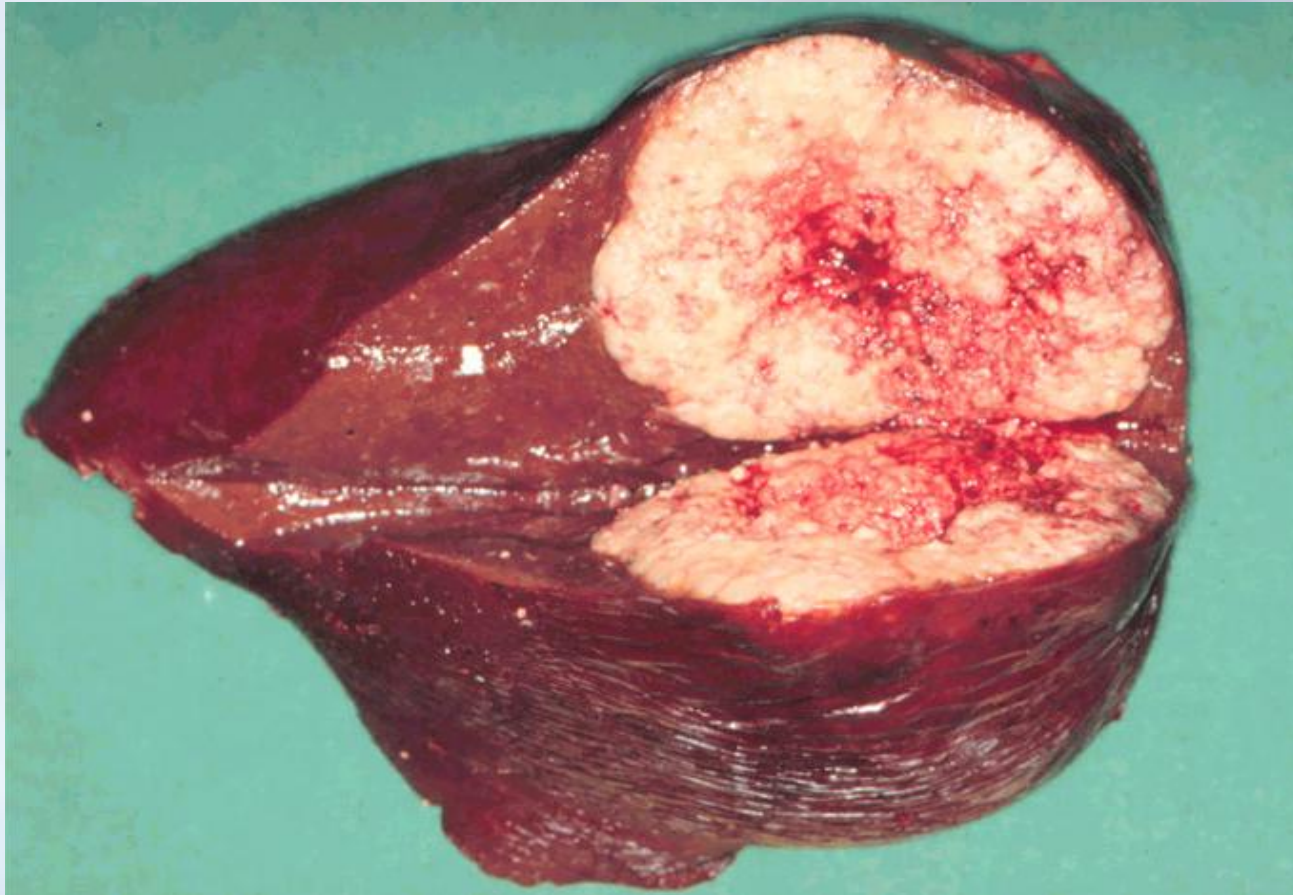


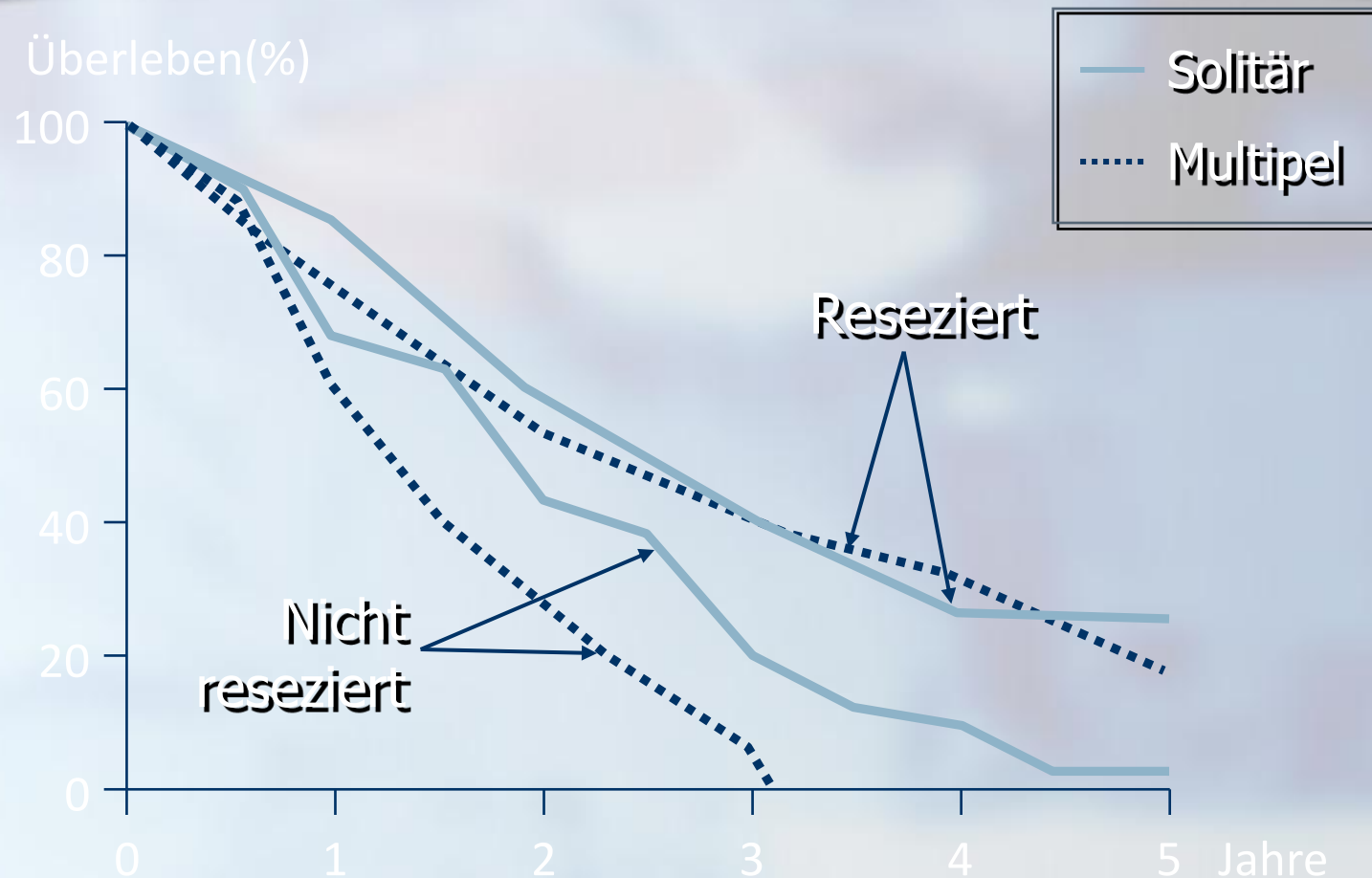


# Lebermetastasen (kolorektaler Karzinome) Indikation zu chirurgischen Massnahmen; Prä- und postoperative Therapieansätze





# Kolorektale Metastasen: Stellenwert der Resektion





# Lebermetastasen

- **Operation**
  - Primär resektabler Befund
  - Potentiell resektabel
  - Irresektabel
- **Multimodale Therapie**
  - adjuvant
  - Neoadjuvant
  - perioperativ



# Operable Lebermetastasen

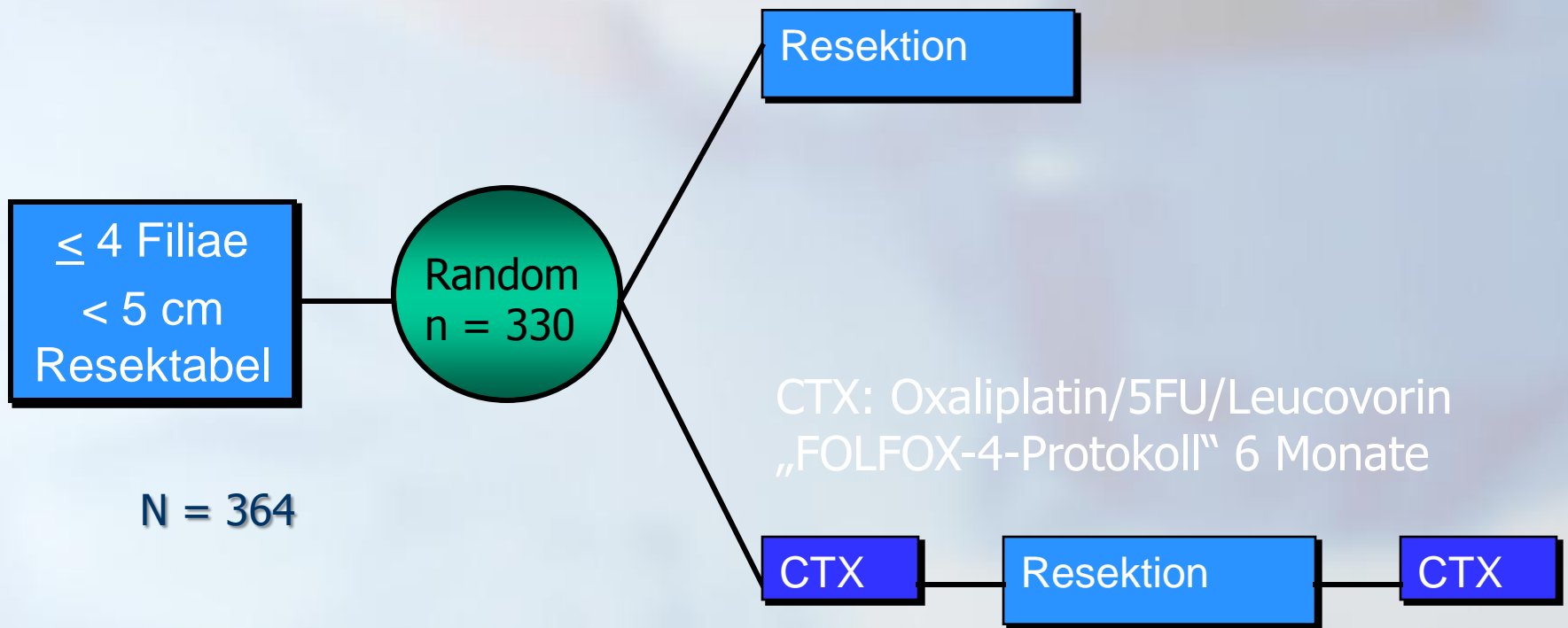
## S 3 - Leitlinien

- **Eine neoadjuvante systemische Therapie resektabler Lebermetastasen *kann in begründeten Ausnahmefällen erwogen werden***
- **Positive randomisierte Studien ?**

# Resektable Lebermetastasen

## Neoadjuvante Therapie

### EORTC-Studie 40983

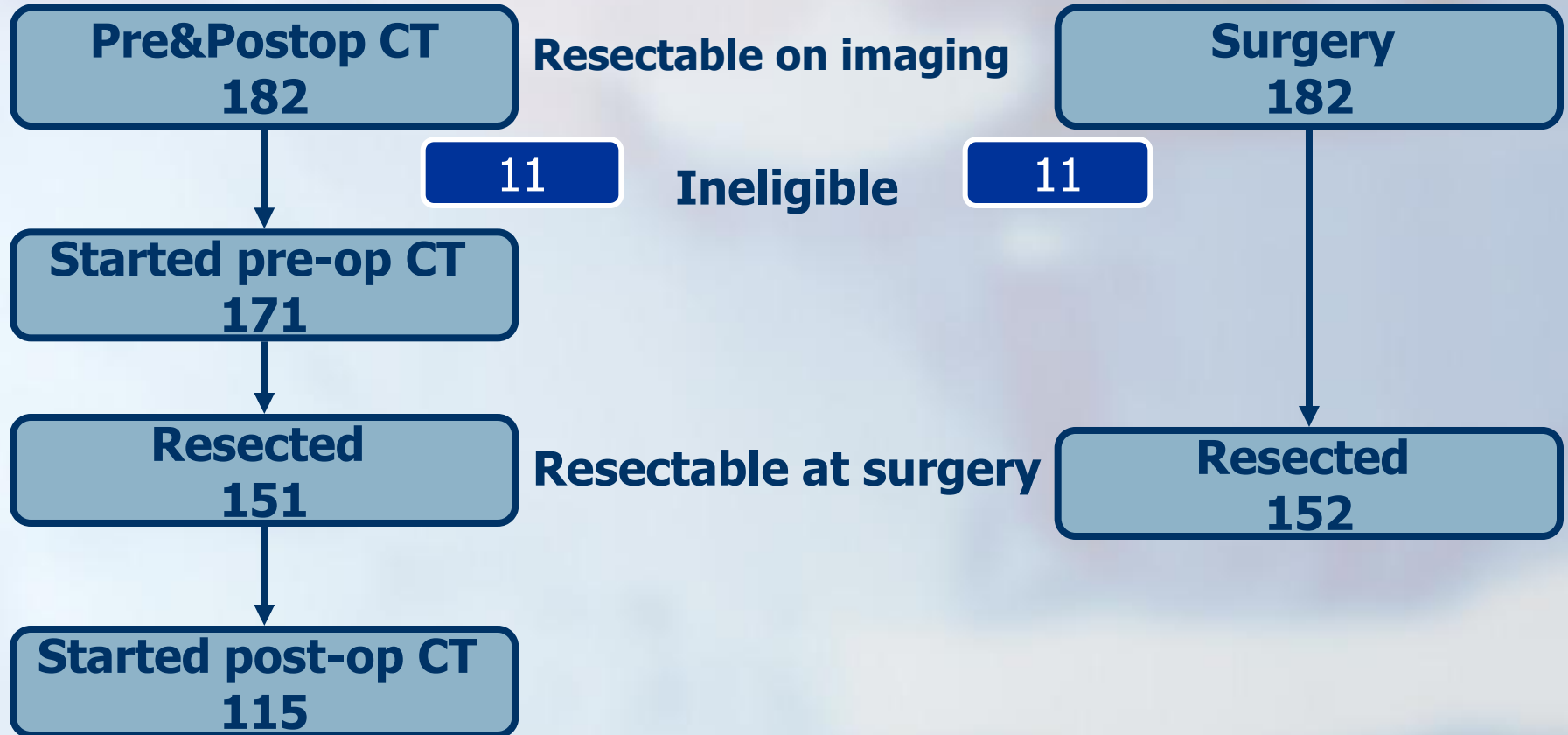




# Patient flow

Informed consent

Randomized: **364**





# Chirurgische Komplikationen

	Peri-op CT	Surgery
<b>Post-operative complications*</b>	<b>40 / 159 (25.2%)</b>	<b>27 / 170 (15.9%)</b>
Cardio-pulmonary failure	3	2
Bleeding	3	3
Biliary Fistula <i>(Incl Output &gt; 100ml/d, &gt;10d)</i>	12 <i>(9)</i>	5 <i>(2)</i>
Hepatic Failure <i>(Incl. Bilirubin&gt;10mg/dl, &gt;3d)</i>	11 <i>(10)</i>	8 <i>(5)</i>
Wound infection	4	4
Intra-abdominal infection	8	2
Need for reoperation	5	3
Other	25	16
<b>Incl. post-operative death</b>	<b>1 patient</b>	<b>2 patients</b>

\*P=0.04



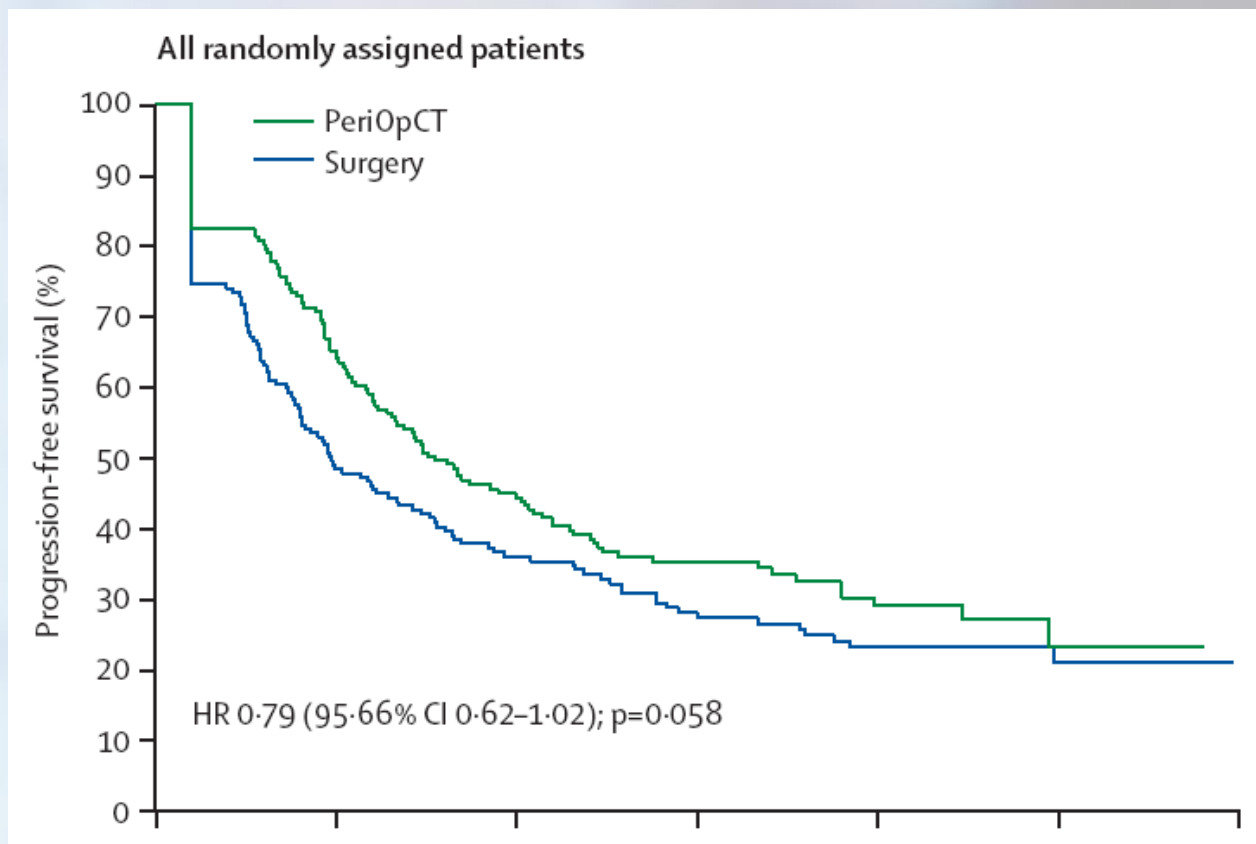
# Results

	N pts CT	N pts Surgery	% absolute difference in 3-year PFS	Hazard Ratio (Confidence Interval)	P-value
<b>All patients</b>	<b>182</b>	<b>182</b>	<b>+7.2%</b> (28.1% to 35.4%)	<b>0.79</b> (0.62-1.02)	<b>P=0.058</b>
<b>All eligible Patients</b>	<b>171</b>	<b>171</b>	<b>+8.1%</b> (28.1% to 36.2%)	<b>0.77</b> (0.60-1.00)	<b>P=0.041</b>
<b>All resected Patients</b>	<b>151</b>	<b>152</b>	<b>+9.2%</b> (33.2% to 42.4%)	<b>0.73</b> (0.55-0.97)	<b>P=0.025</b>



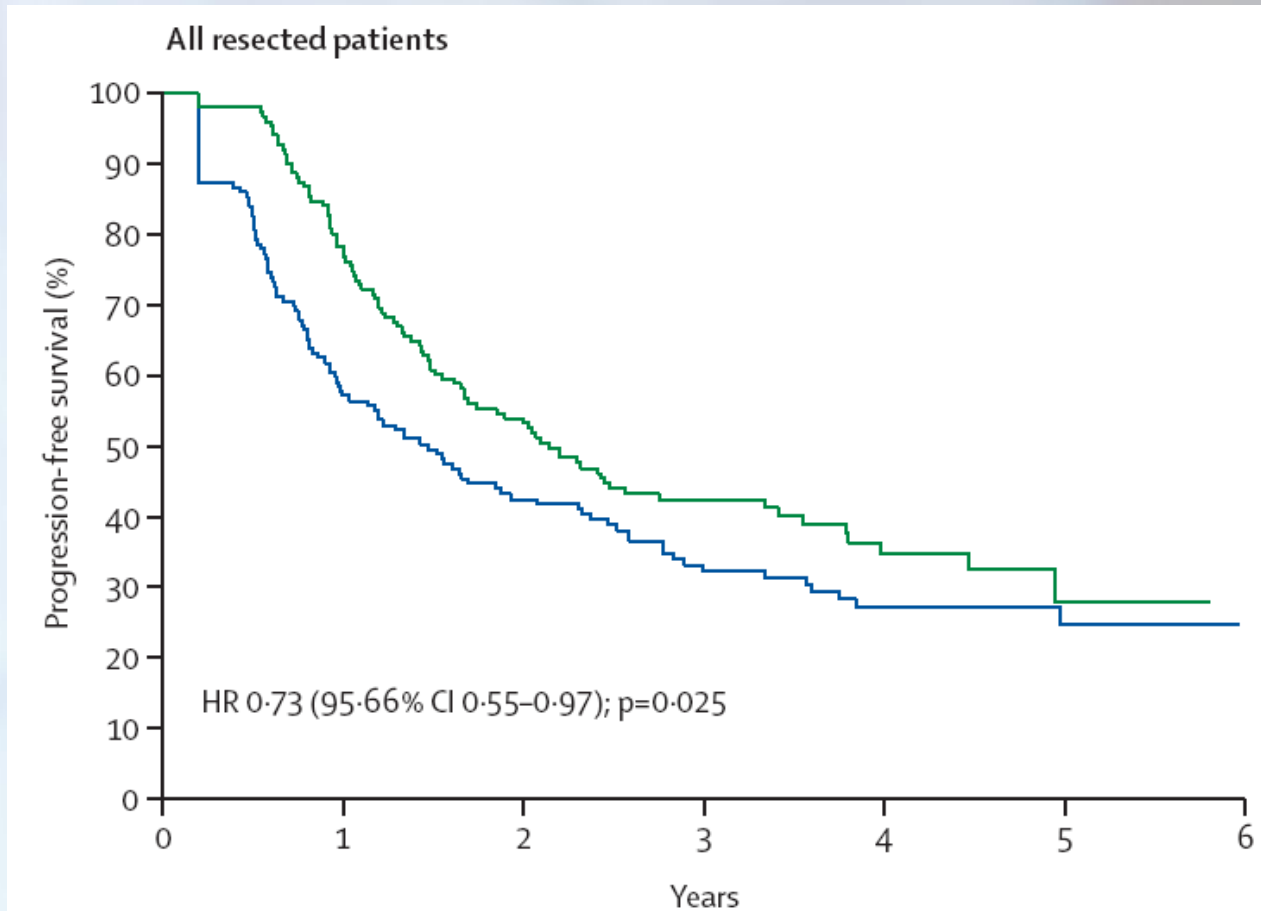


# EORTC 40983: Liver surg. +/- FOLFOX





# EORTC 40983: Liver surg. +/- FOLFOX





# Operable Lebermetastasen

## S 3 - Leitlinien

- **Kann eine neoadjuvante Chemotherapie empfohlen werden**

.....

- **Empfohlene Chemotherapie**
  - \* **FOLFOX**

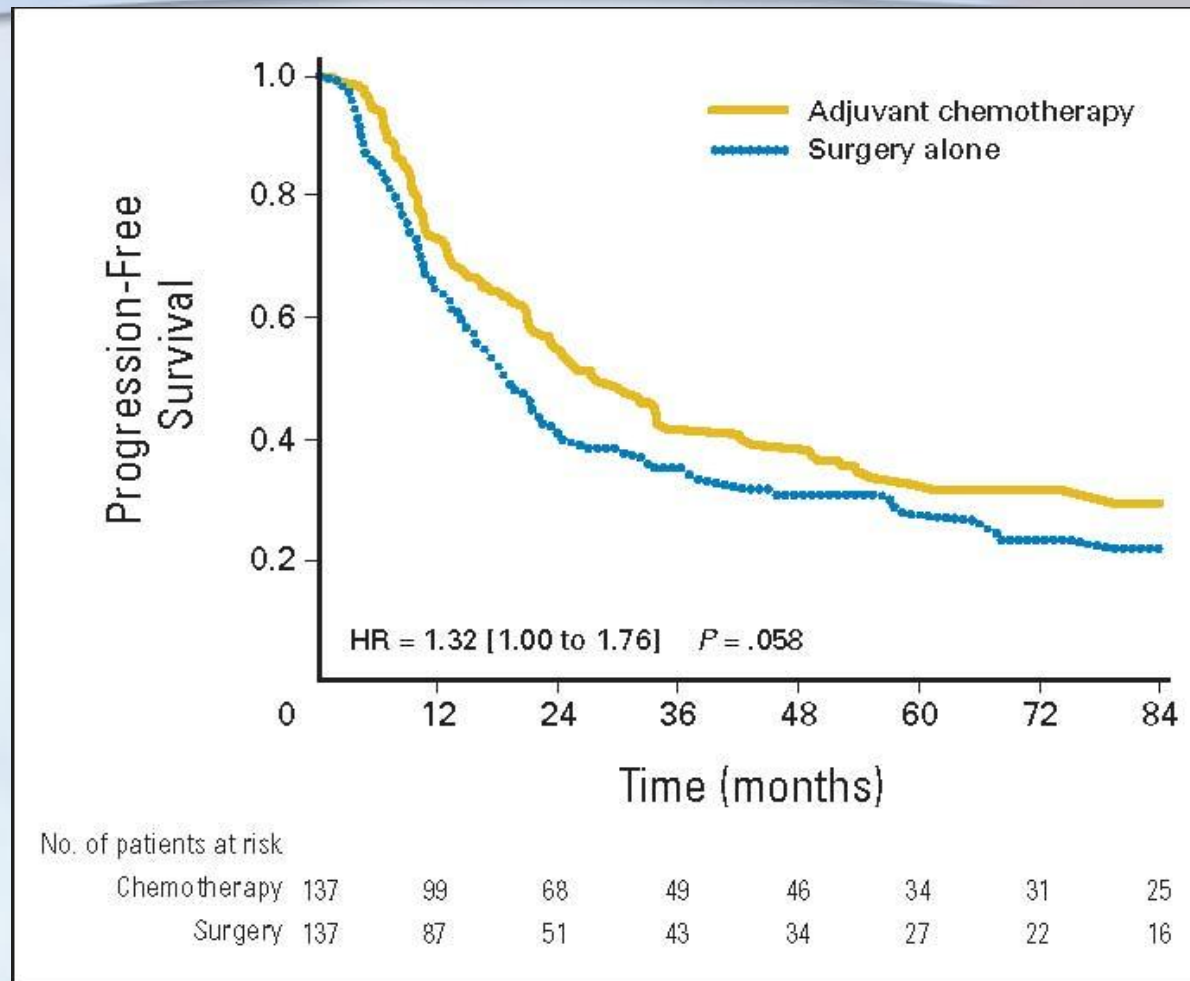


# Operable Lebermetastasen

## S 3 - Leitlinien

- **Nach R0 Resektion synchroner oder metachroner Lebermetastasen *kann eine adjuvante Chemotherapie erwogen werden***
- **Positive randomisierte Studien ?**

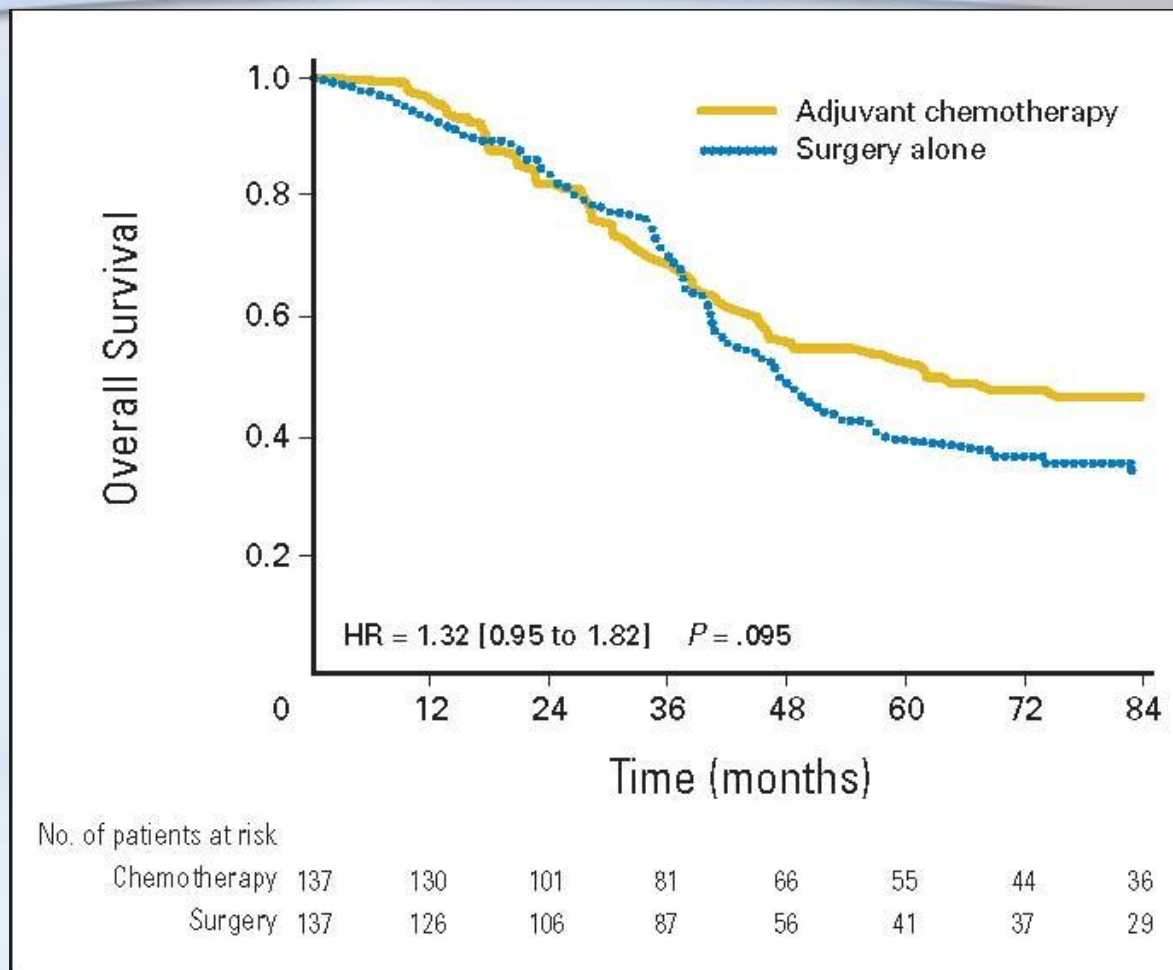
# Operable Lebermetastasen adjuvante Therapie-Metaanalyse



**Fig 2.** Progression-free survival by treatment group. HR, hazard ratio.



# Operable Lebermetastasen adjuvante Therapie-Metaanalyse



**Fig 3.** Overall survival by treatment group. HR, hazard ratio.



# Operable Lebermetastasen

## S 3 - Leitlinien

- **Nach R0 Resektion synchroner oder metachroner Lebermetastasen *kann eine adjuvante Chemotherapie erwogen werden***
- **Welche Medikamente ?**



# Operable Lebermetastasen Fong-Score

## ■ Jeweils 1 Punkt für:

- Größe der Einzelmetastasen  $> 5$  cm
- Krankheitsfreies Intervall  $< 12$  Monate
- Anzahl der Metastasen  $> 1$
- Nodal positiver Primärtumor
- CEA präoperativ  $> 200$  ng/ml





# Resektable Lebermetastasen

Prognosefaktoren: Fong-Score

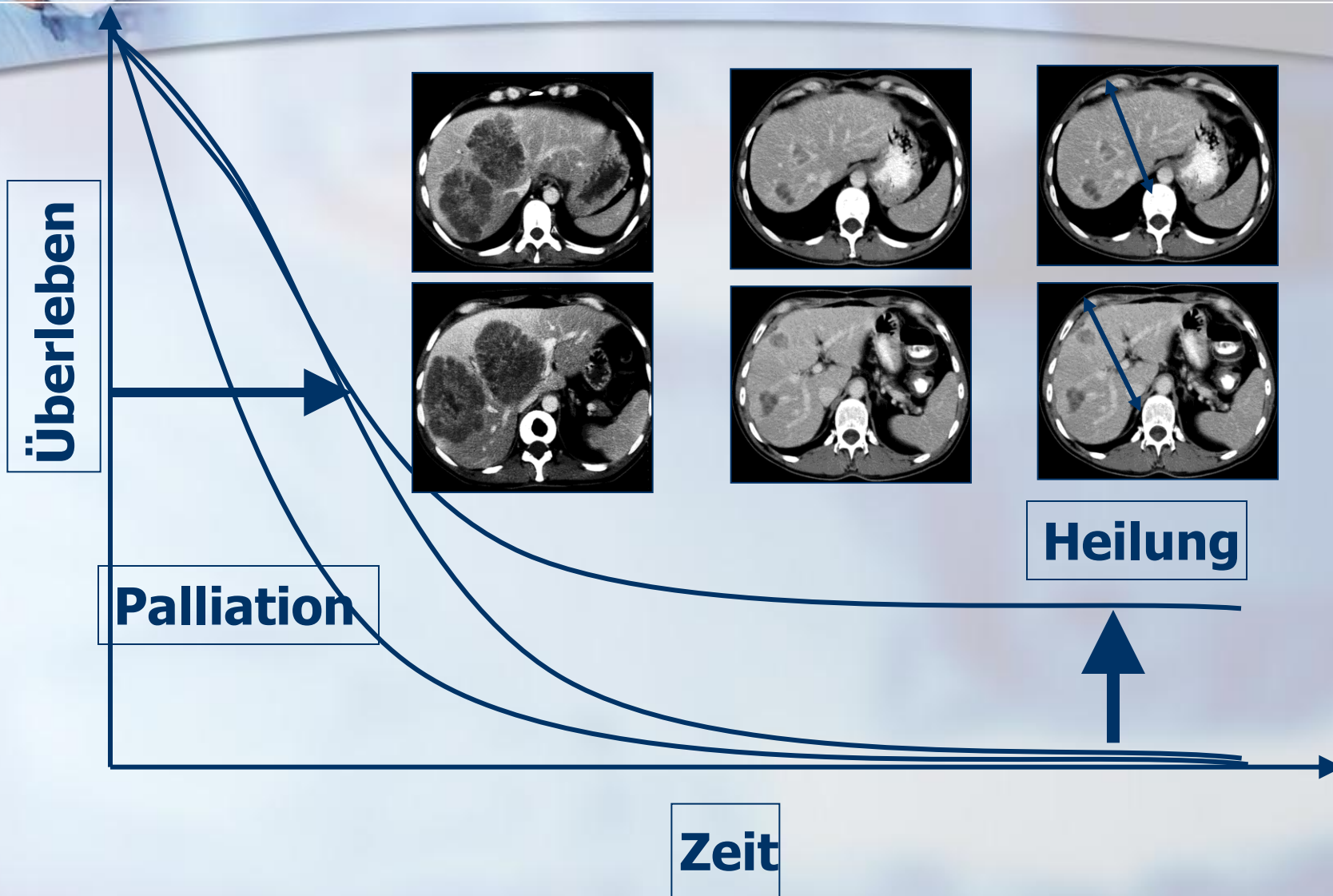
<b>Score</b>	<b>5-Jahres-Überleben</b>
<b>0</b>	<b>57%</b>
<b>1</b>	<b>57%</b>
<b>2</b>	<b>47%</b>
<b>3</b>	<b>16%</b>
<b>4</b>	<b>8%</b>
<b>5</b>	<b>0%</b>



# Definition „Potentiell resektable“ Lebermetastasen

- **Kriterien z.B. Barone/Pozzo et al. 2004 und 2007**
  - Schwierige Lokalisation
    - 2 Lebervenen, Cavanähe, Hilusregion
  - Zahl
    - Synchron  $>6$  in einem Lappen
    - Syn-/ metachron  $>3$  in jedem Lappen

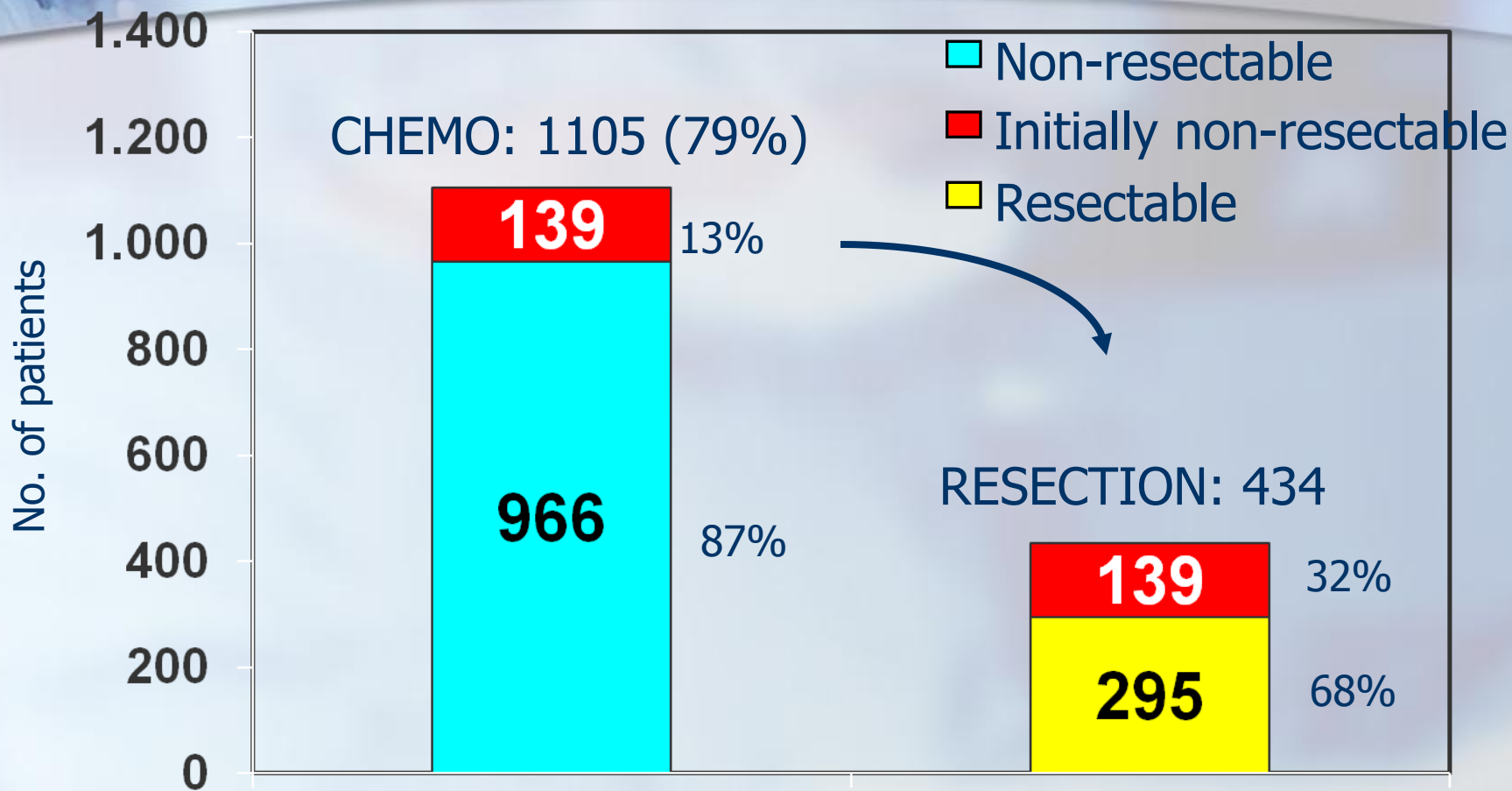
# OncoChirurgische Strategien bei Lebermetastasen von Palliation zur Heilung...





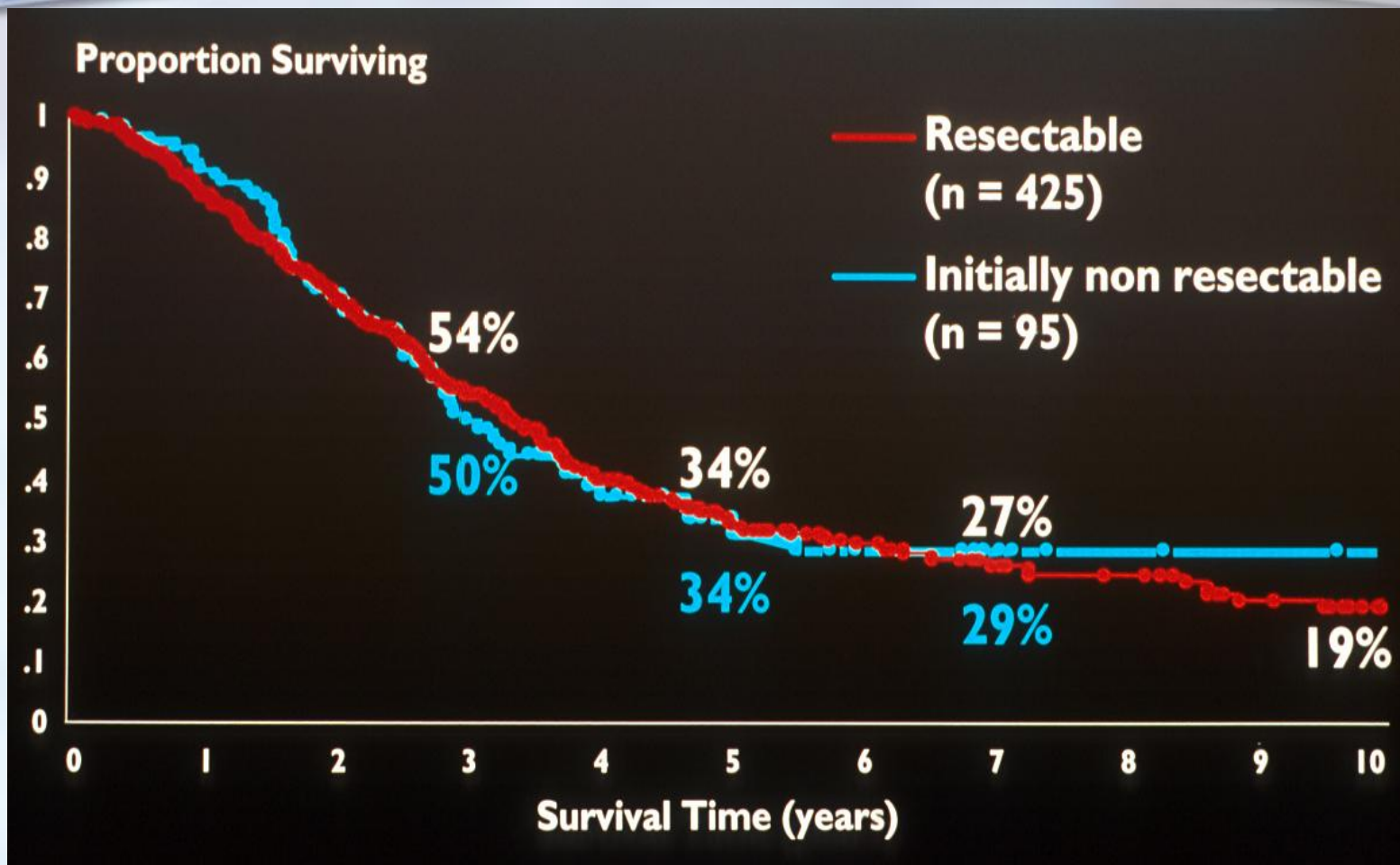
# Lebermetastasen

Paul Brousse Hospital – 1,400 Patienten  
(1988–2000)





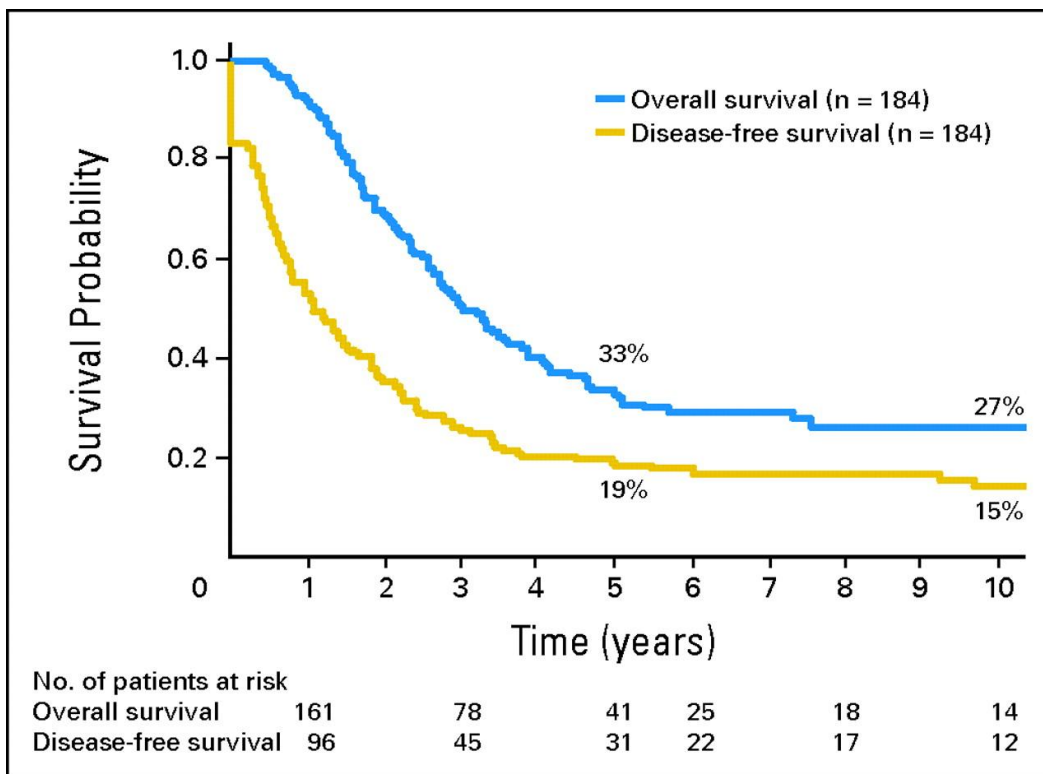
# Lebermetastasen: Überleben nach primärer oder sekundärer Leberresektion





# Lebermetastasen: Überleben nach primärer oder sekundärer Leberresektion

**Fig 1. Overall and disease-free survival curves of patients with initially unresectable disease who underwent resection after downsizing chemotherapy**

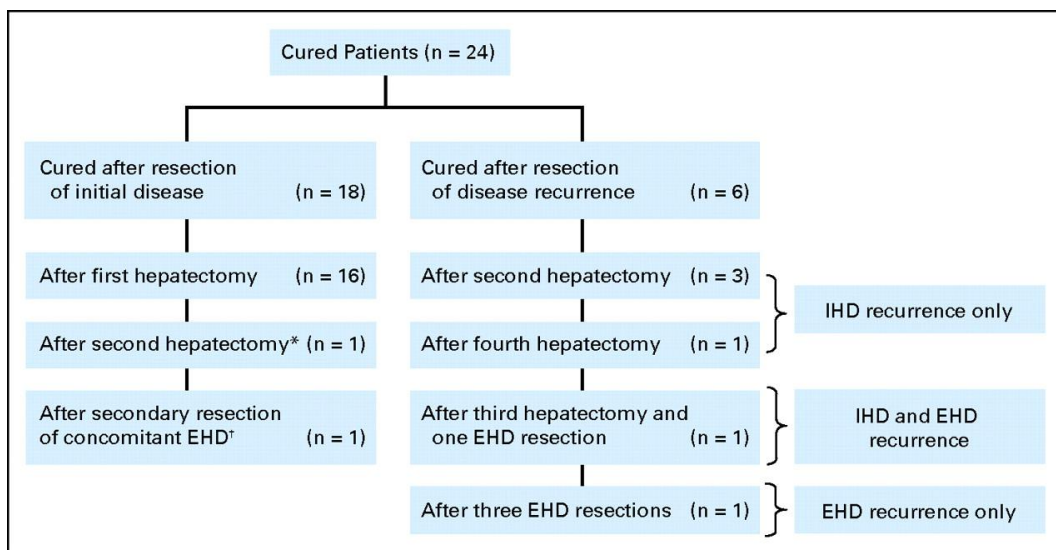


Adam, R. et al. J Clin Oncol; 27:1829-1835 2009



# Lebermetastasen: Überleben nach primärer oder sekundärer Leberresektion

**Fig 2. Flowchart of cured patients detailing the different moments at which cure was achieved**



Adam, R. et al. J Clin Oncol; 27:1829-1835 2009




# Cetuximab in der Erstlinientherapie

		RR	PFS	Resektion
<b>„CRYSTAL“</b>				
FOLFIRI+Cetuximab	599	47%	8.9	4.3%
FOLFIRI	599	39%	8.0	1.5%
<i>Van Cutsem ASCO 2007</i>		p<0.01	p<0.05	p<0.01
<b>„OPUS“</b>				
FOLFOX+Cetuximab	169	46%		9,8%
FOLFOX	168	36%		4,1%
<i>Bokemeyer ASCO 2007</i>		p=0.06		p>0,01
Chemo+Cetuximab	108	52%	8.5	
Chemo	116	38%	9.4	
<i>Venook ASCO 2006</i>		p=0.029		

Alle Studien mit WT + Mutationen





Patients with non-resectable CRC liver mets.  
(technically non-resectable /  $\geq 5$  liver mets.)  
without extra-hepatic metastases

Biopsy: EGFR?

Randomization

Cetuximab+FOLFOX

Cetuximab+FOLFIRI

Therapy: 8 cycles (~ 4 months)

Evaluation of resectability

techn. non-resectable

4 add. CTX- cycles

techn. resectable

Resection

Primary Endpoint: Response 54  
pts./arm

Therapy continuation  
for 6 cycles (~ 3 mo.)



# Resektionsrate

	<b>FOLFOX</b>	<b>FOLFIRI</b>	<b>All</b>
	<b>Cetuximab</b>	<b>Cetuximab</b>	<b>patients</b>
<b>N</b>	52	53	105
<b>All resections</b>	<b>40%</b>	<b>43%</b>	<b>42%</b>
	(21 pts)	(23 pts)	(44 pts)
<b>R0- resections</b>	<b>37%</b>	<b>34%</b>	<b>35%</b>
	(19 pts)	(18 pts)	(37 pts)

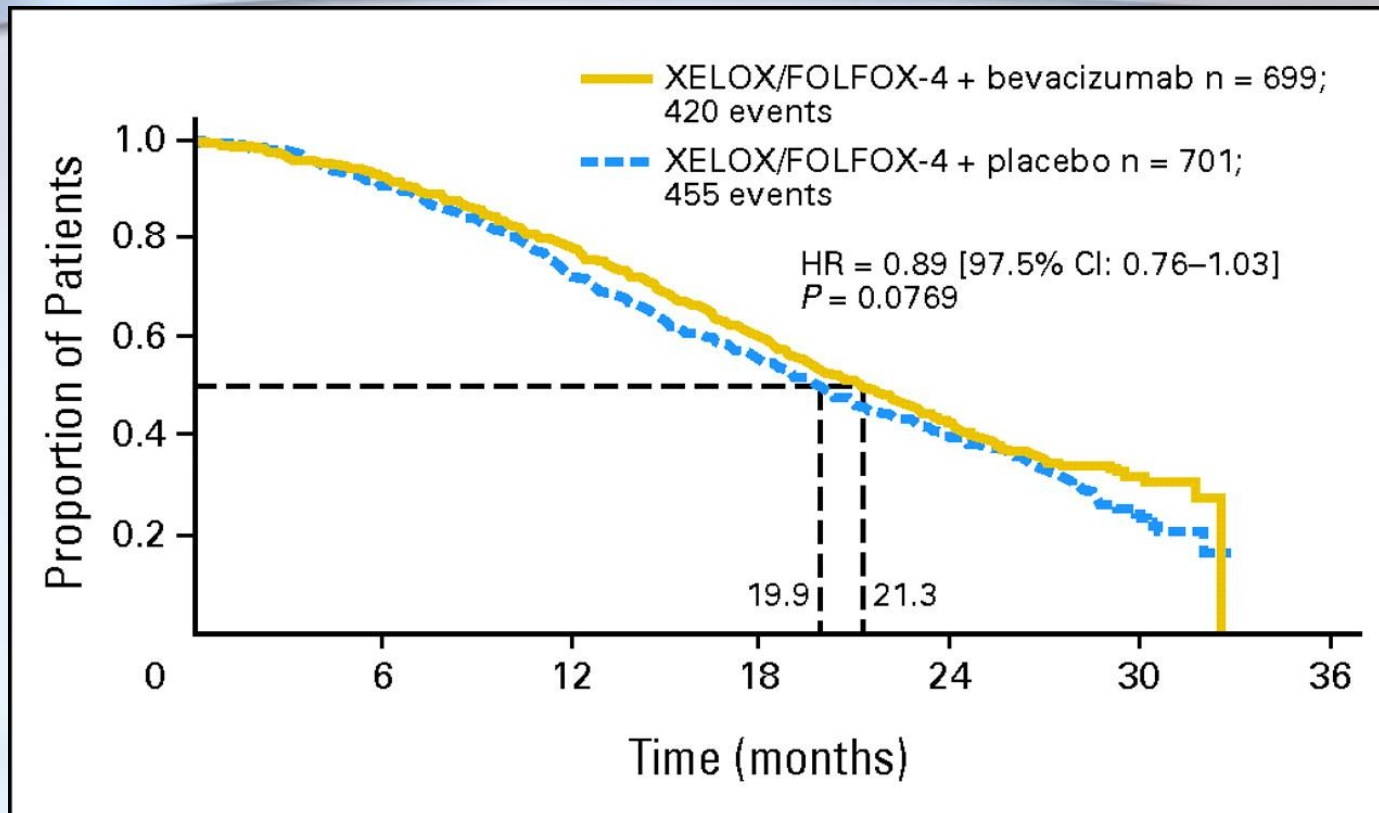


# Subgruppenanalyse: Ansprechen

	<b>KRAS wild-type</b> n=67	<b>KRAS Mutant</b> n=28	<b>EGFR IHC +</b> n=77	<b>EGFR IHC -</b> n=29
<b>CR/PR</b>	<b>70%</b>	<b>43%</b>	<b>60%</b>	<b>69%</b>
95% CI	58-81%	24-63%	48-71%	49-85%

Responses confirmed by 2<sup>nd</sup> CT scan according to RECIST or by resection

# Alternative: Bevacizumab?



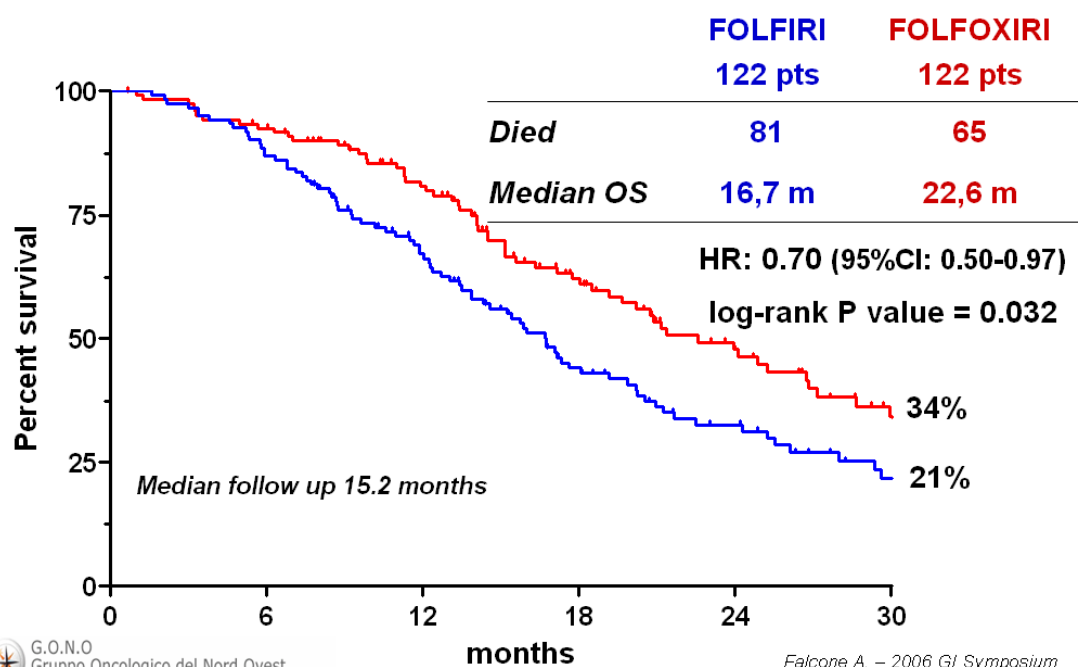
Saltz, L. B. et al. J Clin Oncol; 26:2013-2019 2008

**RR: 49% vs. 47% Sekundäre Resektionen: 6,1% vs. 8,4%**

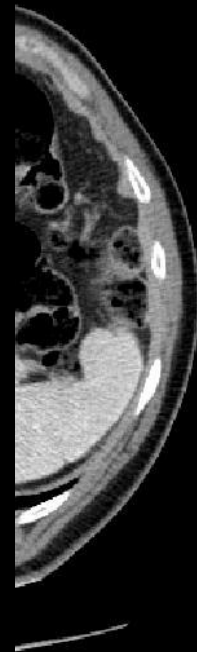
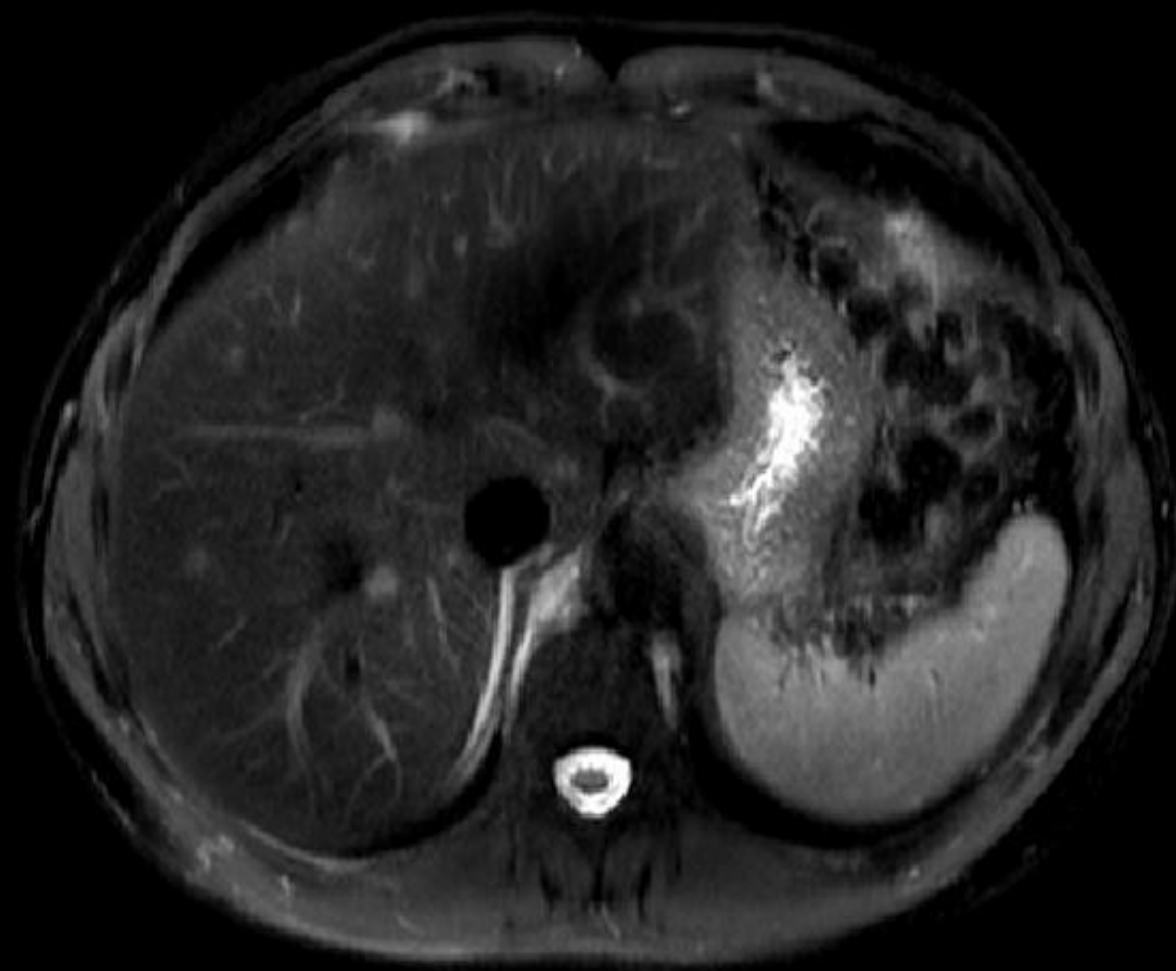
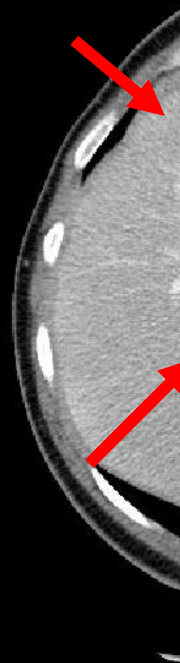


# Alternative zu Cetuximab?

## OVERALL SURVIVAL



<i>Grad 3/4</i>	<i>4drugs</i>	<i>3drugs</i>
<b>Neutropenia</b>	50%*	28%
<b>Diarrhea</b>	20%	12%
<b>Vomiting</b>	7%	2%
<b>Neurotox. 2/3</b>	20%	0%





# Behandlung: wie lange?

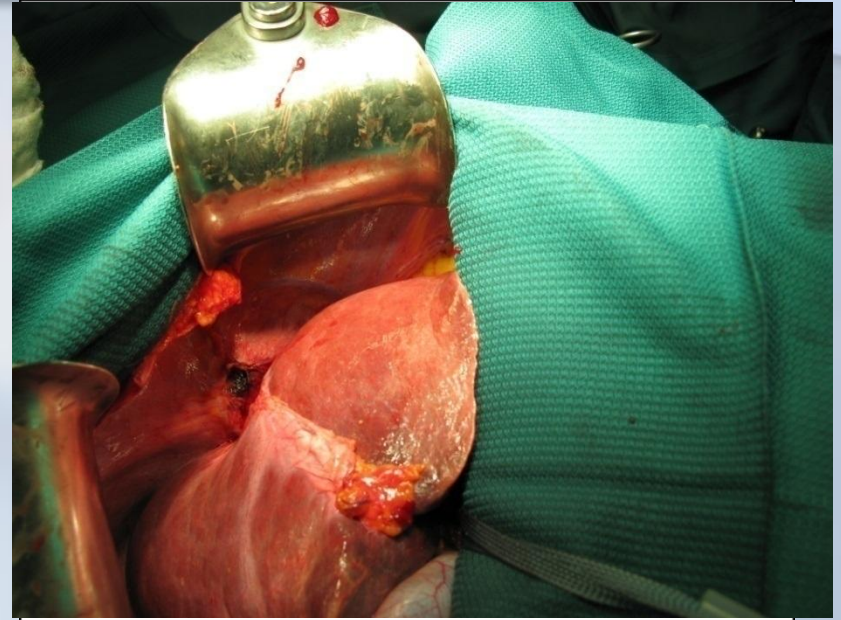
	Patienten	Metastasenanzahl - grÖÙe	
Radiologie: Komplette Remission	38	66	20 10 mm
Pathologie nach Resektion Makroskopisch Tumornachweis	9	<b>20</b> (24%)	12 7 mm
Radiologie + Chirurgie: Kein Tumor nachweisbar	15		
Histologisch Tumornachweis		<b>12</b>	
Radiologie: komplette Remission Keine Resektion	14	31	
1-J. <i>in-situ</i> recurrence		<b>23</b> (74%)	

55/66 (83%) nicht geheilt

# Lebermetastasen *Folgen der Vorbehandlung*



„Blue liver“



„CASH“

- ➔
- Einfluss auf potentielle Resektabilität
  - Tumorherde u.U. schlechter darstellbar

Zorzi D et al, Br J Surg 2007  
Aloia T et al, J Clin Oncol 2006





# Zusammenfassung

- Neoadjuvante und adjuvante Therapie resektabler Lebermetastasen kein etablierter Standard, ab Fong Score 3 aber sinnvolle Option
- Bei initial nicht resektablen Metastasen
  - K-Ras Wildtyp: Chemotherapie und Cetuximab
  - K-ras Mutation: FolFoxIri
- Therapie nur bis zum Erreichen der Resektabilität