

**Safety and Chemotherapy Associated Liver Injury after Preoperative FOLFIRINOX +/-  
bevacizumab for colorectal liver metastases  
(SCALINOX)**

**1. Rationnel**

Les progrès de la chimiothérapie, des techniques chirurgicales et de de thermoablations, d'anesthésie et de réanimation, ont permis d'améliorer la survie des patients atteints de métastases hépatiques colorectales (MHCR). Le traitement chirurgical complet est clairement recommandé, associé le plus souvent à une chimiothérapie systémique en fonction du pronostic attendu, et de la résécabilité des MHCR (facilement résécables, *versus* difficilement, *versus* non résécables). En cas de MHCR difficilement ou non résécables, une chimiothérapie d'induction, pré-opératoire, dont le but est d'obtenir une réponse objective et ainsi d'accéder à la résection chirurgicale, est recommandée. Plusieurs schémas sont disponibles et les éléments qui vont guider le choix des oncologues et chirurgiens sont basés sur :

- Objectif (diminution de l'envahissement hépatique, ou contrôle de la maladie)
- Degré d'envahissement hépatique et profondeur de la réponse attendue pour permettre la résection
- Présence d'une mutation RAS
- Présence d'une mutation BRAF

L'intensification de la chimiothérapie selon un schéma « triplet » FOLFIRINOX permet d'augmenter les taux de réponse, atteignant 60-70%, ainsi que les taux de résection secondaire. Dans l'étude multicentrique européenne OLIVIA (1), dont le but était de comparer les taux de réponse et de résection secondaire entre deux schémas de traitement : FOLFOXIRI + bevacizumab vs FOLFOXm + bevacizumab, le taux de résection R0 était significativement augmenté pour les patients traités par FOLFOXIRI (49% vs 23%). Par conséquent, cette combinaison associant une tri-thérapie est de plus en plus souvent proposée aux patients ayant des métastases difficilement résécables.

Ainsi, les recommandations récentes de l'ESMO (2) préconisent l'administration d'une bi-chimiothérapie (FOLFOX ou FOLFIRI) associé à un anti-EGFR chez les patients non porteurs d'une mutation RAS, et d'une bi- ou tri-chimiothérapie (FOLFIRINOX) +/- anti-VEGF en cas de mutation RAS, et d'une tri-chimiothérapie +/- anti-VEGF en cas de mutation BRAF.

Concernant les lésions hépatiques chimio-induites, il est démontré que les agents cytotoxiques, l'irinotécan et l'oxaliplatine, sont responsables de modifications du parenchyme hépatique. Il s'agit du syndrome d'obstruction sinusoidale induite par l'oxaliplatine (3), de la stéatohépatite associée à l'irinotécan (4,5), et de la stéatose (6) pour laquelle l'imputabilité de la chimiothérapie est discutée. Une augmentation de la mortalité a été observée chez les patients atteints de stéatohépatite après traitement par irinotecan (4). Une augmentation de la morbidité a été rapportée lorsque le délai entre l'arrêt de la chimiothérapie et la chirurgie était court (< 4 semaines) ou que la chimiothérapie était prolongée (plus de six à huit cures) (7,8).

Actuellement peu de cas de résection hépatique ont été rapportés dans la littérature suite à l'administration d'une tri-chimiothérapie et seules quelques données concernant l'impact de cette association sur le taux de complications postopératoires et sur la survenue de lésions hépatiques sont disponibles. Dans l'étude OLIVIA, 25 patients étaient opérés après traitement par FOLFOXIRI + bevacizumab. Le taux de complications globales était de 60%, aucun patient n'est décédé en postopératoire. Masi et al. (9) ont rapportés en 2009 les résultats histologiques chez 21 patients : des lésions de SOS étaient présentes chez tous les patients (grade 1: 52%; grade 2: 48%, grade 3 : 0%), une stéatose était constatée chez 76% des patients (grade 1: 52%; grade 2: 19%; grade 3: 5% ; grade 4 : 0%), des lésions de stéatohépatite étaient observées chez 1 patient (5%).

## **2. But de l'étude**

Réaliser une étude comparative rétrospective française de patients ayant été opérés de MHCR après chimiothérapie d'induction :

**Groupe 1 : patients opérés après tri-chimiothérapie de type FOLFIRINOX + /- bevacizumab**

**Groupe 2 : patients opérés après bi-chimiothérapie de type FOLFOX ou FOLFIRI + /- bevacizumab**

**Objectif principal : analyse des taux de complications postopératoires à 30 et 90 jours et comparaison entre les 2 groupes**

Critère d'évaluation : taux, types et grade de complications à 30 et 90 jours selon la Classification Clavien-Dindo

**Objectifs secondaires :**

- **évaluation et comparaison entre les 2 groupes des lésions parenchymateuses hépatiques chimio-induites**
- **recherche de facteurs associés à la survenue de lésions hépatiques chimio-induites**
- **évaluation de la réponse histologique à la chimiothérapie préopératoire**

Constitution des groupes de patients :

- Groupe 1 : tous patients opérés après tri-chimiothérapie de type FOLFIRINOX + /- bevacizumab durant la période d'étude (Janvier 2013 -Décembre 2017)
- Groupe 2 : patients opérés après bi-chimiothérapie de type FOLFOX ou FOLFIRI + /- bevacizumab durant la période d'étude (Janvier 2013 -Décembre 2017) et appariés aux patients du groupe 1.

Pour chaque patient du groupe 1, 3 à 4 patients seront appariés selon les critères suivants :

- BMI : < OU > à 25
- Hépatectomie : mineure vs majeure
- Nombre de cures de chimiothérapie pré-hépatectomie (exclus chimio adjuvante colon si délai entre les 2 > 12 mois) : < OU > 6
- Anastomose digestive : oui vs non

Critères d'inclusion :

- Résection à visée curative de métastases hépatiques colorectales après chimiothérapie intra-veineuse d'induction
- MHCCR synchrones **ou** métachrones
- MHCCR résécables d'emblée, **ou** initialement non ou difficilement résécables

- MHCCR exclusives **ou** associées à des métastases pulmonaires
- Tumeur primitive réséquée **ou** en place

Critères de non –inclusion :

- Antécédent de traitement par chimiothérapie intra-artérielle hépatique
- Carcinose péritonéale associée

### 3. Déroulement de l'étude

- Essai inter groupe FRENCH-AGEO-ACHBT
- Coordonnateurs : D. Goéré – M Gelli (French), Th Aparicio - M Maillet (AGEO), A Sa Cunha (ACHBT), M Ychou
- **Période d'inclusion : Janvier 2013 -Décembre 2017**
- Constitution de la cohorte : tout patient opéré de MH difficilement ou non résécables après une tri-chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX +/- bevacizumab
- Relecture anatomopathologique centralisée (Mylène Sebah, CHU Kremlin-Bicêtre)

### 4. Eléments de la grille de recueil

*Caractéristiques patient : Age, Sexe, BMI, Diabète,*

*Données générales sur CCR*

- Localisation du primitif : colon D, G ou rectum
- Statut TNM de la tumeur primitive
- Maladie extra - hépatique (poumon....) : oui ou non et quel type
- Taux ACE avant chimiothérapie préopératoire et avant résection hépatique

*Données générales sur les MHCR*

- Nombre de MHCR
- Distribution MH : uni/bilobaire
- Caractère synchrone (< 6 mois) / métachrone
- Délai résection du primitif et diagnostic MHCR (mois)

- Réponse objective selon RECIST à chimio pré-op : réponse ou stable ou progression
- Score APRI et volume splénique avant et après chimiothérapie
- TDM pré et post-chimio : apparition d'une stéatose : oui/non

*Données générales sur le geste chirurgical*

- Embolisation portale : oui/non
- Type d'hépatectomie : mineure/majeure
- Hépatectomie : en 1 temps/2 temps
- Gestes associés : oui/non, si oui à préciser
- Transfusions : oui/non, si oui nombre de culots
- Clampage pédiculaire intermittent : oui/non
- Durée clampage en min
- Durée intervention en min

*Données évolution postopératoire*

- Durée hospitalisation en jours
- Complications à 30j : oui/non
- Complications à 90j : oui/non
- Complications sévères (> DINDO grade 2) 30j: oui/non et type
- Complications sévères (> DINDO grade 2) 90j: oui/non et type
- Insuffisance hépatique postop :
  - o TP : < ou > 50% à J5 : oui/non et chiffre
  - o Bilirubinémie : < ou > 120 µmol/L : oui/non et chiffre
  - o Ascite : oui/non
  - o Ponction ascite : oui/non
- Décès postop (à 90 j) : oui/non si oui préciser la cause

*Données sur l'analyse du parenchyme hépatique non tumoral*

- Présence de lésions de SOS : oui/non si oui précisez le grade (I à III)
- Présence de lésions d'hyperplasie nodulaire régénérative
- Présence de lésions de stéatose : oui/non si oui précisez le grade (I à IV)

- Présence de lésions de stéatohépatite : oui/non

#### *Données sur l'analyse histologique des métastases hépatiques*

- Réponse histologique selon score de Blazer et/ou TRG de Rubbia-Brandt
- Présence de fibrose

#### **Références**

1. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Ann Oncol* 2014; 26: 702–708.
2. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016; 27:1386-422.
3. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2004; 15:460-466.
4. Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW, et al. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *J Am Coll Surg*. 2005; 200:845-853.
5. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 2006; 24:2065-2072.
6. Kooby DA, Fong Y, Suriawinata A, et al. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg*. 2003; 7:1034-1044.
7. Welsh FK, Tilney HS, Tekkis PP, et al. Safe liver resection following chemotherapy for colorectal metastases is a matter of timing. *Br J Cancer*. 2007; 96:1037-1042.
8. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2006; 243:1-7.
9. Masi G, Loupakis F, Pollina L, et al. Outcome of Initially Unresectable Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated with 5-Fluorouracil/Leucovorin, Oxaliplatin,

and Irinotecan (FOLFOXIRI) Followed by Radical Surgery of Metastases. Ann Surg 2009; 249:420–425.

#### Contrat d'Expertise Anatomopathologiste

Etude rétrospective multicentrique évaluant, chez des patients opérés pour métastases hépatiques de cancer colo-rectal après chimiothérapie systémique plus ou moins associée à une biothérapie :

- D'une part, de l'efficacité de la chimiothérapie préopératoire sur les nodules métastatiques : Détermination de la réponse histologique globale (en cas de multiples nodules). Détermination des différentes composantes des nodules : % de tumeur viable, % de nécrose, % de fibrose
- D'autre part, de l'éventuelle hépatotoxicité liée au traitement chimiothérapique au niveau du foie non tumoral, incluant les lésions de stéatohépatite, et les modifications vasculaires et/ou architecturales du parenchyme hépatique.

L'expert sera en charge, pour tous les patients, de

- Relire les lames fournies par les centres investigateurs concernant le foie tumoral et non tumoral.
- Recueillir les données.

Nombre d'heures évaluées forfaitairement : environ 1,5 heure par patient.

#### Calendrier

- **1/03/18 -1/06/18 : recueil des données**
- **1/06/18-1/09/18 : analyse des données et relecture des lames**
- **SEPT 2018 : soumission résumé SFCD-ACHBT 2018 et JFHOD 2019**

Soutien financier des laboratoires ROCHE pour assistance à la publication en cours de discussion