

Patient avec métastases hépatiques non résécables et tumeur primitive asymptomatique : Fin du débat !

Chez les patients ayant des métastases hépatiques colorectales définitivement non résécables, l'intérêt de réséquer ou non une tumeur primitive asymptomatique, fait toujours débat. L'année 2021 a été marquée par la publication de deux essais randomisés (un Japonais iPACS[1] et un essai européen : CAIRO4[2]) comparant chirurgie de la tumeur primitive versus chimiothérapie première chez les patients porteurs d'une tumeur colorectale asymptomatique avec métastases hépatiques d'origine colorectale non résécables.

Plusieurs études rétrospectives[3–7] et une méta analyse réalisées sur données individuelles[8] avaient suggéré que la résection première de la tumeur primitive suivie de chimiothérapie était associée à une meilleure survie qu'une stratégie de chimiothérapie première. La prévention des complications locales liées à la tumeur primitive (occlusion, perforation, saignement) ainsi qu'une meilleure réponse à la chimiothérapie étaient avancées pour expliquer la supériorité de la résection première.

Cependant, l'absence d'étude randomisée rendait difficile de conclure sur cette question, en raison des nombreux biais de sélection inhérents à ses analyses rétrospectives, notamment celui d'avoir opéré les « meilleurs » malades.

L'année 2021 a été marquée par la publication de deux essais randomisés (un Japonais iPACS[1] et un essai européen : CAIRO4[2]) comparant chirurgie de la tumeur primitive versus chimiothérapie première chez les patients avec métastases hépatiques d'origine colorectale non résécables et porteurs d'une tumeur primitive asymptomatique.

Dans l'essai randomisé multicentrique japonais, Kanemitsu et al. sont parvenus à inclure 165 patients ayant un cancer colorectal (à l'exclusion des cancers du bas et moyen rectum) asymptomatique avec des métastases hépatiques non résécables, constituant ainsi deux groupes comparables, l'un pris en charge par la résection première de la tumeur primitive première suivie d'une chimiothérapie (groupe expérimental) et l'autre par une chimiothérapie première d'emblée (groupe contrôle). L'hypothèse testée par les auteurs, était celle de la supériorité de la chirurgie première en survie globale.

Après un suivi médian de 22 mois, la première analyse intermédiaire a conclu à la futilité de l'essai, c'est-à-dire à la très faible probabilité de démontrer une supériorité de la chirurgie première, ce qui a conduit à stopper prématurément l'essai. La médiane de survie globale observée était de 25,9 mois dans le bras expérimental et de 26,7 mois dans le groupe contrôle avec une mortalité postopératoire de 4 % après chirurgie colorectale première. La résection de la tumeur primitive s'est finalement avérée nécessaire en raison de l'apparition de symptômes chez seulement 13 % des patients du groupe chimiothérapie première. L'analyse de sous-groupe n'est pas parvenue à identifier un groupe particulier de patients qui pourraient bénéficier d'une chirurgie première, mais a montré que la chirurgie première, chez les patients avec un indice de performance à 1 (ambulatoire mais activité physique diminuée), était associée à un sur-risque de mortalité postopératoire. Enfin, 6 % des patients du groupe contrôle ont pu être opérés avec une résection R0 des lésions métastatiques, après une excellente réponse à la chimiothérapie contre seulement 2 % des patients randomisés dans le groupe chirurgie première.

Avec des critères d'inclusion et un design similaire, l'essai CAIROS-3, mené par un groupe Danois – Néerlandais, et incluant 196 patients, a rapporté une mortalité à 60 jours de 11% dans le groupe chirurgie première versus 3% dans le groupe chimiothérapie première. Parmi les 5 décès précoces après chirurgie première, l'un est attribué à des complications chirurgicales et les quatre autres sont liés à une progression de la maladie après résection colorectale. Il s'agit pour l'instant des résultats d'une analyse préliminaire et les résultats en survie globale ne sont pas encore disponibles, cependant on peut conclure à un sur-risque précoce dans le groupe chirurgie d'emblée.

Ces deux essais permettent de conclure qu'une chirurgie première chez un patient porteurs de métastases hépatiques non résécables et une tumeur primitive en place asymptomatique, ne peut être recommandée. De plus, les données n'ont pas permis d'identifier un éventuel sous-groupe pouvant bénéficier d'une chirurgie première.

Si certains puristes de la méthodologie avanceront que ces résultats ne démontrent pas non plus la supériorité de la chimiothérapie première en survie globale, notre analyse pratique de ces résultats est différente. En effet, compte tenu de la surmortalité précoce observée après chirurgie, du risque faible de survenue de complications liées à la tumeur primitive en cours de chimiothérapie et de la tendance vers un meilleur contrôle de la maladie avec plus de chances de résection secondaire après chimiothérapie d'emblée, notre interprétation est que la chimiothérapie première doit être le traitement standard chez ces patients avec métastases hépatiques non résécables et tumeur primitive asymptomatique.

Deux essais sont en cours [9, 10] et apporteront vraisemblablement des réponses supplémentaires à cette question, si tant est qu'elle ne soit pas déjà définitivement tranchée.

Points faibles :

- Suivi limité dans le cas de l'essai CAIRO4, empêchant des données de survie à long terme.
- Période d'inclusion longue dans le cas de l'essai iPACS.
- Biais de sélection lié aux critères d'inclusion des essais avec une très large majorité de patients OMS 0.

Forces :

- Essai multicentrique randomisé avec effectif important
- Effectif global puissant, multicentrique, international
- Démonstration d'une surmortalité précoce dans le bras chirurgie première pour l'essai CAIRO4.

Lecture recommandée / Références

1. Kanemitsu Y, Shitara K, Mizusawa J, Hamaguchi T, Shida D, Komori K, et al. Primary Tumor Resection Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for Colorectal Cancer Patients With Asymptomatic, Synchronous Unresectable Metastases (JCOG1007; iPACS): A Randomized Clinical Trial. *JCO*. 2021;39:1098–107.
2. van der Kruijssen DEW, Elias SG, Vink GR, van Rooijen KL, 't Lam-Boer J, Mol L, et al. Sixty-Day Mortality of Patients With Metastatic Colorectal Cancer Randomized to Systemic Treatment vs Primary Tumor Resection Followed by Systemic Treatment: The CAIRO4 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2021;156:1093..
3. Galizia G, Lieto E, Orditura M, Castellano P, Imperatore V, Pinto M, et al. First-line chemotherapy vs bowel tumor resection plus chemotherapy for patients with unresectable synchronous colorectal hepatic metastases. *Arch Surg*. 2008;143:352–8; discussion 358.
4. Ferrand F, Malka D, Bourredjem A, Allonier C, Bouché O, Louafi S, et al. Impact of primary tumour resection on survival of patients with colorectal cancer and synchronous metastases treated by chemotherapy: results from the multicenter, randomised trial Fédération Francophone de Cancérologie Digestive 9601. *Eur J Cancer*. 2013;49:90–7.
5. Ahmed S, Leis A, Fields A, Chandra-Kanthan S, Haider K, Alvi R, et al. Survival impact of surgical resection of primary tumor in patients with stage IV colorectal cancer: Results from a large population-based cohort study: Primary Tumor Resection in Stage IV Colorectal Cancer/Ahmed et al. *Cancer*. 2014;120:683–91.
6. Gresham G, Renouf DJ, Chan M, Kennecke HF, Lim HJ, Brown C, et al. Association Between Palliative Resection of the Primary Tumor and Overall Survival in a Population-Based Cohort of Metastatic Colorectal Cancer Patients. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:3917–23.
7. Ishihara S, Hayama T, Yamada H, Nozawa K, Matsuda K, Miyata H, et al. Prognostic Impact of Primary Tumor Resection and Lymph Node Dissection in Stage IV Colorectal Cancer with Unresectable Metastasis: A Propensity Score Analysis in a Multicenter Retrospective Study. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:2949–55.
8. Faron M, Pignon J-P, Malka D, Bourredjem A, Douillard J-Y, Adenis A, et al. Is primary tumour resection associated with survival improvement in patients with colorectal cancer and unresectable synchronous metastases? A pooled analysis of individual data from four randomised trials. *Eur J Cancer*. 2015;51:166–76.
9. Rahbari NN, Lordick F, Fink C, Bork U, Stange A, Jäger D, et al. Resection of the primary tumour versus no resection prior to systemic therapy in patients with colon cancer and synchronous unresectable metastases (UICC stage IV): SYNCHRONOUS--a randomised controlled multicentre trial (ISRCTN30964555). *BMC Cancer*. 2012;12:142.
10. Karoui M. Colectomy in Patients With Asymptomatic and Unresectable Stage IV Colon Cancer (CLIMAT).