



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2012

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

CHIRURGIE DES METASTASES PULMONAIRES DES
ADENOCARCINOMES COLORECTAUX

Présentée et soutenue publiquement le 5 Octobre 2012
Par Jocelyn Bellier

Jury

Président : Monsieur le Professeur PORTE
Assesseurs : Monsieur le Professeur HEBBAR
Monsieur le Professeur ZERBIB
Madame le Docteur TRUANT
Monsieur le Docteur ADENIS

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur DESAUW

| | | |
|------|---|----|
| I. | Introduction | 3 |
| A. | Généralités-Epidémiologie | 3 |
| B. | Epidémiologie des métastases pulmonaires des Cancers ColoRectaux | 5 |
| C. | Problématique de la thèse..... | 6 |
| II. | Données de la littérature..... | 7 |
| A. | Historique | 7 |
| B. | Facteurs pronostiques | 8 |
| 1. | Antigène CarcinoEmbryonnaire..... | 9 |
| 2. | Âge | 9 |
| 3. | Taille de la tumeur..... | 9 |
| 4. | Nombre et bilatéralité des métastases..... | 10 |
| 5. | Envahissement ganglionnaire médiastino-hilaire..... | 10 |
| 6. | Intervalle libre entre la chirurgie colorectale et la chirurgie thoracique..... | 11 |
| 7. | Présence de métastases extra-thoraciques | 12 |
| 8. | Stade du primitif colorectal | 13 |
| 9. | Techniques chirurgicales et voies d'abord | 13 |
| 10. | Traitements péri-opératoires..... | 14 |
| 11. | Résections pulmonaires répétées | 15 |
| 12. | Autres paramètres | 15 |
| 13. | Tableau récapitulatif | 16 |
| III. | Méthodologie..... | 17 |
| A. | Recueil des données | 17 |
| B. | Prise en charge préopératoire des patients..... | 17 |
| C. | Procédures chirurgicales..... | 18 |
| D. | Données et Statistiques..... | 19 |
| IV. | Résultats | 22 |
| A. | Patients inclus et Caractéristiques du cancer primitif..... | 22 |
| B. | Mortalité post opératoire et Survie | 22 |
| 1. | Survie et Intervalle libre | 23 |
| 2. | Mortalité postopératoire | 23 |
| C. | Facteurs pronostiques étudiés..... | 24 |
| 1. | Sexe | 24 |
| 2. | Âge | 24 |
| 3. | ACE préopératoire..... | 25 |

| | | |
|------|---|----|
| 4. | Localisation du cancer primitif..... | 25 |
| 5. | Différenciation de l'adénocarcinome | 25 |
| 6. | Nombre de métastases et type de résections..... | 26 |
| 7. | Unicité des métastases..... | 26 |
| 8. | Uni- ou Bilatéralité des métastases..... | 26 |
| 9. | Taille de la métastase | 27 |
| 10. | Envahissement ganglionnaire..... | 27 |
| 11. | Antécédent de métastase hépatique | 27 |
| 12. | Traitements péri-opératoires..... | 28 |
| 13. | Intervalle libre entre le primitif colorectal et la dissémination pulmonaire..... | 28 |
| 14. | Résections pulmonaires répétées | 29 |
| 15. | Modèles de Cox uni et multivariés | 30 |
| V. | Discussion | 32 |
| VI. | Conclusion..... | 37 |
| VII. | Bibliographie..... | 38 |

I. Introduction

A. Généralités-Epidémiologie

Les cancers représentent la 1^{ère} cause de mortalité en France. Parmi ceux-ci, le cancer colorectal est le 2^{ème} plus fréquent avec, selon l'INCA, près de 40 500 nouveaux cas en 2011. Sa mortalité le classe au second rang des causes de décès par cancer avec 17 000 décès en 2011 (1). En 2009, un plan de dépistage a été mis en place par une recherche immunologique de sang dans les selles, celui-ci concerne les femmes et les hommes entre 50 et 74 ans soit 17 millions de Français.

La prise en charge chirurgicale reste la pierre angulaire du traitement du cancer colorectal. La chirurgie a connu de nettes évolutions, notamment dans sa localisation rectale. En effet, des règles d'exérèses strictes (exérèse du mésorectum (2) et marge saine minimale de 1 cm (3)) associées à des traitements d'induction par radio-chimiothérapie (4) sont maintenant largement admis, permettant une amélioration de la qualité de résection donc de la survie.

En 2009, la chimiothérapie adjuvante des cancers colorectaux a connu une grande avancée avec la publication de l'essai MOSAIC (5) qui a démontré une amélioration de la survie à 6 ans dans les lésions de stade II et III par l'administration d'une chimiothérapie comportant de l'oxaloplatine, du fluorouracil et de la leucovorine comparée au protocole sans oxaloplatine (LV5FU2) (72,9% versus 68,7% ; RR=0,8;p=0,023).

Malgré ces évolutions, la découverte de métastases d'emblée ou dans le suivi a lieu pour 40% à 60% des patients (6). La diffusion métastatique des cancers colorectaux est donc fréquente. Des progrès ont été réalisés dans la compréhension des mécanismes d'oncogenèse (gène K-ras), dans la mise en point de protocoles de chimiothérapies plus efficaces (protocoles FOLFOX et FOLFIRINOX) et de thérapies ciblées (agents anti-angiogéniques comme le

bevacuzimab) permettant une amélioration du pronostic. Ainsi, la survie médiane des patients présentant une diffusion métastatique non résecable est passée de 11 mois (7) à 22,8 mois (8).

Parmi les sites métastatiques, la localisation hépatique tient une place particulière car elle est la plus fréquente et celle dont la résection est la plus largement admise. Ceci est bien démontré par la proposition de modification du « M » de la classification TNM des cancers colorectaux par le European Colorectal Metastases Treatment Group (ECMTG) introduisant la notion de résecabilité des métastases hépatiques (9). L'atteinte hépatique concerne, selon Sugihara et Uetake (10), 10% des patients en phase synchrone et 15% des patients en phase métachrone. La survie à 5 ans, après un traitement multimodal comportant une chimiothérapie et une résection, est de l'ordre de 30% à 40%. Bien que traitant une diffusion limitée, les résections des métastases hépatiques sont très souvent accompagnées d'une chimiothérapie avec une séquence qui a changé au cours du temps. En 2008, Nordlinger (11) a montré une augmentation de la survie à 3 ans de 9,2% (passant de 33,2% à 42,4%, $p=0,025$) grâce à l'administration d'une chimiothérapie péri-opératoire à base de 12 cycles de FOLFOX.

Environ 10 à 15% des patients présenteront des métastases pulmonaires au moment du diagnostic et environ 50% des patients en développeront ultérieurement (12). La survie à 5 ans des patients présentant des métastases pulmonaires d'un adénocarcinome colorectal est de 6,9% (13). Malgré les progrès récents des chimiothérapies et des thérapies ciblées, le pronostic d'un adénocarcinome colorectal en phase métastatique reste sombre. Selon le stade de la maladie, l'incidence des métastases pulmonaires est de 10 à 20%. Cependant, uniquement 2 à 4% de ces métastases sont potentiellement résecables et plus de 70% des patients ayant bénéficié de métastasectomies intra-thoraciques récidiveront au niveau pulmonaire (12).

Ainsi, l'agressivité de la prise en charge des métastases de cancers colorectaux permet, chez des patients sélectionnés, un contrôle voire une guérison d'une maladie métastatique au prix de résections itératives, ce que Chua (14) qualifie de « maladie chronique curable ».

Cependant, malgré ces progrès constants, la prise en charge des Cancers ColoRectaux (CCR) reste un véritable défi car la survie à 5 ans est estimée à 57% tous stades confondus [1].

B. Epidémiologie des métastases pulmonaires des Cancers ColoRectaux

Plus de la moitié des patients vont présenter une récurrence métastatique avec comme 1^{ère} cible le foie, suivi du poumon (15). Environ 10% des patients vont présenter une récurrence métastatique pulmonaire isolée avec seulement 2% de résections possibles (15,16). Le pourcentage de patients concernés par une prise en charge chirurgicale agressive est donc restreint, ne permettant pas jusqu'à présent une validation scientifique par une étude multicentrique de grande ampleur. Cependant, la résection de métastases pulmonaires des CCR est largement pratiquée et repose sur plusieurs séries rétrospectives le plus souvent mono centriques avec des attitudes thérapeutiques souvent très divergentes (17). Ainsi, le 17 mars 2010, l'essai multicentrique prospectif « PulMiCC Trial » a été lancé par Treasure (18). Il doit comparer la résection à la non résection des métastases pulmonaires de cancers colorectaux. Cinq facteurs ont été retenus : l'intervalle entre le primitif et l'apparition de métastases, le taux d'ACE, le nombre de métastases, l'existence de métastases hépatiques et le stade TNM du primitif. Cette étude n'impose aucune limite mais oriente le choix

thérapeutique en fonction de ces 5 critères. Cet essai s'étalera sur une période de 2 ans et doit inclure 80 patients pour une dizaine de centres.

C. Problématique de la thèse

Conformément à la pratique largement admise par la communauté chirurgicale et validée par le thésaurus de Cancérologie Digestive (6), le service de Chirurgie Thoracique du CHRU de Lille a été amené à prendre en charge des patients présentant une récurrence tumorale métastatique pulmonaire de cancers colorectaux. Ce travail se propose donc d'étudier la survie sans récurrence et la survie globale de ces patients, et ainsi de tenter d'isoler les facteurs pronostiques des métastectomies pulmonaires des cancers colo-rectaux.

II. Données de la littérature

A. Historique

La 1^{ère} description d'une résection pulmonaire dans le cadre d'une maladie métastatique est attribuée à Divis en 1927 (19), puis la 1^{ère} publication de résection d'une métastase d'un adénocarcinome colorectal est attribuée à Blalock en 1944 dans le New England Journal of Medicine (20). Alexander et Haight (21) ont publié la 1^{ère} série de métastastomies pulmonaires en 1947, et en 1965 Thomford (22) a posé les bases de la chirurgie pulmonaire des métastases en définissant les critères de résecabilité :

- Contrôle de la tumeur primitive
- Absence de maladie extra thoracique
- Réserve pulmonaire suffisante

Ces critères sont toujours à la base des décisions thérapeutiques dans la chirurgie pulmonaire des métastases, cependant il est maintenant accepté de proposer une chirurgie en cas de maladie extra-thoracique contrôlable et notamment en cas d'atteinte hépatique (23,24) .

Le concept de chirurgie des métastases s'appuie sur les résultats des métastastomies pulmonaires des sarcomes pédiatriques démontrant une survie acceptable selon l'équipe du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (25,26). En 1991, Pastorino a colligé 5206 résections de métastases pulmonaires, la plupart réalisées dans des centres européens, aboutissant en 1997 à la constitution du International Registry of Lung Metastases (IRLM) (27). Ce registre a permis d'isoler 3 facteurs pronostiques post-chirurgicaux s'appliquant à plusieurs types de tumeurs primitives (carcinomes, sarcomes, mélanomes, tumeurs germinales): la qualité de la résection (R0 vs non R0), le nombre de métastases (unique vs multiple) et l'intervalle sans récurrence (Disease Free Interval (DFI) des Anglo-Saxons;

intervalle ≥ 36 mois vs intervalle ≤ 36 mois). Quatre groupes ont ainsi été définis selon ces critères avec des pronostics statistiquement différents (Tableau 1).

| Groupe | Critères | Médiane de survie |
|--------|---|-------------------|
| 1 | R0 DFI ≥ 36 mois Lésion unique | 61 mois |
| 2 | R0 DFI < 36 mois OU Lésions multiples | 34 mois |
| 3 | R0 DFI < 36 mois ET Lésions multiples | 24 mois |
| 4 | Résection incomplète | 14 mois |

Tableau 1: Groupes pronostiques selon l'IRLM

Ces critères, bien qu'applicables aux métastases pulmonaires des CCR, ne prennent pas en compte les spécificités du cancer colorectal, comme son tropisme particulier hépatique ou ganglionnaire ou encore le dosage de l'Antigène CarcinoEmbryonnaire (ACE).

B. Facteurs pronostiques

Plusieurs facteurs pronostiques ont été étudiés par la littérature et, si certains sont largement admis même sans étude dédiée, d'autres sont plus discutés et restent encore à valider.

1. Antigène CarcinoEmbryonnaire

Isolé comme marqueur des cancers digestifs dès 1965 (28), l'ACE est l'un des paramètres de la surveillance des cancers colorectaux avec la surveillance morphologique pulmonaire et hépatique. Bien qu'il ne soit pas recommandé mais proposé par les sociétés savantes, la mesure du taux d'ACE est réalisée à une fréquence trimestrielle pendant 2 ans puis annuellement à partir de la 3^{ème} année pour les stades II et III (6). Le dosage de l'ACE est donc un élément important dans la surveillance des cancers colorectaux et son élévation doit faire rechercher une rechute locorégionale ou à distance. De nombreuses publications (16,24,29–35) montrent que le taux d'ACE est également un facteur pronostique de survie. Cependant, les données de la littérature ne sont pas unanimes et un certain nombre d'auteurs ne retrouve pas ce paramètre comme étant pronostique. Les valeurs seuils ne sont pas non plus consensuelles.

2. Âge

Pour Onaitis (36), un âge inférieur à 65 ans est un critère en faveur d'une meilleure survie avec un risque relatif de décès de 0,71 ([0,51 ;0,99], p=0,043) par rapport aux patients de plus de 65. Iisaza (37) a quant à lui prouvé l'impact prédictif d'un âge inférieur à 60 ans en analyse multivariée avec un risque relatif de décès de 0,951 ([0,911 ;0,992], p=0,0198).

3. Taille de la tumeur

En 1989, Goya (38) a isolé la taille tumorale maximale de la métastase comme étant un facteur pronostique: si celle-ci est supérieure à 3cm, la survie à 5 ans passe de 45% à 15% (p<0,05). L'influence de la taille tumorale a également été retrouvée par Lisaza et Zink

(29,37). Zink (29) décrit également un paramètre pronostique original appelé « charge tumorale » qui pourrait être relié au volume et donc à la taille des métastases. Cependant, nombre de publications ne retrouvent pas ce facteur comme étant pronostique.

4. Nombre et bilatéralité des métastases

Le nombre et, dans une moindre mesure, la bilatéralité des lésions sont des facteurs largement étudiés. Le nombre de lésions est un facteur pronostique largement admis et de nombreux auteurs (23,29,33–36,39–42) ont montré son influence. Par exemple pour Okumura (40), la survie à 5 ans des patients présentant une localisation unique est de 48,4% contre seulement 23,4% en cas d'atteinte multiple ($p=0,003$).

Dans son analyse univariée sur 165 patients, Saito (43) avait montré l'impact négatif d'un geste bilatéral par voie médiane (sternotomie ou bi thoracotomie antérieure type Clamshell). L'abord bilatéral était associé à une survie à long terme moindre qu'en cas de geste séquentiel. Saito attribuait cette différence significative à la moins bonne qualité de résection par voie médiane, cette voie offrant une moins bonne vue et manipulation qu'un abord latéral.

Cependant, ces deux notions de nombre et de bilatéralité se recouvrent puisque la plupart des patients présentant des lésions multiples ont des lésions bilatérales. Ainsi, il est difficile de pouvoir départager leur influence respective sur la survie.

5. Envahissement ganglionnaire médiastino-hilaire

Les CCR sont des cancers lymphophiles comme le prouve l'atteinte des ganglions lymphatiques abdominaux. La valeur de l'atteinte des ganglions intra thoraciques est, elle,

beaucoup plus discutée et deux courants de pensées s'affrontent quant à son impact. Les défenseurs de l'intérêt du curage avancent que la résection des métastases pulmonaires des CCR doit être calquée sur la prise en charge des cancers bronchiques et donc qu'un curage médiastino-hilaire doit être réalisé. Cet argument est soutenu par des travaux démontrant l'impact pronostique de cette atteinte lymphatique (24,34,35,40,43–45). Ainsi pour Inoue (44), la survie à 5 ans chute de 49,5% à 14,3% en cas d'atteinte ganglionnaire. La diminution de la survie est encore plus frappante dans l'étude de Saito (43) où le pronostic à 5 ans est de 53,6% en l'absence d'atteinte ganglionnaire contre seulement 6,2% en cas d'atteinte ganglionnaire. D'autres avancent que la maladie métastatique ne peut être contrôlée complètement par la chirurgie et que la balance bénéfice/risque ne penche donc pas en faveur du curage ganglionnaire, celui-ci n'ayant pas fait la preuve d'un impact thérapeutique et n'étant pas exempt de complications (46). Cependant, dans notre pratique clinique quotidienne, nous réalisons un curage ganglionnaire médiastino-hilaire systématique devant toute tumeur lymphophile comme d'autres équipes qui se sont également intéressées à ce paramètre sans toutefois en démontrer l'impact (47).

6. Intervalle libre entre la chirurgie colorectale et la chirurgie thoracique

L'intervalle libre entre la prise en charge du primitif et la prise en charge de la localisation métastatique pulmonaire a été relevé comme influençant la survie par plusieurs travaux (27,36,37,39,41,48–50).

Cet intervalle libre fait parti des critères de l'IRLM : un intervalle supérieur à 36 mois permet de classer le patient dans le groupe I, associé à une meilleure survie (médiane de survie à 61 mois), comparativement aux 3 autres groupes (respectivement 34, 24 et 14 mois). Cet

important intervalle libre laisse penser que la tumeur primitive présente un comportement et une biologie particuliers, moins agressifs et ayant une tendance à l'essaimage métastatique moindre, bien que le registre comporte des métastases de différents types histologiques. Ainsi, Yebidela (41) a montré qu'un intervalle libre supérieur à 36 mois offrait une survie à 5 ans statistiquement plus grande qu'un intervalle inférieur à 12 mois (66% vs 25,1% $p=0,004$). De même, Lin (48) a montré qu'un intervalle libre supérieur à 1 an conférait une survie globale à 5 ans plus importante (53,1% vs 13%, $p=0,004$). La survie sans récurrence est également meilleure en cas de localisation pulmonaire survenant plus d'un an après la résection digestive (26,8% vs 0%, $p=0,001$).

7. Présence de métastases extra-thoraciques

Selon les critères de Alexander et Haight (21), la présence d'une localisation extra-thoracique est une contre-indication à la résection pulmonaire dans le cadre d'une maladie métastatique. Pourtant, au fil des années, des auteurs ont réalisé des métastasectomies pulmonaires de CCR associées à des localisations extra-thoraciques et notamment hépatiques. En effet, le poumon et le foie sont les deux cibles métastatiques privilégiées des CCR, leur cohabitation est donc loin d'être rare. Un petit nombre de publications se sont intéressées à ce sous-groupe car la résection des deux sites métastatiques reste, quant à elle, rare.

Okumura, Hwang et Landes (34,35,40) ont pu étudier et démontrer l'impact négatif de cette double localisation. Ainsi pour Okumura (40), la survie globale à 5 ans est de 44,9% pour les patients sans métastase hépatique et de 33% pour les patients avec métastase hépatique ($p=0,009$). Pour Hwang (35), l'existence d'une localisation extra-thoracique, sans qu'elle soit spécifiquement hépatique, grève sérieusement la survie globale à 5 ans qui passe de 58,7% à 13% ($p<0,0001$).

Dans une population encore plus sélectionnée de patients bénéficiant d'une 2^{ème} résection pulmonaire pour récurrence métastatique, Ogata (45) a pu montrer que la présence d'une localisation extra-thoracique est un facteur de risque de mauvais pronostic, aucun patient ne survivant plus de 4 ans en cas de localisation extra-thoracique.

8. Stade du primitif colorectal

La classification TNM créée par Denoix en 1949 est l'un des facteurs pronostiques majeurs dans la chirurgie carcinologique et les cancers colorectaux n'y font pas exception. Plusieurs classifications ont été utilisées simultanément ce qui a créé une source de confusion. Malgré cela, plusieurs auteurs (33,40) relèvent comme facteur pronostique de la maladie métastatique le stade du primitif digestif avec un pronostic déclinant avec l'avancée locorégionale (statut T et N) de la maladie.

9. Techniques chirurgicales et voies d'abord

Peu d'articles s'intéressent à la technique chirurgicale employée lors des métastastectomies. La chirurgie mini-invasive et la chirurgie conventionnelle s'opposent sur deux points: la réalisation du curage ganglionnaire (beaucoup moins aisée en chirurgie endoscopique) et la palpation du parenchyme pulmonaire. En ce qui concerne la palpation parenchymateuse, quelques études, pour certaines anciennes, avaient montré que les tomographies non hélicoïdales méconnaissaient jusqu'à 56% des nodules par rapport à la palpation manuelle (51,52). Ceci incite donc à la chirurgie conventionnelle. Pour cette dernière, les voies médianes autorisant une exploration pulmonaire bilatérale ont été abandonnées car elles ne

permettaient pas une exploration d'une qualité suffisante et les abords séquentiels par thoracotomie restent la voie d'abord privilégiée.

Le geste chirurgical de choix est la résection atypique ou wedge (figure 1). En effet, les métastases pulmonaires ont tendance à être périphériques, permettant un geste à la fois complet et économe en parenchyme pulmonaire.



Figure 1: Résection atypique ou wedge

Cependant, ce type de résection n'est pas toujours réalisable pour des raisons techniques ou carcinologiques. Une résection plus large, anatomique, à type de lobectomie voire de pneumonectomie (30) est alors nécessaire avec des suites opératoires d'autant plus difficiles que le geste est conséquent. Des résections majeures peuvent parfois être réalisées avec des survies qui semblent acceptables mais cela reste marginal en pratique courante (53).

10. Traitements péri-opératoires

La chimiothérapie péri-opératoire dans les métastases hépatiques est retenue dans le référentiel de prise en charge des cancers digestifs (6) De nombreux protocoles de chimiothérapies sont proposés (11,54) et le plus utilisé reste le protocole FOLFOX comme

dans l'étude de Nordlinger (11). En effet les publications chirurgicales ne rapportent que de petites séries rétrospectives s'étalant sur de longues périodes, par conséquent l'administration et le type de traitement adjuvant sont très inhomogènes. Par exemple, dans la série de Lin (48), 97% des patients ont bénéficié d'une chimiothérapie par 5 FluoroUracile alors que près d'un tiers des patients n'ont reçu aucune chimiothérapie péri-opératoire dans la série de Onaitis (36). Riquet (47) décrit le concept de chirurgie adjuvante à la chimiothérapie (« Consolating pulmonary metastasectomy ») et ne conçoit la chirurgie des métastases qu'en tant qu'aide au traitement systémique, même si sa série ne met pas en évidence de différence significative entre patients ayant reçu ou non une chimiothérapie adjuvante. Cependant, il a constaté au cours du temps une amélioration de la survie associée à l'augmentation de l'administration d'une chimiothérapie, la survie à 5 ans passant alors de 31,5% à 63,5% (p=0,0096).

11. Résections pulmonaires répétées

Le site préférentiel de récurrence après métastasectomie pulmonaire est le poumon lui-même (12): les patients peuvent donc être amenés à subir plusieurs résections pulmonaires dans le cadre de récurrences métastatiques. Cette situation, bien que rare, a été étudiée par Ogata (45), Welter (55) et Chen (56). La survie à 5 ans est, respectivement, de 23%, 53,8% et de 32%. Il s'agit de petites séries composées d'une population extrêmement sélectionnée.

12. Autres paramètres

Les multiples publications portant sur la chirurgie pulmonaire des métastases des adénocarcinomes colorectaux ont utilisé ou identifié des facteurs ou paramètres pronostiques originaux et peu employés. Il s'agit par exemple de la « Early Intrapulmonary Recurrence » de Hwang (35) c'est-à-dire d'une récurrence pulmonaire rapide après résection, de la notion de

« charge métastatique » de Zink (29), de l'impact négatif de la transfusion sanguine postopératoire pour Yedibela (41), de la « Aerogenous Spreads with Floating cancer cell Clusters (ASFC) » pour Shiono (57), qui correspond aux nombres de cellules métastatiques observées dans les alvéoles pulmonaires. Loin d'être consensuels, ces critères apparaissent dans trop peu de publications pour faire l'objet d'une recherche systématique ou d'une prise en compte dans les décisions thérapeutiques.

13. Tableau récapitulatif

| Auteur | Année | n | Critère 1 | Critère 2 | Critère 3 | Critère 4 | Critère 5 |
|-----------------|-------|-----|-------------|-------------|-----------|-------------|---------------------|
| Goya(38) | 1989 | 62 | Taille | | | | |
| Okumura(40) | 1996 | 159 | Nb Méta | Ganglion | | | |
| Regnard(23) | 1998 | 43 | ACE | Nb Méta | | | |
| Kobayashi(58) | 1999 | 47 | Nb méta | | | | |
| Zink(29) | 2001 | 110 | ACE | Nb Méta | Taille | DFI | Charge métastatique |
| Loehe(59) | 2001 | 63 | | | | | |
| Headrick | 2001 | 58 | ACE | Ganglion | | | |
| Inoue(33) | 2004 | 128 | Unilatéral | Dukes | | | |
| Sakamoto(30) | 2001 | 59 | ACE | | | | |
| Rena(31) | 2002 | 80 | ACE | DFI | Nb Méta | | |
| Saito(43) | 2002 | 165 | ACE | Ganglion | | | |
| Higashiyama(32) | 2002 | 100 | ACE | résectionR0 | | | |
| Vogelsang(39) | 2004 | 75 | DFI | Taille | Geste | | |
| Inoue(44) | 2000 | 25 | Nb Méta | Ganglion | | | |
| Shiono(60) | 2005 | 61 | ASFC | | | | |
| Iizasa(37) | 2006 | 75 | ACE | Nb Méta | Taille | Age | |
| Yedibela(41) | 2006 | 153 | Nb Méta | Geste | DFI | Transfusion | |
| Welter(55) | 2007 | 175 | Ganglion | | | | |
| Lee(16) | 2007 | 59 | ACE | Nb Méta | | | |
| Rama(61) | 2009 | 61 | ACE | Nb Méta | DFI | | |
| Lin(48) | 2009 | 63 | DFI | Geste | | | |
| Onaitis(36) | 2009 | 378 | DFI | Age | Nb Méta | Sexe | |
| Chen(56) | 2009 | 84 | Nb Méta | | | | |
| Takakura(49) | 2009 | 56 | ACE | DFI | | | |
| Landes(34) | 2010 | 40 | Méta hép | | | | |
| Riquet(47) | 2010 | 127 | TTT péri op | | | | |
| Hwang(35) | 2010 | 125 | ACE | Nb Méta | Ganglion | Extra Pul | Récidive rapide |
| Zabaleta(50) | 2011 | 101 | DFI | Nb Méta | Méta Hép | Ganglion | |
| Hamaji(62) | 2012 | 518 | Ganglion | | | | |

Nb Méta : Nombre de métastases ; Geste : type de résection pulmonaire ; ASFC : aerogenous spread with floating cancer cell clusters; Extra Pul : localisation secondaire extra-pulmonaire ; TTT péri op : traitement péri-opératoire ; Méta hép : métastase hépatique ; récidive rapide : récidive pulmonaire rapide après résection pulmonaire

Tableau 2 : récapitulatif des paramètres étudiés

III. Méthodologie

A. Recueil des données

Le travail présenté est une étude rétrospective mono centrique du 1^{er} janvier 2001 au 1^{er} novembre 2011, prenant en compte les patients pris en charge dans le service de Chirurgie Thoracique du CHRU de LILLE. Les données ont été répertoriées grâce à la base de données EPITHOR qui recense la totalité des actes chirurgicaux réalisés, grâce à l'étude des comptes-rendus opératoires et aux analyses anatomopathologiques. Les données ont été anonymisées lors de la constitution de la base de données.

B. Prise en charge préopératoire des patients

Chaque patient a bénéficié d'un bilan d'extension complet comprenant :

- une Tomodensitométrie thoracique
- une imagerie cérébrale : Tomodensitométrie ou Imagerie par Résonnance Magnétique
- une Tomographie par Emissions de Positons (à partir de 2005)
- une Fibroscopie Bronchique en cas de localisation centrale

Le bilan d'extension digestif (tomodensitométrie abdomino-pelvienne et coloscopie) était réalisé au cours du suivi oncologique régulier. L'existence de lésion extra-thoracique et notamment hépatique ne constituait pas une contre-indication si la résecabilité complète pouvait être assurée. L'ACE n'était pas dosé en routine dans le bilan préopératoire thoracique.

Un bilan préopératoire fonctionnel était également réalisé. Celui-ci comprenait :

- des Epreuves Fonctionnelles Respiratoires (EFR) mesurant le Volume Expiré Maximal en 1 seconde, la Diffusion Libre du Monoxyde de Carbone
- une Echographie Cardiaque Trans-Thoracique voire une Echographie de Stress en cas d'antécédents cardiovasculaires ou en cas de pneumonectomie
- une Scintigraphie Pulmonaire de Ventilation/Perfusion en cas d'antécédents de chirurgie thoracique, de pneumonectomie ou d'altérations des EFR.
- une Epreuve d'Effort Métabolique, soit sur bicyclette ergométrique, soit un test de montée d'escaliers réalisé lors de la consultation chirurgicale.

L'indication chirurgicale était retenue après discussion du dossier en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

C. Procédures chirurgicales

Toutes les résections pulmonaires ont été réalisées via thoracotomie latérale (63) (figure 2) ou postéro-latérale (64) (figure 3) afin d'assurer une meilleure exploration de la cavité thoracique et une meilleure palpation du parenchyme pulmonaire à la recherche de lésions occultes en imagerie. De plus, elle permet un curage ganglionnaire médiastino-hilaire optimal.



Figure 2 : Thoracotomie latérale

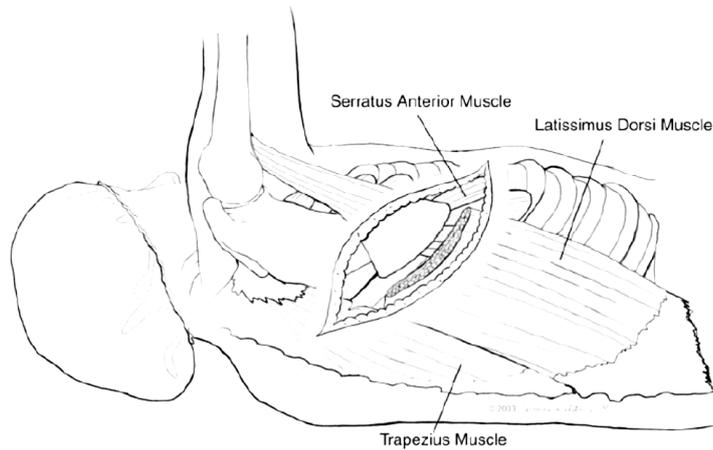


Figure 3: Thoracotomie postéro latérale

En cas de lésions bilatérales, nous effectuons des thoracotomies séquentielles mais jamais de résection bilatérale synchrone car les voies d'abord médiane réduisent les possibilités d'exploration et de résection.

Un curage médiastino-hilaire adapté au site pulmonaire de la métastase a été systématiquement réalisé lors de chaque résection.

D. Données et Statistiques

Les données analysées ont été choisies parmi les critères les plus fréquemment utilisés dans la littérature. Voici la liste des paramètres analysés :

- Âge
- Sexe
- Dosage de l'ACE préopératoire
- Site digestif du primitif : colique ou rectal

- Stade TNM du primitif colorectal regroupé sous la classification de Dukes
- Différenciation de l'adénocarcinome
- Type de résection pulmonaire (en cas de gestes multiples, la résection la plus importante est retenue)
- Nombre de métastases
- Taille maximale de la ou des métastase(s)
- Localisation uni- ou bilatérale
- Atteinte ganglionnaire
- Intervalle libre entre la résection du primitif colorectal et celle de la métastase intrathoracique (DFI pour Disease Free Interval). En cas de lésions multiples, le calcul sera effectué à partir de la date de la première résection.
- Existence d'un traitement adjuvant
- Réalisation de résections itératives

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS (SPSSTM Inc, Chicago, Illinois) version 17. Les variables continues sont décrites sous la forme de moyennes avec leurs écarts types, les variables qualitatives le sont par la fréquence de chaque classe. Chaque variable a été analysée séparément. Nous avons tout d'abord réalisé un modèle de Cox univarié afin de déterminer si la variable était prédictive individuellement, en testant parallèlement l'hypothèse de log linéarité (pour une variable continue ou qualitative à plus de deux classes) et l'hypothèse des risques proportionnels. Les délais de survie sont exprimés en médiane avec leur intervalle de confiance à 95% sauf en cas de petits effectifs où la survie est exprimée en moyenne avec son écart type.

Enfin, une analyse multivariée a été réalisée avec les variables dont la significativité avait été mise en évidence par les tests précédents (seuil de significativité : 20%).

Les calculs seront effectués sur la base de la première résection. Les résections bilatérales synchrones, c'est-à-dire deux interventions pulmonaires bilatérales en moins de 3 mois seront considérées comme un geste unique pour les calculs.

IV. Résultats

A. Patients inclus et Caractéristiques du cancer primitif

En 10 ans et 6 mois, 109 patients au total ont été inclus dans l'étude. La population est composée de 56% d'hommes (n=61) et de 44% de femmes (n=48), l'âge moyen lors de l'intervention thoracique est de 63 ans (± 11 ans avec des extrêmes de 37 ans à 89 ans). Le site primitif du cancer digestif est colique dans 69.4% des cas (n=75) et rectal dans 30.6% des cas (n=33). La lésion primitive est de stade Dukes A dans 8,6% (n=9) des cas et 91,4% étaient de stade Dukes B, C et D. Les analyses anatomopathologiques des pièces digestives mettent en évidence un adénocarcinome bien différencié dans 44,6% des cas (n=25), moyennement différencié dans 53,6% des cas (n=30) et peu différencié dans 1,8% des cas (n=1). 40,4% des patients (n=44) présentent un antécédent de localisations secondaires hépatiques pour lesquelles 28,4% (n=31), 8,4% (n=9) et 3.7% (n=4) ont respectivement bénéficié de 1, 2 et 3 traitements locaux (2 métastases traitées par radiothérapie stéréotaxique) (tableau 3).

| | Pourcentage (n) | Données manquantes |
|------------------------|--------------------|--------------------|
| Sexe | Femme | 44% (48) |
| | Homme | 56% (61) |
| Localisation primitive | Colique | 67.9% (74) 1 |
| | Rectale | 31.2% (34) |
| Classification | Dukes A | 8.3% (9) 5 |
| | Dukes BCD | 87.2% (95) |
| Différenciation | Bien | 44,6% (25) 53 |
| | Moyen | 53,6% (30) |
| | Peu | 1,8% (1) |
| Métastase hépatique | 35,8% (39) | |

Tableau 3 : Caractéristiques des patients et de la tumeur primitive

1. Survie et Intervalle libre

La médiane de survie après résection pulmonaire est de 109 mois et la survie à 5 ans est de 72,1% (figure 4). L'intervalle libre sans récurrence entre la résection du cancer colorectal et la 1^{ère} résection pulmonaire est en moyenne de 36.6 mois (± 24.3).

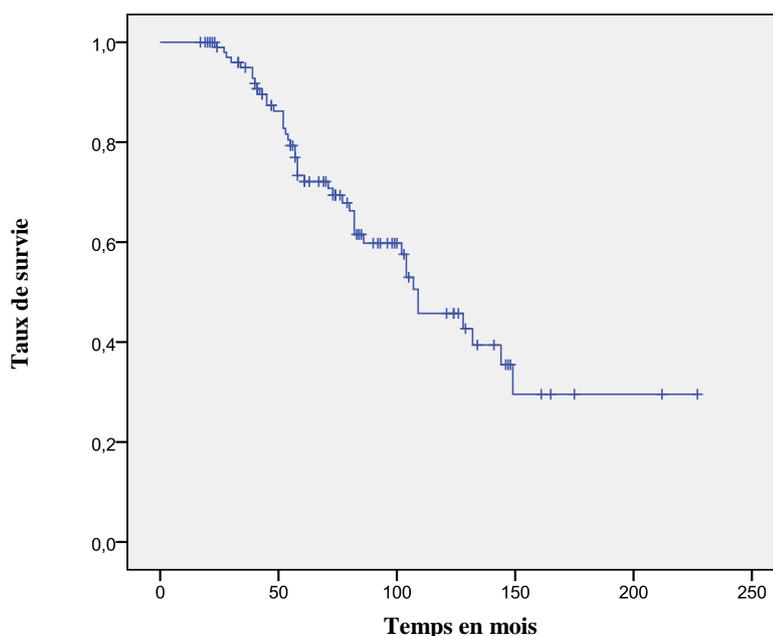


Figure 4 : Courbe de survie globale

2. Mortalité postopératoire

La mortalité est considérée comme étant postopératoire lorsque le décès survient au cours de l'hospitalisation initiale ou dans les 30 jours postopératoires. Celle-ci est de 4,6% (n=5). Les causes de décès sont la survenue d'un pyothorax sans fistule dans 1,8% des cas (n=2), une pneumopathie postopératoire dans 0,9% des cas (n=1), un syndrome de détresse respiratoire aigu dans 1,8% (n=2) dont un décès survenu lors d'une deuxième résection métachrone.

C. Facteurs pronostiques étudiés

1. Sexe

La population est composée de 56% hommes (n=61) et de 44% de femmes (n=48). La médiane de survie chez les femmes est de 132 mois [56,7 ; 115,3] contre 86 mois pour les hommes [94,1 ; 169,9] (p=0,031) (Figure 5).

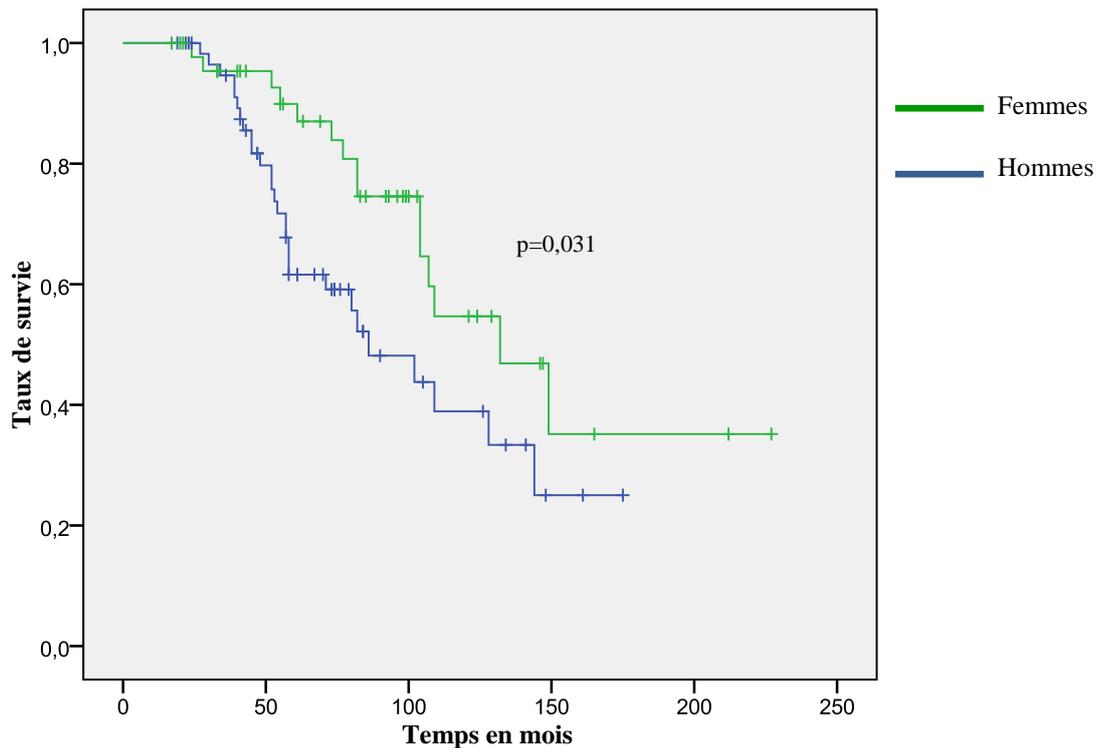


Figure 5 : Survie en fonction du sexe

2. Âge

Dans notre population, 43,1% (n=47) des patients ont plus de 65 ans. Chez ces patients, la moyenne de survie est de 109 mois [77,7 ; 140,3] contre 104 mois [73,4 ; 134,6] chez les moins de 65 ans. (p=0,912).

3. ACE préopératoire

Le dosage de l'ACE préopératoire a été réalisé chez 27,5% des patients (=30). La moyenne de l'ACE préopératoire est de $5,1\text{ng.dL}^{-1}$ ($\pm 6,1$). En prenant comme valeur seuil 5ng.dL^{-1} , la médiane de survie chez les patients ayant un ACE augmenté est de 107 mois [28 ;185,9] contre 74 mois [55,1 ;185,9] ($p=0,498$).

4. Localisation du cancer primitif

Dans notre population d'étude, 69,4% ($n=75$) des adénocarcinomes sont d'origine colique contre 30,6% ($n=33$) d'origine rectale. L'origine est inconnue dans un cas (0,9%). La médiane de survie chez les patients dont le cancer est primitivement colique est de 107 mois [100,3 ; 113,7] contre 128 mois [26,4;229,6] quand l'origine est rectale ($p=0,825$).

5. Différenciation de l'adénocarcinome

La différenciation de l'adénocarcinome est connue pour 51,4% des patients ($n=56$) : bien différencié pour 44,6% ($n=25$), moyennement différencié pour 53,6% ($n=30$) et peu différencié pour 1,8% des patients ($n=1$). Pour les calculs statistiques, le patient présentant un adénocarcinome peu différencié est regroupé avec le groupe des adénocarcinomes moyennement différenciés. La moyenne de survie dans le groupe « bien différencié » est de 128 mois [52,3 ;203,7] contre 107 mois [99,7 ;114,3] dans le groupe « moyennement différencié » ($p=0,78$).

6. Nombre de métastases et type de résections

Lors de la chirurgie thoracique initiale, un total de 167 métastases a pu être réséqué soit une moyenne de 1,5 métastases [$\pm 0,9$ allant de 1 à 5] par patient. En termes de geste pulmonaire, 147 résections ont été réalisées avec respectivement 76% de wedges (n=111), 13% de lobectomies (n=19), 10% de segmentectomies (n=15) et 1% de pneumonectomies (n=2) (Figure 6). En cas de résection par wedge, la médiane de survie est de 128 mois [106,6 ;154,4] contre 107 mois [78,1 ;135,9] en cas de résection plus étendue (p=0,422).

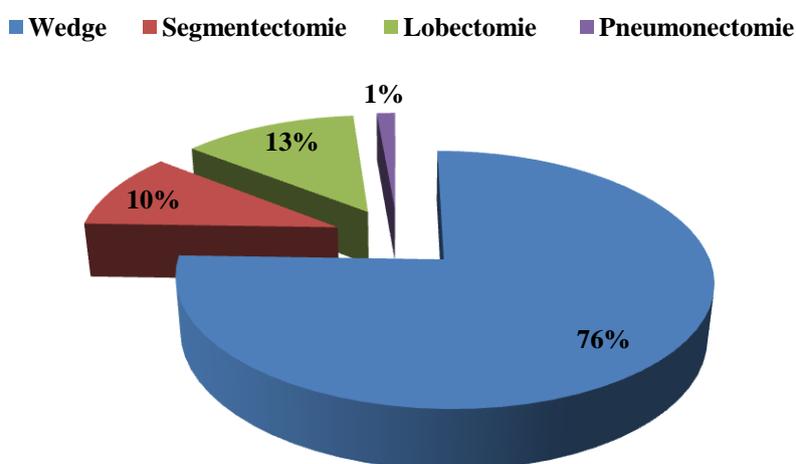


Figure 6: Type de geste lors de la 1^{ère} résection pulmonaire

7. Unicité des métastases

Soixante virgule six pour cent des patients (n=66) présentaient une localisation métastatique unique et 39,4% des lésions multiples (n=43). La médiane de survie en cas de lésion unique est de 107 mois [54,7 ;159,3] contre 109 mois [100 ;117,8] en cas de lésions multiples (p=0,807).

8. Uni- ou Bilatéralité des métastases

Les lésions étaient considérées comme bilatérales d'emblée si elles étaient présentes sur l'imagerie préopératoire thoracique et si leur traitement était espacé de moins de 3 mois. La

diffusion métastatique est unilatérale dans 89% (n=97) des cas contre 11% (n=12) de localisations bilatérales. La médiane de survie en cas de lésion bilatérale d'emblée est de 107 mois [76,9 ;137,1] contre 109 mois [102,3 ;115,7] en cas de présentation unilatérale stricte (p=0,769).

9. Taille de la métastase

La taille moyenne des métastases est de 2,6cm ($\pm 1,8$, allant de 0,6 à 10 cm). En prenant comme valeur seuil 3cm ainsi qu'il est décrit dans la littérature (38), la médiane de survie est de 86 mois [62,7 ;109,2] en cas de taille tumorale supérieure à 3cm contre 128 mois [77 ;178,9] pour les lésions inférieures à 3cm (p=0.641).

10. Envahissement ganglionnaire

Lors du curage ganglionnaire systématique, un envahissement ganglionnaire a été constaté chez 14,7% des patients (n=16) et 75,2% (n=82) en sont indemnes. La médiane de survie des patients présentant un envahissement lymphatique est de 102 mois [57,1 ;146,9] contre 109 mois [78,9 ;139] en son absence (p=0,644).

11. Antécédent de métastase hépatique

Parmi notre population, 35,8% (n=39) des patients présentent un antécédent de métastase hépatique traitée soit par chirurgie soit par radiothérapie stéréotaxique (pour 1 patient). La médiane de survie chez les patients présentant un antécédent de métastase hépatique est de 107 mois [98 ;116,1] contre 109 mois [59 ;159,4] chez les patients ne présentant pas un antécédent de localisation hépatique (p=0,61). Parmi ces 39 patients, 30,8%

(n=12) ont bénéficié d'un traitement local itératif: 9 patients d'une 2^{ème} hépatectomie et 3 d'une 3^{ème} hépatectomie. Chez les patients ayant un traitement hépatique répété la médiane de survie est retrouvée à 82 mois [53,7 ;110,3] contre 132 mois [93 ;171] chez les patients ayant une lésion unique traité localement (p=0,241).

12. Traitements péri-opératoires

Un traitement systémique a été administré chez 59,6% des patients (n=65) en péri-opératoire de la chirurgie thoracique alors que 16,5% (n=18) n'en ont pas reçu. Une chimiothérapie adjuvante n'a pas été administrée dans 1 cas en raison de l'âge du patient, dans 1 cas en raison d'un accident vasculaire cérébral, dans 2 cas en raison du refus du patient et enfin dans 14 cas, la chimiothérapie n'a pas été retenue en RCP. Chez les 26 patients restants (23,9%), l'analyse des dossiers n'a pas permis de conclure sur l'administration ou non d'un traitement péri-opératoire. La médiane de survie chez les patients qui ont reçu une chimiothérapie est de 107 mois [67,5 ;146,5] contre 109 mois [56,1 ;161,9] (p=0,19) sans traitement adjuvant. Il est à noter que le type de cure, l'intensité et le nombre de cures n'étaient pas accessibles dans la plupart des dossiers.

13. Intervalle libre entre le primitif colorectal et la dissémination pulmonaire

La durée moyenne de l'intervalle libre entre la résection du cancer colorectal et la chirurgie thoracique (Survie sans récurrence, Disease Free Interval) est de 37,8 mois ($\pm 25,8$). Chez 49,1% des patients (n=53) la survie sans récurrence est supérieure à 36 mois, et inférieure dans 50,9% des cas (n=55). Les patients ayant une survie sans récurrence supérieure à 36 mois ont une médiane de survie de 144 mois [121,9 ;166,1] contre 82 mois [46,8 ;117,2] chez les autres

($p=9,9 \times 10^{-5}$). Chez 82,6% des patients ($n=90$), cet intervalle est supérieur à 12 mois. En ayant comme valeur seuil 12 mois, le groupe ayant une DFI supérieure à 12 mois a une médiane de survie de 128 mois [98,4 ;157,6] contre 45 mois [27,5 ;62,9] en cas de DFI inférieure à 12 mois ($p=4,8 \times 10^{-6}$) (figure 7). Le seuil de 12 mois est le plus petit seuil significatif.

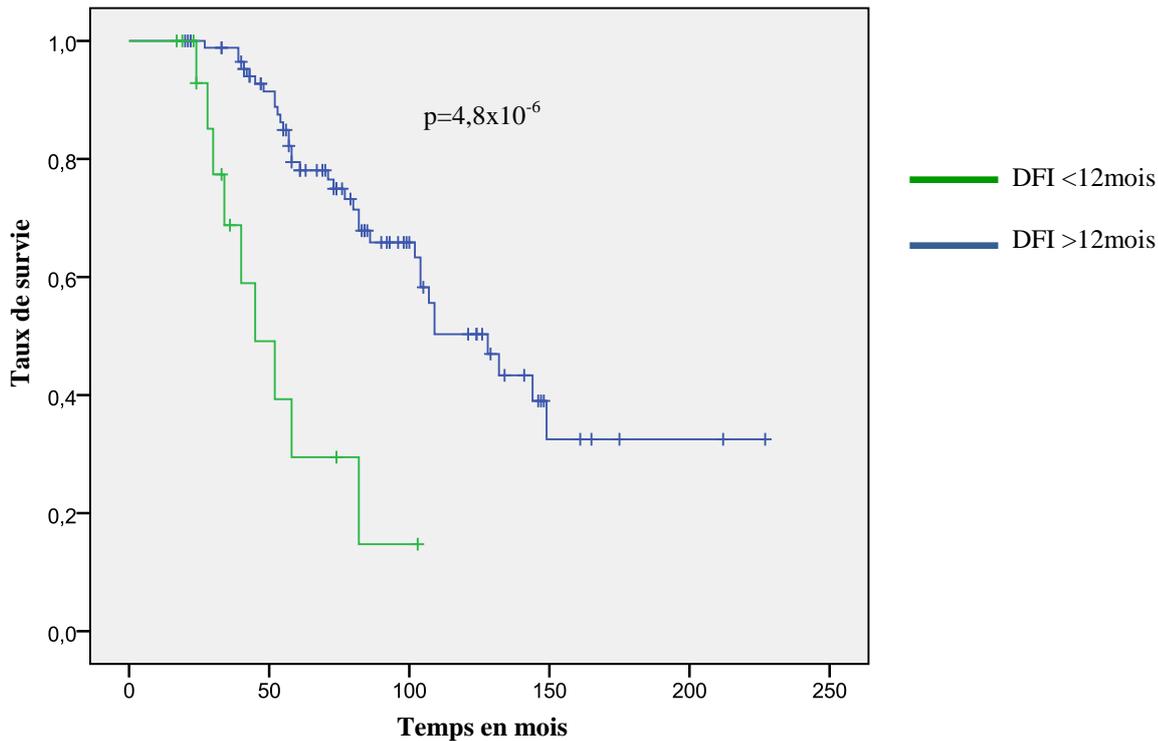


Figure 7: Survie selon l'interval entre le primitif colorectal et la résection pulmonaire

14. Résections pulmonaires répétées

Dans notre population, 15,6% des patients ($n=17$) ont bénéficié d'une chirurgie répétée pour récurrence métachrone: 16 patients de 2 résections et 1 patient de 3 résections. La survie des patients ayant bénéficié de résections multiples est de 166,3 mois ($\pm 22,1$) contre 118,2 mois ($\pm 10,4$) en cas de résection unique ($p=0,057$). Bien que portant sur un sous-groupe, l'analyse statistique ne semble pas montrer d'impact péjoratif des résections pulmonaires répétées sur le pronostic (Figure 8).

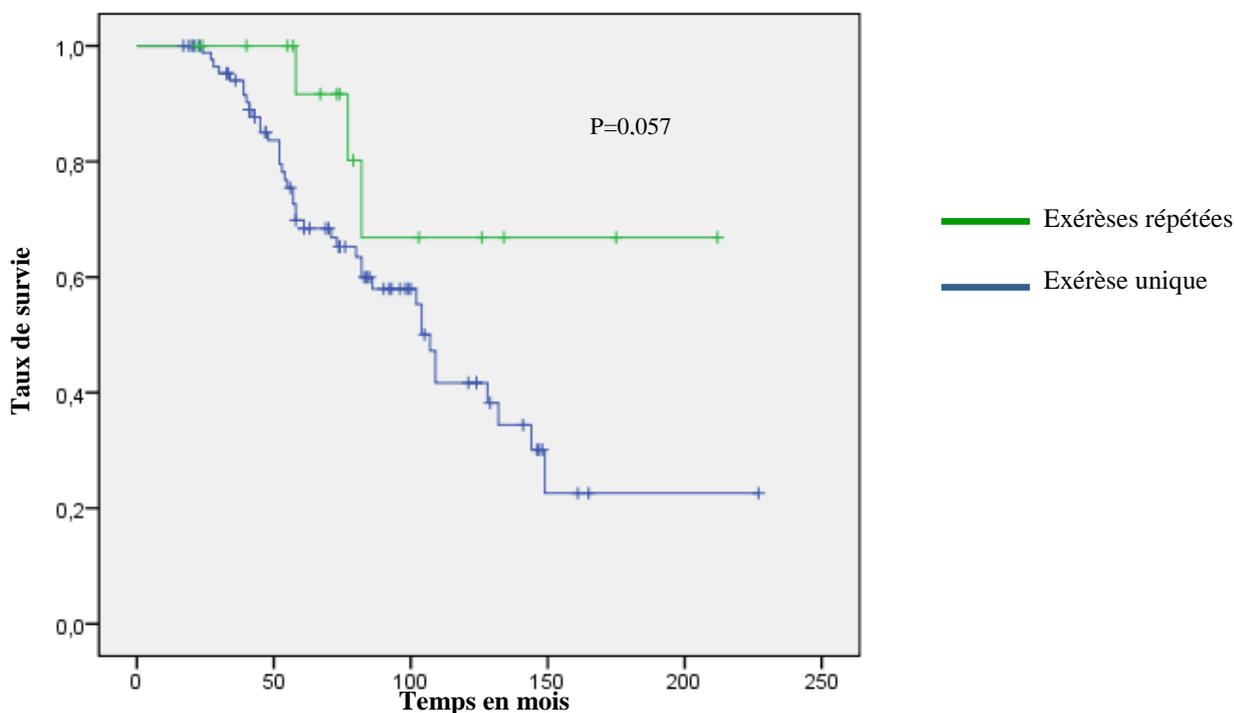


Figure 8 : Survie selon la répétition du geste de résection pulmonaire

15. Modèles de Cox uni et multivariés

Ci-dessous, un tableau (tableau 4) regroupant l'ensemble des calculs de modèle de Cox univariés.

| Paramètres | Risque Relatif | Intervalle de Confiance à 95% | p |
|---------------------------|----------------|-------------------------------|----------------------------|
| Sexe | 0,506 | [0,268-0,953] | 0,035 |
| Age > 65 ans | 1,034 | [0,566-1,889] | 0,912 |
| ACE >5ng.dL ⁻¹ | 1,551 | [0,432-5,574] | 0,501 |
| Origine du primitif | 0,926 | [0,466-1,84] | 0,877 |
| Différenciation | 1,146 | [0,437-3] | 0,781 |
| Unicité de la lésion | 0,96 | [0,517-1,781] | 0,897 |
| Type de résection | 1,28 | [0,697-2,35] | 0,426 |
| Uni ou Bilatéralité | 0,665 | [0,308-1,437] | 0,645 |
| Taille>3cm | 0,861 | [0,456-1,625] | 0,645 |
| Atteinte ganglionnaire | 1,2 | [0,549-2,624] | 0,647 |
| Métastase hépatique | 0,854 | [0,436-1,575] | 0,613 |
| Traitement péri-op | 0,567 | [0,239-1,345] | 0,198 |
| DFI | 5,03 | [2,324-10,883] | 4,1x10⁻⁵ |
| Résections itératives | 0,34 | [0,105-1,1] | 0,072 |

Tableau 4 : Modèles de Cox univariés

En analyse multivariée, seul l'intervalle libre entre le primitif colorectal et la métastase pulmonaire est significatif avec un risque relatif de 7,672 ([2,47 ;23,836] ; $p=4,3 \times 10^{-4}$) (tableau 5).

| Paramètres | Risque Relatif | Intervalle de confiance à 95% | p |
|---------------------|-----------------------|--|----------------------|
| Sexe féminin | 0,82 | [0,362 ;1,858] | 0,685 |
| Traitement péri op | 0,5 | [0,201 ;1,242] | 0,135 |
| Résections répétées | 0,4 | [0,091 ;1,756] | 0,225 |
| DFI | 7,672 | [2,47 ;23,836] | $4,3 \times 10^{-4}$ |

Tableau 5 : Modèle de Cox multivarié

V. Discussion

Le cancer colorectal est le deuxième cancer le plus fréquent en France avec près de 40 500 nouveaux cas en 2011. Bien que le primitif colorectal soit fréquent, la présence de métastases pulmonaires isolées pouvant relever d'un traitement chirurgical reste rare.

Selon Poon (65), le pourcentage de patients évoluant vers ce type de présentation ne représenterait que 1% à 2% des cas. Cependant, cette évaluation est ancienne puisqu'elle date de 1989 et il est probable que, même si la proportion doit rester faible, ce chiffre est sous estimé. En effet, le service de Chirurgie Thoracique du CHRU de Lille est le centre de référence d'un bassin de population extrêmement large puisqu'il regroupe plus de 4 millions d'habitants et une dizaine de services de chirurgie thoracique. En 10 ans, seuls 109 patients ont pu bénéficier de métastasectomies pulmonaires d'adénocarcinome colorectal dans notre centre. Il est donc vraisemblable qu'un certain nombre de patients pouvant bénéficier d'un traitement local potentiellement curatif échappe à ce parcours de soins.

Dans notre étude, seul l'intervalle libre entre la résection du primitif colorectal et la résection de la diffusion pulmonaire (DFI) a pu être isolé comme facteur pronostique et prédictif. En effet, quand la DFI est inférieure à 12 mois le risque relatif de décès est 7,6 fois supérieur par rapport aux patients présentant une DFI supérieure à 12 mois. Il s'agit donc d'une donnée forte qui peut influencer la prise en charge des métastases pulmonaires. Le délai d'apparition de ces lésions est, dans notre série, longue puisqu'elles sont prises en charge en moyenne 36,6 mois après la chirurgie de l'adénocarcinome colorectal. Ce long délai d'apparition laisse à penser que la biologie de ces tumeurs est particulière avec un phénotype moins agressif. Il n'a pas été mis en évidence à l'heure actuelle de différences biologiques entre les lésions initiales colorectales et les métastases pulmonaires expliquant cette agressivité moindre. Il est également intéressant de noter que notre délai de prise en charge est plus de 3 fois supérieur

au seuil de la DFI que nous avons isolé. Une prise en charge chirurgicale plus rapide dans le parcours de soins des patients présentant des lésions métastatiques pulmonaires semble donc pouvoir être proposée. Même si le pronostic est moins favorable, la durée de survie après chirurgie des métastases pulmonaires nous encouragerait à proposer plus facilement une résection chez des patients avec une DFI inférieure à 12 mois.

L'envahissement ganglionnaire médiastino-hilaire est largement reconnu pour être un critère pronostique (24,34,35,40,43,45,50,62). Dans sa série regroupant 518 patients, Hamaji (62) a pu montrer que les 199 patients sans curage ganglionnaire et les 279 patients indemnes d'atteinte lymphatique ont une survie à 5 ans plus importante que les 40 patients avec atteinte ganglionnaire (48,3% vs 49,3% vs 20,7%, $p=0,047$). Cette série tend à montrer que le curage est pronostique mais n'a pas de valeur thérapeutique ($p=0,26$). Dans notre série, la totalité des patients ont bénéficié d'un curage ganglionnaire et 14,7% avaient un envahissement ganglionnaire. Ce chiffre est le double du taux observé par Hamaji avec 7,7%. Cependant, le type d'envahissement lymphatique des 2 séries est sensiblement différent: dans la série de Hamaji, 77,5% des patients ($n=31/40$) ont un envahissement de type N2 (envahissement médiastinal) donc localement avancé contre seulement 59,1% ($n=9/16$) dans notre série. Il est également à noter que, malgré cette atteinte lymphatique plus importante, au total seulement 2,3% ($n=12$) des patients ont reçu une chimiothérapie contre 68,8% ($n=11$) des patients avec envahissement ganglionnaire dans notre série. Cette administration plus fréquente de traitement systémique en cas d'atteinte lymphatique pourrait expliquer en partie les résultats différents de ces 2 études et l'absence de valeur pronostique de l'envahissement ganglionnaire dans notre étude.

Le 1^{er} site métastatique des cancers colorectaux est le foie. L'existence de métastases hépatiques est donc fréquente chez les patients susceptibles de bénéficier de métastasectomies pulmonaires. Plusieurs séries se sont spécifiquement intéressées aux patients présentant une

double localisation métastatique poumon-foie. Ainsi, pour Regnard (23) et Kobayashi (58), l'existence de métastases hépatiques réséquées avant la thoracotomie n'est pas un facteur péjoratif pour la survie. De son côté, Landes (34) a mis en évidence l'impact négatif de la localisation hépatique à la fois sur la survie et sur le risque de récurrence métastatique avec respectivement des risques relatifs de 3 [1,1-7,8] et de 3,8 [1,1-7,8]. Dans notre série, le taux de patients présentant un antécédent de métastases hépatiques est de 35,8% (n=39). De plus, 12 patients sur ces 39 ont bénéficié d'un traitement hépatique répété. L'atteinte hépatique sévère que présente notre série est plus importante que décrite par ailleurs. Comme stipulé dans le référentiel de cancérologie digestive (6), le traitement local hépatique a été systématiquement encadré par une chimiothérapie péri-opératoire. Là encore, il est probable qu'une sélection de patients présentant des lésions moins agressives a été réalisée par le traitement local et systémique de la récurrence loco-régionale.

La réitération des résections pulmonaires pour métastases, bien que pratiquée, est encore moins bien étudiée que les résections initiales. Peu de données sont accessibles et les critères de sélection de patients sont très hétérogènes. Dans notre série, 15,6% (n=17) des patients ont bénéficié d'au moins deux résections pulmonaires pour récurrence intra-thoracique. Même si les données ne sont pas statistiquement significatives, la réalisation de ces gestes répétés tend vers une survie allongée par rapport aux résections uniques. Ce résultat peut paraître paradoxal, cependant, il peut s'expliquer par des tumeurs biologiquement moins agressives car elles métastasent suffisamment peu pour être accessibles à un traitement chirurgical.

Un autre critère classique est le taux pré opératoire d'ACE, plusieurs études prouvent l'impact de ce paramètre (16,24,29,35,43,44,49,61). Dans notre série, le taux d'ACE n'a pas d'impact sur la survie. Ceci peut être probablement en partie expliqué par le petit nombre de données de cette variable. En effet, ce taux est connu chez seulement 27,5% des patients

(n=30). Cette perte de données doit nous inciter à réaliser de manière systématique le dosage d'ACE lors des consultations pré opératoires.

Bien que nombreuses, les séries chirurgicales ne comportent souvent que peu de patients, le plus souvent moins de 100. Il est donc toujours difficile de tirer des conclusions d'études finalement peu puissantes. Le tableau 7 récapitule les facteurs pronostiques et les survies de 9 études dont la nôtre qui comportent chacune au moins 100 patients (tableau 6).

| Auteur | Nombre de patients | Survie à 5 ans | DFI (mois) | Atteinte ganglionnaire | Traitement péri-opératoire | Métastase hépatique |
|------------------|--------------------|----------------|-------------|------------------------|----------------------------|---------------------|
| Higashiyama (31) | 100 | 49,4% | 34,8 | 12% | 47% | 53% |
| Riquet(46) | 127 | 41% | NC | 38,5% | 37% | 21,3% |
| Inoue (32) | 128 | 45,3% | NC | 16,4% | NC | 10,2% |
| Yedibela (40) | 153 | 37% | 29 | 4,6% | 10,5% | 28,1% |
| Okumura (39) | 159 | 40,5% | NC | 6,7% | NC | 24,5% |
| Saito (42) | 165 | 39,6% | 28,4 | 12,1% | 38,2% | 15,7% |
| Onaitis (35) | 378 | 78%* | 21,5 | NC | 67,7% | 38,1% |
| Hamji (60) | 518 | 47,1% | NC | 7,70% | 2,3% | 34,4% |
| Lille | 109 | 72,1% | 36,6 | 14,1% | 59,1% | 35,8% |

NC : non communiqué ; * : survie à 3 ans

Tableau 6 : Récapitulatif des principales séries publiées

Notre série est l'une des séries qui comportent le moins de patients avec seulement 109 patients sur 10 ans. Cependant, elle a la survie à 5 ans la plus longue avec 72,1%. Les patients de notre série présentent un taux de métastases hépatiques très élevé, avec 39 patients dont 12 ont bénéficié d'un traitement hépatique itératif. Le taux d'envahissement ganglionnaire est comparable aux autres séries par contre la fréquence d'administration d'une chimiothérapie

est plus importante. La DFI est la plus longue ce qui peut expliquer la survie importante que nous observons.

L'évolution et le pronostic plus favorables de ces patients bénéficiant d'une résection de métastase pulmonaire pourrait reposer sur des différences d'ordre biologique. D'une part, des profils génétiques différents ont pu être mis en évidence concernant le profil mutationnel K-ras entre l'adénocarcinome et ses métastases. Ainsi, Tie (66) a pu montrer une prévalence accrue de mutation K-ras dans les métastases pulmonaires et cérébrales par rapport aux lésions initiales ou même par rapport aux métastases hépatiques. Ceci avait déjà été mis en évidence par Cejas en 2009 (67). Plus récemment, Kim (68) a, pour sa part, rapporté un taux de mutations K-ras moindre dans les métastases pulmonaires que dans les lésions colorectales et dans les métastases hépatiques. Jiang (69) a pu montrer des altérations et des aberrations génomiques plus fréquentes dans les métastases pulmonaires que dans les cancers primitifs. Il est donc vraisemblable que des modifications du profil oncogénétique expliquent le phénotype que nous observons.

Bien que la prise en charge des patients de notre série soit chirurgicalement homogène, celle-ci présente un certain nombre de limites. En effet, il s'agit d'une étude rétrospective et monocentrique. De plus, cette étude couvre une période de 10 ans où les progrès des chimiothérapies (11) et des thérapies ciblées (70,71) ont été majeurs. Il est plus que probable que les patients pris en charge il y a 10 ans, le seraient de manière significativement différente de nos jours.

VI. Conclusion

La résection des métastases pulmonaires des adénocarcinomes colorectaux permet donc d'offrir aux patients susceptibles d'être opérés des chances importantes de survie à long terme. L'intervalle libre entre la résection du cancer digestif et la résection des lésions pulmonaires est le seul facteur pronostique isolé dans notre population. Les antécédents de métastasectomie hépatique ne préjugent pas d'un mauvais pronostic et la résection itérative de récurrence pulmonaire, lorsqu'elle est possible, offre là aussi des possibilités importantes de survie. Les autres critères étudiés n'ont pas montré d'influence sur la survie et notamment le dosage de l'ACE préopératoire, mal évalué dans notre étude. La place d'une chimiothérapie péri-opératoire reste à définir en tenant compte notamment de l'envahissement ganglionnaire. Des études prospectives comme l'essai « PulMiCC » de Treasure (18) pourront peut être répondre à la problématique des métastases pulmonaires des cancers colorectaux en s'appuyant notamment sur une connaissance accrue des modifications oncogénétiques récemment détectées.

VII. Bibliographie

1. Campagne de mobilisation pour le dépistage organisé du cancer colorectal Mardi 1er mars 2011.
2. Heald RJ, Ryall RDH. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*. 1986;327:1479-82.
3. Moore HG, Riedel E, Minsky BD, Saltz L, Paty P, Wong D, et al. Adequacy of 1-cm distal margin after restorative rectal cancer resection with sharp mesorectal excision and preoperative combined-modality therapy. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(1):80-5.
4. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevich-Jelic L, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *New Engl J Med*. 2006;355:1114-23.
5. Andre T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved Overall Survival With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin As Adjuvant Treatment in Stage II or III Colon Cancer in the MOSAIC Trial. *J Clin Oncol*. 2009;27:3109-16.
6. Société Nationale Française de Gastroentérologie. Thésaurus de cancérologie digestive.
7. Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, Sebesta C, Depisch D. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ*. 1993;306:752-5.
8. Schmoll H-J, Cunningham D, Sobrero A, Karapetis CS, Rougier P, Koski SL, et al. Cediranib With mFOLFOX6 Versus Bevacizumab With mFOLFOX6 As First-Line Treatment for Patients With Advanced Colorectal Cancer: A Double-Blind, Randomized Phase III Study (HORIZON III). *J Clin Oncol*. 2012; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22965961>
9. Nordlinger B, Van Cutsem E, Rougier P, Köhne C-H, Ychou M, Sobrero A, et al. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur J Cancer*. 2007;43:2037-45.
10. Sugihara K, Uetake H. Therapeutic strategies for hepatic metastasis of colorectal cancer: overview. *J HepatoBiliary Pancreat Sci*. 2012;19:523-7.
11. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, 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. Negri F, Musolino A, Cunningham D, Pastorino U, Ladas G, Norman AR. A Retrospective Study of Resection of Pulmonary Metastases in Patients with Advanced Colorectal Cancer: The Development of a Preoperative Chemotherapy Strategy. *Clin Colorectal Cancer*. 2004;4:101-6.

13. Mitry E, Guiu B, Coscinea S, Jooste V, Faivre J, Bouvier A-M. Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-year population-based study. *Gut*. 2010;59:1383-8.
14. Chua TC, Liauw W, Chu F, Morris DL. Viewing metastatic colorectal cancer as a curable chronic disease. *Am J Clin Oncol*. 2012;35:77-80.
15. McCormack PM, Burt ME, Bains MS, Martini N, Rusch VW, Ginsberg RJ. Lung resection for colorectal metastases: 10-year results. *Arch Surg*. 1992;127:1403.
16. Lee W-S, Yun SH, Chun H-K, Lee W-Y, Yun H-R, Kim J, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: prognostic factors and survival. *Int J Colorectal Dis*. 2006;22:699-704.
17. Internullo E, Cassivi SD, Van Raemdonck D, Friedel G, Treasure T. Pulmonary metastasectomy: a survey of current practice amongst members of the European Society of Thoracic Surgeons. *J Thorac Oncol*. 2008;3:1257-66.
18. Treasure T, Fallowfield L, Lees B. Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: the PulMiCC trial. *J Thorac Oncol*. 2010;5:S203.
19. Divis C. Einbertrag zur Operativen, Behandlung der Lungen- geschuulste. *Acta Chir Scand*. 1927;62:329.
20. Recent Advances in Surgery Alfred Blalock, M.D.† *N Engl J Med* 1944; 231:261-267.
21. Alexander J, Haight C. Pulmonary resection for solitary metastatic sarcomas and carcinomas. *Surg Gynecol Obstet*. 1947;85:129-46.
22. Thomford NR, Woolner LB, Clagett OT. The surgical treatment of metastatic tumors in the lings. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1965;49:357-63.
23. Regnard JF, Grunenwald D, Spaggiari L, Girard P, Elias D, Ducreux M, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancers. *Ann Thorac Surg*. 1998;66:214-8.
24. Headrick JR, Miller DL, Nagorney DM, Allen MS, Deschamps C, Trastek VF, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. *Ann Thorac Surg*. 2001;71:975-80.
25. Martini N, Huvos AG, Miké V, Marcove RC, Beattie EJ. Multiple Pulmonary Resections in the Treatment of Osteogenic Sarcoma. *Ann Thorac Surg*. 1971;12:271-80.
26. Marcove RC, Mike V, Hajek JV, Levin AG, Hutter RV. Osteogenic sarcoma in childhood. *N Y State J Med*. 1971;71:855-9.
27. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;113:37-49.
28. Gold P, Freedman SO. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med*. 1965;122:467.

29. Zink S, Kayser G, Gabius HJ, Kayser K. Survival, disease-free interval, and associated tumor features in patients with colon/rectal carcinomas and their resected intra-pulmonary metastases. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;19:908-13.
30. Sakamoto T. Pulmonary Resection for Metastases From Colorectal Cancer. *Chest.* 2001;119:1069-72.
31. Rena O, Casadio C, Viano F, Cristofori R, Ruffini E, Filosso PL, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: factors influencing prognosis. Twenty-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;21:906-12.
32. Higashiyama M, Kodama K, Higaki N, Takami K, Murata K, Kameyama M, et al. Surgery for pulmonary metastases from colorectal cancer. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;51:289-96.
33. Inoue M, Ohta M, Iuchi K, Matsumura A, Ideguchi K, Yasumitsu T, et al. Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2004;78:238-44.
34. Landes U, Robert J, Perneger T, Mentha G, Ott V, Morel P, et al. Predicting survival after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: previous liver metastases matter. *BMC Surg.* 2010;10:17.
35. Hwang MR, Park JW, Kim DY, Chang HJ, Kim SY, Choi HS, et al. Early intrapulmonary recurrence after pulmonary metastasectomy related to colorectal cancer. *Ann Thorac Surg.* 2010;90:398-404.
36. Onaitis MW, Petersen RP, Haney JC, Saltz L, Park B, Flores R, et al. Prognostic factors for recurrence after pulmonary resection of colorectal cancer metastases. *Ann Thorac Surg.* 2009;87:1684-8.
37. Iizasa T, Suzuki M, Yoshida S, Motohashi S, Yasufuku K, Iyoda A, et al. Prediction of prognosis and surgical indications for pulmonary metastasectomy from colorectal cancer. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:254-60.
38. Goya T, Miyazawa N, Kondo H, Tsuchiya R, Naruke T, Suemasu K. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. 10-year follow-up. *Cancer.* 1989;64:1418-21.
39. Vogelsang H, Haas S, Hierholzer C, Berger U, Siewert JR, Präuer H. Factors influencing survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg.* 2004;91:1066-71.
40. Okumura S, Kondo H, Tsuboi M, Nakayama H, Asamura H, Tsuchiya R, et al. Pulmonary resection for metastatic colorectal cancer: experiences with 159 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112:867-74.
41. Yedibela S, Klein P, Feuchter K, Hoffmann M, Meyer T, Papadopoulos T, et al. Surgical Management of Pulmonary Metastases from Colorectal Cancer in 153 Patients. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:1538-44.

42. Chen F, Hanaoka N, Sato K, Fujinaga T, Sonobe M, Shoji T, et al. Prognostic Factors of Pulmonary Metastasectomy for Colorectal Carcinomas. *World J Surg.* 2009;33:505-11.
43. Saito Y, Omiya H, Kohno K, Kobayashi T, Itoi K, Teramachi M, et al. Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: a prognostic assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124:1007.
44. Inoue M, Kotake Y, Nakagawa K, Fujiwara K, Fukuhara K, Yasumitsu T. Surgery for pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2000;70:380-3.
45. Ogata Y, Matono K, Hayashi A, Takamor S, Miwa K, Sasatomi T, et al. Repeat Pulmonary Resection for Isolated Recurrent Lung Metastases Yields Results Comparable to Those after First Pulmonary Resection in Colorectal Cancer. *World J Surg.* 2005;29:363-8.
46. Benhamed L, Bellier J, Fournier C, Akkad R, Mathieu D, Kipnis E, et al. Postoperative ischemic bronchitis after lymph node dissection and primary lung cancer resection. *Ann Thorac Surg.* 2011;91:355-9.
47. Riquet M, Foucault C, Cazes A, Mitry E, Dujon A, Le Pimpec Barthes F, et al. Pulmonary resection for metastases of colorectal adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2010;89:375-80.
48. Lin B-R, Chang T-C, Lee Y-C, Lee P-H, Chang K-J, Liang J-T. Pulmonary Resection for Colorectal Cancer Metastases: Duration Between Cancer Onset and Lung Metastasis as an Important Prognostic Factor. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:1026-32.
49. Takakura Y, Miyata Y, Okajima M, Okada M, Ohdan H. Short disease-free interval is a significant risk factor for intrapulmonary recurrence after resection of pulmonary metastases in colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2010;12(7Online):e68-e75.
50. Zabaleta J, Aguinagalde B, Fuentes MG, Bazterargui N, Izquierdo JM, Hernández CJ, et al. Survival after lung metastasectomy for colorectal cancer: Importance of previous liver metastasis as a prognostic factor. *Eur J Surg Oncol.* 2011;37:786-90.
51. McCormack PM, Bains MS, Begg CB, Burt ME, Downey RJ, Panicek DM, et al. Role of video-assisted thoracic surgery in the treatment of pulmonary metastases: results of a prospective trial. *Ann Thorac Surg.* 1996;62:213-216; discussion 216-217.
52. Nakajima J, Murakawa T, Fukami T, Takamoto S. Is thoracoscopic surgery justified to treat pulmonary metastasis from colorectal cancer? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008;7:212-7.
53. Tanju S, Ziyade S, Erus S, Bayrak Y, Toker A, Dilege S. Extended Resection: Is It Feasible for Pulmonary Metastases? *Ann Surg Oncol.* 2010;17:1912-6.
54. Mitry E, Fields ALA, Bleiberg H, Labianca R, Portier G, Tu D, et al. Adjuvant Chemotherapy After Potentially Curative Resection of Metastases From Colorectal Cancer: A Pooled Analysis of Two Randomized Trials. *J Clin Oncol.* 2008;26:4906-11.

55. Welter S, Jacobs J, Krbek T, Krebs B, Stamatis G. Long-Term Survival After Repeated Resection of Pulmonary Metastases From Colorectal Cancer. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:203-10.
56. Chen F, Sakai H, Miyahara R, Bando T, Okubo K, Date H. Repeat Resection of Pulmonary Metastasis Is Beneficial for Patients with Colorectal Carcinoma. *World J Surg.* 2010;34:2373-8.
57. Shiono S, Ishii G, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Murata Y, et al. Predictive factors for local recurrence of resected colorectal lung metastases. *Ann Thorac Surg.* 2005;80:1040-5.
58. Kobayashi K, Kawamura M, Ishihara T. Surgical treatment for both pulmonary and hepatic metastases from colorectal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;118:1090.
59. Loehe F, Kobinger S, Hatz RA, Helmberger T, Loehrs U, Fuerst H. Value of systematic mediastinal lymph node dissection during pulmonary metastasectomy. *Ann Thorac Surg.* 2001;72:225-9.
60. Shiono S, Ishii G, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Murata Y, et al. Histopathologic prognostic factors in resected colorectal lung metastases. *Ann Thorac Surg.* 2005;79:278-82.
61. Rama N, Monteiro A, Bernardo JE, Eugénio L, Antunes MJ. Lung metastases from colorectal cancer: surgical resection and prognostic factors. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35:444.
62. Hamaji M, Cassivi SD, Shen KR, Allen MS, Nichols FC, Deschamps C, et al. Is Lymph Node Dissection Required in Pulmonary Metastasectomy for Colorectal Adenocarcinoma? *Ann Thorac Surg.* 2012 juin;
63. Force S, Cooper JD. Horizontal muscle-sparing incision. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2003;8:68-70.
64. Deslauriers J, Mehran RJ. Posterolateral thoracotomy. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2003;8:51-7.
65. Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG, Wieand HS, Cullinan SA, Everson LK, et al. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol.* 1989;7:1407-18.
66. Tie J, Lipton L, Desai J, Gibbs P, Jorissen RN, Christie M, et al. KRAS Mutation Is Associated with Lung Metastasis in Patients with Curatively Resected Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res.* 2011;17:1122-30.
67. Cejas P, López-Gómez M, Aguayo C, Madero R, de Castro Carpeño J, Belda-Iniesta C, et al. KRAS Mutations in Primary Colorectal Cancer Tumors and Related Metastases: A Potential Role in Prediction of Lung Metastasis. Navarro A, éditeur. *PLoS One.* 2009;4:e8199.

68. Kim M-J, Lee HS, Kim JH, Kim YJ, Kwon JH, Lee J-O, et al. Different metastatic pattern according to the KRAS mutational status and site-specific discordance of KRAS status in patients with colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2012;12:347.
69. Jiang J-K, Chen Y-J, Lin C-H, Yu I-T, Lin J-K. Genetic changes and clonality relationship between primary colorectal cancers and their pulmonary metastases--an analysis by comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes Cancer*. 2005;43:25-36.
70. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ, Needle MN, Kopit J, Mayer RJ. Phase II Trial of Cetuximab in Patients With Refractory Colorectal Cancer That Expresses the Epidermal Growth Factor Receptor. *J Clin Oncol*. 2004;22:1201-8.
71. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *New Engl J Med*. 2004;351:337-45.