



Traitement chirurgical du carcinome hépatocellulaire

Surgical treatment of hepatocellular carcinoma

جراحة السرطان الكبدي الخلوي

A. Zentar, I. Sall, M. Fahsi, A. Aouragh, A. Belyamani, Idrissi Kamili, IM. Janati

المخلص : مقدمة : جراحة السرطان الكبدي الخلوي عرف تقدماً ملحوظاً خلال العقدين السابقين. يسجل الباحثون هنا تجربتهم في جراحة الإستئصال الجزئي للسرطان الكبدي الخلوي.

المرضى والطرق : هذه دراسة إستيعادية تشمل 25 مريض – 18 ذكور و 7 إناث، استخدمت معايير مؤتمر برشلونة لسرطان الكبد 2000 للتشخيص واتخاذ قرارات العلاج الجراحي، كما أستعين لدراسة الوظائف الكبدي بـ child-pugh ، ومعايير Okuda لتقييم المراحل الورمية. العلاج الجراحي كان عن طريق الإستئصال الجزئي للكبد. تقييم النتائج تعتمد على معدل المراضة والوفيات وكذلك على معدل الرجوع.

النتائج : متوسط العمر 60 عاماً، سجل 23 حالة تليف كبدي، جرى 22 إستئصال جزئي كبدي، إثنان أجري لهم ربط شرياني، وواحد ممتنع بسبب نزيف أثناء الجراحة، لقد لوحظ حدوث مراضة بنسبة 55% غالبيتهم بسبب حدوث حبن، نسبة الوفيات 4%، خمسة حالات متكررة واحدة منهم فقط أجرى لها تكرار للإستئصال الجزئي الكبدي معدل الحياة 96% لمدة عام و 70% لمدة ثلاث سنوات.

الخلاصة : التدخل الجراحي للسرطان الكبدي الخلوي يعتبر بشكل عام مرضي، كما أن تعاون كافة الإستشارات والتخصصات يؤدي إلى التشخيص المبكر والعلاج الأنجع.

الكلمات الأساسية : السرطان الكبدي الخلوي

Résumé : Introduction : La chirurgie du carcinome hépatocellulaire (CHC) a connu, ces deux dernières décennies des avancées considérables. Les auteurs rapportent leur expérience, analysant les acquis, les manques et les perspectives d'avenir.

Patients et méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective incluant 25 patients. Dix huit hommes et 7 femmes ont été répertoriés. Le diagnostic et les indications thérapeutiques étaient retenus selon les critères de Barcelona Liver Cancer Conference 2000. La fonction hépatique était évaluée par le Child-Pugh, les critères d'Okuda pour évaluer le stade tumoral. Le traitement chirurgical comprenait la résection hépatique. L'évaluation des résultats était basée sur la morbidité et mortalité opératoire, ainsi que sur la survenue de récurrence.

Résultats : L'âge moyen des patients est de 60 ans. Vingt trois cas de cirrhoses ont été répertoriés. Vingt deux résections hépatiques effectuées, deux ligatures d'une branche artérielle, et une abstention pour hémorragie per opératoire. Il a été noté 55% de morbidité dominée par l'ascite, une mortalité de 4%. Cinq cas de récurrences ont été enregistré dont un seul a bénéficié d'une résection itérative en raison de l'évolution de l'hépatopathies chez les autres patients. La survie à un an est de 96% et à trois ans de 70%.

Conclusion : La prise en charge chirurgicale est encourageante, conformément aux données de la littérature. L'amélioration du pronostic passe par une concertation multidisciplinaire pour le diagnostic et traitement du CHC à un stade précoce.

Mots clés : carcinome hépatocellulaire, chirurgie

Abstract : Introduction: During the last two decades surgery of hepatocellular carcinoma showed a great advances. Authors report here their experience in surgical resection of hepatocellular carcinoma:

- Patients and methods : This is a retrospective study including 25 patients, 18 males and 7 females. Criteria of Barcelona liver cancer conference 2000 were used for the diagnosis and therapeutic indications. Hepatic function and tumour stage were evaluated respectively by Child - Pugh and Okuda systems. Surgical treatment was hepatic resection. The evaluation of results were based on operative morbidity and mortality as well as the appearance of recurrence.

- Results : The medium age was 60 years. Cirrhosis was found in 23 cases. 22 liver resections were done, two arterial ligatures were performed and one abstention caused by preoperative haemorrhage.

We have noted 55% morbidity dominated by ascites and 4% mortality. Five recurrences have been registred and only one had iterative resection. Survival rate was of 96% for one year and 70% for three years.

- Conclusion : Sugical management of hepatocellular corcinoma is globally sufficient. A better management should be obtained by multidisciplinary consultation to improve early diagnosis and treatment.

Key Words : hepatocellular carcinoma,

Tiré à part : A Zentar : service de chirurgie viscérale I Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V - Rabat- Maroc

Introduction

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) connaît une recrudescence à travers le monde, à tel point qu'il constituerait un problème de santé publique [1]. La chirurgie d'exérèse et la transplantation constituent les moyens thérapeutiques, de référence, à but curatif. La mortalité opératoire est passé de 10 à 20 % dans les années 80 à Moins de 5% actuellement [12], suites aux avancées de l'imagerie, de la prise en charge péri-opératoire, et d'une meilleure sélection des patients basée sur des critères de consensus international. Au Maroc le traitement chirurgical repose, essentiellement sur la résection hépatique. Cette méthode est dans ce contexte la seule capable de garantir un gain de survie significatif malgré la cirrhose, qui constitue la principale étiologie et les récides qui sont inéluctables à cinq ans. Les auteurs rapportent une expérience du traitement chirurgical, analysant les acquis, les manques et les perspectives d'avenir.

Matériel et méthodes

Une étude rétrospective a été réalisé dans un centre hospitalier universitaire* de Rabat, en répertoriant 25 patients, ayant bénéficié d'un traitement chirurgical pour un carcinome hépatocellulaire. Le diagnostic de CHC était retenu selon les critères de Barcelona liver cancer conférence 2000 [1], ainsi que l'indication chirurgicale. Une recherche précise du contexte virale, alcoolique... était effectuée devant toute suspicion de CHC. Une évaluation précise de la fonction hépatique, du stade de la cirrhose (Child-Pugh) et du stade tumorale (Okuda) était réalisée. L'étude de la morbidité comprend : l'hémorragie per opératoire et les suites post opératoires à savoir l'insuffisance hépatocellulaire, l'ascite. Quel est le bilan réalisé ? Le pronostic était évalué par la mortalité et les récides, en sachant que le but de traitement chirurgical était une résection R0 garantissant le respect d'une quantité de parenchyme hépatique suffisante.

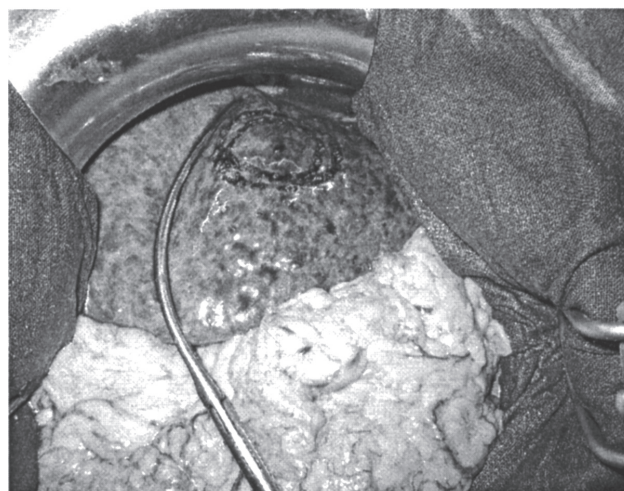


Figure 1 : Vue per opératoire d'une énucléo-résection

Résultats

Avec l'étude arrêtée en 2005 nous avons répertorié 25 patients, dont 18 hommes et 7 femmes. L'âge moyen était de 60 ans et une cirrhose virale était retrouvée dans 80% des cas. Seuls 8 patients étaient suivies pour une cirrhose virale, un patient admis en urgence pour hémopéritoine par rupture tumorale. L'alpha foeto protéine était supérieur à 400 ng/ml dans 55% des cas. Le stade tumorale et de la cirrhose sont résumés dans le tableau 1, à noter trois cas de

Tableau 1 : Stade tumoral et fonction hépatique

Tumeur + 5 cm	60%	Cirrhose	90,2%
Sites multiples	20,4%	Foie sain	0,8%
Capsule	66%	HTP	10,6%
Extension porte	10,2%	Child A	80,8%
Okuda I	90,2%	Child B	10,2%
Okuda II	1,25%	Child C	0%

cirrhose non virale. Il faut noter la grande proportion des grosses tumeurs (figure 2). Quatre patients présentaient une hypertension portale. Une localisation multiple (au moins trois tumeurs) était retrouvée dans six cas. En ce qui concerne la voie d'abord : on a eu recours à l'incision médiane pour les tumeurs siégeant au niveau du foie gauche (40%),

TDM du foie

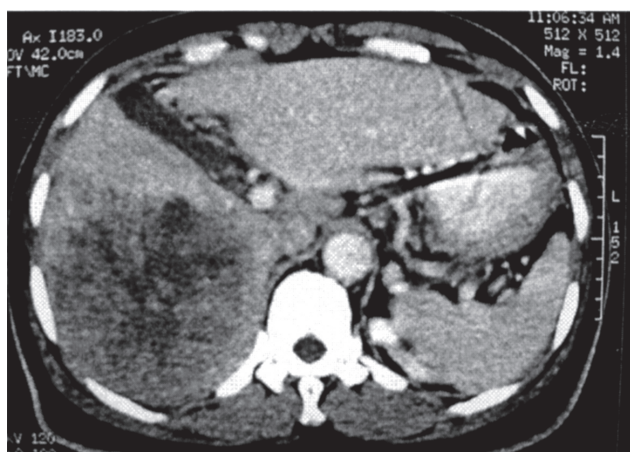


Figure 2 : Aspect d'une énorme tumeur du foie droit

et à un abord sous-costale droit en cas de tumeur de siège hépatique droite (60%). Le contrôle vasculaire consistait en un clampage discontinu (intermittent) dans 18 cas sur 22 résections (81%). La durée totale de clampage variait entre 15 min et 40 min. La section parenchymateuse faisait appel à la Kellyclasie (dissection parenchymateuse par une pince de type Kelly) dans 75% des cas et au dissecteur ultrasonique dans 25%. Afin de compléter l'hémostase, une colle biologique a été appliquée dans deux cas. Trois

Pièce opératoire

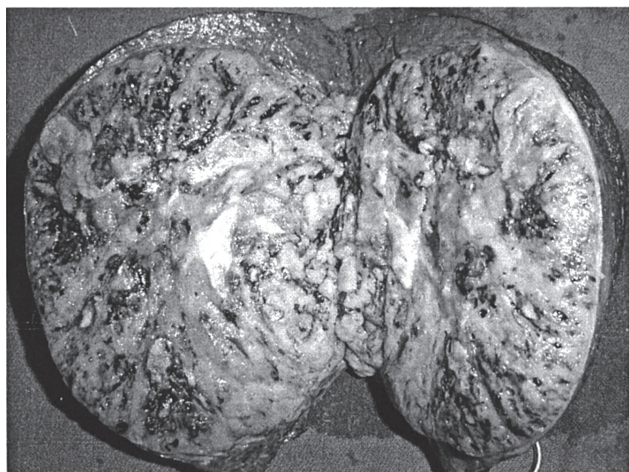


Figure 3 : CHC après hépatectomie droite

patients ont été transfusés, deux en per opératoire et un en post-opératoire. Huit hépatectomies majeures (figure 3) ont

été réalisé, neuf segmentectomies, cinq énucléorésections (figure 1), deux cas de ligature d'une branche de l'artère hépatique et un cas d'abstention pour hémorragie per opé-

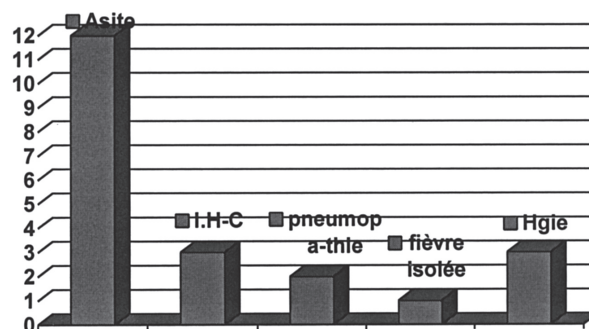


Figure 4 : Proportions de morbidité

ratoire. Un cas de mortalité a été enregistré. Les suites opératoires (figure 4) ont été marquées par la survenue : d'ascite dans 12 cas dont l'évolution était favorable ou jugulée par des diurétiques ; d'insuffisance hépatocellulaire (avec baisse du taux de prothrombine et élévation des enzymes hépatiques) dans trois cas dont un cas de ligature d'une branche de l'artère hépatique; d'une infection pulmonaire dans deux cas, jugulée par l'antibiothérapie ; d'une hémorragie ayant nécessité une transfusion ; d'une éviscération (en rapport avec une ascite abondante) qui a nécessité une réintervention 15 jours après la première intervention. Ces complications étaient diversement associées chez 8 patients. La durée d'hospitalisation variait entre 7 et 20 jours avec une moyenne de 11 jours. Cinq cas de récives ont été noté, une résection itérative effectuée chez un patient, deux patients ont bénéficié d'une hormonothérapie (nolvadex) et deux patients d'une ablation thermique par radiofréquence. La survie à un an était de 96%, et de 70% à trois ans.

Discussion

Dans notre contexte les virus C et, ou B constituent clairement la principale cause. Il faut déplorer le nombre important de portage chronique non diagnostiqué et suivi précocement, responsable ainsi de la grande proportion de grosses tumeurs. La vaccination systématique de tous les

nouveaux nés contre le virus B est une solution d'avenir. Le diagnostic précoce est le défi à relever pour permettre de meilleurs résultats chirurgicaux. L'incidence du CHC est accrue chez le sexe masculin et les personnes âgées. [1] Mais le plus important facteur de risque reste la cirrhose.

Le taux de l'alpha-foeto-protéine (AFP) lorsqu'il dépasse 400ng/ml est en faveur du CHC. L'association de AFP aux données de l'imagerie et de la biopsie pour les nodules dont le diamètre est inférieur à 2 cm est actuellement indiquée pour poser le diagnostic positif de CHC, cependant une biopsie hépatique non concluante n'exclut pas la malignité.[1] L'évaluation de la fonction hépatocellulaire comprend le dosage du taux de prothrombine et de l'albumine, et le facteur V. La clearance du vert d'indocyanine n'a été réalisée chez aucun de nos patients. Les patients ont bénéficié d'un bilan morphologique précis, échographie abdominale, radiographie pulmonaire, tomодensitométrie, échographie per opératoire. Cette cartographie est nécessaire pour le diagnostic et la tactique chirurgicale. Le CHC a été étudié en fonction : du nombre de tumeur, de la taille de la tumeur, de son encapsulation, et de la présence ou non d'un thrombus veineux. Cet arsenal d'examen est nécessaire pour poser une indication thérapeutique [1], mais également pour le suivi des patients. Sur ces bases précises les patients ont été recrutés pour le traitement chirurgical, avec un minimum de morbi-mortalité. Ainsi les meilleures indications sont les petites tumeurs dont le diamètre est inférieur à 5cm, avec une fonction hépatique conservée et une résection garantissant le respect d'un parenchyme suffisant. [3]

Dans notre étude 22 patients ont subi une résection hépatique (soit 88%). Le meilleur atout d'une bonne résection hépatique reste le diagnostic précoce par la surveillance de la cirrhose. Les méthodes de détection du CHC se sont considérablement développées ces dernières années amenant à prendre en charge des tumeurs plus petites et donc de meilleur pronostic. La pratique d'une politique de dépistage chez les cirrhotiques doit largement contribuer au diagnostic précoce de ces tumeurs. Il est déplorable qu'une certaine proportion de patients soient arrivés au traitement chirurgical à un stade avancé.

La préparation des malades au geste chirurgical passe par la correction des troubles hydro-électrolytiques, l'éradication des foyers infectieux, le contrôle de l'ascite et la correction des troubles de la crase sanguine en l'occurrence la thrombopénie (via la perfusion de PFC et de concentrés plaquettaires).

L'évolution des techniques chirurgicales associées à l'échographie peropératoire a permis d'affiner le diagnostic et le mode de résection hépatique en fonction de la taille tumorale, du siège, du nombre et des rapports de la tumeur avec les vaisseaux. L'abstention de la résection dans les cas rapportés dans notre travail était due à des facteurs plus ou moins associés : la taille tumorale, le siège de la tumeur, la présence d'une thrombose du tronc porte, l'hémorragie per opératoire, la rupture tumorale. Les clampages intermittents ou sélectifs, ont permis de diminuer les hémorragies peropératoires (principal risque et cause de morbidité dans la chirurgie d'exérèse hépatique sur foie cirrhotique) et l'insuffisance hépatocellulaire post-opératoire. Des études ont comparé les différentes techniques de clampage, sélectif ou pédiculaire. Il était observé plus de complications hémorragiques avec les clampages sélectifs. Le clampage pédiculaire intermittent était plus efficace en terme de pertes sanguines et de fonction hépatocellulaire post-opératoire. [9] Enfin, une segmentectomie peut être réalisée sans aucun contrôle vasculaire pédiculaire et sans entraîner pour autant un saignement excessif [5] ; elle a été réalisée chez un de nos patients. Afin de réduire les pertes sanguines peropératoires, la technique de section parenchymateuse doit être la plus rapide possible. C'est la raison pour laquelle on a eu recours à la Kellyclasp chez 75% de nos patients.

En terme de résultats, les taux de mortalité hospitalière et de morbidité sont globalement en accord avec les données de la littérature.[12] Le taux de mortalité hospitalière était de 4%. Le cas de décès enregistré dans notre série correspond à une patiente qui a bénéficié d'une hépatectomie droite. L'évolution post-opératoire immédiate a été marquée par la survenue d'un hémithorax d'origine iatrogène (suite à la prise d'une voie veineuse centrale) compliqué de surinfection. La patiente est décédée dans un

tableau de sepsis sévère avec insuffisance hépatocellulaire. La morbidité est dominée par la survenue de : l'ascite avec possibilité de complications rénales, pariétales et septiques; l'insuffisance hépatocellulaire et les hémorragies. Ces complications sont significativement plus élevées chez les malades cirrhotiques que chez les non cirrhotiques. Ces complications sont les conséquences (directes et indirectes) du geste chirurgical :[12]

- la mobilisation du foie et la section des feuillets péritonéaux entraînent une ouverture des canaux lymphatiques responsable d'ascite ;

- le parenchyme hépatique initialement altéré, va l'être encore plus après le geste chirurgical du fait des lésions d'ischémie-reperfusion engendrées par les clampages, la mobilisation du foie et le saignement peropératoire ;

- la vascularisation portale déjà perturbée par la fibrose portale va l'être encore plus par l'amputation du lit d'aval hépatique, il en résulte une aggravation de l'hypertension portale avec majoration du risque de saignement et d'insuffisance hépatocellulaire.

- la thrombocytopénie et la coagulopathie qui sont fréquentes chez le cirrhotique, du fait d'une part de l'hypersplénisme et d'autre part de insuffisance hépatocellulaire.

De ce fait seuls les malades possédant une fonction hépatocellulaire conservée peuvent bénéficier d'une résection chirurgicale, d'où la nécessité de bien poser l'indication. L'activité de l'hépatopathie sous-jacente (hépatite virale), décrite par certains auteurs comme une contre-indication relative à la résection chirurgicale, n'a aucun retentissement sur les résultats de l'hépectomie à court terme. Elle serait un facteur de récurrence tumorale à long terme. [7] Il ressort que la résection chez le cirrhotique peut être lourde de conséquences comme elle peut être maîtrisée (via une bonne appréciation des risques, une bonne préparation préopératoire, la réalisation du geste chirurgical par une équipe de chirurgiens et anesthésistes expérimentée).

Dans notre série la survie à 1 an est de 96% et 70% à 3 ans, ce qui est en accord avec la littérature actuelle (voir tableau 2).[4,8,11] Seuls deux patients présentaient un foie sain. Parmi les cinq cas de récurrences un patient seulement

Tableau 2: Survie à court et long terme
(HTP : hypertension portale)

Résection chirurgicale	nombre	survie 1 an	3 ans	5 ans
Llovet et al, 1999 [8]	77	85%	62%	51%
Pas HTP, bilirubine normale	35	91%	74%	
HTP, bilirubine normale	15	93%	50%	
HTP, bilirubine élevée	27	74%	25%	
Fong et al 1999 [11]	100	77%	47%	37%
Arii et al, 2000 (3)				
Stade I CHC <2 cm	1318	96%		72%
Stade I CHC 2–5 cm	2722	95%		58%
Stade II CHC <2 cm	502	92%		55%
Stade II CHC 2–5 cm	1548	95%		58%
(Stade Okuda)				
Belghiti et al 2002 [4]	300(51 cirrhoses)	81%	57%	37%
Notre série 2005	25(23 cirrhoses)	96%	70%	

a pu subir une résection itérative à cause surtout d'une cirrhose décompensée chez les autres. La récurrence tumorale domine le pronostic des CHC réséqués, et représente la principale cause de mortalité à long terme. 50 à 100% des patients ont une récurrence à cinq ans.[12] Il est évident que la récurrence ne puisse être attribuée à un seul facteur et que sa prise en charge doit être multifactorielle allant du diagnostic précoce du CHC, à l'amélioration des techniques chirurgicales et la surveillance des patients opérés afin de détecter la récurrence tumorale à un stade précoce. Lorsque la récurrence tumorale est limitée, sans thrombose portale ni insuffisance hépatique, il est justifié d'envisager une résection itérative.[6]

La transplantation hépatique est théoriquement le traitement idéal du carcinome hépatocellulaire puisqu'elle offre l'avantage d'enlever la tumeur et l'organe malade ; et elle peut être réalisée même chez les patients qui ont une

mauvaise fonction hépatocellulaire. C'est l'indication idéale pour les petites tumeurs. La survie est de l'ordre de 70% à 5 ans. [2] A ce jour la transplantation hépatique n'est pas réalisée au Maroc. Mais on reconnaît à la transplantation hépatique plusieurs limites :

- la pénurie de greffons, expose les patients, en attente d'un greffon, à une progression de la maladie tumorale et de l'hépatopathie sous-jacente.

- l'immunosuppression expose au risque de réinfection du greffon en cas d'hépatite virale. Une thérapie anti-virale doit être envisagée avant et après transplantation. Elle expose également au risque de récurrence tumorale. Malgré toutes ces contraintes la place de la transplantation est reconnue pour les tumeurs de moins de 5cm ou deux tumeurs de moins de 3 cm, sans extension portale, sur cirrhose avec insuffisance hépatocellulaire; chez les patients de 60 ans au plus sans affection cardiaque, pulmonaire ou rénale grave et absence de répllication virale B. [6] Dans ces conditions les résultats de la transplantation hépatique sont meilleurs

que ceux obtenus par résection chirurgicale.[2]

Conclusion

Le carcinome hépatocellulaire reste une tumeur de pronostic réservé malgré les avancées thérapeutiques (chirurgicales notamment) réalisées ces dernières années. Nous rapportons une mortalité hospitalière de 4% et une morbidité de 55% dominée par la survenue de l'ascite. Avec un recul de 3 ans, la survie est de 70%. Les résultats du traitement chirurgical sont satisfaisants. L'amélioration de la prise en charge du carcinome hépatocellulaire, surtout sur cirrhose passe par : le dépistage des hépatites virales, la surveillance des cirrhotiques et le dépistage précoce des greffes néoplasiques, la collaboration entre les centres d'hépatogastro-entérologie, d'anesthésie-réanimation et de chirurgie afin d'offrir aux malades opérables une véritable chance de survie.

Références

1. Bruix J, Sherman M, Llovet JM et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma: conclusions of Barcelona 2000 EASL conference. *J Hepatol* 2001; 35: 421-30
2. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Outcomes in patients with HCC receiving potentially curative treatments. *The Lancet* 2003; 362: 1907-17.
3. Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-size hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. *Hepatology* 2000; 32:1224-29.
4. Belghiti J, Regimbeau JM, Durand F, Kianmanesh AR, Dondero F, Terris B et al. Resection of hepatocellular carcinoma: a European experience on 328 cases. *Hepato-gastroenterology* 2002; 49:41-46.
5. Bismuth H. The development of segmental hepatic resection. XXXII èmes journées de chirurgie hépatobiliaire, mai 2000. Centre hépatobiliaire hôpital Paul Brousse, Villejuif, France.
6. Belghiti J. Traitement chirurgical de carcinome hépatocellulaire. *J chir*, 1999; 136: 280-83.
7. Wu CC, Ho WL, Chen JT et al. Hepatitis viral status in patients undergoing liver resection for HCC. *Br J Surg* 1999; 86: 1391-96.
8. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999 ;30 :1434-40.
9. Bismuth H. Les clampages vasculaires. XXXII èmes journées de chirurgie hépatobiliaire, mai 2000. Centre hépatobiliaire hôpital Paul Brousse, Villejuif, France.
10. Castaing D, Elcherot J, Bismuth H. Conséquences des hépatectomies. *Encycl Med Chir (Elsevier) Hépatologie*, 7038-B-10, 1999.
11. Fong Y, Sun RL, Jarnagin W, Blumgart LH. An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a Western center. *Ann Surg* 1999; 229:790-99.
12. Song T, Kit IPE, Fong Y. Hepatocellular carcinoma : current surgical management. *Gastroenterology* 2004 ; 127 : 248-60.