

Dissection 010 - octobre/novembre 2021, écrite par :
Xavier Muller, Jean-Yves Mabrut , Kayvan Mohkam (Lyon)

Type : Etude Rétrospective

Journal: Ann Surg Oncol. 2021 Sep 30. doi: 10.1245/s10434-021-10706-7. Online ahead of print

Impact factor: 5.334

The Impact of Histologic Liver Inflammation on Oncology and the Prognosis of Patients Undergoing Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma

Auteurs : Tatsunori Miyata, Hiromitsu Hayashi, Yo-ichi Yamashita, Kazuki Matsumura, Takaaki Higashi, Katsunori Imai, Hidetoshi Nitta, Akira Chikamoto, Toru Beppu, MD et Hideo Baba (Japon)

Résumé de l'article

Cette étude rétrospective monocentrique incluait 500 patients ayant eu une hépatectomie à visée curative pour un carcinome hépatocellulaire (CHC) primaire sans traitement néoadjuvant (1). Toutes les pièces d'hépatectomies ont été analysées histologiquement afin de déterminer le degré de fibrose ainsi que le degré de l'inflammation hépatique par le biais de l'infiltration lymphocytaire et de la nécrose hépatocytaire. L'inflammation hépatique était classée de A0 : pas de réaction nécrotico-inflammatoire ; à A3 : réaction nécrotico-inflammatoire sévère. Le suivi postopératoire médian était de 47.3 mois. Au total, 20% (n=97) des patients présentaient une inflammation hépatique sévère (A3) sur la pièce d'hépatectomie avec une morbidité postopératoire augmentée et une survie sans récurrence significativement réduite par rapport aux patients avec une inflammation hépatique absente ou modérée A0-A2 (n=403) (1,3 ans vs 3,3 ans, $p < 0.0001$). L'inflammation grade A3 était de plus un facteur prédictif indépendant d'une récurrence précoce de CHC après hépatectomie en analyse uni- et multivariée.

Commentaires

Cette étude souligne l'intérêt porté à l'inflammation hépatique et son rôle dans les résultats oncologiques en chirurgie hépatique.(2) Il est en effet établi que le CHC se développe dans un environnement inflammatoire constituant ainsi une cible privilégiée pour ce type d'étude.(3) Des données issues de modèles animaux ont effectivement montrées une activation de cytokines inflammatoires au sein du parenchyme hépatique après hépatectomie.(4,5) Cette activation contribuerait au déclenchement de mécanismes impliqués dans la récurrence du CHC. Il est intéressant de constater que l'orage inflammatoire retrouvé dans les lésions d'ischémie-reperfusion en transplantation hépatique favorise aussi la récurrence du CHC.(6) Une étude clinique récente a d'ailleurs montré une diminution du taux de récurrence de CHC après greffe hépatique lorsque le greffon était conservé par une perfusion ex-vivo hypothermique oxygénée.(7) Suite aux résultats présentés par Miyata et al, deux facteurs cliniques modifiant l'environnement inflammatoire hépatique dans le contexte d'une hépatectomie peuvent être discutés. Premièrement, c'est la maladie hépatique sous-jacente qui est un facteur déterminant pour le type d'inflammation hépatique.(8,9) L'environnement tumoral du CHC et les mécanismes d'immunosurveillance sont spécifiques au type de maladie hépatique influençant ainsi directement la prise en charge thérapeutique.(10) Dans le cas du CHC après hépatite C par exemple, le traitement adjuvant par antiviraux à action directe a montré une augmentation des taux de récurrences par modification de la surveillance immunitaire du CHC.(11) A noter que la majorité des patients dans cette étude présentait des CHC après hépatite C et que le traitement adjuvant n'était cependant pas inclus comme facteur confondant dans l'analyse. Deuxièmement, la régénération hépatique postopératoire peut aussi influencer les récurrences tumorales.(12) Dans une étude réalisée chez des patients ayant eu une hépatectomie pour cancer, la sérotonine intra-plaquettaire, une molécule clé dans la régénération hépatique, a été identifiée comme un facteur favorisant la récurrence tumorale.(13) A noter que dans le papier discuté ici, seulement 27% des hépatectomies étaient majeures sans que les auteurs ne spécifient la réalisation d'une préparation préopératoire de type embolisation portale. Une analyse approfondie du sous-groupe de patients ayant eu une hépatectomie majeure associée à une régénération hépatique accélérée reste ainsi nécessaire pour valider l'hypothèse des auteurs.

L'étude a plusieurs limitations. Tout d'abord, le design rétrospectif et monocentrique limite l'extrapolation des résultats. L'absence d'évaluation dans l'analyse de plusieurs facteurs confondants importants pour l'inflammation et la récurrence comme par exemple le temps de clampage peropératoire ou le type de traitement adjuvant est une limite majeure de l'étude. En plus, aucune donnée sur l'inflammation histologique pré- et postopératoire n'est disponible et la localisation de la récurrence n'est pas précisée. Enfin, l'analyse histologique que propose les auteurs date de 1996 alors qu'il existe à ce jour des analyses plus précises de l'inflammation hépatique, comme notamment la métabolomique.(14) Une étude pilote récente a par ailleurs montré la possibilité d'une détermination peropératoire en temps réel de l'inflammation hépatique par vidéo microscopie.(15).

Conclusion

En conclusion, les résultats de l'étude par Miyata et al confortent les données de la littérature sur l'importance de l'inflammation hépatique comme critère de pronostic dans le CHC et comme cible potentielle de nouvelles thérapies néoadjuvantes ou adjuvantes. Une étude plus fine de l'inflammation notamment dans les hépatectomies majeures pourrait encore renforcer les hypothèses des auteurs.

Points faibles :

- Biais de sélection dû au design monocentrique
- Conclusions basées uniquement sur une analyse histologique postopératoire sans référence
- Absence d'évaluation de facteurs confondants majeurs

Forces :

- Conforte les données de la littérature sur l'importance de l'inflammation hépatique
- Ouvre des perspectives d'études et de thérapeutiques

Lecture recommandée / Références

1. Miyata T, Hayashi H, Yamashita Y-I et al. The Impact of Histologic Liver Inflammation on Oncology and the Prognosis of Patients Undergoing Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Surgical Oncology* 2021;
2. Leone V, Ali A, Weber A, Tschaharganeh DF, Heikenwalder M. Liver Inflammation and Hepatobiliary Cancers. *Trends in Cancer* 2021; 7: 606.
3. Yu L-X, Ling Y, Wang H-Y. Role of nonresolving inflammation in hepatocellular carcinoma development and progression. *NPJ precision oncology* 2018; 2: 6.
4. Wang D, Zheng X, Fu B et al. Hepatectomy promotes recurrence of liver cancer by enhancing IL-11-STAT3 signaling. *EBioMedicine* 2019; 46: 119.
5. Orci LA, Lacotte S, Delaune V et al. Effects of the gut–liver axis on ischaemia-mediated hepatocellular carcinoma recurrence in the mouse liver. *Journal of Hepatology* 2018; 68: 978.
6. Schlegel A, Kron P, Graf R, Clavien P-A, Dutkowsky P. Hypothermic Oxygenated Perfusion (HOPE) downregulates the immune response in a rat model of liver transplantation. *Annals of Surgery* 2014; 260: 931.
7. Mueller M, Kalisvaart M, O'Rourke J et al. Hypothermic Oxygenated Liver Perfusion (HOPE) Prevents Tumor Recurrence in Liver Transplantation From Donation After Circulatory Death. *Annals of Surgery* 2020; 272: 759.
8. Heymann F, Tacke F. Immunology in the liver—from homeostasis to disease. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology* 2016; 13: 88.
9. Foerster F, Gairing SJ, Müller L, Galle PR. NAFLD-driven HCC: Safety and efficacy of current and emerging treatment options. *Journal of Hepatology* [Internet] 2021; [cited 2021 Oct 12] Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827821020377>
10. Heinrich B, Gertz EM, Schäffer AA et al. The tumour microenvironment shapes innate lymphoid cells in patients with hepatocellular carcinoma. *Gut* 2021; : gutjnl.
11. Reig M, Mariño Z, Perelló C et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *Journal of Hepatology* 2016; 65: 719.
12. Shi J-H, Line P-D. Effect of liver regeneration on malignant hepatic tumors. *World Journal of Gastroenterology* 2014; 20: 16167.
13. Padickakudy R, Pereyra D, Offensperger F et al. Bivalent role of intra-platelet serotonin in liver regeneration and tumor recurrence in humans. *Journal of Hepatology* 2017; 67: 1243.
14. Ichida F, Tsuji T, Omata M et al. New Inuyama classification; new criteria for histological assessment of chronic hepatitis. *International Hepatology Communications* 1996; 6: 112.
15. Uz Z, Ince C, Shen L, Ergin B, van Gulik TM. Real-time observation of microcirculatory leukocytes in patients undergoing major liver resection. *Scientific Reports* 2021; 11: 4563.