2013;31:3764–75.

Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C, Roth AD, Andres A, Audard V, et al. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neoadjuvant chemotherapy followed by liver surgery. *Ann Oncol* 2007;18:299–304.

Lehmann K, Rickenbacher A, Weber A, Pestalozzi BC, Clavien PA. Chemotherapy before liver resection of colorectal metastases: friend or foe? *Ann Surg* 2012;255:237–47.

Adam R, Aloia T, Levi F, Wicherts DA, de Haas RJ, Paule B, et al. Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy. *J Clin Oncol* 2007;25:4593–602.

Aspects techniques Chirurgicaux

Marges

Kokudo N, Miki Y, Sugai S, Yanagisawa A, Kato Y, Sakamoto Y, et al. Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma: minimum surgical margins for successful resection. *Arch Surg* 2002;137:833–40.

de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg* 2008;248:626–37.

1 temps vs 2 temps

Feng Q, Wei Y, Zhu D, Ye L, Lin Q, Li W, et al. Timing of hepatectomy for resectable synchronous colorectal liver metastases: for whom simultaneous resection is more suitable – a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e104348.

Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, Gleisner AL, Ribero D, Assumpcao L, et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2007;14:3481–91.

Clancy C, Burke JP, Barry M, Kalady MF, Calvin CJ. A meta-analysis to determine the effect of primary tumor resection for stage IV colorectal cancer with unresectable metastases on patient survival. *Ann Surg Oncol* 2014;21:3900–8.

Yin Z, Liu C, Chen Y, Bai Y, Shang C, Yin R, Yin D, Wang J. Timing of hepatectomy in resectable synchronous colorectal liver metastases (SCRMLM): Simultaneous or delayed? *Hepatology*. 2013 Jun;57(6):2346–57.

Hépatectomie en 2 Temps

Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: a planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 2000;232:777–85.

Stratégie Reverse

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;93:872–8.

Brouquet A, Mortenson MM, Vauthey JN, Rodriguez-Bigas MA, Overman MJ, Chang GJ, et al. Surgical strategies for synchronous colorectal liver metastases in 156 consecutive patients: classic, combined or reverse strategy? *J Am Coll Surg* 2010;210:934–41

Laparoscopie

Ohtani H, Tamamori Y, Arimoto Y, Nishiguchi Y, Maeda K, Hirakawa K. A meta-analysis of the short- and long-term results of randomized controlled trials that compared laparoscopy-assisted and open colectomy for colon cancer. *J Cancer* 2012;3:49–57.

Prise en charge et multidisciplinarité

Vigano L, Langella S, Ferrero A, Russolillo N, Sperti E, Capussotti L. Colorectal cancer with synchronous resectable liver metastases: monocentric management in a hepatobiliary referral center improves survival outcomes. *Ann Surg Oncol* 2013;20:938–45.

Jones RP, Vauthey JN, Adam R, Rees M, Berry D, Jackson R, et al. Effect of specialist decision-making on treatment strategies for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2012;99:1263–9.