

Facteurs pronostiques de survie et de récurrence après exérèse des métastases hépatiques des cancers colorectaux



DESC Rennes 14-15 janvier 2010
Cyril AUDOUY, CHU BREST

Introduction

- FOIE: Localisation préférentielle des métastases des cancers colo-rectaux
- CCR, métastases hépatiques: 40-50%
- Métastases synchrones: 10-25%,
métachrones 20%
- Patients avec métastases résécables d'emblée: 15-20%
- Survie à 5 ans après chirurgie: 25-55%
- Chirurgie: seule option thérapeutique pouvant augmenter la survie à long-terme et potentiellement curative

Facteurs démographiques(1)

★ Genre (sexe)

Récidive

Iwatsuki et al, J Am Coll Surg; 1999;189:291-299

★ Age

>60 ans Nordlinger et al, Cancer 1996; 77:1254-1262

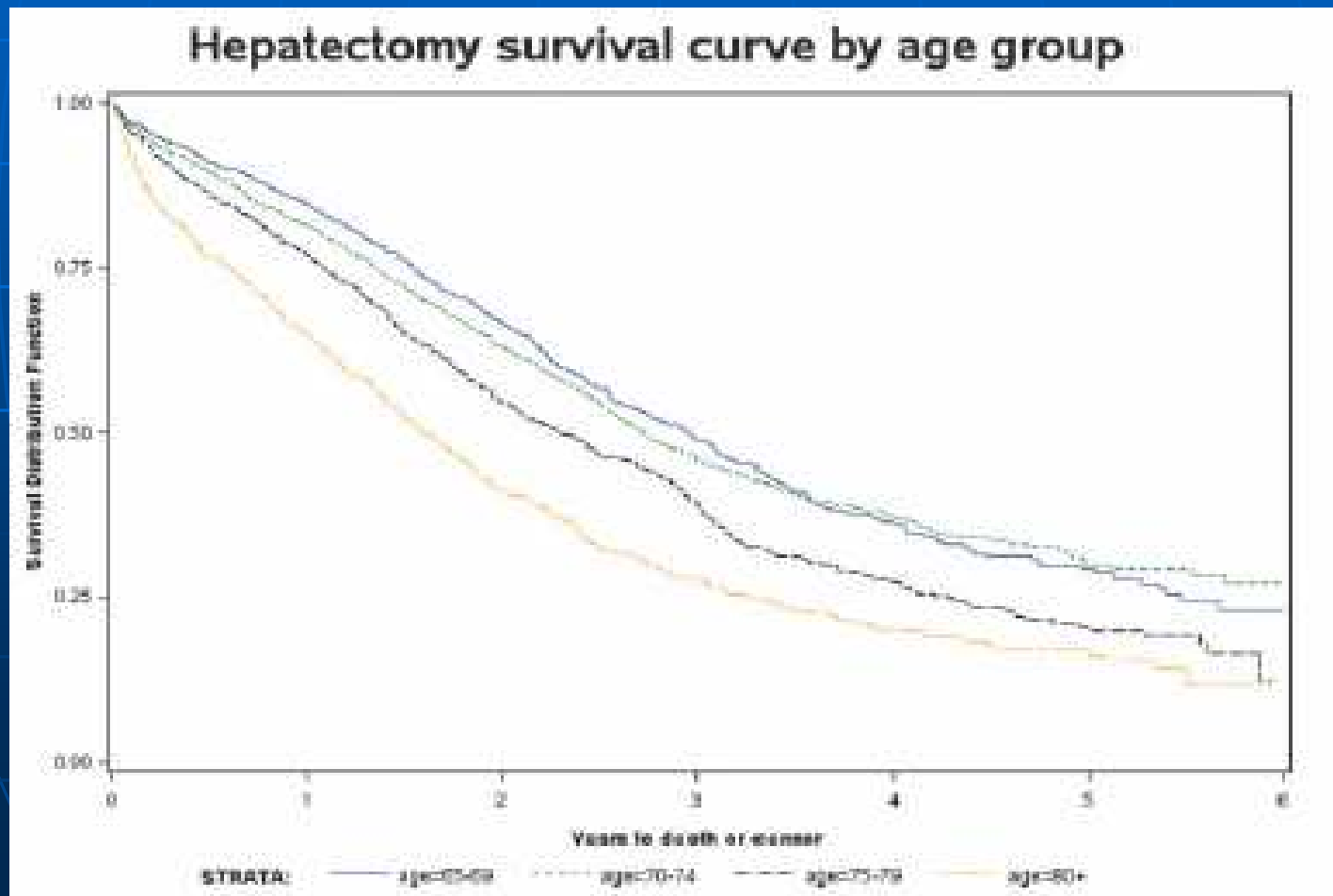
NS De Haas et al, Cancer Month 00, 2010

Table 6. PREDICTORS OF RECURRENCE AFTER HEPATIC RESECTION FOR METASTATIC COLORECTAL CANCER

Study	Patient Age	Primary Stage	Metastases							
			Synchronous	Size	Number	Bilobar	Satellite	Chemo	Surgical Margin	CEA
Foster, 1978 ²⁵	—	N	N	Y	Y	—	—	—	—	—
Adson, 1984 ²⁶	—	Y	N	N	N	N	—	—	—	—
Fortner, 1984 ²⁷	N	Y	—	N	N	—	—	N	—	N
Butler, 1986 ²⁸	N	Y	N	N	N	—	—	N	N	—
Hughes, 1988 ⁵	—	Y	Y	Y	Y	Y	—	Y	Y	Y
Nordlinger, 1987 ⁴	—	—	—	N	N	—	—	—	—	—
Cobourn, 1987 ³⁰	—	N	N	—	Y	—	N	—	—	—
Schlag, 1990 ³¹	—	—	Y	—	—	—	—	—	—	—
Doci, 1991 ³²	N	Y	N	N	N	N	—	—	—	N
Younes, 1991 ³³	—	N	N	Y	Y	—	—	—	—	Y
Scheele, 1991 ³⁴	N	Y	Y	N	N	N	Y	—	Y	—
Rosen, 1992 ³	—	N	N	N	N	—	Y	—	N	—
Cady, 1992 ³⁵	N	N	N	N	Y	—	—	—	Y	Y
Gayowski, 1994 ²	Y	Y	N	N	Y	Y	—	—	Y	—
Nordlinger, 1995 ¹²	Y	Y	Y	Y	Y	N	—	—	Y	Y
Scheele, 1995 ¹	N	Y	Y	Y	N	N	Y	—	Y	Y
Fong, 1997 ⁶	N	Y	Y	Y	Y	Y	—	Y	Y	Y
Current study	N	Y	Y	Y	Y	Y	—	—	Y	Y

Facteurs démographiques(2)

P<0.01 **Robertson et al, Cancer 2009;115:752–759**



Facteurs liés à la tumeur primitive (1)

✿ Localisation (siège)

Rectum $p=0.006$ **Adam et al, Ann Surg 2004;240: 644-658**
Colon droit $p<0.03$ **De Haas et al, Cancer Month 00, 2010**

✿ Stade TNM ou Dukes

Nordlinger et al, AFC, Cancer 1996; 77:1254-1262

✿ Grade de différenciation

Aldrighetti et al; Chir Ital; 2005 sept-oct;57(5):555-570
Rees et al, Ann Surg; Jan 2008;247: 125-135
Arru et al, World J Surg; 2008; 32:93-103

Facteurs liés à la tumeur primitive (2)

• Envahissement ganglionnaire

Fong Y. Ann Surg, 1999;vol 230:309-321

Rees et al, Ann Surg; Jan 2008;247: 125-135

• Taux de l'ACE pré-opératoire

>ou<200 ng/ml Fong Y. Ann Surg, 1999;vol 230:309-321

>60 ng/ml Rees et al, Ann Surg; Jan 2008;247: 125-135

>5ng/ml De Haas et al, Cancer Month 00, 2010

• Taux de CA 19.9 pré-opératoire

100 ui/L Adam et al, Ann Surg 2004;240: 644-658

Facteurs liés à la tumeur primitive (3)

• Envahissement vasculaire

Récidive

Yamada H. World J Surg 2001; 25:1129-1133

• Marqueurs génétiques

p53 + ou - p=0.007 **Crowe P et al, World J. Surg 2001; 25: 996-1001**
récidive

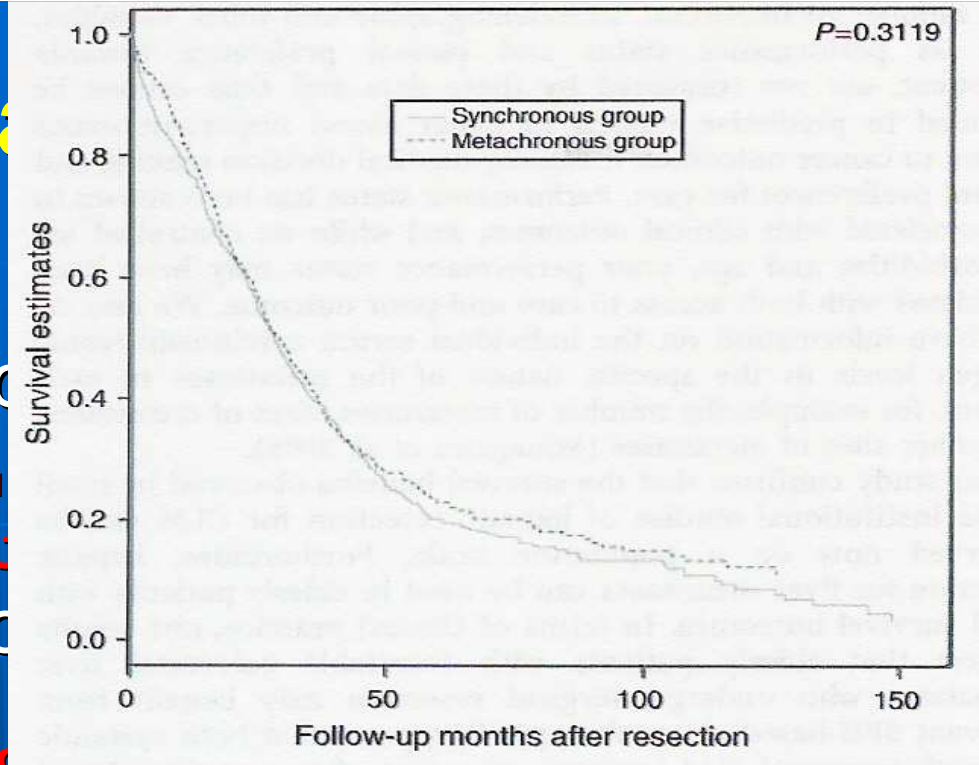
Facteurs liés à la métastatique

- Caractère uni ou bilobé

Fong Y. Ann Surg

Iwatsuki et al, J

- Synchrones/Métachron



NS

NS

J Nippon Med Soc 2000; 101: 22-28

Wang et al, British J Cancer 2007;97:1606-1612

Konopke et al Liver Int. Jan 2009; 29(1): 89-102

- Dé

< ou

Table 4. Multivariate analysis of prognostic factors (Cox proportional hazards analysis, backward elimination)

	Recurrence			P-value	Mortality			
	Hazard ratio	95% confidence interval			Hazard ratio	95% confidence interval		
		Lower	Upper			Lower	Upper	P-value
Number of liver metastases ≥ 4	3.60	2.86	5.18	< 0.0005	4.62	3.18	6.78	< 0.0005
CEA level (ng/ml) ≥ 200					2.73	2.20	5.25	0.017
Time of diagnosis of the liver metastases: synchronous	1.56	1.08	2.25	0.017	1.74	1.09	2.77	0.021

CEA, Carcino-embryonic antigen.



Facteurs liés à la pathologie métastatique hépatique (2)

■ Nombre de métastases

>1 p 0.004

Fong Y. Ann Surg, 1999;vol 230:309-321

< ou >=3 p<0.0001

Iwatsuki et al, J Am Coll Surg; 1999;189:291-299

unique/multiple p 0.04

J Nippon Med Sch 2006; 73: 82-88

<= ou >3 p 0.05

Rees et al, Ann Surg; Jan 2008;247: 125-135

< ou >=3 p<0.02

De Haas et al, Cancer Month 00, 2010

■ Taille des métastases

< ou > 5cm p<0.004

Fong Y. Ann Surg, 1999;vol 230:309-321

<=ou>8cm p<0.03

Iwatsuki et al, J Am Coll Surg; 1999;189:291-299

< ou >=10cm p<0.001

Rees et al, Ann Surg; Jan 2008;247: 125-135

<ou>=30mm p<0.04

De Haas et al, Cancer Month 00, 2010

Facteurs liés à la pathologie métastatique

■ Métastases extra-hépatiques

$p=0.003$

Fong Y. Ann Surg, 1999;vol 230:309-321

$p<0.05$

Iwatsuki et al, J Am Coll Surg; 1999;189:291-299

$p=0.003$

Rees et al, Ann Surg; Jan 2008;247: 125-135

$p<0.001$

De Haas et al, Cancer Month 00, 2010

■ Atteinte ganglionnaire pédiculaire hépatique

$p<0.001$

Laurent et al, J Am Coll Surg, 2004; 198:884-891

$P<0.001$

Kanemitsu et al, World J Surg, 2008; 32:1097-1107

Facteurs liés à la prise en charge chirurgicale (1)

■ Marges de résections

+ ou -	p<0.01	Fong et al, Ann Surg, 1999;vol 230:309-321
1cm	p<0.003	Iwatsuki et al, J Am Coll Surg; 1999;189:291-299
+ ou -	p<0.001	Rees et al, Ann Surg; Jan 2008;247: 125-135
5mm	p=0.0001	J Nippon Med Sch 2006; 73: 82-88

■ Pertes sanguines/Transfusions périopératoires

< ou >	2000cc	p=0.03	Fong et al, Ann Surg, 1999;vol 230:309-321
		NS	Kooby et al, Ann Surg, 2003; 237:860-870

Facteurs liés à la prise en charge chirurgicale (2)

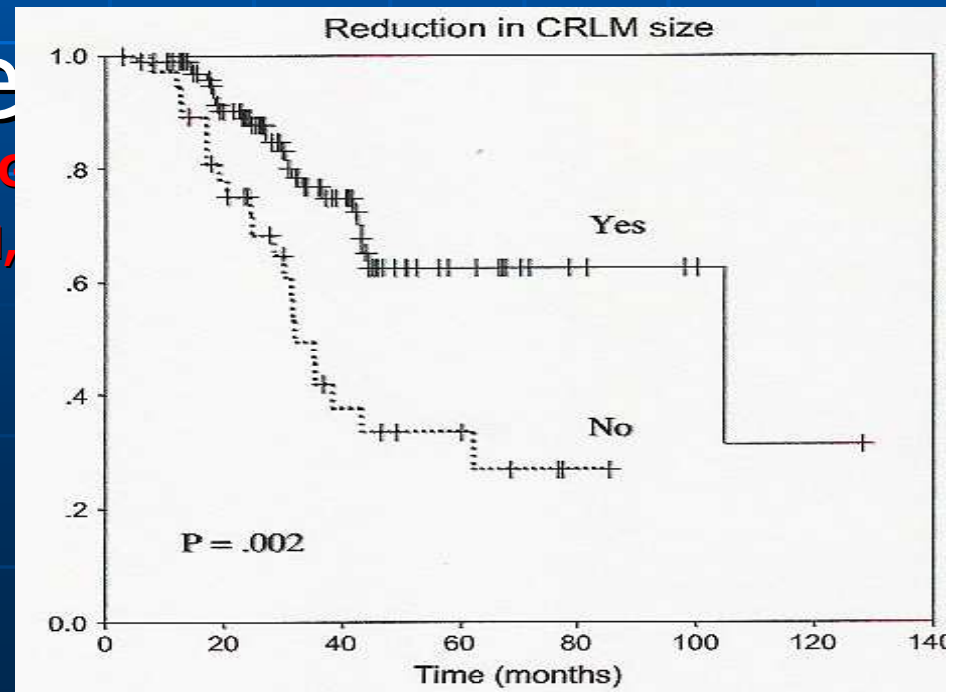
■ Complications post-opératoires

$p=0.04$ Laurent et al, J Am Coll Surg, 2004; 198:884-891

■ Chimiothérapie

Réduction de taille Pawlik et al, J C

$p<0.001$ HR=2.4 De Haas et al,



Facteurs liés à la prise en charge chirurgicale (3)

- Réponse Inflammatoire préopératoire: CRP élevée ou rapport PNN/lympho > 5

$p < 0.001$

Malik et al, Ann Surg 2007;246:806-814

- Biopsies pré-opératoires des lésions suspectes de métastases

$P < 0.008$

Jones et al, Br J Surg 2005; 92:1165-1168

Scores pronostiques

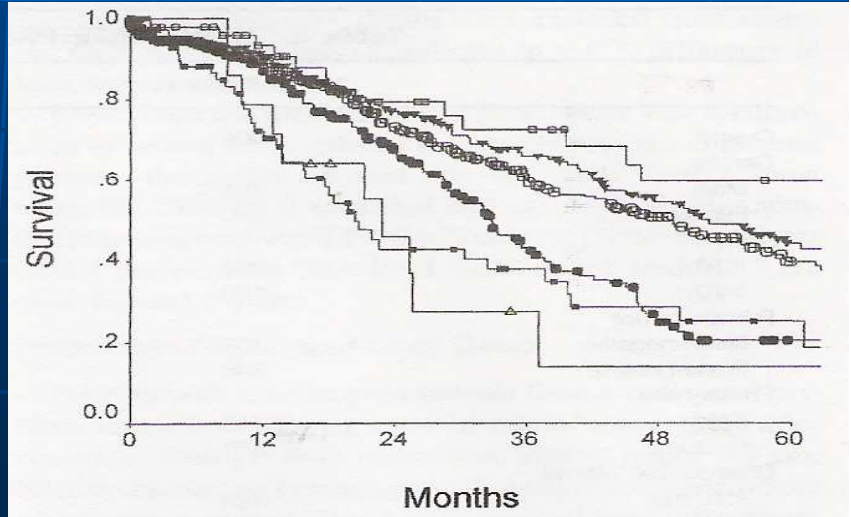
- Selon Nordlinger AFC :
7 facteurs, 3 groupes (0-2 /3-4 /5-7)

- **Selon Fong Y. (MSKCC):
Clinical Risk Score (CRS),
5 critères:**
 - Atteinte ganglionnaire initiale (N+)
 - Délai d'apparition métastases (<12 mois)
 - Métastases multiples (>1)
 - Taille la + grosse métastase >5cm
 - ACE >200ng/ml

Table 5. CLINICAL RISK SCORE FOR TUMOR RECURRENCE

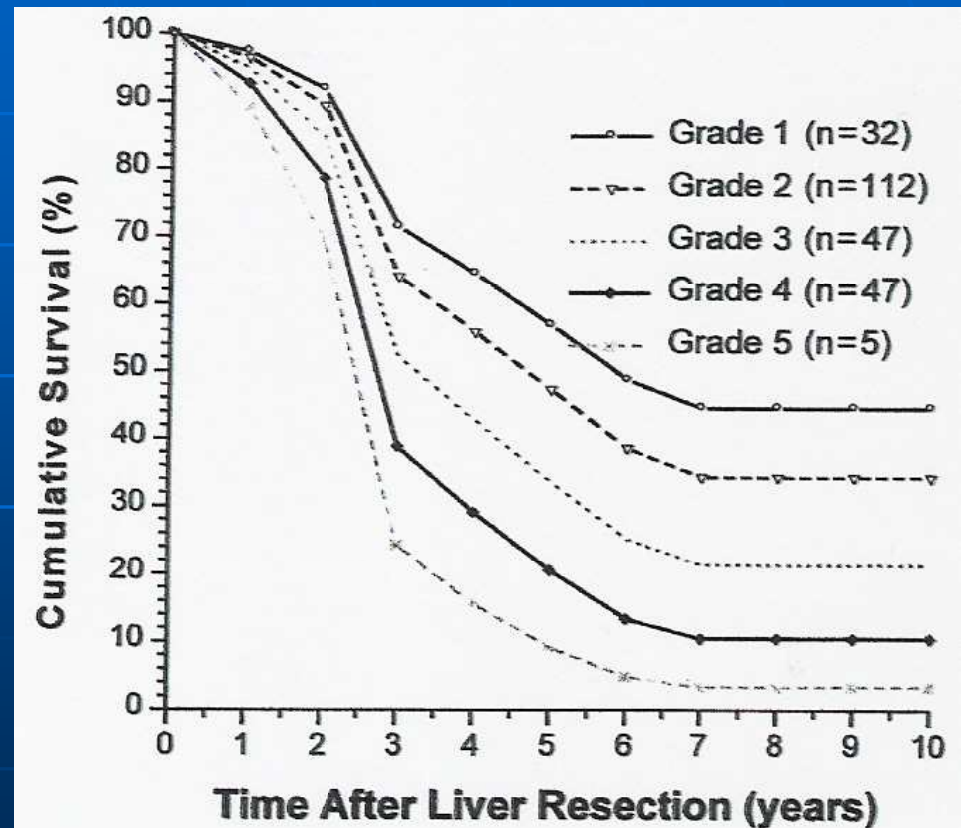
Score	Survival (%)					Median (mo)
	1-yr	2-yr	3-yr	4-yr	5-yr	
0	93	79	72	60	60	74
1	91	76	66	54	44	51
2	89	73	60	51	40	47
3	86	67	42	25	20	33
4	70	45	38	29	25	20
5	71	45	27	14	14	22

Each risk factor is one point: node-positive primary, disease-free interval <12 months, >1 tumor, Size >5 cm, CEA >200 ng/ml.



Scores pronostiques (2)

- Selon Iwatsuki et al:
4 critères, 5 grades
 - Nb de métastases > 2
 - Taille > 8 cm
 - Délai d'apparition métastase < ou = 30 mois
 - Atteinte bilobaire



Scores pronostiques

- Selon Rees et al: 6 critères, score préopératoire
 - Nb de métastases > 3
 - Atteinte ganglionnaire primitive (N+)
 - Tumeur primitive peu ou pas différenciée
 - Atteinte extra-hépatique
 - Diamètre de la + grosse métastase > 5cm
 - ACE > 60ng/ml

Récapitulatif des facteurs étudiés

Tableau 2

Résection de MCR : facteurs pronostiques.

Auteur	n	stade côlon	Maladie extra hépatique	Ganglions pédiculaires	Nombre de métastases	Bilobaire	Taille	Délai côlon/ meta	Marge	ACE	Âge
RHM [37]	859	TN	exclus	-	≥ 3	-	> 8 cm	1 an	U	-	> 70
AFC [38]	1568	TN	exclus	-	> 3	-	> 5 cm	2 ans	1 cm	-	> 60
Beckurts <i>et al.</i> [46]	126	-	oui	oui	non	non	non	S/M	marge +	-	-
Rees <i>et al.</i> [56]	107	-	-	-	non	non	> 7 cm	non	> 5 mm	-	-
Elias <i>et al.</i> [57]	269	non	oui	-	non	non	non	-	1 cm	-	-
Fong <i>et al.</i> [39]	1001	-	oui	-	> 3	non	> 10 cm	1 an	marge +	> 200	-
Iwatsuki <i>et al.</i> [41]	305	-	-	-	> 3	-	-	-	marge +	-	-
Yamamoto <i>et al.</i> [40]	96	TN	oui	oui	> 2	oui	> 8 cm	30 mois	1 cm	-	non
Minagawa <i>et al.</i> [42]	235	TN	-	oui	> 3	-	-	-	-	-	-
Lise <i>et al.</i> [43]	132	-	-	-	oui	non	non	-	-	-	-

Délai côlon/méta : délai d'apparition de la métastase ; TN : stade TN de la maladie colique ; U : en analyse univariée seulement ; S/M : synchrone/métachrone ; marge + : marge envahie. ACE : Antigène Carcino Embryonnaire.

Thésaurus de cancérologie digestive

4.11.1. Tableau I - Niveaux de difficulté de résecabilité et critères carcinologiques pronostiques péjoratifs

[10]

Résecabilité de classe I	Evidente par une hépatectomie classique (4 segments ou moins, laissant plus de 40 % de parenchyme résiduel)
Résecabilité de classe II	Possible par une hépatectomie complexe ou très large (plus de 4 segments) requérant une procédure difficile et/ou risquée (par exemple hépatectomie centrale sous exclusion vasculaire, hépatectomie droite élargie, reconstruction vasculaire)
Résecabilité impossible	Atteinte des 2 pédicules portaux, atteinte d'un pédicule portal et de la veine sus-hépatique contro-latérale, atteinte des 3 veines sus-hépatiques
Critères carcinologiques pronostiques péjoratifs	Taille \geq 5 cm, nombre $>$ 3, caractère bilobaire, ganglion pédiculaire envahi, ACE élevé

Conclusion

- Facteurs pronostiques ne sont pas des facteurs d'exclusion.
- Résection R0 +++
- Métastases extra-hépatiques ne sont pas une contre-indication (si résécables)
- Métastases hépatiques non-résécables peuvent le devenir après chimiothérapie néo-adjuvante
- Chimiothérapie péri-opératoire
- Approche multidisciplinaire+++