



LES LÉSIONS HÉPATIQUES INDUITES PAR LA CHIMIOTHÉRAPIE

Amélie Chau

Service de chirurgie digestive et de transplantation
Hôpital Claude Huriez , CHRU LILLE

Un problème récurrent en chirurgie hépatique

Métastases hépatiques (MH) = principale indication des hépatectomies en France (50,8%) ¹

Traitement curatif des MH = chirurgie **ET** chimiothérapie

➤ Chimiothérapies systémiques et des thérapies ciblées péri opératoire
Souvent dans des contextes où la résécabilité est limitée = MH non résécables devenant résécables après chimiothérapie (25%)

>> Influence de la chimiothérapie sur
le parenchyme non tumoral
la régénération hépatique
le risque opératoire

DES ANOMALIES VARIÉES POUR DES MOLÉCULES VARIÉES

Principales molécules :

- 5- fluorouracile (5-FU)
- Oxaliplatine
- Irinotécan
- Bevacuzimab
- Cetuximab

Anomalies histologiques :

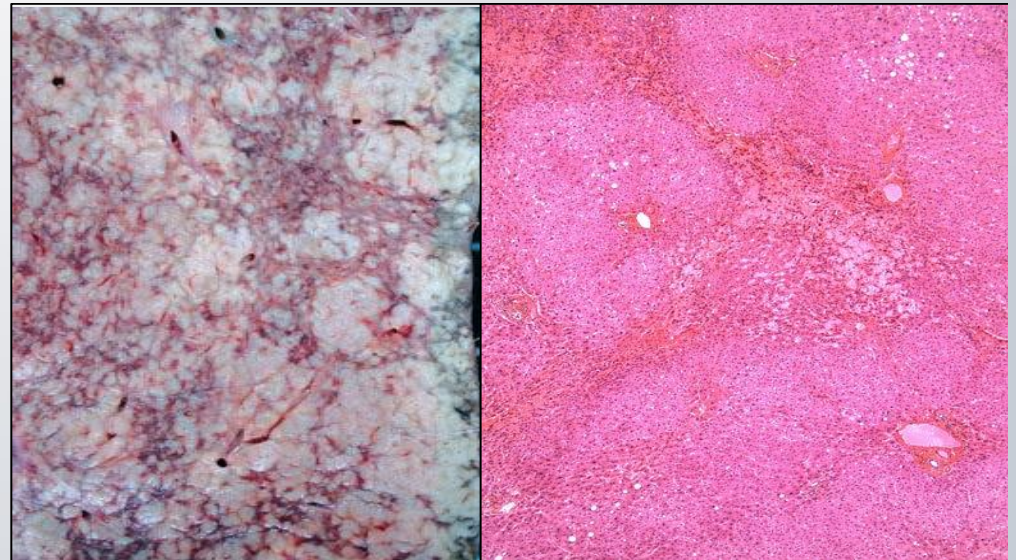
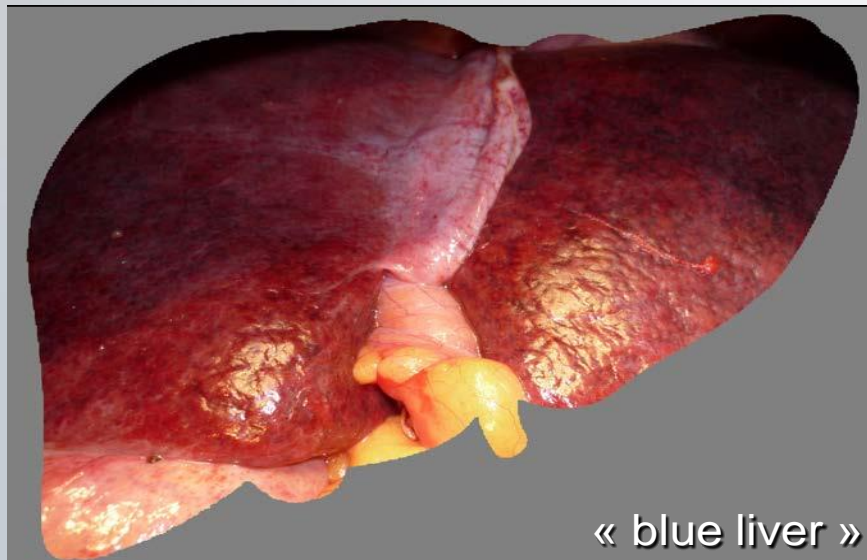
- Dilatation sinusoidale 20-50%
- Syndrome d'obstruction des sinusoides
- Hyperplasie nodulaire régénérative
- Nécrose centro-lobulaire
- Stéatose / Stéatohépatite
- Fibrose

Syndrome d'OBSTRUCTION SINUSOÏDALE (SOS)

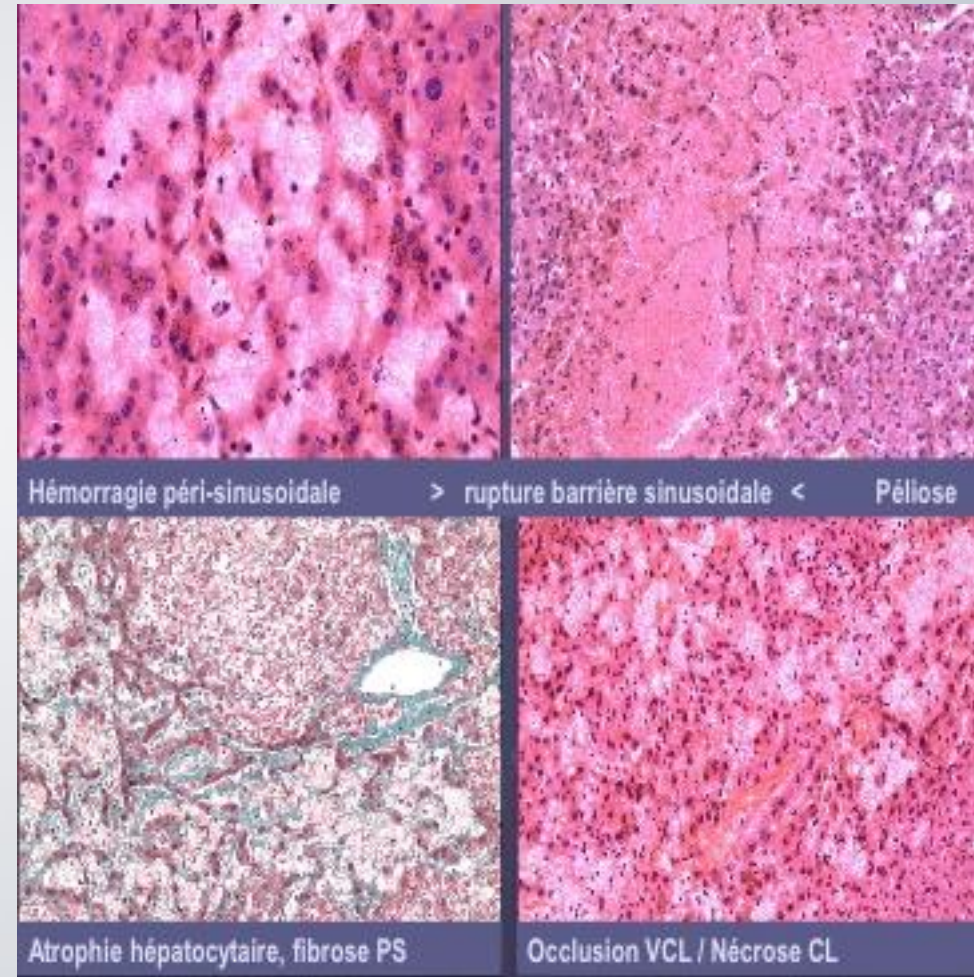
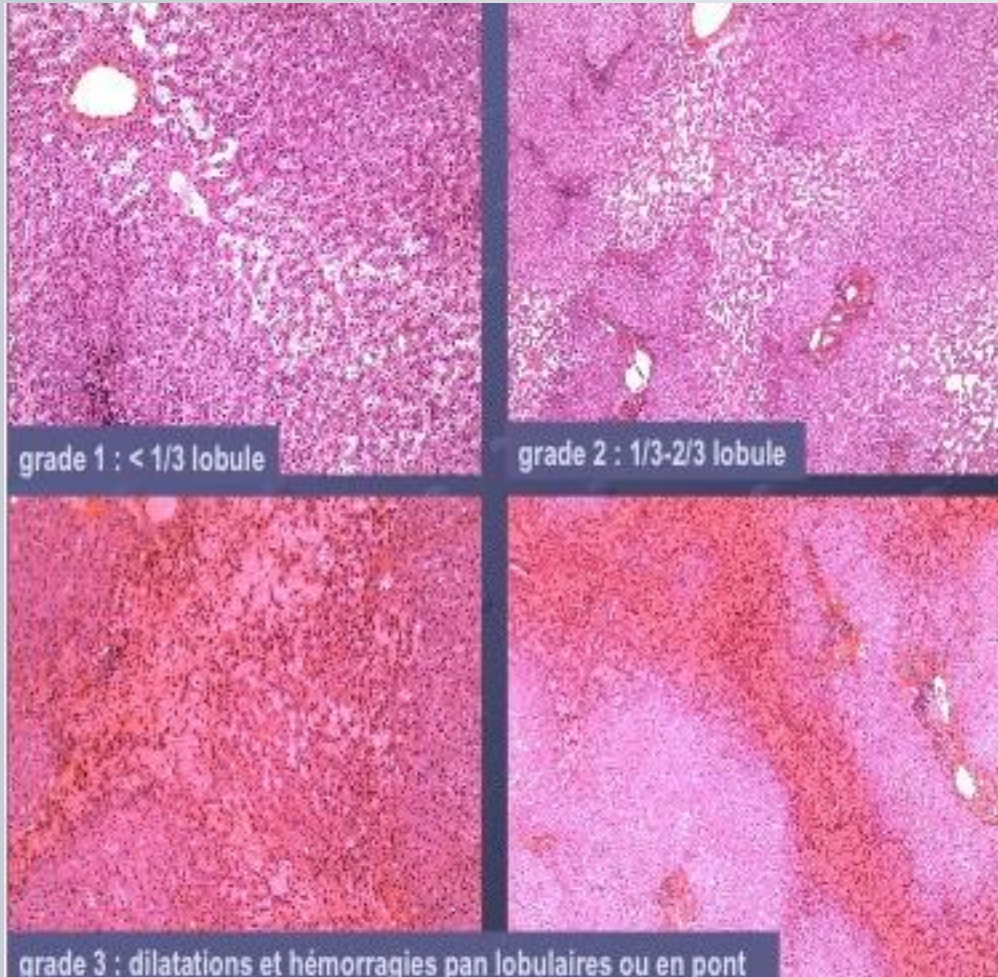
Anciennement dénommé *Maladie Veino-Occlusive*

Décrite par De Level (2002) comme une atteinte de la cellule endothéliale sinusoidale

Principalement provoquée par l'Oxaliplatine avec aspect macroscopique de « foie bleu » (*Blue liver*)



Syndrome d'OBSTRUCTION SINUSOÏDALE (SOS)



SCORE SQ: LÉSIONS VASCULAIRES DU SOS

Table 1. Evaluated histological features

Parenchymal lesions
Sinusoidal dilation (grade 0, 1, 2, 3)
Perisinusoidal haemorrhage
Peliosis
Nodularity (including nodular regenerative hyperplasia) (grade 0, 1, 2, 3)
Steatosis (grade 0, 1, 2, 3)
Steatohepatitis
Hepatocellular damage (necrosis, apoptosis, atrophy)
Venular lesions
Centrilobular vein or portal vein lesions (endothelial cell rounding) (grade 0, 1, 2)
Fibrosis
Perisinusoidal fibrosis (grade 0, 1, 2)
Centrilobular vein fibrosis (grade 0, 1, 2)
Portal vein fibrosis (grade 0, 1, 2)

NASH activity score (0-8)

Steatosis	
< 5%	0
5-33%	1
33-66%	2
> 66%	3
Ballooning hepatocyte degeneration	
None	0
Rare	1
Frequent	2
Lobular inflammation (× 200 hpf)	
None	0
< 2	1
2-4	2
> 4	3

Combined vascular injury (CVI) score (0-13)

Diffuse sinusoidal dilation (rubbia-brandt)	
None	0
< 1/3 lobule	1
1/3-2/3 lobule	2
Entire lobule	3
Small vessel loss/obliteration	
None	0
< 1/3 of vessels	1
1/3-2/3 of vessels	2
> 2/3 of vessels	3
Focal hepatocyte plate disruption	
None	0
Present	1
Parenchymal extinction lesion (PEL)	
None	0
Rare	1
Frequent	2
Nodular regenerative hyperplasia (NRH)	
None	0
Subtle	1
Obvious	2
Peliosis	
None	0
Present	1
Veno-occlusive disease-like change	
None	0
Present	1

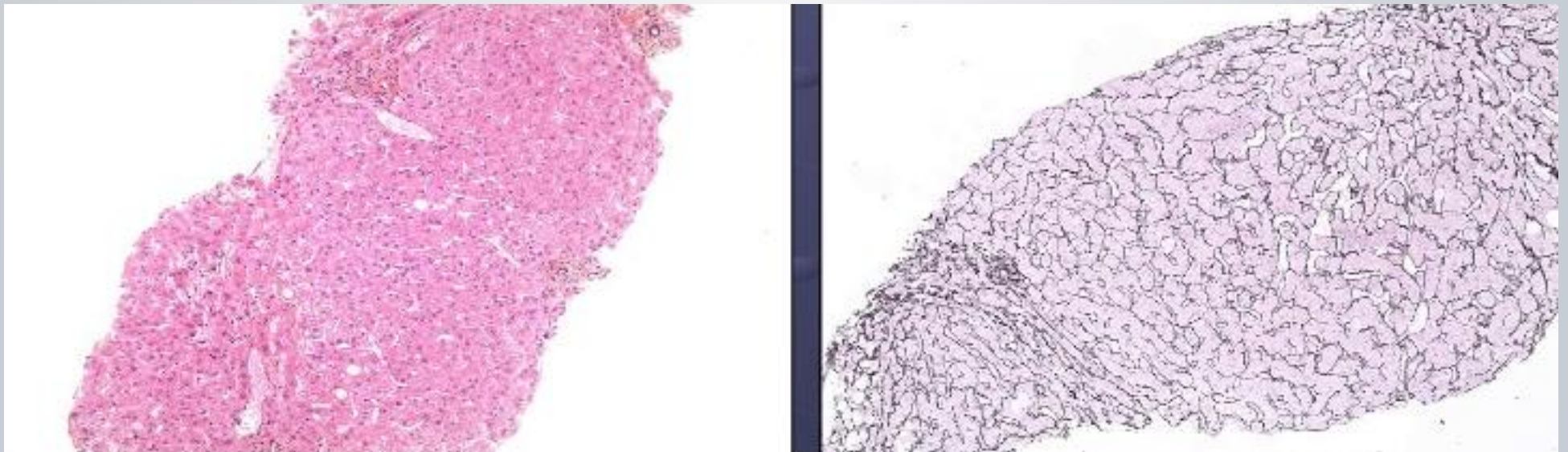
Rubbia Brandt et Al. ,Histopathology 2010
Ryan et Al,M J Surg Pathol 2010

HYPERPLASIE NODULAIRE RÉGÉNÉRATIVE (HNR)

Stade terminal des lésions vasculaires

- chimiothérapie : 22% oxaliplatine
- secondaire au SOS: 6 à 15%
- > hypertension portale sans cirrhose

➔ Morbidité post opératoire et risque transfusionnel



STÉATOSE HÉPATIQUE

5FU > Irinotécan > Cisplatine

Facteurs de risque associés: surpoids, alcool, médicaments

Diagnostic par IRM hépatique ou ponction biopsie hépatique



Peppercorn et al., Br J Cancer 1998

➔ morbidité péri opératoire

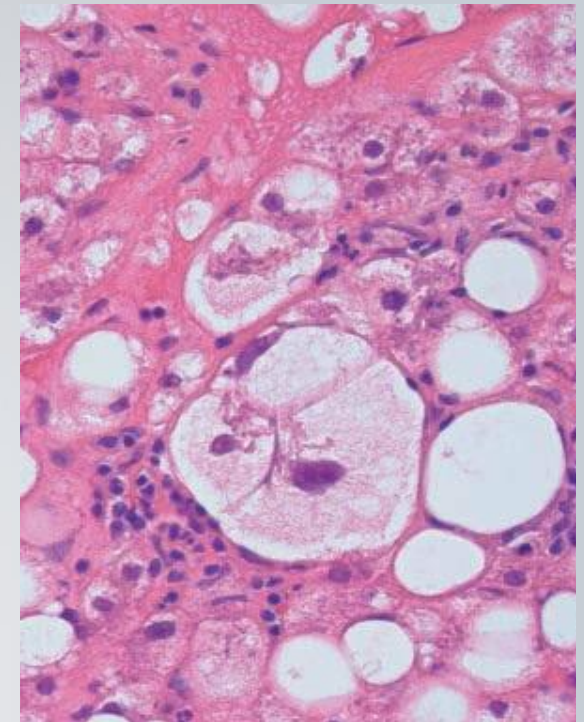
Insuffisance hépatique post opératoire si stéatose > 50%

Karoui et al , Ann Surg 2006

STÉATO-HÉPATITE (SH)

2 types :

- NASH (Non Alcoholic Steatohepatitis)
- **CASH (Chemotherapy associated Steatohepatitis)**



Diagnostic histologique :

- Scores SQ selon Kleiner et Brunt, 2005
- NAFLD activity score
- Stade de fibrose (F0-F4)

NAFLD activity score (NAS)

Steatosis	
< 5%	0
5-33%	1
33-66%	2
> 66%	3
Ballooning hepatocyte degeneration	
None	0
Rare	1
Frequent	2
Lobular inflammation (× 200 hpf)	
None	0
< 2	1
2-4	2
> 4	3

INFLUENCE DES agents anticancéreux SUR LA REGENERATION HEPATIQUE

Etudes controversées

Augmentation du risque de syndrome d'obstruction des sinusoides sous chimiothérapie surtout avec l'Oxaliplatine

Rubbia Brandt et Al, Ann Oncol 2004

Pas d'influence du Bevacizumab sur la régénération hépatique après hépatectomie majeure

Millet et Al., Ann Surg 2012

Pas d'influence de la chimiothérapie sur la régénération du foie non tumoral quelle que soit la chimiothérapie

Takeda et Al, World J Surg Oncol 2013

INFLUENCE DES anticancéreux SUR LE risque opératoire

- Risque :
 - Lésions vasculaires et stéatose

Kooby JA et Al. J Gastrointest Surg 2003

- Type, Nombre de cycles et dose de chimiothérapie

- Morbidité

Karoui M. et al. Ann Surg 2006

- Retard de cicatrisation pariétale

Scapaticci FA. J Surg Oncol 2005

- Hémorragie digestive, ➤ Durée opératoire

Aloia T et Al. J Clin Oncol 2006

IMPACT SUR LA MORBI MORTALITE OPERATOIRE

Table 4. Liver Injury Characteristics Stratified by Chemotherapy Regimen

Regimen	Sinusoidal Dilatation* (n = 22)					Steatosis > 30% (n = 36)					Steatohepatist† (n = 34)				
	Yes		No		P‡	Yes		No		P‡	Yes		No		P‡
	No.	%	No.	%		No.	%	No.	%		No.	%	No.	%	
No CTx	3	1.9	155	98.1		14	8.9	144	91.1		7	4.4	151	95.6	
FU	0	0	63	100	NS	9	16.6	54	83.4	NS	3	4.8	60	95.2	NS
IRI	4	4.3	90	95.7	NS	9	10.6	85	89.4	NS	19	20.2	75	79.8	.0001
OX	15	18.9	64	81.1	.00001	3	3.8	76	96.2	NS	5	6.3	74	93.6	NS
Other	0	0	12	100	NS	1	8.3	11	91.7	NS	0	0	12	100	NS

Abbreviations: CTx, chemotherapy; FU, fluorouracil; IRI, irinotecan; OX, oxaliplatin; NS, not significant.

*Rubbia-Brandt grade 2 or 3.

†Kleiner score ≥ 4 .

‡Presence of liver injury characteristic; comparison of each chemotherapy group v no chemotherapy.

➤ Morbidité et mortalité post opératoire

➤ Risque SH avec Irinotécan et majoration si obésité associé

SH vs pas de SH:

Mortalité à 90 jours : 14,7% vs 1,6% (p=0,001)

Mortalité par IHC post opératoire : 5,8% vs 0,8% (p=0,01)

Table 3. Patient Characteristics and Operative Details Stratified by Chemotherapy Regimen

Characteristic	No Chemotherapy (n = 158)		Fluorouracil (n = 63)		Irinotecan (n = 94)		Oxaliplatin (n = 79)		Other Chemotherapy (n = 12)		P
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
	Site of primary tumor										
Colon	122	77.2	50	79.3	73	77.6	58	73.4	7	58.3	.52
Rectum	35	22.1	13	20.7	19	20.2	20	25.3	5	41.7	
Not available	1	0.7			2	2.1	1	1.3			
Status of primary lymph nodes											
Negative	66	41.8	19	30.1	20	21.3	23	29.1	5	41.7	
Positive	79	50.0	42	66.7	65	69.2	53	67.1	6	50.0	.09
Not available	13	8.2	2	3.2	9	9.5	3	3.8	1	8.3	
Timing of hepatic metastases											
Synchronous	79	50.0	46	73.0	70	74.5	61	77.2	10	83.3	.0001
Metachronous	79	50.0	17	27.0	24	25.5	18	22.8	2	16.7	
Surgery type											
Extended hepatectomy	24	15.1	6	9.6	22	23.4	20	25.3	0	0.0	.06
Hemihepatectomy	84	53.2	34	53.9	48	51.0	33	41.8	4	33.3	
Segmentectomy	47	29.8	17	26.9	20	21.3	19	24.0	7	58.3	
Wedge resection	3	1.9	6	9.6	4	4.3	7	8.9	1	8.4	
RFA associated with major liver resection	27	25.0	13	32.5	25	35.7	18	33.9	1	25.0	.6
RFA associated with liver resection	39	24.7	22	34.9	40	42.5	20	25.3	5	41.6	.02
No. of hepatic CRM											
Single	102	64.5	34	54.0	37	39.3	26	32.9	7	58.3	.00001
Multiple	56	35.5	29	46.0	57	60.4	53	67.1	5	41.7	
Largest hepatic CRM tumor size, cm	3.9		3.2		3.2		3.0		3.5		.02
Median body mass index, kg/m ²	26.5		26.0		26.8		25.7		25.8		.45
Median estimated blood loss, mL	300		350		300		200		250		.0007
Duration of chemotherapy, weeks											
Median			20		16		12		16		.001
Range			4-70		3-60		2-34		4-48		
Interval between chemotherapy and surgery, weeks											
Median			7.2		5.8		6.4		5.9		.45
Range			2.5-15.7		1.5-16		2.1-16		1.2-16		
Postoperative complication											
Yes	29	18.3	17	27.0	17	18.0	21	26.5	1	8.3	.27
No	129	81.7	46	73.0	77	82.0	58	73.5	11	91.7	
Major complications	15	9.5	10	15.9	10	10.6	12	15.1	0	0.0	.34

PLACE DE LA PONCTION BIOPSIE HEPATIQUE

« C'est comme chercher une aiguille dans une botte de foin »

Peu pratiqué et peu d'intérêt - Haute spécificité

Intérêt histologique faible

Risque hémorragique

Pawlik, Ann Surg 2012

Vigano et Al. Ann Surg 2012

Alternatives à la ponction biopsie dans le diagnostic des lésions hépatiques chimioinduites

Non invasives

IRM Hépatique

O'Rourke EJSP 2009

Ratio ASAT/plaquettes

Soubrane et Al, Ann Surg 2010

Scanner ou IRM Hépatique

Marsman et Al, J Surg Oncol 2011

CONCLUSIONS

Prise en charge multi disciplinaire: Hépatologues, Oncologues, Chirurgiens, Anatomopathologistes

- Chimiothérapie: type, nombre de cycles, durée
Durée d'arrêt avant chirurgie++
- Impact des nouvelles thérapies ciblées → Lésion chimio-induite non connue??
- Place de la PBR reste controversée
- Autres alternatives plus simples et non invasives : Score APRI, scanner ou IRM hépatique