

## FOIE, CHIMIOThERAPIE ET CHIRURGIE

Alain Sauvanet

Pôle des Maladies de l'Appareil Digestif,  
Service de Chirurgie Hépatique et Pancréatique,  
Hôpital Beaujon, Clichy

Des métastases hépatiques se développent chez environ la moitié des patients atteints de cancer colorectal (CCR). Le traitement curatif des métastases hépatiques de CCR (MHCCR) repose encore principalement sur la résection par hépatectomie partielle. Une marge de résection saine (ou comportant 1 à 3 mm de parenchyme sain pour certains) est un des principaux facteurs pronostiques conditionnant la survie à distance.

La chimiothérapie systémique et plus récemment les thérapies ciblées (dont l'anticorps monoclonal anti-vascular growth factor A également appelé bevacuzimab, ou d'autres anti-angiogéniques tels que le cetuximab) sont désormais largement utilisées dans le traitement des MHCCR. Dans ce cadre, ces médicaments peuvent être administrés avant hépatectomie partielle en vue de « faciliter » la résection pour diminution du volume des MHCCR, dans le but de limiter le volume du parenchyme hépatique réséqué et/ou d'augmenter la probabilité d'obtenir une marge saine. Ainsi, environ 25% des MHCCR non résécables deviennent résécables après chimiothérapie (1). Toutefois, ces traitements ont également des effets sur le foie non tumoral et peuvent donc interférer avec la réalisation et les suites des hépatectomies. L'influence de la chimiothérapie et des thérapies ciblées sur le parenchyme non tumoral, la régénération hépatique post-hépatectomie, et le risque opératoire en général constituent l'objet de cette présentation.

### **1) Lésion hépatiques induites par les agents anticancéreux**

Les principaux agents utilisés par voie systémique pour traiter les MHCCR sont le 5-fluorouracile (5-FU), l'oxaliplatine, l'irinotécan, et le bevacuzimab.

Les anomalies histologiques les mieux documentées sont représentées par des lésions vasculaires et liées à l'oxaliplatine. Une dilatation sinusoidale rappelant les lésions de la maladie veino-occlusive est présente chez 20% à 50% des patients ayant reçu de l'oxaliplatine avant hépatectomie (2-4). Ces lésions, qui s'associent dans les cas les plus sévères à une

congestion, une nécrose centro-lobulaire, une fibrose, une péliose ou une hyperplasie nodulaire régénérative semblent plus rares avec le 5FU utilisé seul (2-5).

Une stéatose est fréquemment observée après administration de 5-FU, utilisé seul (6-8) ou en association avec l'irinotécan (2,8). Cette stéatose peut aussi s'accompagner de lésions inflammatoires (stéato-hépatite), en particulier après administration d'oxaliplatine ou d'irinotécan (6).

Les lésions vasculaires ont été principalement décrites par des auteurs européens (2,4), et la stéatose ou la stéato-hépatite par des auteurs nord-américains (3,6,7) ; ce résultat pourrait en partie être expliqué par la différence d'indice de masse corporelle existant entre les européens et les nord-américains et suggère donc que les lésions de stéatose ou de stéato-hépatite ne sont pas spécifiques de la chimiothérapie (3,7). A l'inverse, dans ce contexte, la spécificité des lésions vasculaires est élevée.

Le bevacuzimab, qui est utilisé le plus souvent en association à l'oxaliplatine, ne semble pas augmenter la prévalence des lésions de stéato-hépatite ou de lésions vasculaires (3).

La potentielle réversibilité des lésions induites par la chimiothérapie est mal connue. La persistance des lésions vasculaires chez des patients ayant eu des hépatectomies itératives sans administration intercurrente de chimiothérapie a été rapportée (2). Ainsi, il est possible que les patients ayant eu une chimiothérapie adjuvante au décours de l'ablation de la tumeur colo-rectale (chimiothérapie à base de 5FU isolé ou associé à l'oxaliplatine) gardent de façon prolongée des lésions vasculaires qui seraient encore présentes lors de la survenue des métastases hépatiques. Le diagnostic de ces lésions par la biopsie hépatique percutanée n'est pas validé (3). En effet, le diagnostic des lésions vasculaires nécessite des biopsies de bonne taille et les lésions de stéatose ou stéato-hépatite peuvent avoir une distribution inhomogène.

## **2) Influence des agents anticancéreux sur la régénération hépatique**

Sur un parenchyme hépatique normal et lorsqu'une hépatectomie partielle ne nécessite ni reconstruction vasculaire ni clampage prolongé, il est habituellement admis qu'une hépatectomie emportant 70% ou 80% du volume hépatique total pouvait être réalisée sans risque d'insuffisance hépatique post-opératoire (9,10). La chirurgie des MHCCR était ainsi devenue très sûre avec une mortalité de l'ordre de 1% (10).

Les agents anti-cancéreux sont principalement utilisés en préopératoire en cas de métastases multiples et bilobaires, dont la résection oblige – même après une très bonne réponse tumorale – à réaliser une hépatectomie majeure (emportant de 3 à 6 segments). Même en

l'absence de toute hépatopathie pré-existante, les lésions induites par la chimiothérapie systémique sont susceptibles de retarder voire d'interdire une régénération efficace (3,11). Toutefois, ces données sont encore controversées (3,11) sans doute du fait de la taille encore limitée des séries, de l'hétérogénéité des chimiothérapies et de leur durée, ainsi que la variabilité de la définition de l'insuffisance hépatique post-opératoire. De plus, ces hépatectomies sont souvent complexes, associées à un saignement plus important qui majore également (par des mécanismes encore mal expliqués) le risque d'insuffisance hépatique post-opératoire, et sont parfois associées à l'exérèse de la lésion primitive en cas de métastases synchrones. Or, une complication chirurgicale extrahépatique sévère (fistule anastomotique, péritonite) est également une cause de non-régénération du foie restant. Ces risques ont justifié le développement de techniques (embolisation portale percutanée préopératoire, ou plus rarement ligature de la veine porte droite au cours d'un premier temps chirurgical) destinées à majorer le volume du foie restant jusqu'à obtenir un volume résiduel prévisible d'au moins 40% du volume hépatique total (1,12).

Théoriquement et expérimentalement, le bevacuzimab inhibe la régénération hépatique. Ce fait est d'autant plus notable que cet agent est en règle utilisé conjointement avec des drogues de chimiothérapie. La plupart des auteurs ne proposent donc une hépatectomie qu'après élimination du médicament (en pratique après un arrêt de 2 demi-vies, soit environ 40 jours) (13).

### **3) Influence des agents anticancéreux sur le risque opératoire « général »**

Des études cas-témoins ont suggéré que la chimiothérapie systémique augmentait la morbidité globale des hépatectomies par le biais des lésions vasculaires (11) ou de la stéatose (7). L'augmentation de la morbidité et donc la durée d'hospitalisation semblent corrélées au nombre de cycles de chimiothérapie préopératoire (4,11).

Les lésions vasculaires semblent augmenter le risque hémorragique (4) alors la stéatose semble plutôt augmenter le risque de complications infectieuses (11). Une seule étude suggère que la stéatose et la stéato-hépatite augmentent la mortalité des hépatectomies sans pouvoir cependant attribuer ce résultat à la seule chimiothérapie (3).

Théoriquement, le bevacuzimab inhibe le processus de cicatrisation. Quelques études, dont un essai randomisé comparant de la chimiothérapie seule (5FU-Irinotécan) à la même chimiothérapie associée à du bevacuzimab, suggèrent que le taux de complications chirurgicales (en particulier hémorragiques ou à type de désunion pariétale) chez les patients

opérés (le plus souvent après un court arrêt du traitement anti-tumoral) était plus élevé (mais de façon non significative) après traitement par bevacuzimab (14,15).

#### **4) Conséquences pratiques**

Lorsque les MHCCR sont résécables d'emblée par hépatectomie partielle, la chimiothérapie pré-opératoire a pour seul but de diminuer le risque de récurrence à distance et son avantage en termes de survie n'est à ce jour pas démontré dans cette indication. De ce fait, dans ce contexte, les indications de chimiothérapie pré-opératoire doivent être réservées à des protocoles d'évaluation.

Lorsque les métastases ne sont pas résécables d'emblée du fait de leur taille et de leur nombre, la chimiothérapie permet dans environ 25% des cas de rendre l'exérèse faisable quand elle ne l'était pas, et potentiellement « plus curative ». Toutefois, les lésions hépatiques liées à la chimiothérapie peuvent en compromettre les bénéfices. La plupart des auteurs suggèrent alors : a) de ne pas prolonger la chimiothérapie dès qu'elle ne diminue plus la taille des MHCCR ou surtout lorsqu'elle commence à les faire disparaître ; b) d'utiliser, si nécessaire, une technique d'embolisation portale pour hypertrophier le foie restant ; c) dans certains cas de métastases bilobaires, d'associer à la résection la destruction par radio-fréquence des plus petites localisations situées profondément dans le parenchyme du territoire pouvant être conservé.

Ces précautions sont importantes pour assurer le meilleur compromis entre diminution de taille des MHCCR, résection curative avec marges saines, et préservation du volume restant et de la fonction hépatique en post-opératoire. En effet, en cas d'hépatectomie excessive aboutissant à une insuffisance hépatique aiguë, il n'y a pas de place pour la transplantation hépatique de sauvetage car l'immunosuppression entraîne de façon constante l'accélération de la maladie tumorale.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1) Fong Y., Bentrem DJ. CASH (Chemotherapy-Associated Steato-Hepatitis) Costs. *Ann Surg* 2006;243:8-9.
- 2) Rubia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004;15:460-6.
- 3) Vauthey JN., Pawlik TM., Ribero D et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006;24:2065-72.
- 4) Aloia T, Sebah M, Plasse M et al. Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 2006;24:4983-90.
- 5) Washington K, Lane KL., Meyers WC. Nodular regenerative hyperplasia in partial hepatectomy specimens. *Am J Surg Pathol* 1993;17:1151-8.
- 6) Fernandez FG., Goodwin RJ. Et al. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan and oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *J Am Coll Surg* 2005;200:845-53.
- 7) Kooby DA., Fong Y, Suriawinata A et al. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg* 2003;7:1034-44.
- 8) Parikh AA., Gentner B, Wu TT. Et al. Perioperative complications in patients undergoing major liver resection with or without neoadjuvant chemotherapy. *J Gastrointest Surg* 2003;7:1082-8.
- 9) Yigliter C, Farges O, Kianmanesh R et al. The small remnant liver after major liver resection: how common and how relevant? *Liver Transpl* 2003;9:18-25.

- 10) Belghiti J, Hiralatsu K, Benoist S et al. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *Am Coll Surg* 2000;191:38-46.
- 11) Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2006;243:1-8.
- 12) Elias D, Ouellet JF., De Baère T et al. Preoperative selective portal vein embolization before hepatectomy for liver metastases: long-term results and impact on survival. *Surgery* 2002;131:294-9.
- 13) D'Angelica M, Korprat P, Gonen M et al. Lack of evidence for increased operative morbidity after hepatectomy with perioperative use of Bevacizumab: a matched case-control study. *Ann Surg Oncol* 2006, Nov(11).
- 14) Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3502-8.
- 15) Scapaticci FA., Fehrenbacher L, Cartwright T. et al. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *J Surg Oncol* 2005;91:173-80.