

FACTEURS DE RISQUE ET IMPACT CLINIQUE DE L'HEPATOTOXICITE DES CHIMIOOTHERAPIES DANS LE CANCER COLORECTAL METASTATIQUE

M. Desjardin, G. Desolneux, D. Béchade, M.Fonck, Y. Bécouarn, S. Evrard
Institut Bergonié, Bordeaux

7^{ème} congrès de la SFCO
22 mai 2015, Bordeaux

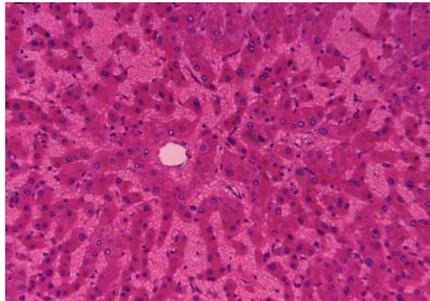
Introduction

- Le cancer colorectal CCR :
 - 3^e rang des cancers en France
 - Pronostic lié aux métastases hépatiques (MH)
- Traitement des MH
 - Résection chirurgicale
 - Seul traitement à visée curative avec 5y-OS 50%
 - Chimiothérapie préopératoire
 - Ablation par radiofréquence ou micro-ondes

Introduction

- **Lésions hépatiques induites par chimiothérapie :**
 - Syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS) avec l'Oxaliplatine

➔ **Morbidité**



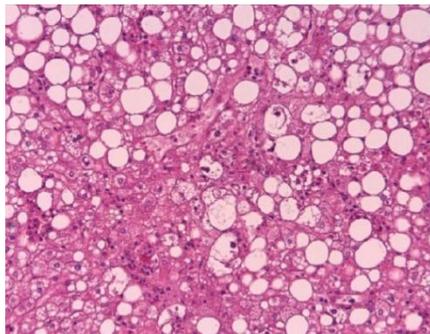
Blue Liver

- Stéatohépatite (CASH) avec Irinotécan

Rubbia-Brandt Ann Oncol 2004

➔ **Morbidité**

➔ **Mortalité**



Red Liver

Kleiner Hepatology 2005

Objectifs

- Décrire les lésions histologiques du parenchyme hépatique non tumoral sous chimiothérapie
- Analyser les facteurs de risque d'apparition de ces lésions
- Mesurer leur impact sur les complications post-opératoires

Patients et méthodes

578 chirurgies hépatiques entre janvier 2003 et décembre 2013

379 patients opérés de MH de CCR

Critères d'inclusion:

- **Une seule** ligne de chimiothérapie
- **Parenchyme sain** analysable

Patients exclus

- 45 : pas de chimiothérapie
- 27 : chimiothérapie adjuvante seule
- 81 : plus d'une ligne de chimiothérapie
- 3 : hépatite virale connue
- 57 : pas de parenchyme hépatique sain analysable

166 patients inclus

Résultats

Caractéristiques des patients

Caractéristiques	N	%
Age médian au diagnostic, années	63,6	
Sexe F/H	70/96	42,2/57,8
IMC médian	25,0	
≥ 30kg/m ²	22	13,3
Diabétique	14	8,4
Hypertension artérielle	73	44
Dyslipidémie	46	27,7
Tumeur primitive colique/rectale	137/29	82,5/17,5
Métastases hépatiques		
<i>Synchrones</i>	127	76,5
<i>Métachrones</i>	39	23,5
Résécabilité de type 1	89	53,6
Résécabilité de type 2	77	46,4
<i>Lésions bilobaires</i>	100	60,2
<i>> 3 lésions hépatiques</i>	84	50,6
Métastases extra-hépatiques	42	25,3

Résultats

Traitements préopératoires

- 3 protocoles de chimiothérapie :
 - FOLFOX (39,2%)
 - FOLFIRI (57,2%)
 - FOLFIRINOX (3,6%)
- 105 patients ont reçu une thérapie ciblée, dont 72 (43,4%) du Bevacizumab
- Nombre médian de 9 cycles
- Délai médian fin de la chimiothérapie - résection chirurgicale : 50 jours (7 semaines)

Résultats

Caractéristiques de la chirurgie

Caractéristiques	N	%
Technique chirurgicale		
Chirurgie seule	88	53
Radiofréquence seule	4	2,4
Chirurgie et radiofréquence	74	44,6
Chirurgie mineure	99	59,6
Chirurgie majeure	67	40,4
Chirurgie en 2 temps	18	
Procédure terminée	12	7,2
Echec de la procédure	6	
Geste extra-hépatique associé	78	47
Possiblement contaminant	42	25,3

N = nombre de patients

Résultats

Complications post-opératoires

Complications	N	%
Classification de Dindo et Clavien		
Pas de complication	80	48,2
Grade <3	55	33,2
Grade ≥3	31	18,6
Complications hépatiques		
Oui	37	22,3
Non	129	77,7
<i>Hémorragie</i>	6	3,6
<i>Fuite ou collection biliaire</i>	13	7,8
<i>Drainée</i>	6	3,6
<i>IHC selon ISGLS *</i>	20	12
<i>Grade 1</i>	18	10,8
<i>Grade 2</i>	2	1,2
<i>Grade 3</i>	0	0
<i>Dont hémorragie + IHC</i>	2	1,2
Durée médiane d'hospitalisation (en jours)	10	
Décès à J90	3	1,8

Résultats

Lésions histologiques

Lésions histologiques	N	%	
SOS			
Absent	106	63,9	
Présent	60	36,1	
Grade 1	27	16,3	
Grade 2	21	12,7	
Grade 3	12	7,2	
CASH			
Absent	144	86,7	
Présent	22	13,3	
Stéatose			
<5%	80	48,2	} 51,8%
De 5 à 33%	65	39,2	
De 33 à 66%	16	9,6	
>66%	5	3,0	
Inflammation lobulaire			
Absente	97	58,4	
≤2/champ	47	28,3	
De 2 à 4/champ	15	9,0	
≥4/champ	7	4,2	
Ballonnisation			
0	129	77,7	
1	31	18,7	
2	6	3,6	

N = nombre de patients

Résultats

Facteurs de risque de lésions histologiques

SOS

- Oxaliplatine **NON** ($p=0,34$)
- Nb Cycles > 8 **NON**
- **Bevacizumab** protecteur ($p<0,001$)
- PAL > 2N en préopératoire ($p=0,009$)

CASH

- **IMC > 25kg/m²** ($p=0,002$)
- Irinotecan **NON** ($p=0,09$)
- Nb Cycles > 8 **NON**
- ALAT > 2N en préopératoire ($p=0,015$)

Résultats

Facteurs de risque de complications post-opératoires

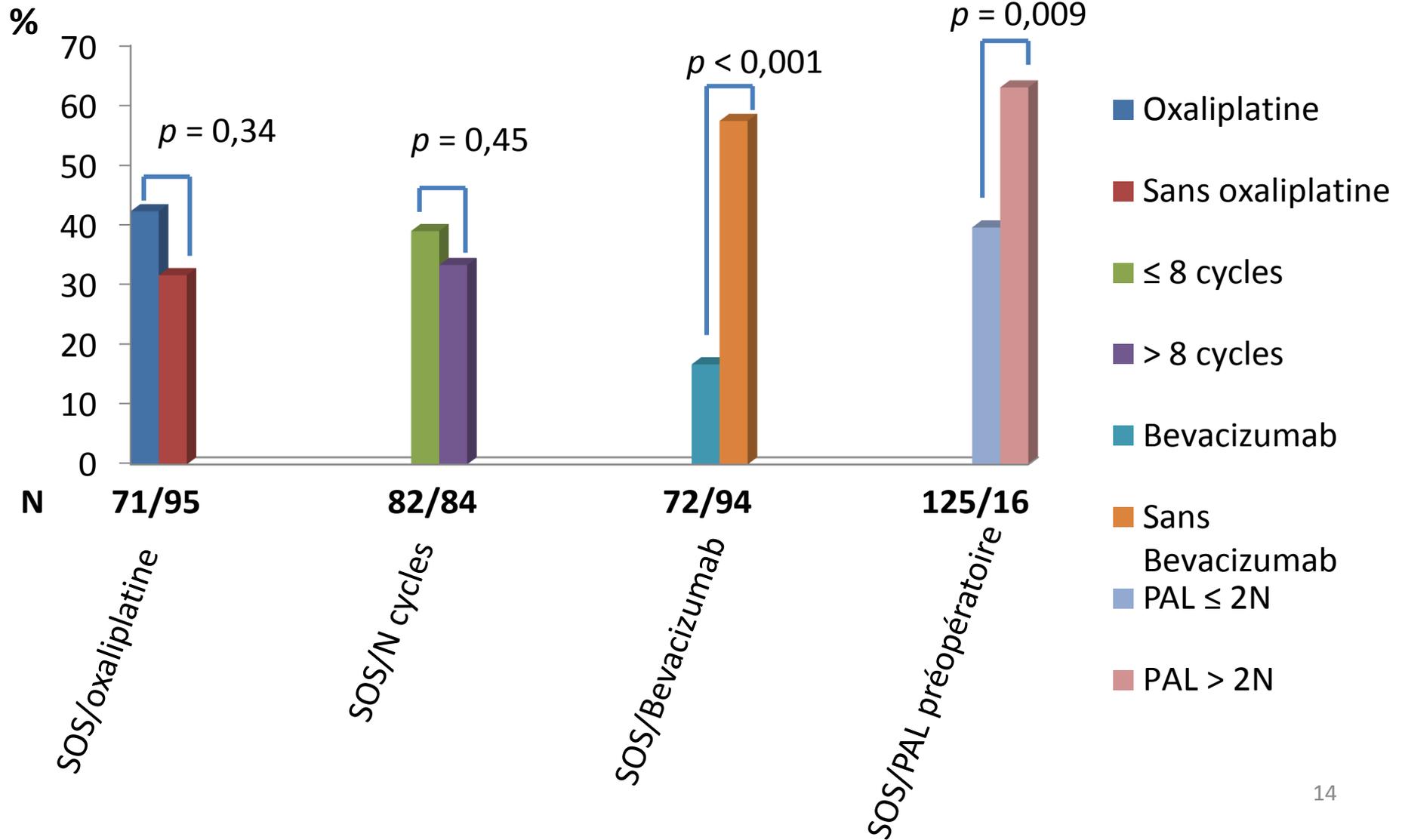
Lésions histologiques	Complications post-opératoires				Total	
	Non ou grade < 3		Grade ≥ 3			
	No.	%	No.	%		
SOS						
Absence	88	83,0	18	17,0	106	
Présence	47	78,3	13	21,7	60	$p = 0,46$
Absent ou grade < 2	112	81,8	21	72,4	133	
Grade ≥ 2	25	27,6	8	27,6	33	$p = 0,25$
CASH						
Absence	116	80,6	28	19,4	144	
Présence	19	86,4	3	13,6	22	$p = 0,52$
Résection chirurgicale						
Seule	72	81,8	16	18,2	88	
Associée à RF	63	80,8	15	19,2	78	$p = 0,86$
Chirurgie hépatique						
Mineure	80	80,8	19	19,2	99	
Majeure	55	82,1	12	17,9	67	$p = 0,84$
Chirurgie septique						
Oui	26	61,9	16	38,1	42	
Non	109	87,9	15	12,1	124	$p < 0,001$
Total	135	81,3	31	18,7	166	

Conclusion

- Imputabilité non retrouvée de la chimiothérapie sur les lésions histologiques hépatiques après **1 seule ligne de 9 cycles en moyenne**
- **Pas de lien** entre ces lésions et les complications post-opératoires
- Facteurs de confusion entre NASH et CASH (analyse histologique difficile)

Résultats

Facteurs de risque de SOS



Résultats

Facteurs de risque de CASH

Lésions de CASH (N = 22)

Caractéristiques	Non		Oui		Total	
	No.	%	No.	%		
Dyslipidémie						
Présente	38	82,6	8	17,4	46	$p = 0,33$
Absente	106	88,3	14	11,7	120	
Diabète						
Présent	12	85,7	2	14,3	14	$p = 0,90$
Absent	132	86,8	20	13,2	152	
Hypertension artérielle						
Présente	60	82,2	13	17,8	73	$p = 0,13$
Absente	84	90,3	9	9,7	93	
Indice de masse corporelle						
$\leq 25\text{kg/m}^2$	76	95	4	5	80	$p = 0,002$
$> 25\text{kg/m}^2$	68	79,1	18	20,9	86	
Irinotécan						
Oui	84	83,2	17	16,8	101	$p = 0,09$
Non	60	96,3	5	7,7	65	
Nombre de cycles						
≤ 8	71	86,6	11	13,4	82	NS
> 8	73	86,9	11	13,1	84	

Discussion

- Intérêt de la comparaison avec un groupe témoin sans chimiothérapie
- Mais non réalisable dans notre centre :
 - Chimiothérapie préopératoire systématique en cas de lésions résécables d'emblée depuis l'étude de Nordlinger
 - Chirurgie d'emblée seulement si risque de « missing metastases »

Discussion

- Les difficultés d'analyse des lésions histologiques
 - Variabilité d'interprétation des lésions de SOS
 - Coefficients de corrélation d'analyse inter et intra-observateurs : 0,53 et 0,52 respectivement
 - Variabilité d'interprétation des lésions de stéatohépatite :
 - Coefficients élevés pour la stéatose
 - Coefficients moyens pour l'inflammation lobulaire et la ballonnisation
 - Lésions d'hépatite chirurgicale en zone péri-tumorale

1. Rubbia-Brandt *et al.* Histopathology. 2010
2. Pilgrim *et al.* HBP. 2012
3. Kleiner *et al.* Hepatology. 2005
4. Aloia *et al.* JCO. 2006

Patients et méthodes

Analyse histologique

- SOS : classification de Rubbia-Brandt *et al.*
 - Grade 0 : absence de dilatation
 - Grade 1 ou léger : extension centro-lobulaire limitée à 1/3 de la surface lobulaire
 - Grade 2 ou modéré : extension aux 2/3 de la surface lobulaire
 - Grade 3 ou sévère : atteinte de la totalité de la surface lobulaire

Patients et méthodes

Analyse histologique

- CASH : classification de Kleiner *et al.*
 - La stéatose
 - score 0 < 5% ; 1 = 5 à 33% ; 2 > 33 à 66% ; 3 > 66%
 - L'inflammation lobulaire
 - score 0 = absente ; 1 ≤ 2 foyers/champ au grossissement x 200 ; 2 = 2 à 4 foyers /champ ; 3 ≥ 4 foyers /champ
 - La ballonnisation hépatocytaire
 - score 0 = absente ; 1 = quelques cellules ballonnées ; 2 = nombreuses cellules ballonnées

CASH grade ≥ 4

Patients et méthodes

Complications post-opératoires

- Classification de Dindo-Clavien :
 - Grade I : Résolution spontanée ou prescriptions médicales usuelles
 - Grade II : Traitement médical spécifique seul
 - Grade III : Geste interventionnel
 - Grade IV : Mise en jeu du pronostic vital avec un transfert dans une unité de réanimation
 - Grade V : Décès du patient

S
é
v
è
r
e