



Research Paper

Facteurs Pronostiques du Cancer Colorectal

(Prognostic factors of Colorectal Cancer)

Author(s): Fatiha Atif ^{**1}

^{**1}Department of Medical Oncology Center, Pierre and Marie Curie, Algiers

Corresponding Author: * Fatiha Atif

Abstract:

<p>Introduction: A prognostic factor makes it possible to predict the evolution of a disease and testifies to its aggressiveness and its extension. It is correlated with survival regardless of the treatment used.</p> <p>Objective: This article aims to identify the prognostic factors in patients with colorectal cancer (CRC) in comparison with the literature.</p> <p>Methods: The retrospective study was spread over five years, including 250 patients with locally advanced or metastatic CRC collected in the medical oncology department of the Pierre and Marie Curie center in Algiers. The factors studied were epidemiological, clinical, histological and biological. The overall survivals analysis was carried out according to the Kaplan Meier method, the estimation of the median survival with the comparisons of survival by the Long-Rang test ($p < 0.05$). The Cox regression has revealed the associated factors. The significance threshold was 0.05.</p> <p>Results: The univariate analysis retained as prognostic factors, the personal and family history, the character and the seat of the tumor, the tumoral markers, and the type and under histological type, the vascular emboli and mitoses, the status KRAS and PIK3CA and the delay recurrences. In multivariate, the time to recurrence, the histological type and subtype, the vascular emboli, the ACE and the KRAS were retained.</p> <p>Discussion: The prognostic factors of the CCR are numerous being able to be related to the patient, to the tumor, to the biological and molecular factors, of multiple interests allowing the estimation and the evaluation of the individual risk of the patients. They bring a precious help for the choice, therapy and monitoring.</p> <p>Conclusion: The identification of prognostic factors is of capital interest in the therapeutic management of patients with CRC. Thus, well-conducted multivariate statistical studies will make it possible to precisely validate a prognostic factor.</p>	<p align="center">Manuscript Information</p> <p>Received Date: 02-06-2023 Accepted Date: 10-06-2023 Publication Date: 02-07-2023 Plagiarism Checked: Yes Manuscript ID: IJCRM:2-3-12 Peer Review Process: Yes</p>
	<p align="center">How to Cite this Manuscript</p> <p>Fatiha Atif. Facteurs Pronostiques du Cancer Colorectal. International Journal of Contemporary Research in Multidisciplinary; 2(3):72-76.</p>

Keywords: Colorectal cancer, factors, prognosis.

Introduction:

Le CCR représente une question problématique dans notre pays. Il se situe en deuxième position des néoplasies chez l'homme et la femme respectivement après le cancer du poumon et du sein et se positionne au troisième rang de décès en 2020 [Globocan 2020]. Les facteurs pronostiques connus en cancérologie colorectale sont nombreux. Ils permettent de sélectionner les patients pour lesquels la récurrence est élevée. Parmi eux, l'âge^[1], le sexe^[2], l'urgence médicale^[3], le siège et le grade tumoral^[4,5], la composante d'un contingent colloïde > 50%.^[6]

l'envahissement de la paroi intestinale et ganglionnaire^[7], le stade TNM, les embolies veineuses, lymphatiques ou atteinte péri-neurale^[8], les marqueurs tumoraux ACE^[9] et CA19-9^[10], les mutations KRAS^[11], BRAF^[12] et PIK3CA^[13]. La survie des patients est tributaire de la présence de l'un ou de plusieurs de ces facteurs énumérés car ils permettent de choisir la meilleure stratégie thérapeutique suivie d'une adéquate surveillance. Le but de notre travail était d'identifier puis d'analyser les facteurs pronostiques disponibles qui étaient exploitables sur dossiers de malades porteurs de CCR.

Méthodes:

Notre étude monocentrique réalisée sur des patients porteurs de CCR sur une durée s'étalant de début janvier 2013 à Décembre 2018. Les patients inclus avaient un bon état général (Performans statut : PS <2) et nutritionnel (Indice de masse corporelle : IM Centre 18, 5-21 Kg/m²). Ils présentaient des adénocarcinomes prouvés histologiquement sur biopsie ou pièce opératoire, de siège colique ou rectal, localement avancés ou métastatiques d'emblée. Les facteurs étudiés étaient épidémiologiques dont, l'âge, le sexe, les antécédents ; le siège tumoral, le caractère obstructif ou perforé tumoral, le grade de différenciation, l'histologie et ses variantes, la présence de mitoses, d'embolies vasculaires, lymphatiques et d'engrainements péri-nerveux, le stade tumoral, ganglionnaire et métastatique, le dosage des antigènes carcino-embryonnaire (ACE) et carbohydre CA19-9, le statut KRAS, et PIK3CA et enfin le délai de la récurrence. Le statut BRAF n'a pas été étudié car non réalisé pour la plupart de nos patients.

L'étude statistique descriptive était illustrée sous forme de pourcentages pour les données qualitatives et pour les quantitatives par le calcul des moyennes \pm écart type. Les courbes de survies ont été réalisées grâce à la méthode de Kaplan-Meier. La valeur des paramètres étudiés ayant un retentissement sur la survie a été évalué par le test du Log Rank et le modèle de Cox. Les facteurs ont été considérés significatifs pour un p . Value < 0.05. La comparaison des variables en analyse univariée a été établie par les tests de Chi carré et de

Fisher tandis que le test de régression a permis l'analyse multivariée devant une différence significative retrouvée en analyse univariée

Résultats

La moyenne d'âge était de 55ans, extrêmes [18-77] ans. Il s'agissait de 49% Hommes versus 51% Femmes avec un sex-ratio égal F/H=1,1. Nous avons noté 50% de comorbidités dominées par le diabète et l'hypertension artérielle. Plus d'1/3 des patients avaient une notion de néoplasie colorectale familiale au premier degré. Les localisations tumorales gauches prédominaient (80%) ainsi que l'adénocarcinome bien différencié (68%). Le contingent mucineux était de 25%, les embolies vasculaires de 35%, les engrainements péri-nerveux de 28%, les mitoses de 50%, le KRAS muté de 32% et le PIK3CA muté de 5%. Les patients classés selon la classification TNM étaient majoritairement au stade IV de 63%. Une différence significative a été notée chez nos patients entre les valeurs de base des marqueurs tumoraux avant la chimiothérapie entre les patients localement avancés et les métastatiques. Par ailleurs, le délai médian avant la récurrence des patients localement avancés et traités était de 18 mois avec des extrêmes de [1-205] mois. La survie globale (SG) médiane était de 52 mois; IC 95% [36,716 -67,284] pour les localement avancés contre 16 mois pour les stades IV; IC 95% [13,471-18,529], la proportion de survie à 5 ans est passée de 42% à 5% (Tableau-1) Fig. 1 et 2.

Table 1: Specificities according to the variables studied

Variables	Résultats
Age moyen	55 \pm 12,326 ans
Tranches d'âges	18-50 ans 51-77ans
Sexe	49% hommes et 51% de femmes
Comorbidités	50% Diabète
Néoplasie familiale au premier degré	33%
Siège tumorale	80% à gauche
Occlusion/Perforation	30% /41%
Type histologique : -Bien différencié	68%
Sous type histologique	25% colloïde ou mucineux 4% à cellules en bague à chaton
Emboles vasculaires	35%
Engrainements péri-nerveux	28%
Mitoses	50%
Stade clinique(TNM UICC)	10% II forts, 27% III, 63% IV
Valeur moyenne de base \pm standardisation :ACE	2,802 \pm 1,502 (ng /ml) Stades II + III 383,3492 \pm 2143,0483(ng /ml) Stades IV
Valeur moyenne de base \pm standardisation :CA19-9	7,623 \pm 10,797 (UI /ml) Stades II + III 611,2818 \pm 2365,4917(UI /ml) Stades IV.
KRAS muté	32%
PIK3CA muté	5%
Délai médian avant la récurrence des patients stades II/III	18 \pm 2,336 mois . Extrêmes [1-205] mois
Médiane de SG	52 \pm 7,798 mois (stades II et III) 16 \pm 1,290 mois (stades IV)
Pourcentage de survie à 5 ans	42%(stades II et III) 5%(stades IV)

Figure 1: OS of stages II and III

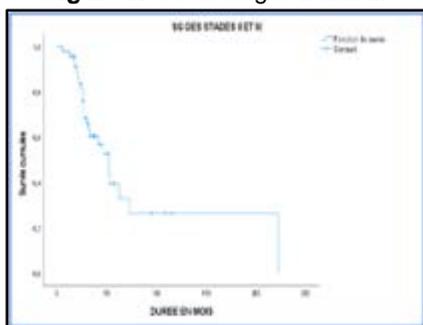
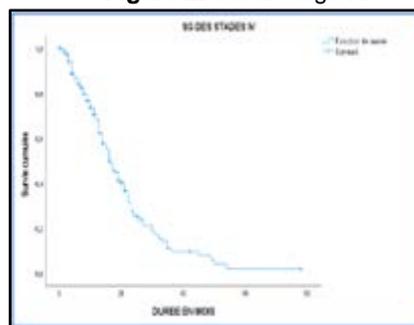


Figure 2: OS of stage IV



L'analyse en univariée avait identifié douze facteurs pronostiques significatifs (Tableau 2)

Table 2: Univariate analysis and results

Attribut	OR (Odds ratio) IC 95% [Intervalle de confiance]	P-value
Comorbidités =Présence	OR=8.0044 IC=[2.095 ;30.265]	<0.0001
Antécédents familiaux de CCR = Presence	OR=2.829 IC= [1.973 ;4.05]	<0.0001
CDD= Occlusion /perforation	OR=1.4333 IC=[1.116 ;1.8404]	<0.0001
Localisation=droite	OR=81.45 IC= [23.108 ;284.29]	<0.0001
Emboles vasculaires, veineux ou lymphatiques = Présence	OR=5.8632 IC= [3.7434 ;9.1157]	<0.0001
Adénocarcinome peu différencié	OR=7.538 IC=[1.993 ;28.78]	0.003
Sous type=Colloïde/Bague à chaton	OR=3.25 IC= [2.509 ;4.22]	<0.0001
Mitoses= Presence	OR=0.6376 IC=[0.4317 ;0.9512]	0.0262
ACE>5ng/ml	OR=3.2049 IC=[2.1593 ;4.7564]	<0.0001
CA199>37UI/ml	OR=2.054 IC= [1.4334 ;2.9446]	<0.0001
KRAS=Muté	OR=1.7445 IC= [1.2336 ;2.4843]	0.0021
PIK3CA=Muté	OR=27.158 IC= [7.5383 ;97.51]	<0.0001

Parmi les facteurs sus cités, sept facteurs en analyse multivariée, inclus dans le modèle de Cox avaient un impact pronostique significatif dont le score pronostique calculé était variable entre 2et 29. (Tableau 3)

Table 3: Factors used in multivariate analysis and prognostic scores

Attribut	Coefficient	Score
KRAS =Muté	4.41158	23
ACE>5ng/ml	1.57108	8
Adénocarcinome peu différencié	0.4406	2
Délai de récidence >12 mois	1.73112	9
Emboles vasculaires veineux ou lymphatiques=présence	5.41628	29
Sous type =Colloïde	5.52322	29
Sous type =Cellules en Bague à chaton	1.3885	7

Discussion:

Le CCR est une tumeur maligne fréquente, avec une incidence en augmentation dans le monde, passant de 1,4 millions en 2012 à 1,9 millions (10%) en 2020. En Algérie, il représente le 2^{ème} cancer chez l'homme (12.1%) et chez la femme (9%) et la mortalité se place au 3^{ème} rang avec 2984 décès en 2020 des 2 sexes [GLOBOCAN 2020]. La moyenne d'âge de nos patients était de 55 ans se rapprochant de celui décrit dans les cas rapportés en Afrique^[14] et qui était entre 46,7 à 51,2 ans. Il paraîtrait que le CCR toucherait les sujets plus jeunes africains vraisemblablement du fait de la population plus jeune en comparaison avec les occidentaux où la fréquence culmine entre 60 et 70 ans^[15]. 33,12% des patients de la série avaient moins de 50 ans. L'âge, est considéré comme un facteur pronostique discutable. Certaines études le considèrent de mauvais pronostic lorsqu'il est inférieur à 40 ans, exposant à une fréquence élevée des formes virulentes et à un diagnostic retardé^[1] et certains, retiennent les âges extrêmes comme de mauvais pronostic chez les patients métastatiques^[16]. Pour notre part, nous avons obtenu pour les âges extrêmes, des durées de SG les plus courtes quel que soit le stade clinique sans noter toutefois de différence significative. La sex-ratio dans notre série était de 1,1 semblable à celui décrit dans la littérature^[17]. La survie était meilleure chez la femme par rapport à l'homme^[15] selon des études multi variées et nous avons noté l'inverse, avec une meilleure survie des hommes par rapport aux femmes pour tous les stades avec une valeur significative des stades IV. Une étude réalisée en 2006 a démontré que le risque de développer le CCR était élevé chez le diabétique dans les deux sexes^[18]. La présence de diabète chez nos patients, attestait une significativité sur la survie globale tandis que la présence de néoplasie familiale a été notée dans notre série et retenue comme facteur pronostique des CCR. La notion d'antécédents familiaux au premier degré de CCR sont associés à une forte prévalence de CCR^[19]. Pour ce qui est du caractère initial obstructif ou perforé de la tumeur, nos résultats étaient superposables à ceux de *Haller et al*^[3], qui ont retrouvé un mauvais pronostic de la survie sans récurrence et de la SG des stades III.^[3] Quant au siège tumoral, nos résultats se superposaient des résultats d'une étude méta-analytique englobant 13 essais randomisés et d'une étude prospective chez les patients métastatiques confirmant le meilleur pronostic de la localisation tumorale à gauche en dehors de la thérapeutique administrée^[20]. Le grade de différenciation tumorale avait un impact significatif sur la SG de nos patients localement avancés en faveur de l'adénocarcinome bien différencié, comme retrouvé avec *O'Connell JB et al*^[5]. Les adénocarcinomes colloïdes et à cellules en bague à chaton dans notre série attestaient un mauvais pronostic quel que soit le stade clinique tandis que *Mekenkamp L J et al*^[6], l'avaient constaté uniquement pour les stades métastatiques. La présence d'embolies vasculaires était corrélée à un nombre élevé de récurrences de la maladie pour tous nos patients métastatiques rejoignant ceux de la littérature^[21]. Quant aux engainements péri-nerveux, nous avons noté une

diminution de la survie en leur présence mais sans valeur statistique significative. Ils seraient des facteurs prédictifs de récurrence locale ou à distance des stades localement avancés des CCR^[8] et nous avons obtenu un lien significatif entre la présence des mitoses et les récurrences similaire aux données de la littérature^[22].

La répercussion de l'envahissement trans pariétal de la tumeur sur la survie est controversée dans la littérature^[23,24]. Nos résultats rejoignent ceux de *Park YJ et al* qui n'avaient pas retenu la taille tumorale comme facteur de mauvais pronostic^[23]. Cependant, l'impact de l'extension des ganglions sur la survie des stades métastatiques reste débattu^[7]. Il n'était pas un facteur influençant chez nos patients. Nos patients métastatiques présentaient des seuils de survie très faible concordant avec la littérature.^[25]

Biologiquement, les survies de nos patients étaient mauvaises lorsque les taux d'ACE étaient initialement élevés comparables à ceux de l'équipe de *Goldstein MJ et al*^[9]. Il en était de même pour le CA19-9 rejoignant les résultats de *Van Dalen A et al*^[10].

Aucune signification pronostique de KRAS muté n'était retenue pour les stades II et III dans notre série et selon *Westra et al*^[26] alors que pour les stades IV, il attribue un pronostic plus sombre comme prouvé chez nos patients et dans la littérature. La thérapie ciblée (*ANTI – EGFR*) n'agit pas sur la tumeur [27]. Quant à la mutation PIK3CA, il apparaissait de notre travail que sa valeur pronostique était péjorative et robuste impactant la survie de nos patients métastatiques comme démontré dans la littérature^[13, 28]. Un délai de récurrence supérieur à un an était corrélé à un meilleur pronostic chez nos patients concordant avec les résultats de *Arfa N et al*^[29].

Conclusion:

Les facteurs pronostiques contribuent de façon optimale dans la prédiction de l'évolution du CCR et témoignent de son agressivité et de son extension. Sept (7) facteurs sur l'ensemble des facteurs dont nous disposions étaient retenus dans notre étude par analyse multivariée. Néanmoins, des études statistiques multivariées élargies et bien conduites permettront de valider ces facteurs pronostiques.

Remerciements:

Nous tenons à remercier toute l'équipe médicale et paramédicale du service d'oncologie médicale du Centre Pierre et Marie Curie d'Alger et toute notre gratitude aux patients inclus dans ce travail.

Conflits d'intérêt:

L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêts.

Lettre de motivation :

Nous auteur principal de cet article déclarons que l'article original n'est pas soumis pour publication dans un autre journal et que nous acceptons que l'article soit publié dans l'International Journal of Current Research in Multidisciplinary (IJCRM).

Références:

1. Stang A, Stabenow R, Stegmaier C, *et al.* unexplained inversion of the incidence ratio of CRC among men in East Germany: A time trend analysis including 147,790 cases. *Eur J Epidemiol.* 2007; 22(4):245–55
2. Aparicio T, Mittr Y E, Cunma, *et al.* Prise en charge des cancers colorectaux des sujets âgés. *Gastroenterol clin biol.* 2005; 29:1014–23.
3. Haller DG *et al.* Final Report of Intergroup 0089. *JCO.* 2005 janv 12;23(34):8671-8.
4. Qiu MZ, Pan WT, Lin JZ, *et al.* Comparison of survival between right-sided and left-sided colon cancer in different situations. *Cancer Medicine* 2018 ; 4 :1141-1150 65.
5. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon Cancer Survival Rates with the New American Joint Committee on Cancer Sixth Edition Staging. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2004 juin 10; 96(19):1420-5.
6. Mekenkamp L J, Heesterbeek KJ, Koopman M, Tol J, Teerenstra S, Venderbosch S, Punt CJ, Nagtegaal ID. Mucinous adenocarcinomas: poor prognosis in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2012; 48:501–509.
7. Burton S, Norman AR, Brown G, Abulafi AM, Swift RI. Predictive poor prognostic factors in colonic carcinoma. *Surg Oncol.* 2006 août;15(2):71-8.
8. Poeschl EM, Pollheimer MJ, Kornprat P, Lindtner RA, Schlemmer A, Rehak P, *et al.* Perineural Invasion: Correlation With Aggressive Phenotype and Independent Prognostic Variable in Both Colon and Rectum Cancer. *JCO.* 2010 juill 20;28(21):e358-e360
9. Goldstein MJ, Mitchell EP. Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with CRC. *Cancer Invest.* 2005;23(4):338-51
10. Van Dalen A *et al.* How to integrate serum tumor markers into clinical oncologic practice. *Nutrition* 1995;11(suppl):489-91
11. [F Di Fiore, P Michel cancer colorectal, mutation KRAS, pronostic](#) : 10.1684/bdc.2009.0994
12. Thiel A, Ristimäki A. toward a Molecular Classification of Colorectal Cancer: The Role of BRAF. *Front Oncol* 2013 Nov 15; 3:281. Review
13. Ogino S, *et al.* *J Clin Oncol* 2009; 27:1477-84.1. Ogino S, *et al.* *J Clin Oncol* 2009; 27:1477-84. .
14. Az S, Bm M, DI Malignant colorectal tumours: a ten year review in Jos, Nigeria. *West Afr J Med.* 2000; 20(4):251–5
15. Chan KK, Dassanayake B, Deen R, *et al.* Young patients with colorectal cancer have poor survival in the first twenty months after operation and predictable survival in the medium and long-term: analysis of survival and prognostic markers. *World J Surg Oncol.* 2010; 8:82. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)].
16. PIARD F, MONGES G. Quels sont les facteurs histopronostiques utiles à la décision thérapeutique dans les cancers du colon? *Ann Path* 1998; 18: 404-14.
17. Wilmink ABM. Overview of the epidemiology of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1997; 40(4):483–93. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Yang Y.X, Hennessey S, Lewis JD. (2005). Type 2 diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 3 :587-94
19. Johnson CM, Wei C, Ensor JE, Smolenski DJ, Amos CI, Levin B, *et al.* Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control.* 2013;24(6):1207-22.
20. Holch JW, Ricard I, Stintzing S *et al.* The relevance of primary tumor location in patient's with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer* 2017; 70:87-98.
21. Mitomi H *et al.* Venous invasion and down-regulation of p21 (WAF1/CIP1) are associated with metastasis in CRC. *Hepatogastroenterology.* 2005 Oct; 52(65):1421-6.
22. Parvaneh Fallah *et al.*, Can high Ki67 predict distant recurrence in early stage breast cancer with low oncotype Dx score? *ESMO 2021 - 149P*
23. Park YJ, Youk EG, Choi HS, *et al.* Experience of 1446 rectal cancer patients in Korea and analysis of prognostic factors. *Int J Colorectal Dis.* 1999;14(2):101–6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Xu F, Di M, Dong J, *et al.* Influence of clinical and pathomorphological parameters on prognosis in colon carcinoma and rectal carcinoma. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2006; 35(3):303–10. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Zhou Z-W *et al.* Multivariate regression analysis of prognosis of liver metastases from CRC. *Ai Zheng.* 2006;25(9):1149–52
26. Westra JL, Schaapveld M, Hollema H, *et al.* Determination of TP53 mutation is more relevant than microsatellite instability status for the prediction of disease-free survival in adjuvant-treated stage III colon cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;23:5635-43.
27. Lopez NE, Yeh JJ. Gastrointestinal malignancy: genetic implications to clinical applications. Bentrem D & Benson AB (Eds.). (2016). *Gastrointestinal Malignancies.* Springer. 393 - 479.
28. Sartore-Bianchi *et al.* PIK3CA mutations in CRC are associated with clinical resistance to EGFR-targeted monoclonal antibodies. *Cancer Res.* 1 mars 2009; 69(5):1851-7.
29. Arfa N, Hamdani I, Gharbi L, *et al.* Survie et facteurs pronostiques des adénocarcinomes colorectaux: étude analytique uni- et multi factorielle de 150 cas. *Annales de Chirurgie.* 2006; 131(2):104–11. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Creative Commons (CC) License

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY 4.0) license. This license permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.