

Dissection 037 - Juin 2024, écrite par :
Marco Palucci (Italie), Celeste Del Basso (France),
Fabio Giannone (Italie)

Journal: *Lancet Oncol* 2024; 25: 137-46
doi: 10.1016/s1470-2045(23)00572-7
IF: 51.1

MRI in addition to CT in patients scheduled for local therapy of colorectal liver metastases (CAMINO): an international, multicentre, prospective, diagnostic accuracy trial

Burak Görgec, Ingrid S Hansen, Gunter Kemmerich, Trygve Syversveen, Mohammed Abu Hilal, Eric J T Belt, Koop Bosscha, Mark C Burgmans, Vincent C Cappendijk, Mathieu D'Hondt, Prof Bjørn Edwin, Arian R van Erkel, Hugo A J Gielkens, Dirk J Grünhagen, Paul D Gobardhan, Henk H Hartgrink, Karin Horsthuis, Elisabeth G Klompenhouwer, Niels F M Kok, Peter A M Kint, Koert Kuhlmann, Wouter K G Leclercq, Daan J Lips, Bart Lutin, Monique Maas, Hendrik A Marsman, Prof Martijn Meijerink, Yannick Meyer, Mario Morone, Jan Peringa, Jasper P Sijberden, Otto M van Delden, Janneke E van den Bergh, Inge J S Vanhooymissen, Maarten Vermaas, François E J A Willemsen, Marcel G W Dijkgraaf, Patrick M Bossuyt, Rutger-Jan Swijnenburg, Åsmund A Fretland, Cornelis Verhoef*, Marc G Besselink*, Jaap Stoker*, for the CAMINO Study Group

Résumé

L'essai CAMINO de Görgec et al. a étudié la valeur diagnostique supplémentaire de l'IRM avec produit de contraste (CE) à l'acide gadoxétique et des séquences de diffusion chez les patients présentant des métastases hépatiques colorectales (MHCCR) programmés pour un traitement curatif (résection chirurgicale, ablation thermique, ou les deux). Dans le détail, ce travail répond à la question suivante: chez quel pourcentage de patients la réalisation d'une IRM hépatique modifie-t-elle la stratégie thérapeutique par rapport aux patients qui ont seulement bénéficié d'une tomодensitométrie (TDM) avec CE? Ce sujet est extrêmement fascinant car, bien que l'IRM soit largement utilisée parmi les examens de stadification chez les patients candidats à une résection hépatique pour des métastases colorectales, les lignes directrices sont assez vagues à ce sujet, et la décision est généralement laissée à la préférence et à l'expertise du chirurgien.

L'étude CAMINO est une étude multicentrique, internationale et prospective. Malheureusement, comme l'indiquent les auteurs, l'utilisation assez diffuse de l'IRM hépatique dans la pratique clinique quotidienne par de nombreux centres avant le début de cette étude a rendu l'organisation d'un essai contrôlé randomisé irréalisable d'un point de vue éthique et logistique. L'étude a impliqué 14 centres de chirurgie hépatique en Europe (Pays-Bas, Belgique, Norvège et Italie). Une fois les résultats de l'IRM obtenus, la décision de changer le traitement établi a d'abord été prise par une réunion multidisciplinaire locale du centre participant, puis validée par un panel central indépendant d'experts (2 radiologues qui ont évalué tous les TDM et IRM et un groupe de 3 chirurgiens et 3 radiologues interventionnels pour l'indication thérapeutique).

Entre le 17 décembre 2019 et le 31 juillet 2021, 325 patients ont été évalués pour l'éligibilité, et 301 patients ont été recrutés et inclus dans la population en intention de traiter. Parmi ces derniers, 3 patients ne répondaient pas aux critères d'inclusion. Un changement global de la stratégie de traitement local a été rapporté chez 92 des 298 patients (31%, IC 95% : 26-36%). Plus précisément, 40 patients (13 %) ont eu besoin d'un traitement plus étendu, tandis que 11 patients (4 %) ont eu besoin d'un traitement moins invasif. L'indication d'un traitement local curatif a été annulée chez 34 patients (11%), dont 26 patients (9%) avaient une maladie non résécable et chez 8 patients (3%) l'IRM a révélé que les lésions précédemment détectées par tomодensitométrie n'étaient pas des métastases mais des lésions bénignes. Chez les 7 patients restants (2 %) pour lesquels la stratégie a été modifiée, un traitement complètement différent a été adopté (transplantation hépatique, radiothérapie interne, ecc...).

Comme résultats secondaires, les auteurs avaient l'intention de développer un modèle prédictif pour identifier systématiquement les patients qui pourraient bénéficier le plus d'un protocole d'IRM hépatique spécifique. Cependant, après avoir analysé la distribution des probabilités calculées, ils ont démontré que seul un petit sous-ensemble de patients avait une probabilité de 5 % ou moins de changer de plan de traitement sur la base des résultats de l'IRM. C'est pourquoi la création d'un modèle de prédiction n'aurait pas été utile dans la pratique clinique quotidienne et donc abandonnée. En outre, bien

que l'étude CAMINO ne soit pas une étude coût-efficacité, les auteurs ont calculé, au moyen d'une analyse rudimentaire et forfaitaire, que l'utilisation de l'IRM préopératoire a entraîné une économie nette provisoire de 128 191 euros, ce qui équivaut à 430 euros par patient.

Commentaires

Les MHCCR sont la principale indication de la chirurgie hépatique, représentant environ 50 % de toutes les résections hépatiques [1][2]. La résection chirurgicale et l'ablation thermique sont actuellement considérées comme les seuls traitements curatifs, la seconde étant considérée comme non inférieure à la première pour les lésions de moins de 3 cm [3]. Pour ces raisons, la précision du diagnostic préopératoire est fondamentale pour planifier la meilleure approche thérapeutique et obtenir des résultats oncologiques optimaux. L'échographie peropératoire avec l'utilisation éventuelle d'un produit de contraste, la TDM, l'IRM et la tomographie par émission de positons (TEP)/TDM au fluorodésoxyglucose (FDG) représentent les modalités d'imagerie les plus utiles pour la détection des MHCCR. Une méta-analyse récente a montré que l'IRM était plus sensible pour les lésions de moins de 10 mm et les lésions d'au moins 10 mm, tandis que les agents de contraste hépatospécifiques n'amélioraient pas les performances diagnostiques [4]. Malgré les dernières données, le rôle de l'IRM reste très controversé dans les différentes directives internationales [5][6].

L'étude CAMINO est la première étude multicentrique internationale sur la précision du diagnostic visant à éclaircir ce sujet controversé. L'objectif principal est en fait d'évaluer la valeur ajoutée de la réalisation d'une IRM par rapport à la CE TDM seule pour un patient devant subir un traitement curatif local pour des MHCCR. L'approche extrêmement pragmatique et la conception simple de l'étude permettent une communication claire et efficace des résultats. L'IRM s'avère supérieure à la TDM en termes de précision diagnostique et permet de définir avec une grande précision la charge de la maladie hépatique, évitant ainsi des procédures chirurgicales ou radiologiques inutiles chez 34 patients (11 %), dont 8 patients (3 %) atteints d'affections bénignes, chez qui le diagnostic initial de lésion secondaire basé uniquement sur la TDM était erroné. Ceci est cohérent avec les données disponibles dans la littérature qui démontrent le rôle fondamental de l'IRM dans la reconnaissance des pathologies hépatiques bénignes, réduisant le taux d'erreurs de diagnostic [7][8] ainsi que son rôle dans la détection de métastases occultes dans d'autres tumeurs gastro-intestinales [9]. La capacité de l'IRM à induire un changement de stratégie thérapeutique semble être particulièrement valable dans le sous-groupe des patients ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante par rapport à ceux ayant subi une résection d'emblée (33,3 % contre 21,6 %, $p=0,049$). Cela semble suggérer une plus grande sensibilité de l'IRM par rapport à la TDM pour identifier les changements hépatiques induits par la chimiothérapie, comme l'ont rapporté des études antérieures [10][11]. En revanche, une analyse post-hoc n'a pas montré d'avantage significatif de l'IRM dans l'évaluation des patients présentant une stéatose hépatique (35 % vs 30,6 %, $p=0,68$).

Après une dissection minutieuse de la conception et de la méthodologie de l'étude, certains aspects techniques du protocole de l'étude pourraient être des sources de biais qui justifient des investigations supplémentaires. Tout d'abord, selon le protocole de l'étude, l'intervalle de temps maximum admis entre la CE TDM et le traitement local effectif était de 10 semaines. En outre, l'IRM hépatique aurait dû être réalisée dans les 4 semaines suivant le scanner. En supposant un délai de 4 semaines entre le scanner et l'IRM, nous pourrions supposer que les tumeurs caractérisées par une biologie plus agressive pourraient subir une progression significative de la maladie au cours de cette période, en particulier en l'absence de traitement systémique [12]. Par conséquent, le changement de stratégie thérapeutique ne résulte pas nécessairement des résultats supplémentaires détectés par l'IRM, mais plutôt de la progression naturelle de la maladie qui s'est produite pendant l'intervalle de temps entre les deux examens radiologiques. Cependant, nous devons tenir compte du fait que dans la présente étude, l'intervalle moyen entre les deux examens radiologiques n'est que de 14 jours, ce qui est nettement plus court que l'intervalle hypothétique, réduisant ainsi le risque de progression de la maladie. Deuxièmement, la décision de modifier le traitement prévu pourrait être prise lors d'une deuxième réunion de l'équipe multidisciplinaire si l'IRM n'était pas déjà disponible lors de la première réunion. Cependant, les participants à la réunion ne sont pas nécessairement les mêmes. Le radiologue ou le chirurgien qui recommande un traitement curatif sur la base du scanner peut parfois être différent de ceux qui modifient l'indication après les résultats de l'IRM. Le maintien des mêmes composantes dans les deux réunions aurait certainement augmenté la précision des décisions prises. Cependant, ce biais est en partie résolu par l'introduction d'un panel central et indépendant d'experts, qui a validé les indications des réunions locales pour tous les patients inscrits. Un autre point est que l'IRM hépatique a été évaluée par un radiologue abdominal qui n'était pas aveugle aux résultats de la tomодensitométrie. Bien que cela reflète ce qui se passe généralement dans la pratique clinique quotidienne, cela peut en effet influencer l'interprétation des résultats de l'IRM. Une analyse indépendante et en aveugle des deux examens serait certainement souhaitable.

Le type d'indication spécifique est une autre question à aborder. Pour 26 patients (9 %), la première indication de traitement local à visée curative a été révoquée en raison de l'extension de la maladie. Cependant, il est bien connu que l'évaluation de la non-résécabilité, ainsi que le type de traitement curatif adopté, dépendent fortement de l'expertise du

centre et du volume chirurgical des résections hépatiques réalisées [13][14]. D'autres 7 des patients (2 %) ont changé la stratégie prévue en faveur d'autres options comme la radiothérapie, la transplantation hépatique sans plus d'information sur ce que l'IRM a réellement trouvé par rapport à la TDM. A cet égard, nous disposons de très peu d'informations sur les 14 centres hépatiques impliqués. Comment la décision de modifier ou de révoquer l'indication chirurgicale change-t-elle dans les centres à faible/moyen volume par rapport à ceux qui ont un volume élevé de chirurgie hépatique, qui ont une plus grande expérience et qui peuvent traiter des procédures plus complexes ? Enfin, la nature internationale de l'étude est certainement l'un des aspects les plus intéressants, car elle fournit un aperçu des pratiques cliniques actuelles dans différents pays européens. Cependant, nous devons tenir compte du fait que les indications chirurgicales sont fortement influencées par les directives nationales et les protocoles internes, qui peuvent varier légèrement d'un pays à l'autre.

L'un des points forts de cette étude est l'analyse post-hoc extrêmement intéressante de l'arbre de décision coût-efficacité. Bien qu'une analyse coût-efficacité précise n'ait pas été l'objectif principal de l'étude, les auteurs ont affirmé que la mise en œuvre de l'IRM dans la phase de diagnostic préopératoire des métastases hépatiques colorectales pourrait entraîner une économie nette totale de 128 191 euros (430 euros par patient), principalement en évitant des procédures inutiles chez 11 % des patients. Par conséquent, dans leurs conclusions, ils ont suggéré la mise en œuvre de l'IRM CE en tant qu'examen de routine pour tous les patients soumis à une thérapie locale. Cependant, à notre avis, certains aspects logistiques et économiques doivent être pris en compte. Tout d'abord, si l'IRM était pratiquée à grande échelle chez tous les patients atteints de MHCCR avant de planifier un traitement curatif, cela représenterait une charge économique importante pour les systèmes de santé. Deuxièmement, comme on le sait, les IRM ne sont pas toujours réparties de manière égale sur le territoire et facilement accessibles à tous les patients. Son utilisation systématique pourrait entraîner des retards importants avant de procéder à un traitement curatif, ce qui pourrait nuire au patient. De ce point de vue, il est intéressant de noter que sur les 51 patients exclus pour cause de déviation du protocole, 33 patients ont mis plus de quatre semaines à passer l'IRM et 9 patients ont été exclus parce qu'ils ont reçu un traitement curatif plus de 10 semaines après la TDM de stadification.

Enfin, l'étude CAMINO ne prend pas en compte les patients jugés inéligibles pour un traitement chirurgical ou ablatif sur la base exclusive des données du scanner. En fait, 5 patients ont été exclus en raison de tumeurs non résécables d'après la TDM. A notre avis, l'IRM hépatique pourrait être tout aussi utile dans ce groupe de patients pour identifier le nombre exact et la localisation des métastases et pour reconsidérer la résécabilité chirurgicale après la chimiothérapie d'induction [11].

En conclusion, au-delà de certains aspects qui méritent d'être approfondis, l'essai CAMINO représente une étude précieuse qui analyse la valeur ajoutée de la réalisation d'une IRM hépatique CE pendant la phase préopératoire chez les patients atteints de MHCCR et éligibles à un traitement curatif. Nous pensons que le meilleur message à retenir de ce travail réside dans l'immédiateté de ses résultats: la réalisation d'une IRM avec un protocole dédié au foie modifie le plan thérapeutique chez environ 1 patient sur 3, évite la réalisation de procédures invasives inutiles chez 1 patient sur 10 et, chez 8 patients (3 % des cas), contredit les résultats du scanner en distinguant les lésions bénignes des métastases. Ces données devraient être claires pour tout médecin qui traite un patient atteint de métastases hépatiques, et elles devraient représenter un point de réflexion important pour les lignes directrices à venir.

Points faibles :

- Analyse coût-efficacité rudimentaire
- Faible utilité clinique du modèle prédictif proposé
- Manque de corrélation entre les résultats et les volumes de chirurgie hépatique des centres participants.

Forces :

- Étude internationale et multicentrique
- Objectifs de l'étude simples et pragmatiques
- Résultats clairs et efficaces

Références

- 1 J. B. Dimick, J. A. Cowan, J. A. Knol, and G. R. Upchurch, "Hepatic resection in the United States: Indications, outcomes, and hospital procedural volumes from a nationally representative database," *Arch. Surg.*, vol. 138, no. 2, pp. 185–191, 2003.
- 2 P. Abreu et al., "Liver resections for metastasis: surgical outcomes of a single center academic institution," *BMC Surg.*, vol. 20, no. 1, 2020.

- 3 H. Takahashi and E. Berber, "Role of thermal ablation in the management of colorectal liver metastasis," *Hepatobiliary Surg. Nutr.*, vol. 9, no. 1, pp. 49–58, 2020.
- 4 A. C. Tsili, G. Alexiou, C. Naka, and M. I. Argyropoulou, "Imaging of colorectal cancer liver metastases using contrast-enhanced US, multidetector CT, MRI, and FDG PET/CT: a meta-analysis," *Acta Radiologica*, vol. 62, no. 3, pp. 302–312, 2021.
- 5 E. Van Cutsem et al., "ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer," *Ann. Oncol.*, vol. 27, no. 8, pp. 1386–1422, 2016.
- 6 M. Renzulli et al., "Imaging of colorectal liver metastases: New developments and pending issues," *Cancers*, vol. 12, no. 1, 2020.
- 7 M. Gatti et al., "Benign focal liver lesions: The role of magnetic resonance imaging," *World J. Hepatol.*, vol. 14, no. 5, pp. 923–943, 2022.
- 8 Y. E. Chung, M. J. Kim, Y. E. Kim, M. S. Park, J. Y. Choi, and K. W. Kim, "Characterization of Incidental Liver Lesions: Comparison of Multidetector CT versus Gd-EOB-DTPA-Enhanced MR Imaging," *PLoS One*, vol. 8, no. 6, 2013.
- 9 A. M. Marion-Audibert et al., "Routine MRI with DWI sequences to detect liver metastases in patients with potentially resectable pancreatic ductal carcinoma and normal liver CT: A prospective multicenter study," *Am. J. Roentgenol.*, vol. 211, no. 5, pp. W217–W225, 2018.
- 10 G. B. Torri, M. D. Soldatelli, G. F. Luersen, and C. L. Almeida Ghezzi, "Imaging of chemotherapy-induced liver toxicity: an illustrated overview," *Hepatic Oncol.*, vol. 8, no. 4, 2021.
- 11 A. Uutela et al., "Treatment response of colorectal cancer liver metastases to neoadjuvant or conversion therapy: a prospective multicentre follow-up study using MRI, diffusion-weighted imaging and ¹H-MR spectroscopy compared with histology (subgroup in the RAXO trial)," *ESMO Open*, vol. 6, no. 4, 2021.
- 12 L. Viganò et al., "Progression of Colorectal Liver Metastases from the End of Chemotherapy to Resection: A New Contraindication to Surgery?," *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 25, no. 6, pp. 1676–1685, 2018.
- 13 F. Calderon Novoa et al., "Pushing the Limits of Surgical Resection in Colorectal Liver Metastasis: How Far Can We Go?," *Cancers*, vol. 15, no. 7, 2023.
- 14 F. G. Rocha and W. S. Helton, "Resectability of colorectal liver metastases: An evolving definition," *HPB*, vol. 14, no. 5, pp. 283–284, 2012.