

Évaluation histologique de la régression tumorale des métastases hépatiques d'origine colorectale après traitement d'induction.

Pathological response of colorectal liver metastases treated after induction treatment

Sana Ben Slama, Dhouha Bacha, Asma Sassi, Aida Khadhar, Rached Bayar, Saadia Bouraoui, Ahlem Lahmar.

Service d'Anatomie Pathologique, CHU Mongi Slim, La Marsa / Université de Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis

RÉSUMÉ

Introduction: L'utilisation de la chimiothérapie en situation néoadjuvante améliore la résecabilité des métastases hépatiques d'origine colorectale. La réponse histologique après traitement néo-adjuvant est un des facteurs pronostiques associés au risque de récurrence et au taux de survie.

But: Évaluer histologiquement la réponse tumorale par le TRG de Rubbia-Brandt et al, et préciser la corrélation de la réponse avec la survie.

Méthodes : Etude transversale, portant sur 38 cas patients porteurs de métastases hépatiques d'origine colorectale opérées après traitement chimiothérapique néo adjuvant. TRG utilisé selon le Grading de RUBBIA-BRANDT et al.

Résultats : Le sex-ratio était de 1,5 avec un âge moyen de 55 ans. Vingt-cinq patients étaient au stade IV (65,7% des patients avec des métastases synchrones, toutes hépatiques). La survie globale était de 62% à 12 mois, 42% à 24 mois et de 21% à 36 mois. Trente-quatre patients (89,5%) ont reçu en néoadjuvant de l'Oxaliplatine et neuf (23,7%) de l'Irinotécan. Vingt patients (52,6%) ne présentaient aucune réponse histologique (TRG 4 et 5), neuf (23,7%) avaient une réponse majeure (TRG 1 et 2) et neuf avaient une réponse partielle (TRG3). La survie était plus importante lorsqu'il y avait une réponse histologique majeure qu'en cas de réponse partielle ou en cas d'absence de réponse. Des lésions hépatotoxiques étaient présentes chez 21 patients (55,2%).

Conclusions : Actuellement, on préconise de plus en plus les systèmes à trois grades et l'intégration de nouvelles données histologiques. Leur impact sur la prise des décisions thérapeutiques nécessite des études larges pour être validé.

Mots-clés

Cancer colorectal, Chimiothérapie, Chirurgie, Métastases hépatiques, Réponse histologique.

SUMMARY

Background: Mortality for colorectal cancer is mainly due to liver metastases, surgical resection remains the curative treatment and use of neoadjuvant therapy improves resectability of metastases. Pathological response is an important prognostic factor.

Aim: To evaluate tumor response by Tumor regression grade (TRG) according Rubbia-Brandt et al and correlation with survival. To establish chemotherapy-related liver injury.

Methods: Thirty-eight patients resected for colorectal cancer liver metastases after neoadjuvant chemotherapy were enrolled in this study. Tumor regression grade (TRG) according to Grading Rubbia-Brandt et al. was evaluated.

Results: Sex ratio was 1.5 with an average age of was 55 years. Twenty-five patients were in stage IV (65.7% of patients with synchronous liver metastases). Overall survival was 62% at 12 months, 42% at 24 months and 21% at 36 months. Thirty-four patients (89.5%) received Oxaliplatin and nine (23.7%) irinotecan. Twenty patients (52.6%) had no histologic response (TRG 4 and 5), nine (23.7%) had a major response (TRG 1 and 2) and nine had a partial response (TRG3). Survival was more important with major pathologic response than with partial response or no response. No statistically significant relation was found between survival and the different types of response. Chemotherapy-related liver injury were present in 21 patients (55.2%).

Conclusions: Scoring system with three grades are currently recommended to evaluate pathological response and new histopathological data are proposed. Larger studies are required to validate these items and their utility for therapeutic decisions.

Key- words

Chemotherapy, Colorectal cancer, Colorectal liver metastasis, Pathological response, Surgery.

INTRODUCTION

Les métastases hépatiques d'origine colorectale (MHCCR) constituent la principale cause de mortalité des cancers colo-rectaux (1–3). Environ 25% des patients présentent des MH synchrones et près de 50% au cours de l'évolution (4–7). La résection chirurgicale reste le traitement de référence des MH et permet d'obtenir de bons taux de survie (8,9). L'utilisation de la chimiothérapie (CT) en situation néoadjuvante améliore la résecabilité de ces MH (par le phénomène de «conversion» et la possibilité de rendre opérables des MHCCR qui ne l'étaient pas initialement) ainsi que la survie des patients (10,11). La réponse histologique des MH après traitement néo-adjuvant est un des facteurs pronostiques associés au risque de récurrence (12–14). L'objet de notre travail est d'évaluer sur pièce de résection chirurgicale hépatique la réponse tumorale par le TRG (Tumor regression grade) selon le grading de Rubbia-Brandt et al. (12) et de préciser la corrélation de cette réponse avec la survie.

MÉTHODES

Cette étude transversale, colligée sur six ans (janvier 2009- décembre 2015), a inclu les MHCCR opérées après traitement chimiothérapique néo adjuvant et la présence d'un parenchyme sain analysable. Les critères d'exclusion étaient: les patients porteurs d'un cancer au niveau d'un autre organe, MHCCR opérées sans CT néo adjuvante, CT adjuvante seule sans chirurgie ultérieure, hépatite virale connue, pas de parenchyme hépatique sain analysable. Les données collectées ont concernées les éléments macroscopiques (la localisation, l'uni ou la multifocalité de la tumeur, sa taille, les marges d'exérèse). L'évaluation du TRG selon le Grading de RUBBIA-BRANDT et al. (12) en cinq types de réponses (TRG1 correspondait aux MH stérilisées et TRG5 aux MH sans aucune régression, avec des intermédiaires selon la proportion de cellules tumorales résiduelles). On a regroupé par la suite les grades en trois catégories : Réponse majeure (TRG 1 et 2), Réponse partielle (TRG 3) et Absence de réponse (TRG 4 et 5). Ce score intégrait la proportion de cellules tumorales résiduelles et de fibrose. L'évaluation du foie non tumoral consistait à rechercher les lésions hépatiques chimio-induites : Stéatose, stéatohépatite, lésions vasculaires telles que le syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS) et l'hyperplasie nodulaire régénérative (HNR). Les lésions de stéatohépatite étaient décrites selon le score de Kleiner et al. (15). Les lésions de SOS étaient décrites selon la classification de Rubbia-Brandt et al. (16) : Grade 1 ou lésions minimes, Grade 2 ou lésions modérées et Grade 3 ou lésions sévères. Pour l'analyse statistique des variables qualitatives, nous avons calculé les fréquences. Pour les variables quantitatives, nous avons calculé les moyennes et les écarts-types et déterminé les valeurs extrêmes. Pour étudier la liaison entre deux variables

qualitatives, on a fait appel au test de du Chi-deux. Pour la comparaison de deux moyennes, on a utilisé le test t de Student. Les différences ont été considérées comme significatives lorsque p était inférieur à 0,05.

RESULTATS

Notre étude a concerné 23 hommes et 15 femmes soit un sex-ratio de 1,5. L'âge moyen de nos patients était de 55 ans (de 19 à 77 ans). Au moment du diagnostic du cancer colorectal, 25 patients étaient au stade IV ; soit 65,7% des patients qui présentaient des métastases synchrones, toutes hépatiques. Cinq patients (13%) étaient au stade II, sept autres (18,6%) étaient au stade III, et un patient (2,7%) était au stade I. Le délai moyen d'apparition des métastases était de 20 mois (entre 6 mois et 8 ans). La survie globale de nos patients était de 62% à 12 mois, 42% à 24 mois et de 21% à 36 mois.

Selon les protocoles pratiqués, 34 patients (89,5%) ont reçu en néoadjuvant de l'Oxaliplatine. Neuf patients (23,7%) ont reçu de l'Irinotécan et 36 patients (94,2%) du 5 FU. Sept patients (18,7%) ont bénéficié de bévacizumab ou cétuximab. Sur le plan macroscopique, le nombre moyen de nodules hépatiques métastatiques retrouvés était de trois par patient (entre un et 12 nodules). La taille moyenne des nodules était de 20,5 mm (entre 4 et 60 mm). Les métastases étaient localisées au foie gauche uniquement dans 16 cas (42%) et au foie droit uniquement dans 14 cas (37%). Dans huit cas (21%), les métastases étaient à la fois au foie gauche et au droit. Au terme d'évaluation histologique de nos cas selon le TRG (Figure 1), la répartition de nos patients est présentée dans le Tableau 1. La survie selon le TRG est présentée dans le Tableau 1. Aucune relation statistiquement significative n'a été retrouvée entre la survie et les différents types de réponse ($p = 0,68$ entre le groupe de réponse majeure/partielle ; $p = 0,7$ entre le groupe de réponse majeure/absence de réponse et $p = 0,229$ entre le groupe de réponse partielle/absence de réponse).

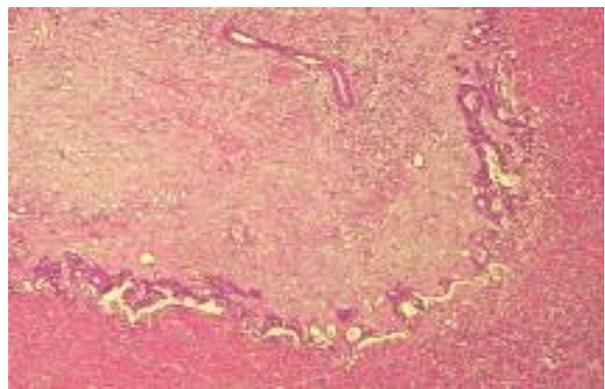


Figure 1 : Réponse Majeure (TRG 2). Disposition des cellules résiduelles en périphérie. Fibrose prédominante (HEX25).

Tableau 1 : Répartition des cas selon le TRG

	TRG 1	TRG 2	TRG 3	TRG 4	TRG 5
Nombre	5 (13,2%)	4 (10,5%)	9 (23,7%)	16 (42,1%)	4 (10,5%)
	Réponse Majeure	Réponse Partielle	Absence de Réponse		
Nombre	9 (23,7%)	9 (23,7%)	20 (52,6%)		
Survie					
à 12 mois	85%	81%	66%		
à 24 mois	57%	45%	33%		
à 36 mois	25%	11%	0%		

Les marges d'exérèse étaient saines dans 29 cas (soit 76,3%) avec une moyenne saine de 1,94 mm. La survie était plus importante lorsque les berges de résection étaient saines, sans relation statistiquement significative ($p = 0.143$).

Aucun cas avec extension endo-biliaire n'a été retrouvé chez nos patients. Des embolies endovasculaires étaient retrouvés chez trois cas, soit 8% de l'effectif total.

Concernant les lésions hépatotoxiques, elles étaient présentes chez 21 patients (soit 55,2%). Une association de lésions de différents types a été retrouvée chez sept patients (18,4%). Une stéatose hépatique a été retrouvée chez 16 patients (42,5%) et une stéatohépatite chez deux patients (5,3%). Un SOS était retrouvé chez dix patients (26,3%) (Figure 2). Une HNR a été relevée dans un cas (2,7%). Le Tableau 2 représente la fréquence des différentes lésions hépatiques chimio-induites. Aucune relation significative n'a été trouvée entre la survie et la présence ou pas de lésions hépatiques chimio-induites ($p = 0,581$).

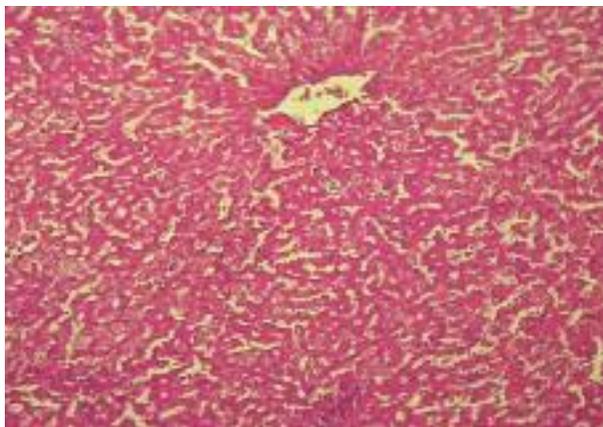


Figure 2 : Lésions hépatiques chimio-induites. Lésion vasculaire à type de syndrome d'obstruction sinusoidale modéré (grade 2): Dilatation sinusoidale systématisée au niveau des régions centrolobulaires (HEX25).

Tableau 2 : Répartition des lésions hépatiques chimio-induites.

Type de lésions	Nombre de cas	Pourcentage
Pas de lésions	17	44,7%
Stéatose hépatique		
- 5% - 30%	10	
- 30% - 60%	1	42,1%
- > 60%	5	
Stéatohépatite	2	5,3%
Hyperplasie nodulaire régénérative (HNR)	1	2,7%
Syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS)		
- Grade 1	8	
- Grade 2	2	26,3%
- Grade 3	0	18,4%
Plusieurs lésions	7	

DISCUSSION

Selon le grading TRG de Rubbia-Brandt et al. (12), pour 52,6% de nos patients la réponse tumorale était absente; elle était partielle dans 23,7% des cas et majeure également dans 23,7% des cas. Bien que la survie soit meilleure lorsqu'il y avait une réponse histologique majeure qu'en cas de réponse partielle ou en cas d'absence de réponse, aucune relation statistiquement significative n'a été retrouvée entre la survie et les différents types de réponse.

Le pronostic des MHCCR opérées dépend de la qualité d'exérèse chirurgicale et du type de la réponse histologique. Une résection saine R0 (sans atteinte microscopique des berges de résection) ou de type R1 (avec atteinte microscopique des berges de résection) sont associées à des taux de survie globale meilleurs que pour les résections de type R2 (présence d'un reliquat macroscopique) (3,17,18). Dans notre étude, la survie était plus importante lorsque les berges de résection étaient saines sans relation statistiquement significative. D'autre part, la réponse histologique au traitement néoadjuvant constitue un facteur pronostique essentiel, surtout en cas de réponse majeure ou en l'absence de réponse (12,19). En effet, une réponse histologique majeure est associée à des taux de survie à long terme (dix ans) de près de 70% (13,14).

Il existe plusieurs classifications de la réponse tumorale après traitement néoadjuvant des MHCCR. La plus ancienne et la plus utilisée en Europe, est celle de Rubbia-Brandt et al. (12). Aux États-Unis, Blazer et al. (13) et plus récemment Chan et al. (20) au Canada, ont proposé une classification avec trois catégories de réponse avec une échelle quantitative du pourcentage des cellules tumorales persistantes. Pour toutes ces classifications, les réponses histologiques complètes ou presque complètes s'accompagnent toutes d'une meilleure survie.

Actuellement, de nouvelles données histologiques sont de plus en plus prises en compte avec probable impact

sur la prise des décisions thérapeutiques (21,22). Ainsi, Maru et al. (23), trouvaient que la mesure de l'épaisseur de l'interface entre le foie normal et la couronne tumorale périphérique, était corrélée à la survie. De même, Mentha et al. (24) ont suggéré que la présence d'un « halo » tumoral d'aspect festonné en interface avec le foie normal pouvait diminuer la possibilité d'obtenir des marges de résection saines, augmentant ainsi le risque de récives (3,24). Néanmoins, des études plus larges sont nécessaires pour valider ces éventuels critères pronostiques.

Concernant les traitements néoadjuvants, l'Oxaliplatine était donnée à 34 patients (89,5%) et seulement neuf patients (23,7%) ont reçu de l'Irinotécan. Trente-six patients (94,2%) ont bénéficié de 5 FU et sept patients (18,7%) d'une thérapie ciblée (bévacizumab ou cétuximab). L'objectif primordial d'une chimiothérapie néoadjuvante étant l'obtention d'une régression tumorale qui peut atteindre 70% des cas (25,26).

Des lésions hépatotoxiques étaient présentes chez 21 patients (soit 55,2%) : Une stéatose hépatique chez 16 patients (42,5%), une stéatohépatite chez deux patients (5,3%), un SOS chez dix patients (26,3%) et une HNR chez un seul patient (2,7%). Aucune relation significative n'a été trouvée entre la survie et la présence ou pas de lésions hépatiques chimio-induites. Les lésions de

stéatohépatite sont rapportées chez près de 20% des patients recevant l'Irinotécan, notamment chez une population initialement à risque de stéatohépatite (Index de masse corporelle > 25 kg/m²). Cette lésion est associée à une mortalité postopératoire plus élevée (27). Quant aux lésions vasculaires allant du SOS à l'HNR, elles peuvent être observées jusqu'à chez 50% des patients après utilisation d'Oxaliplatine (8,16,27). Elles sont associées à une augmentation de la morbidité postopératoire (28,29). Actuellement, les thérapies ciblées type bevacizumab, joueraient un rôle protecteur sur le réseau vasculaire et diminuerait ainsi la sévérité de ces lésions (16,30).

Le rôle du pathologiste consiste donc d'une part à évaluer la réponse histologique des MHCCR opérées après traitement d'induction. Ceci doit être réalisé au moyen d'un gradding valide et reproductible entre pathologistes prenant en compte l'ensemble des éléments pronostiques. Actuellement, les recommandations ne préconisent aucune classification par rapport à une autre (31,32). D'autres études sont nécessaires pour dégager la classification la plus adaptée. D'autre part, l'étude histologique des pièces de MH permet de préciser les éventuelles lésions hépatotoxiques et dans l'avenir d'en déterminer les facteurs prédictifs de réponse ou de résistance aux traitements par le bilan de biomarqueurs.

Références

1. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM et al. Recurrence and Outcomes Following Hepatic Resection, Radiofrequency Ablation, and Combined Resection/Ablation for Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg* 2004;239:818-27.
2. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsin R, Schulick RD et al. Trends in Long-Term Survival Following Liver Resection for Hepatic Colorectal Metastases. *Ann Surg* 2002;235:759-66.
3. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D et al. Effect of Surgical Margin Status on Survival and Site of Recurrence After Hepatic Resection for Colorectal Metastases. *Ann Surg* 2005;241:715-24.
4. Adam R, De Gramont A, Figueras J et al. The Oncosurgery Approach to Managing Liver Metastases from Colorectal Cancer: A Multidisciplinary International Consensus. *Oncologist* 2012;17:1225-39.
5. Jemal A, Murray T, Ward E et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2005;55:10-30.
6. Scheele J, Altendorf-Hofmann A. Resection of colorectal liver metastases. *Langenbecks Arch Surg* 1999;384:313-27.
7. Stangl R. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994;343:1405-10.
8. Aloia T, Sebagh M, Plasse M et al. Liver Histology and Surgical Outcomes After Preoperative Chemotherapy With Fluorouracil Plus Oxaliplatin in Colorectal Cancer Liver Metastases. *J Clin Oncol* 2006;24:4983-90.
9. Baumgaertner I, Ratziv V, Vaillant JC, Hannoun L, Poynard T, André T. Hepatotoxicity of metastatic colorectal cancer chemotherapy: systematic review. *Bull Cancer (Paris)*. 2010;97:559-69.
10. Grothey A, Sargent D. Overall survival of patients with advanced colorectal cancer correlates with availability of fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin regardless of whether doublet or single-agent therapy is used first line. *J Clin Oncol* 2005;23:9441-2.
11. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1007-16.
12. Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C et al. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. *Ann Oncol* 2007;18:299-304.
13. Blazer DG, Kishi Y, Maru DM et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2008;26:5344-51.
14. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ et al. Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality? *J Clin Oncol* 2008;26:1635-41.
15. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313-21.
16. Rubbia-Brandt L, Lauwers GY, Wang H et al. Sinusoidal obstruction syndrome and nodular regenerative hyperplasia are frequent oxaliplatin-associated liver lesions and partially prevented by bevacizumab in patients with hepatic colorectal metastasis. *Histopathology* 2010;56:430-9.
17. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg* 2008;248:626-37.
18. Kokudo N, Miki Y, Sugai S et al. Genetic and histological assessment of

- surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma: minimum surgical margins for successful resection. *Arch Surg* 2002;137:833-40.
19. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J Clin Oncol* 2009;27:1829-35.
 20. Chan G, Hassanain M, Chaudhury P et al. Pathological response grade of colorectal liver metastases treated with neoadjuvant chemotherapy. *HPB (Oxford)* 2010;12:277-84.
 21. Abengózar M, Fernández-Aceñero MJ, Chaves S, Celdrán A. Prognostic utility of tumor thickness at the tumor-normal interface in chemotherapy-treated hepatic colorectal metastasis. *Pathol Res Pract* 2012;208:235-9.
 22. Dede K, Salamon F, Landherr L, Jakab F, Bursics A. Pathologic assessment of response to chemotherapy in colorectal cancer liver metastases after hepatic resection: which method to use? *Pathol Oncol Res* 2015;21:173-9.
 23. Maru DM, Kopetz S, Boonsirikamchai P et al. Tumor thickness at the tumor-normal interface: a novel pathologic indicator of chemotherapy response in hepatic colorectal metastases. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1287-94.
 24. Mentha G, Terraz S, Morel P et al. Dangerous halo after neo-adjuvant chemotherapy and two-step hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2009;96:95-103.
 25. Falcone A, Masi G, Allegrini G et al. Biweekly chemotherapy with oxaliplatin, irinotecan, infusional Fluorouracil, and leucovorin: a pilot study in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:4006-14.
 26. Seium Y, Stupp R, Ruhstaller T et al. Oxaliplatin combined with irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin (OCFL) in metastatic colorectal cancer: a phase I-II study. *Ann Oncol* 2005;16:762-6.
 27. 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;24:2065-72.
 28. 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;15:460-6.
 29. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M et al. Influence of chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2006;243:1-7.
 30. Ribero D, Wang H, Donadon M et al. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer* 2007;110:2761-7.
 31. Bibeau F, Rivière B, Boissière F et al. Prise en charge des métastases hépatiques d'origine colorectale après traitement d'induction. Place du pathologiste en 2011. *Ann Pathol* 2011;31:427-32.
 32. Gómez Dorransoro ML, Vera R, Ortega L et al. Recommendations of a group of experts for the pathological assessment of tumour regression of liver metastases of colorectal cancer and damage of non-tumour liver tissue after neoadjuvant therapy. *Clin Transl Oncol* 2014;16:234-42.