



Strategien zur Optimierung der potentiell kurativen Resektion von kolorektalen Lebermetastasen

PD Dr. Karsten Ridwelski
Klinik für ALLGEMEIN- und VISCERALCHIRURGIE

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

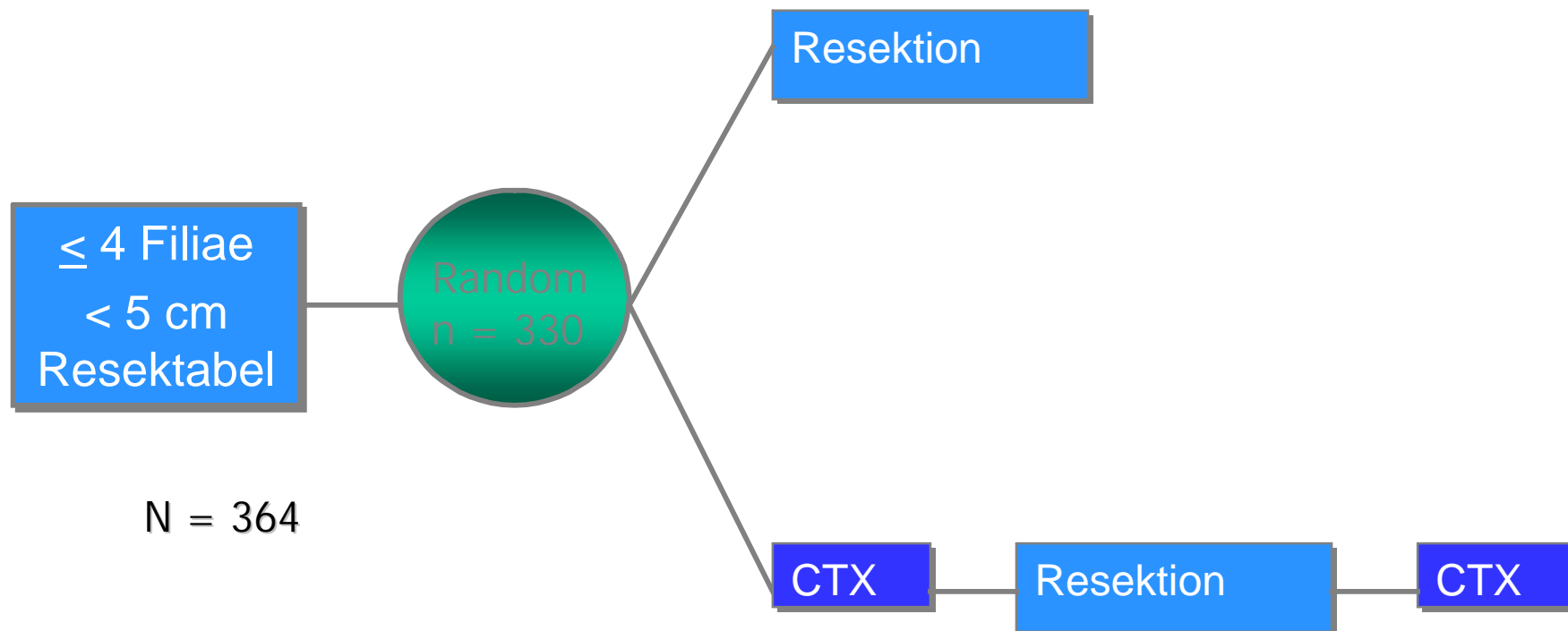
S 3 - Leitlinien

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

Resektable Lebermetastasen

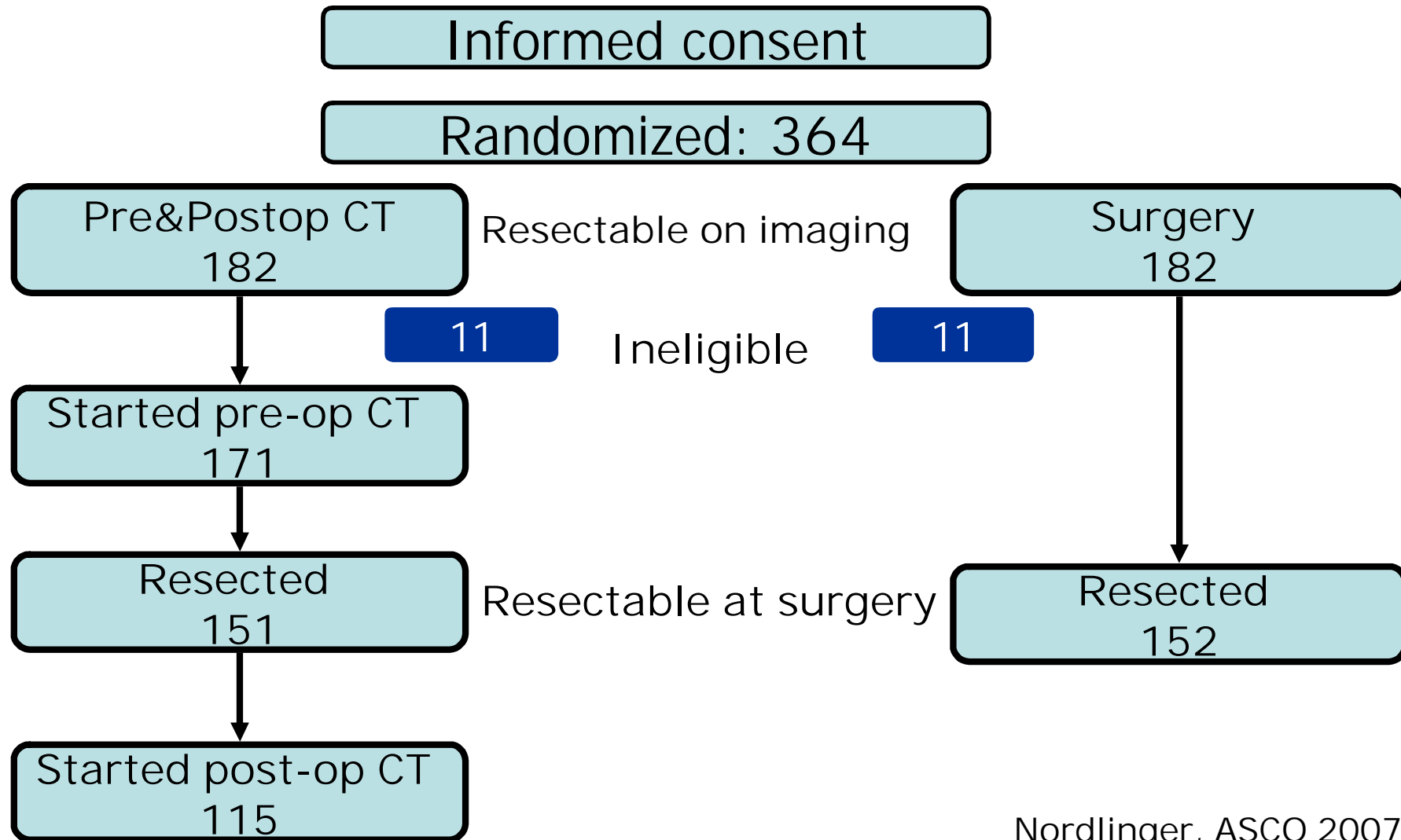
Neoadjuvante Therapie

EORTC-Studie 40983



Nordlinger et al., ASCO 2007

Patient flow



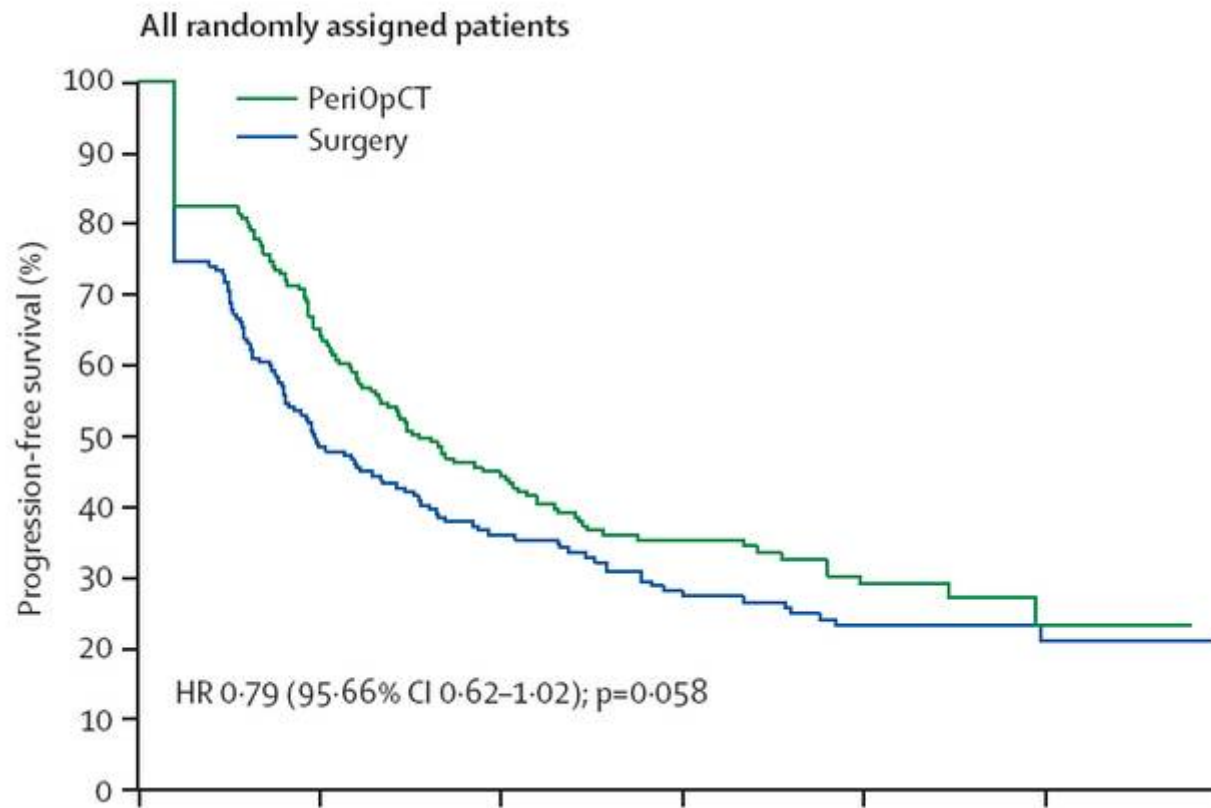
Nordlinger, ASCO 2007

Results

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

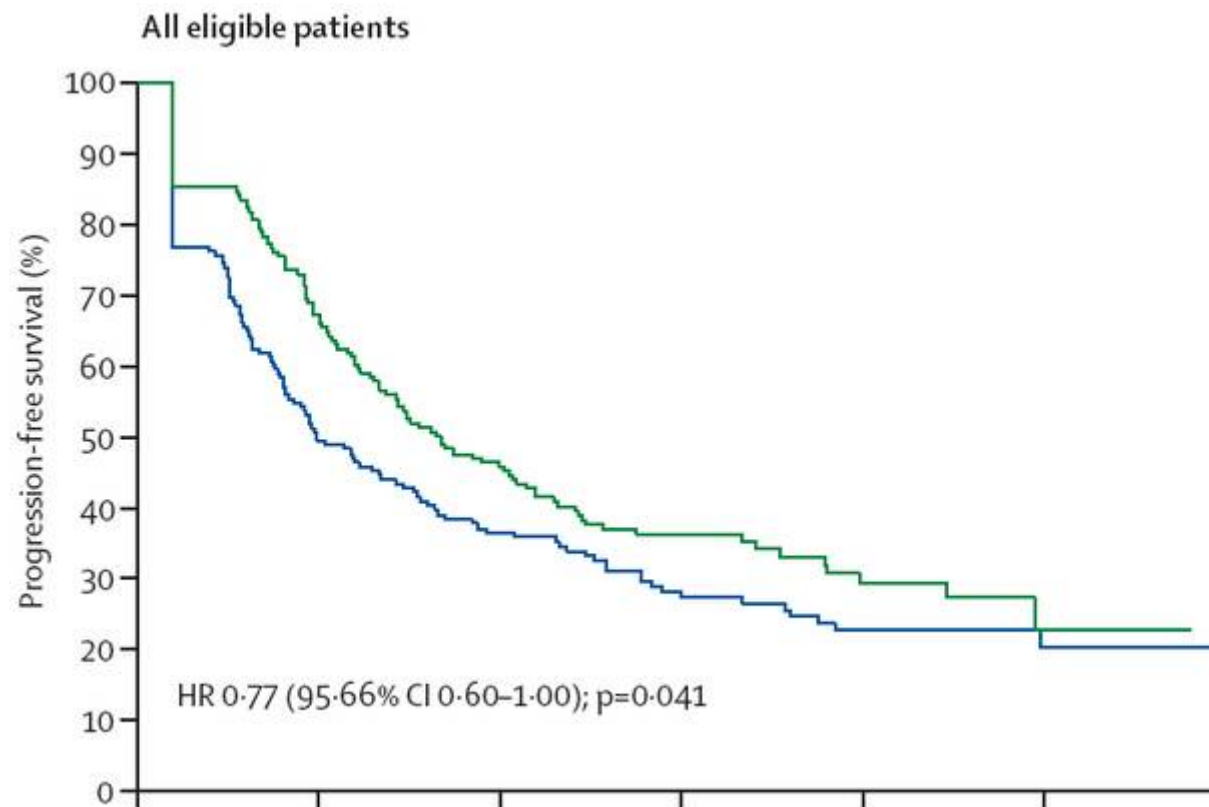
EORTC 40983:

Liver surg. +/- FOLFOX



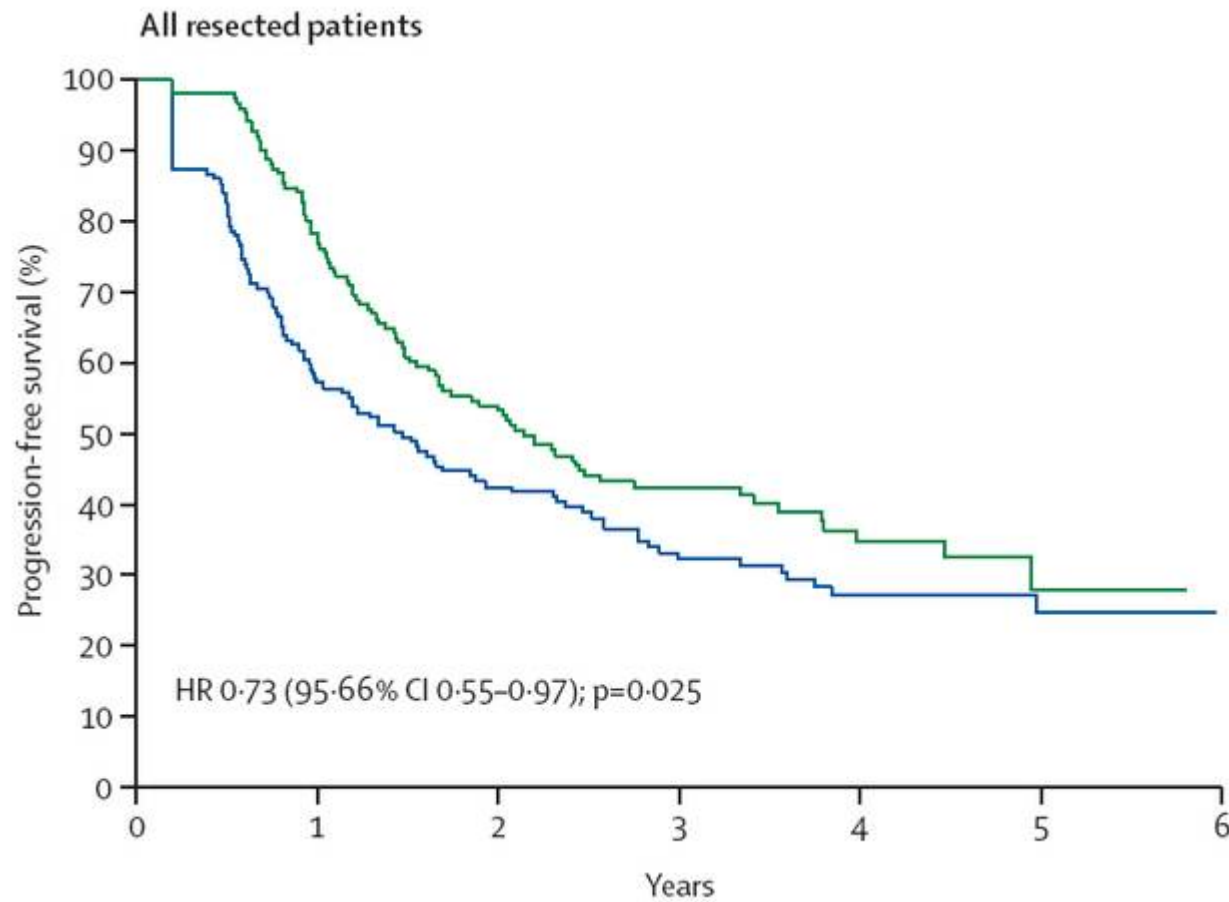
EORTC 40983:

Liver surg. +/- FOLFOX



EORTC 40983:

Liver surg. +/- FOLFOX



Nordlinger Lancet 2008

Chirurgische Komplikationen



	Peri-op CT	Surgery
Post-operative complications*	40 / 159 (25.2%)	27 / 170 (15.9%)
Cardio-pulmonary failure	3	2
Bleeding	3	3
Biliary Fistula <i>(Incl Output > 100ml/d, >10d)</i>	12 <i>(9)</i>	5 <i>(2)</i>
Hepatic Failure <i>(Incl. Bilirubin > 10mg/dl, >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
Incl. post-operative death	1 patient	2 patients

*P=0.04

S 3 - Leitlinien

- Kann eine **neoadjuvante** Chemotherapie empfohlen werden

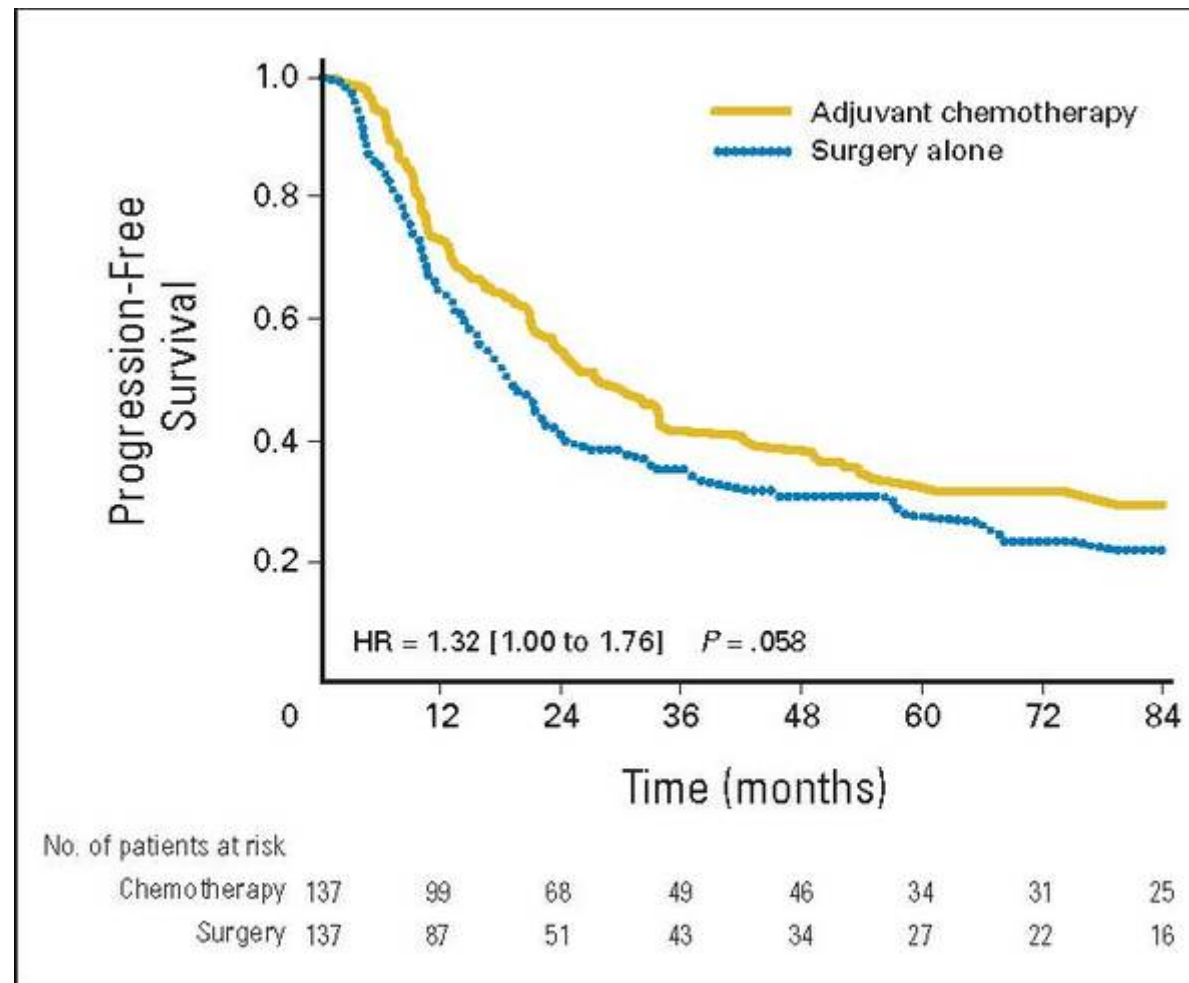
.....

- **Empfohlene Chemotherapie**
 - * **FOLFOX** * (+ AK ??)

S 3 - Leitlinien

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

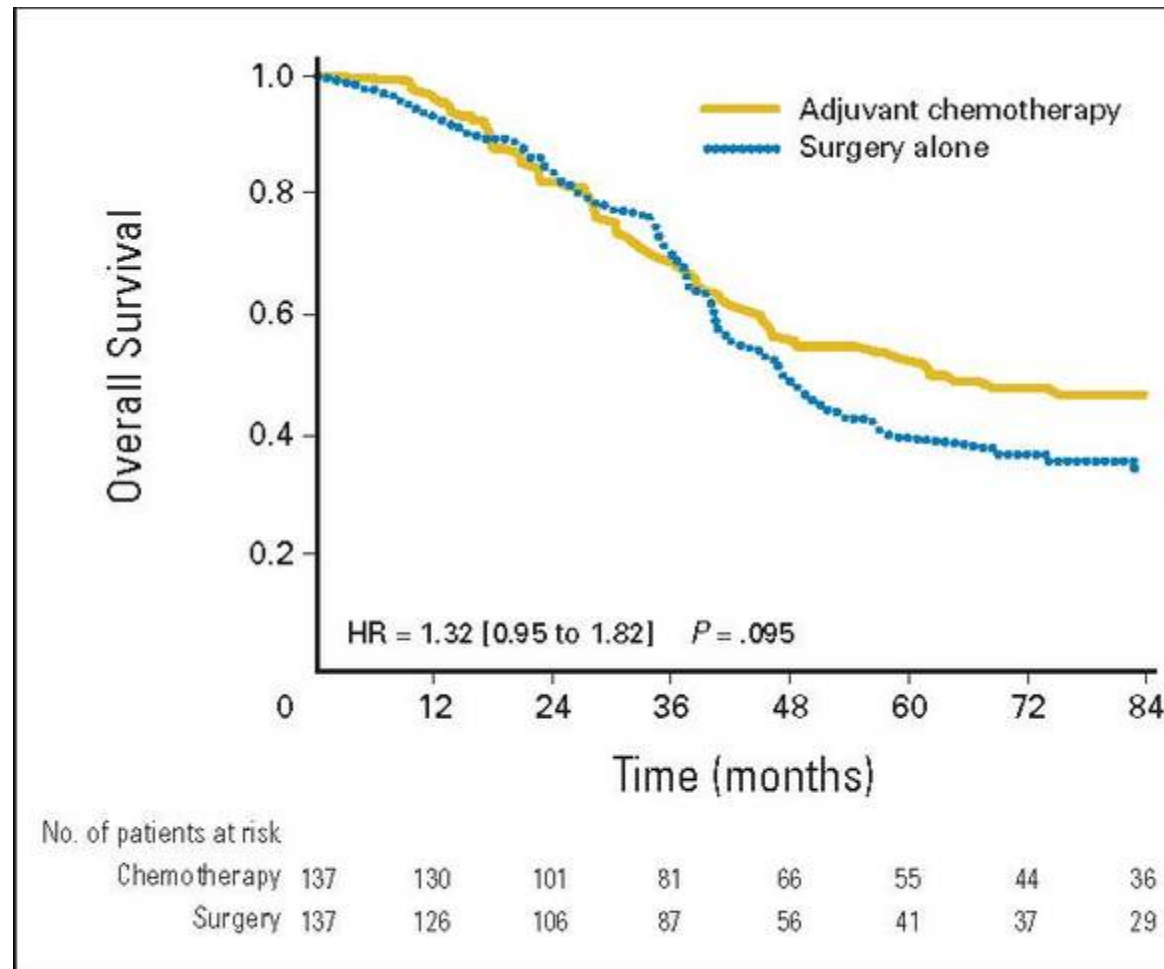
Operable Lebermetastasen adjuvante Therapie-Metaanalyse



Mitry et al. JCO 2008

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

Operable Lebermetastasen adjuvante Therapie-Metaanalyse



Mitry et al. JCO 2008

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

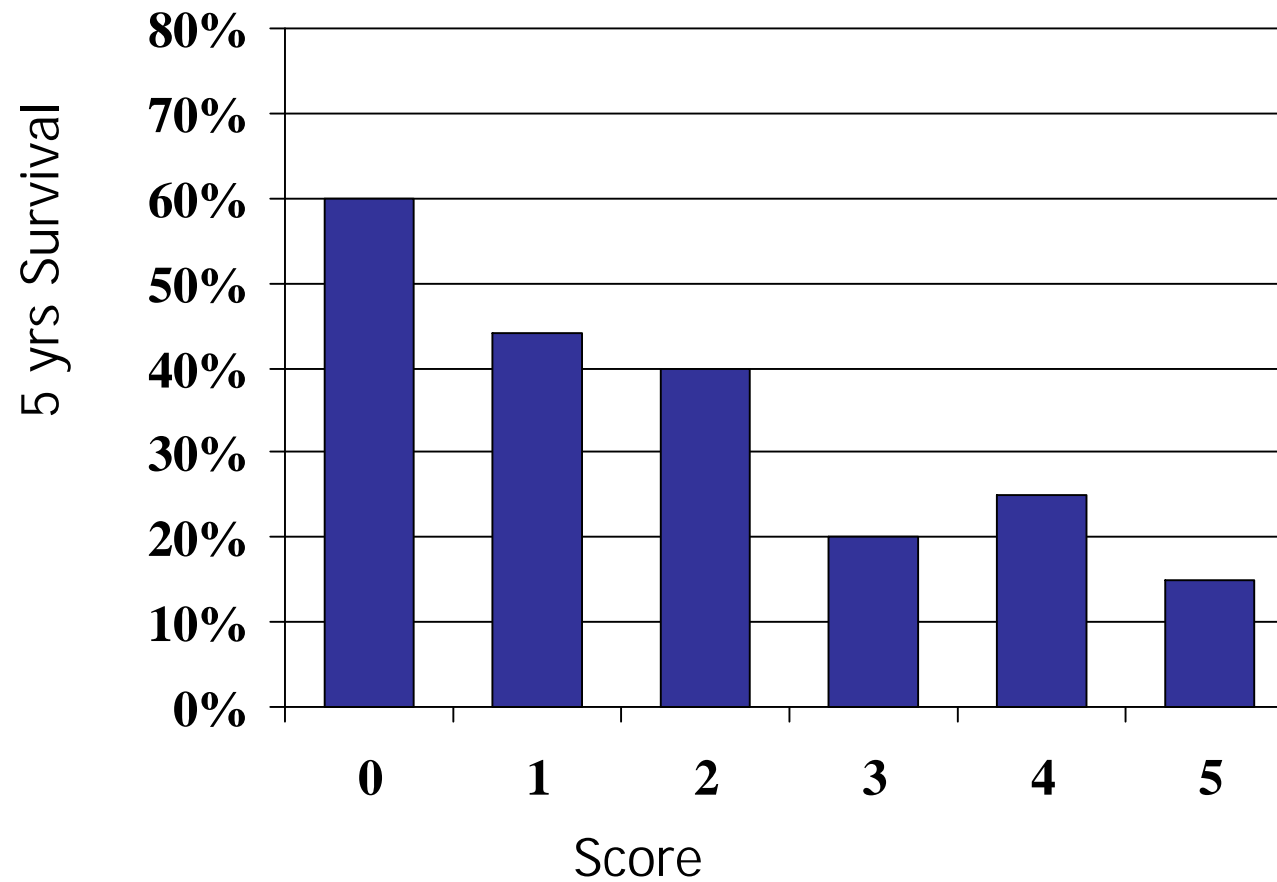
S 3 - Leitlinien

- Nach R0 Resektion synchroner oder metachroner Lebermetastasen *kann eine adjuvante Chemotherapie erwogen werden*
- **Welche Medikamente ?**
 - * FOLFOX * ??? (AK)
- **Welche Patienten ?**

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

Fong-Score: 5-Jahres ÜL



Fong, Ann Surg 1999

Resektable Lebermetastasen

Prognosefaktoren: Fong-Score



Score	5-Jahres-Überleben
0	57%
1	57%
2	47%
3	16%
4	8%
5	0%

S 3 - Leitlinien

- **Bei Patienten mit Lebermetastasen und einem Fong-Score >2 sollte präoperativ ein FDG-PET CT durchgeführt werden, da dies in ca. 25% der Patienten...eine Änderung der therapeutischen Strategie zur Folge hat.**

Neue Studie (ab 5.3.2009) :

R0 Resektion von Lebermetastasen

+

adjuvante Chemotherapie

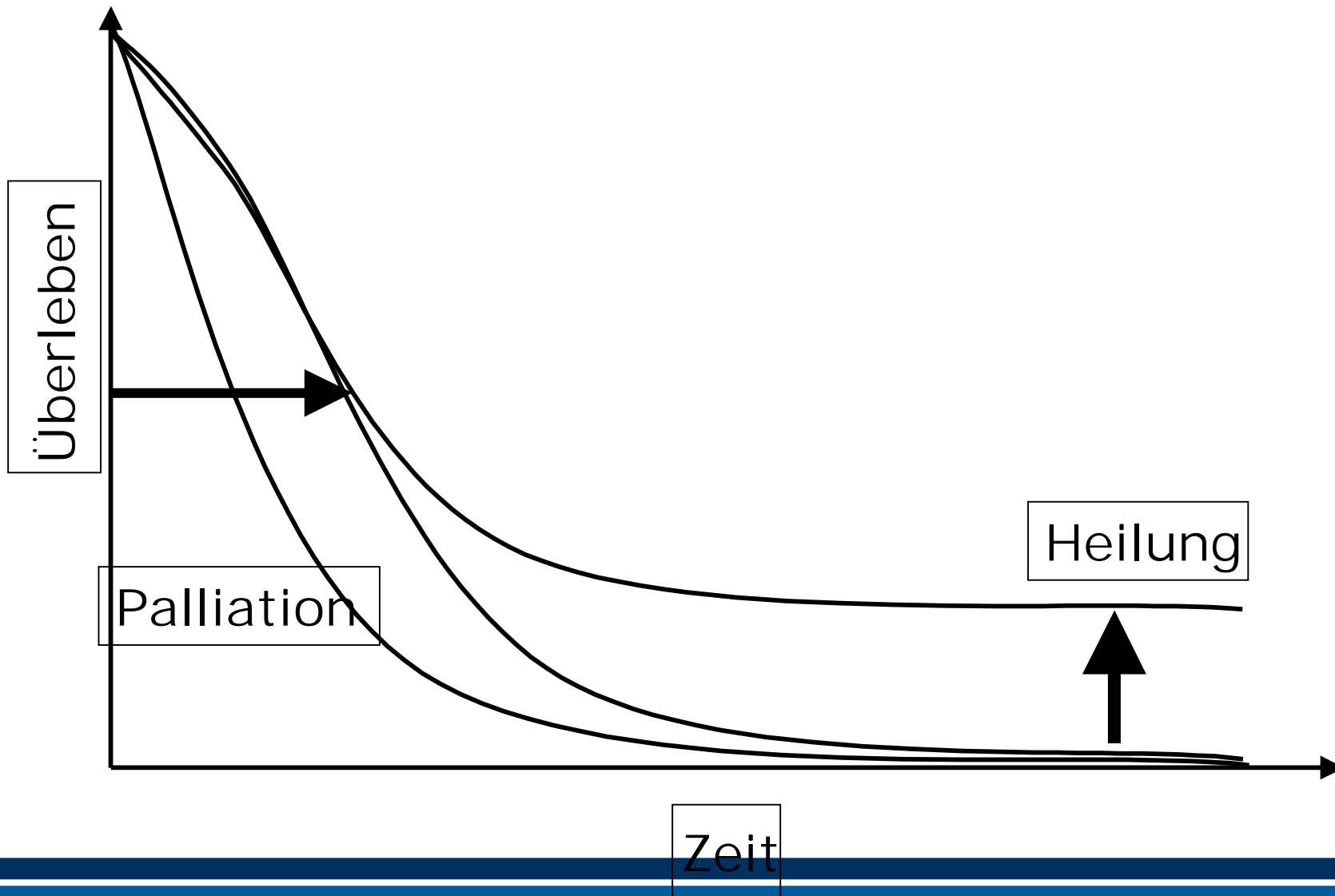
- ***AK Aceducutumab***
- ***AK Aceducutumab + FolFox***
- ***FolFox***

(10 Zentren in Deutschland, Leitung: Neuhaus, Berlin)

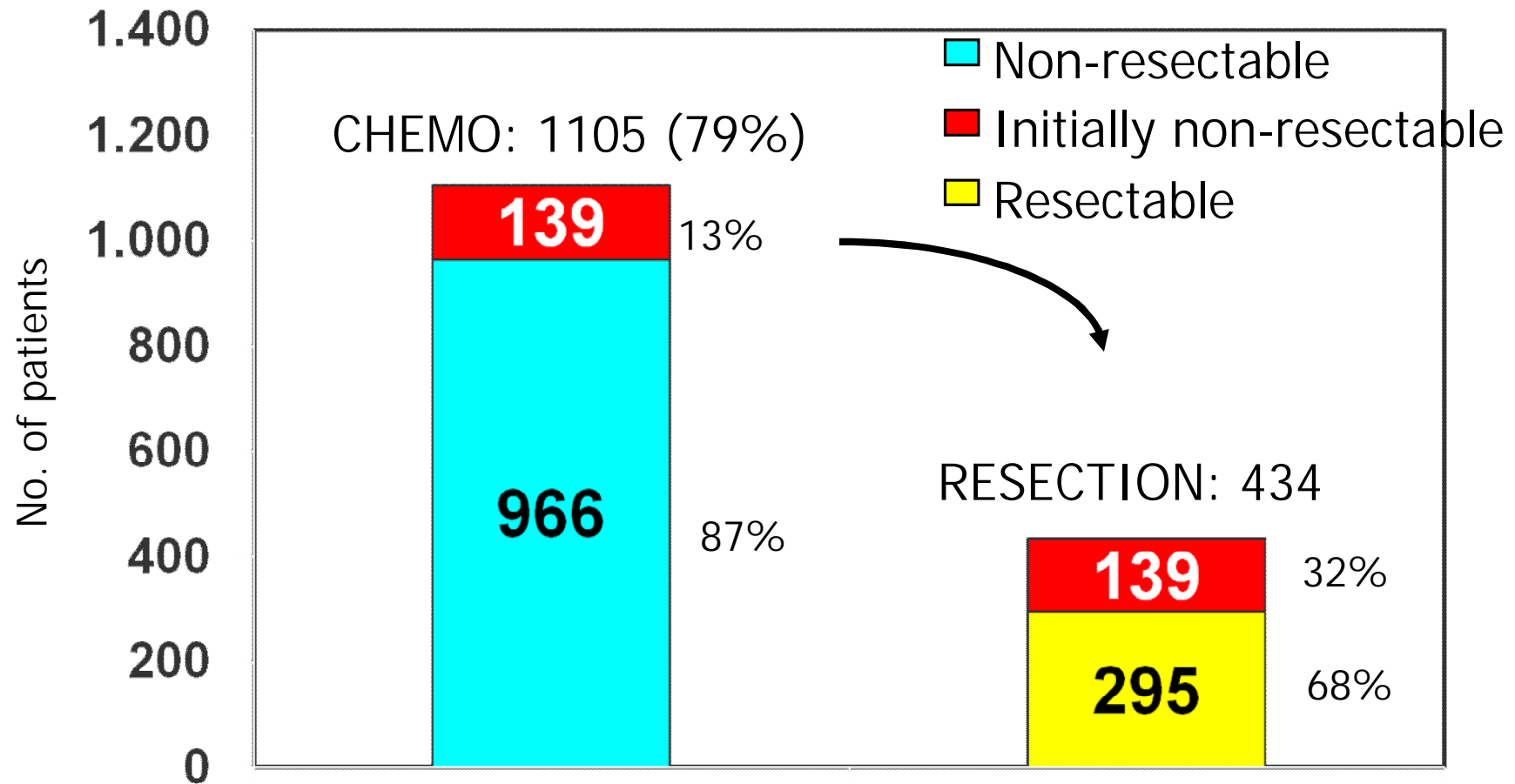
„Primär irresektable“ Lebermetastasen

- **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

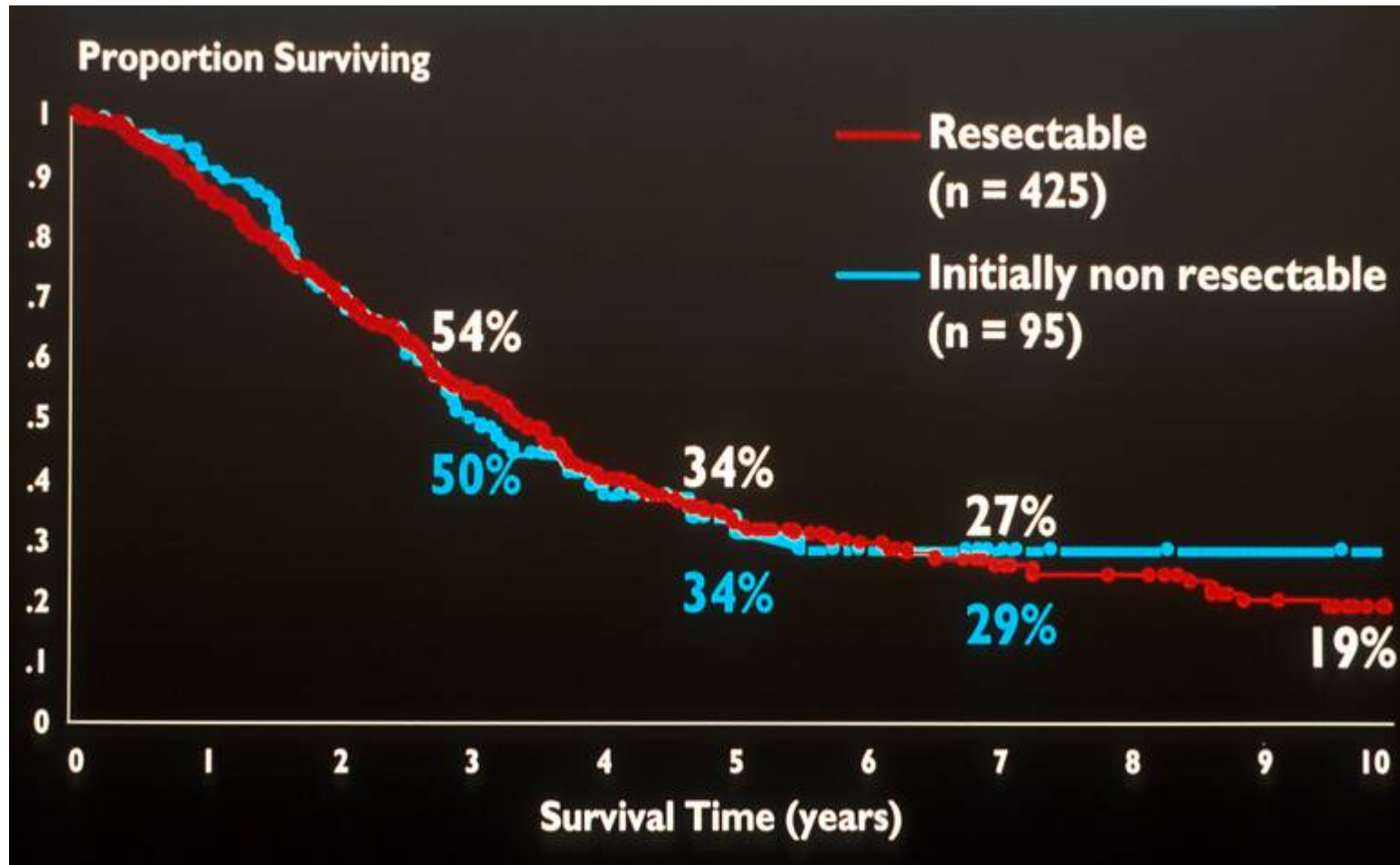
OncoChirurgische Strategien bei Lebermetastasen von Palliation zur Heilung...



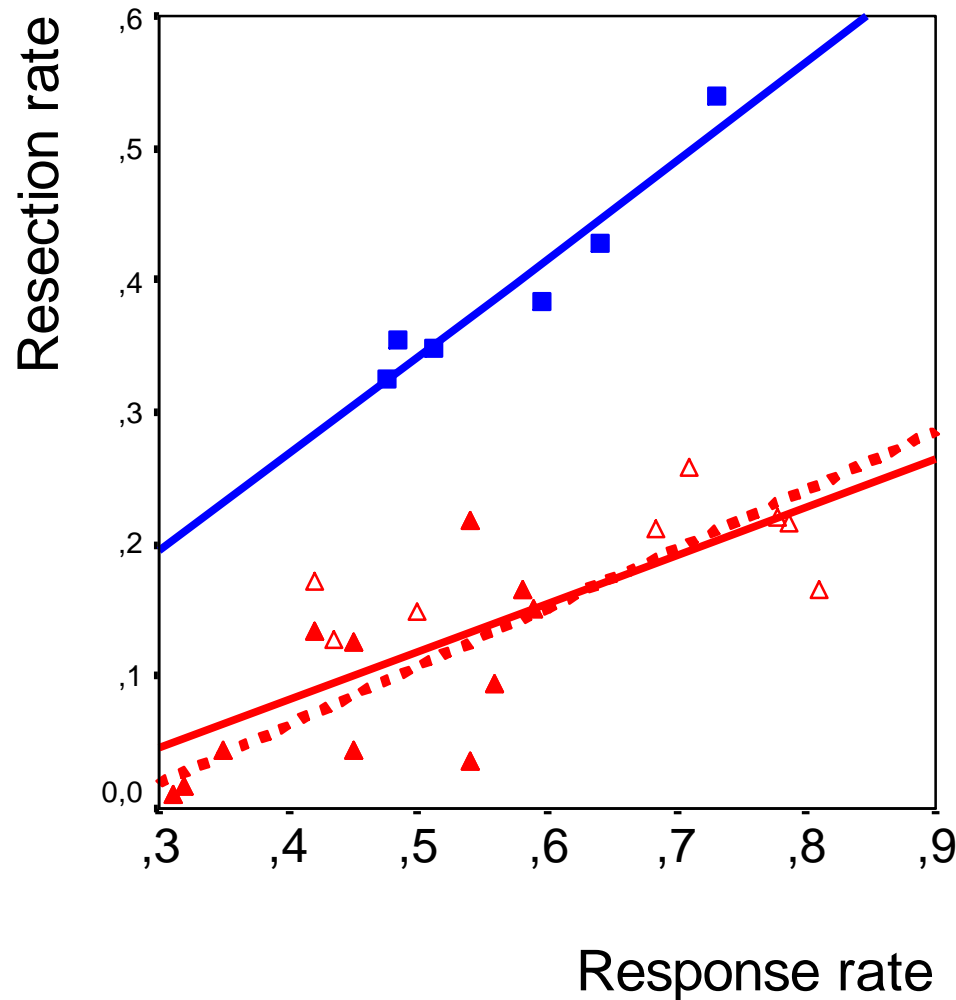
Lebermetastasen Paul Brousse Hospital – 1,400 Patienten (1988–2000)



Lebermetastasen: Überleben nach primärer oder sekundärer Leberresektion



Potentiell resektable Metastasen: Resektion und Ansprechen auf ChT

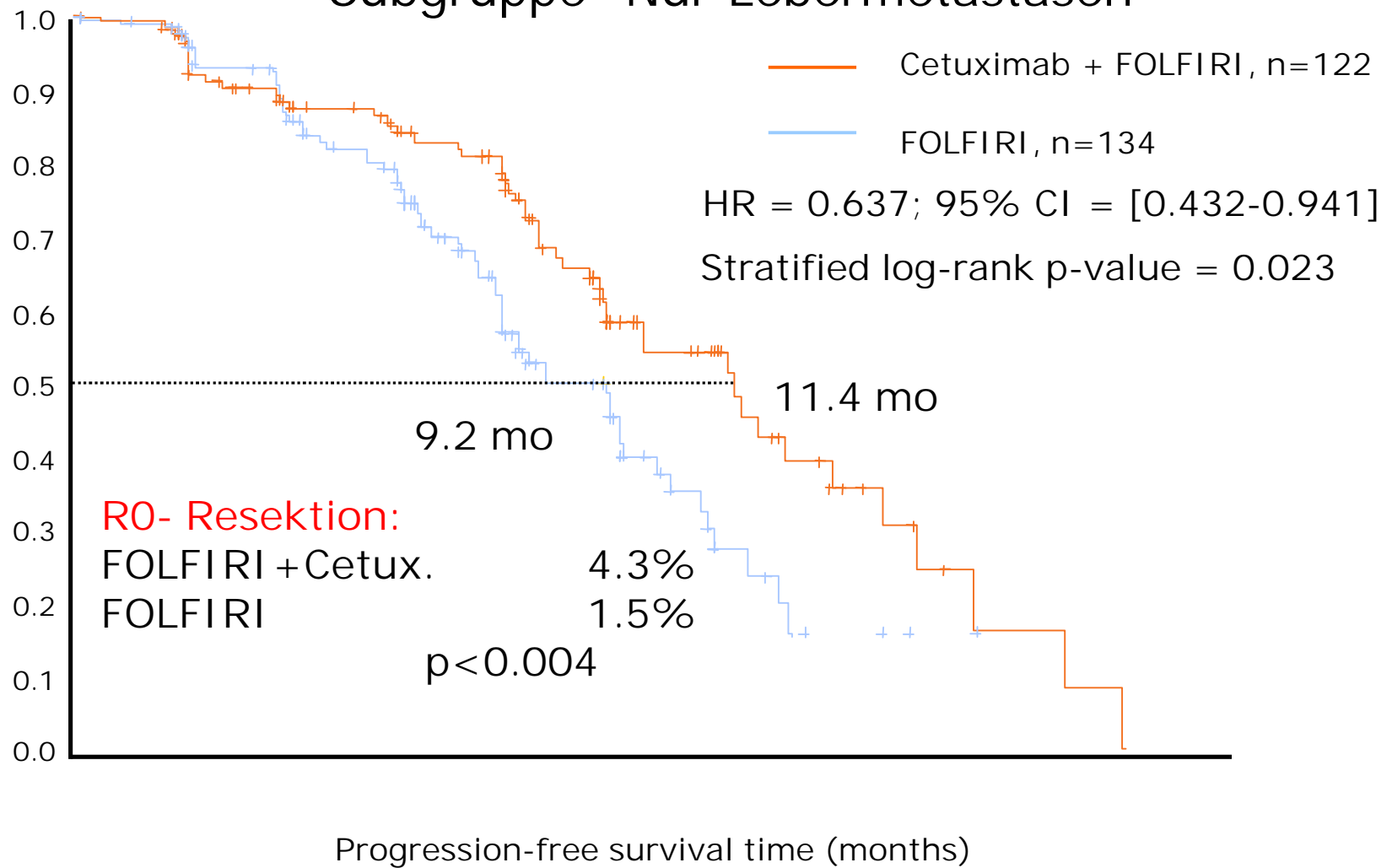


■ Studien mit neoadjuvant.
Fokus
(„Nur Lebermetastasen“)
 $r = .96$, $p = .002$

△ — Studien met. CRC
 $r = .74$, $p < .001$

▲ Phase III Studien
metast. CRC
 $r = .67$, $p = .024$

Chrystal Studie: FOLFIRI +/- Cetuximab: Subgruppe "Nur Lebermetastasen"



Cetuximab

in der Erstlinientherapie



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

Alle Studien mit WT + Mutationen

Randomized multicenter study of
cetuximab plus FOLFOX or cetuximab
plus FOLFIRI in

neoadjuvant treatment of

non-resectable colorectal liver metastases

Folprecht et al. ESMO 2008

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

Biopsy: EGFR?



Therapy: 8 cycles (~ 4 months)

Evaluation of resectability

techn. non-resectable

4 add. CTX- cycles

techn. resectable

Resection

Therapy continuation
for 6 cycles (~ 3 mo.)

Primary Endpoint: Response 54
pts./arm

Resektionsrate



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

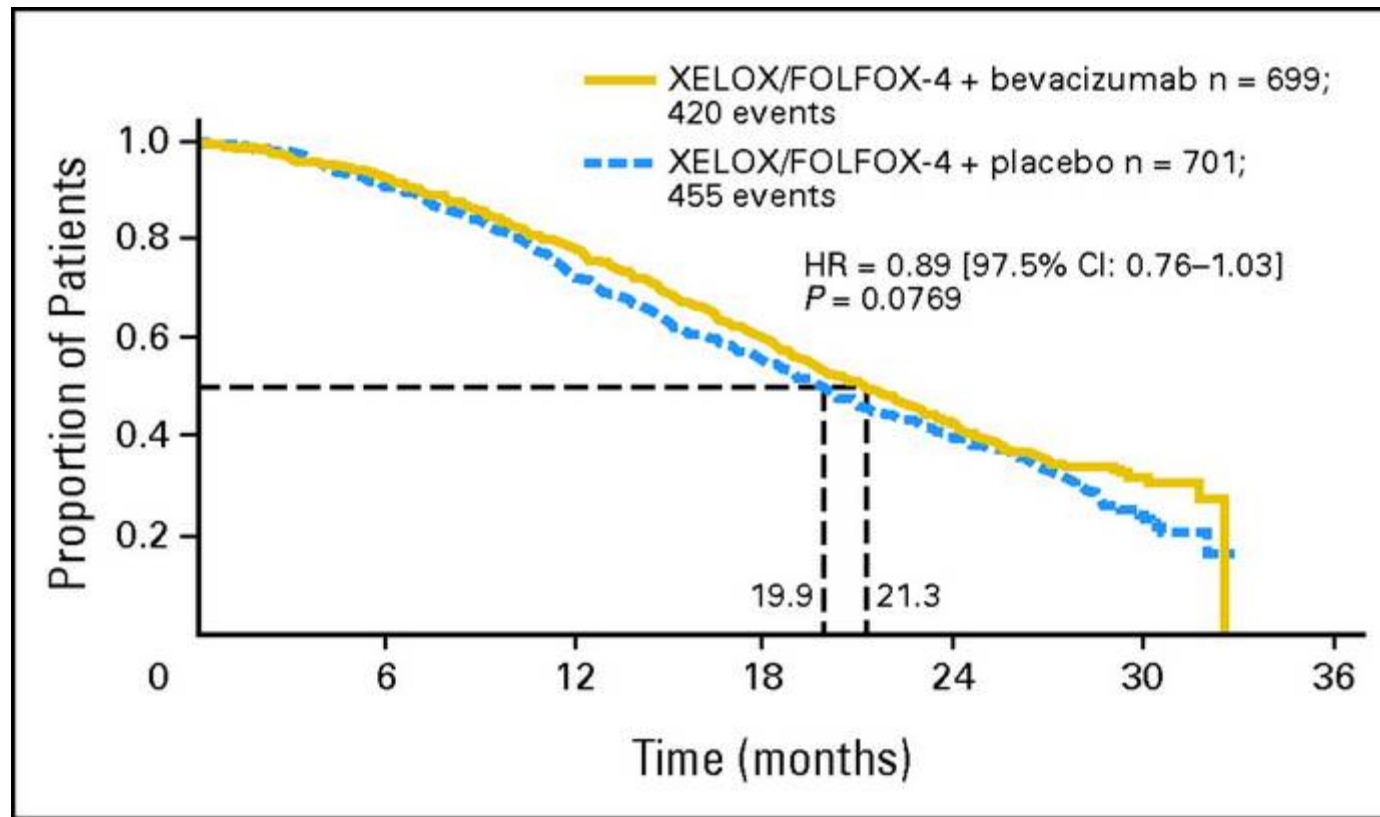
K-ras Mutationen und Ansprechen



Autor	Jahr		Ansprechrates		
			n	MT	WT
• Lièvre	JCO 2008	Cetux. + CT	114	0%	44%
• Benvenuti	Canc Res 07	EGFR-Ak ± CT	48	6%	31%
• De Roock	ASCO 2007	Cetux. ± CT	113	0%	40%
• Finocchiaro	ASCO 2007	Cetux. ± CT	81	6%	26%
• Di Fiore	BJC 2007	Cetux. + CT	59	0%	28%
• Khambata-Ford	JCO 2007	Cetux.	80	0%	10%
• Amado	ECCO 2007	Panitu.	208	0%	17%

MT = Mutation WT = Wildtyp

Alternative: Bevacizumab?

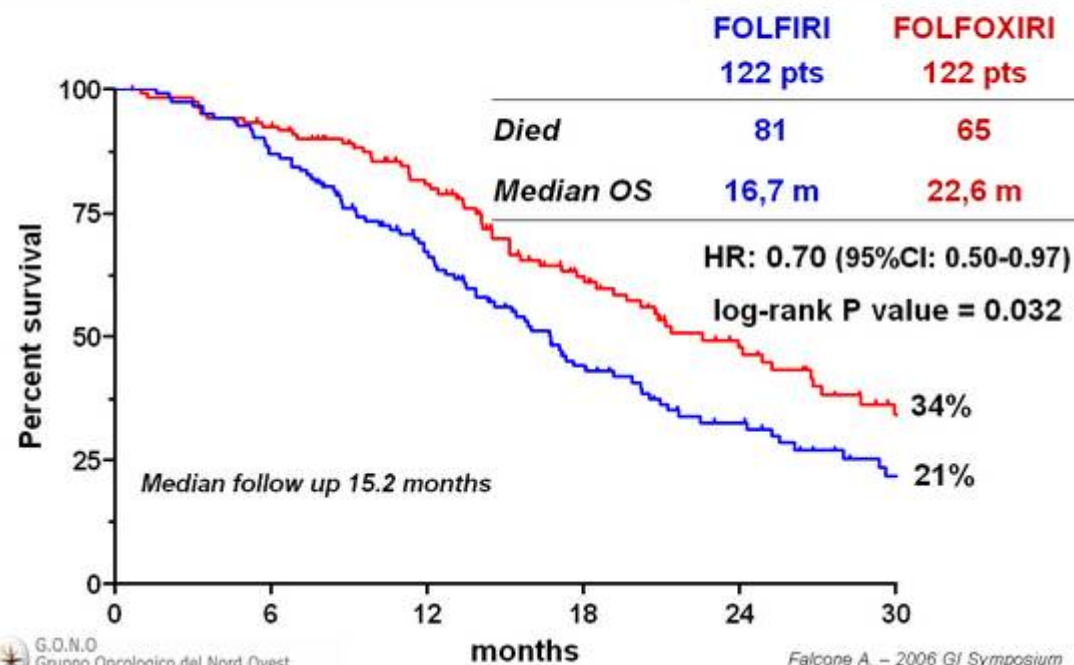


Saltz, L. B. et al. J Clin Oncol; 26:2013-2019 2008

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

3fach Kombination - Alternative zu Cetuximab?

OVERALL SURVIVAL



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

Behandlung: wie lange?



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

Benoist, JCO 2006

Behandlung: wie lange?



Patienten Metastasenanzahl - grÖÙe

Radiologie:

Keine Resektion 14 31 23 18

Pa

M

R

K

H

55/66 (83%)
nicht geheilt !

Radiologie: komplette Remission

Keine Resektion

14

31

1-J. *in-situ* recurrence

23 (74%)

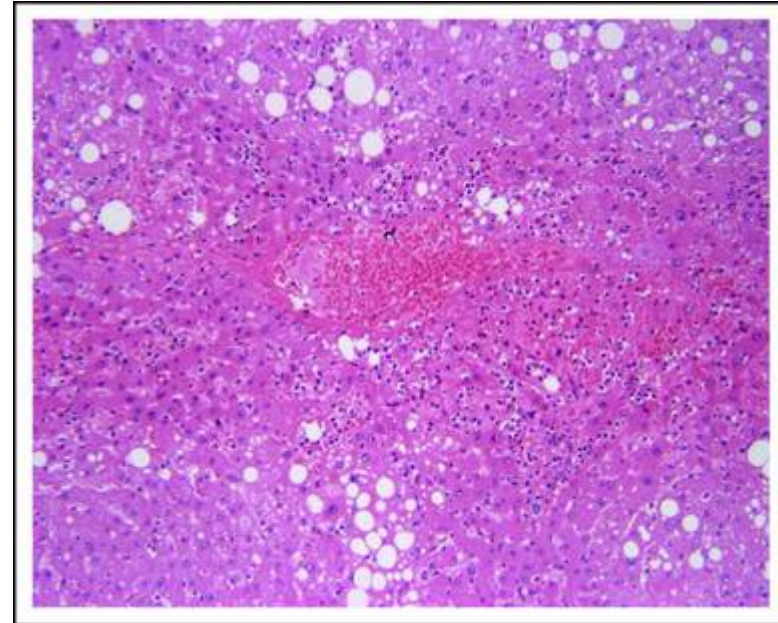
Benoist, JCO 2006

Lebermetastasen

Folgen der Vorbehandlung



„Blue liver“

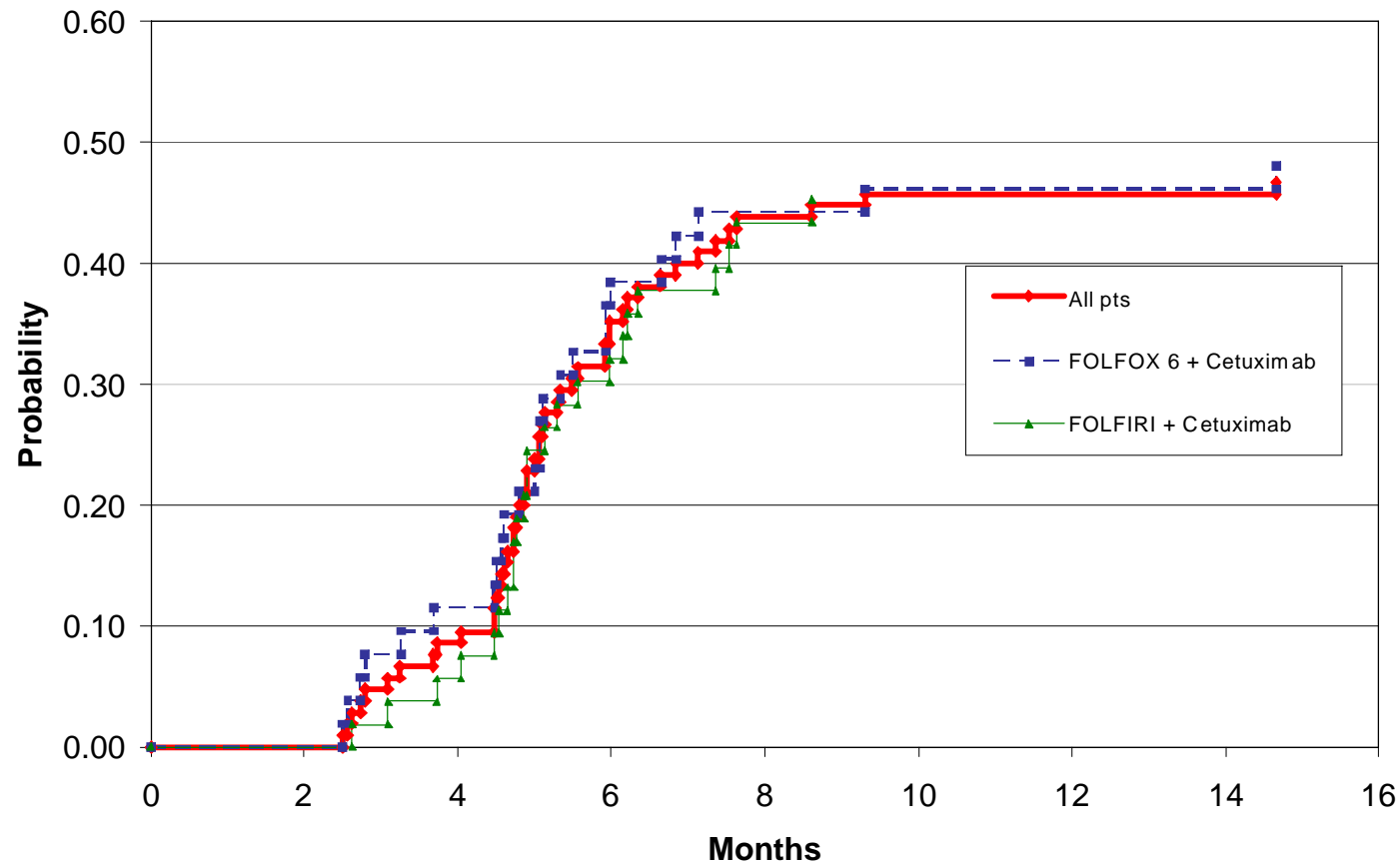


„CASH“



- Einfluss auf potentielle Resektabilität
- Chemotherapie nur bis zum Erreichen der Resektabilität

CELIM-Studie Zeit bis Op.



44 patients were resected, 5 patients had exploratory laparotomy
Median time to intervention (resection/laparotomy): 5.0 months
Median number of cycles prior to intervention: 8

Folprecht et al, ESMO 2008

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: FolFoxlri (oder ChT + Avastin)
- Therapie nur bis zum Erreichen der Resektabilität
- Operation zum frühest möglichen Zeitpunkt !!!

