

Carcinome hépatocellulaire développé sur foie pathologique, traitement chirurgical par résection hépatique



K. BENTABAK⁽¹⁾, SA. FARAOUN⁽²⁾

(1) Service de chirurgie oncologique « A »

(2) Service d'imagerie médicale, EHS, Centre Pierre et Marie Curie, Alger, Algérie.

Introduction :

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le 5^e cancer le plus fréquent dans le monde et la tumeur maligne primitive du foie la plus fréquente ^[1,2]. Il est dans 90% des cas associé à une maladie chronique du foie, le plus souvent au stade de cirrhose. Le traitement chirurgical à visée curative comporte la résection et la transplantation hépatique qui ne peuvent cependant être proposées qu'à 30% des patients ^[3]. La résection hépatique sur foie pathologique, a longtemps été limitée par une mortalité et une morbidité élevées ainsi que par un risque de récurrence important lié, à la survenue de nodules de novo en rapport avec l'hépatopathie sous jacente ^[4]. Les indications et les résultats de la résection hépatique dépendent du stade tumoral au moment du diagnostic, de la réserve fonctionnelle hépatique sous jacente et de l'utilisation de techniques chirurgicales adaptées. Dans ce contexte, la résection hépatique du CHC va poser le problème du terrain souvent fragile sur lequel elle survient, des capacités de régénération hépatique diminuées par la fibrose, de l'exérèse limitée par le risque d'insuffisance hépatique postopératoire irréversible pouvant conduire au décès du patient et du risque élevé de récurrence. Une sélection rigoureuse des patients comportant l'évaluation du stade tumoral et celle de la réserve fonctionnelle hépatique est alors nécessaire. La résection ne se conçoit que s'il est possible de réaliser une exérèse à visée curative avec un risque de mortalité et de morbidité acceptable.

Évaluation du stade tumoral :

L'évaluation du stade tumoral repose sur une exploration comportant une échographie abdominale, une imagerie hépatique en coupe par scanner triphasique et une imagerie par résonance magnétique. L'imagerie doit préciser la taille de la tumeur, son siège segmentaire précis, ses connexions vasculaires et l'existence d'un envahissement veineux endoluminal, c'est-à-dire un thrombus tumoral portal ou veineux hépatique caractéristique du CHC, la présence de nodules satellites ou à distance, et comporter une étude volumétrique. La recherche de localisations secondaires, en particulier par scanner thoracique, est indispensable et rentre dans le cadre du bilan pré thérapeutique.

Indications de la résection hépatique :

Les indications d'exérèse dépendent de la taille, du nombre des lésions, de leur siège et de l'estimation du foie restant après exérèse. Les meilleurs candidats à l'exérèse sont les patients ayant une tumeur unique latéralisée permettant de conserver un parenchyme hépatique restant de plus de 50% ^[3,6]. Les politiques de dépistage du CHC permettent de découvrir des tumeurs à un stade précoce (<à 5 cm) répondant à ces

critères. Dans ce cas, la résection est en compétition avec la transplantation hépatique et les traitements percutanés. Le siège de la tumeur est alors un paramètre important dans le choix du traitement. Lorsqu'il s'agit d'une tumeur de siège périphérique, une exérèse limitée peut être réalisée de façon curative et anatomique avec un sacrifice parenchymateux faible. Au contraire, l'existence d'une petite lésion centrale de moins de 5 cm peut nécessiter un sacrifice parenchymateux plus important avec un risque d'insuffisance hépatique postopératoire faisant orienter vers le traitement percutané ou la transplantation.

L'existence de nodules satellites témoigne souvent d'une lésion métastatique locorégionale liée à un envahissement vasculaire microscopique. Le pronostic en est plus sombre mais cela ne représente pas une contre-indication opératoire. L'existence de lésions bilobaires témoigne habituellement d'une carcinogénèse multicentrique rendant peu probable le caractère curatif de la résection. Les contre-indications à la résection du CHC sont la présence de métastases extra-hépatiques, la présence de lésions multiples bilobaires, la présence d'un envahissement de la convergence biliaire et la présence d'une thrombose tumorale extensive du tronc porte ou de la veine cave inférieure. Cependant, un grand nombre de malades continuent de se présenter à un stade tumoral avancé avec une tumeur de plus de 5 cm, dépassant la limite au-delà de laquelle la transplantation peut être proposée^[7].

Évaluation de la réserve fonctionnelle hépatique :

Outre l'évaluation tumorale, l'évaluation de la fonction hépatique est essentielle à la sélection des candidats à la résection hépatique sur foie pathologique. L'hépatectomie sur foie de cirrhose est grevée d'une morbidité et d'une mortalité beaucoup plus élevées. Le risque majeur est celui du développement d'une insuffisance hépatocellulaire postopératoire puis d'une décompensation de la cirrhose. Les critères prédictifs de survenue d'une insuffisance hépatique postopératoire sont essentiellement liés à la fonction hépatique préopératoire et à l'état histologique du foie sous-jacent. L'évaluation de la fonction hépatique préopératoire est essentiellement basée sur le score de Child-Pugh^[3,8,9] regroupant trois classes : la classe A où la fonction hépatique est

normale, la classe B où il existe une insuffisance hépatocellulaire minime à modérée et la classe C où l'insuffisance hépatocellulaire est sévère. La plupart des auteurs s'accordent pour considérer que seuls les cirrhotiques Child-Pugh A sont candidats à une résection hépatique. Certains auteurs, en particulier asiatiques, utilisent le test au vert d'indocyanine qui consiste à injecter le colorant et à mesurer sa concentration résiduelle à 15 minutes. Ainsi, une hépatectomie majeure peut être réalisée jusqu'à 15% de rétention alors que la résection hépatique doit être limitée au-delà de 20%^[10]. De même, l'évaluation du volume de parenchyme hépatique restant après exérèse est une donnée essentielle de la sélection fonctionnelle. Elle nécessite une analyse précise de l'imagerie tenant compte des volumes respectifs du foie total, du foie réséqué et de la tumeur.

Facteurs de risque :

Il a été démontré que l'existence d'une hypertension portale était corrélée à la décompensation postopératoire de la cirrhose, en particulier sous forme d'ascite^[11]. Le degré d'hypertension peut être évalué par la recherche de varices œsophagiennes à l'endoscopie digestive, l'existence d'une splénomégalie et d'une circulation collatérale à la tomодensitométrie. L'existence d'une thrombopénie témoignant d'un hypersplénisme est également un stigmate d'hypertension portale. Une résection hépatique majeure est contre-indiquée en présence d'une hypertension portale. Une résection limitée peut être envisagée en cas d'hypertension portale modérée.

L'étiologie de l'hépatopathie sous-jacente et son activité doivent être considérées dans le risque d'une hépatectomie. L'activité de l'hépatopathie est évaluée sur la concentration sérique des transaminases, qui constitue un facteur de risque bien établi^[12,13]. Il a été montré qu'une élévation des transaminases à plus de deux fois la normale était associée à une majoration de la mortalité^[12]. En cas d'hépatopathie active, la résection peut être préparée par un traitement antiviral ou un sevrage alcoolique, selon les cas, jusqu'à normalisation des transaminases. L'état histologique du foie sous-jacent peut être évalué par la biopsie du foie non tumoral pour évaluer le degré de fibrose et une éventuelle activité. La quantification de la fibrose par le score METAVIR (F0 à F4) est utile dans la prise de décision^[14]. Le risque opératoire est maximal en cas de cirrhose constituée (fibrose F4), il est élevé en cas de fibrose sévère (F3), et il est faible en cas

de fibrose modérée (F2). En cas de fibrose minimale F1, le risque est proche de celui d'une hépatectomie sur foie sain.

Résection hépatique :

Trois principes président à la résection du CHC sur foie pathologique : l'épargne parenchymateuse, l'exérèse anatomique et la minimisation de l'hémorragie.

L'exérèse sur foie pathologique impose une épargne parenchymateuse du fait des facultés de régénération qui sont réduites par la fibrose hépatique, surtout s'il existe une cirrhose constituée, ce qui entraîne un risque d'insuffisance hépatique postopératoire.

Si l'exérèse anatomique doit rester la référence, la préservation parenchymateuse peut devenir prioritaire par rapport à l'exérèse anatomique chez les patients ayant une fonction hépatique limitée. Une hépatectomie majeure ne doit être envisagée qu'en cas de tumeur volumineuse inaccessible à un geste plus limité. Dans les tumeurs profondes de petites tailles, le principe d'épargne parenchymateuse doit conduire à des exérèses plus complexes aboutissant à ne réséquer que les segments ou secteurs intéressés par la tumeur. Lorsqu'il s'agit d'une tumeur périphérique, une exérèse limitée est indiquée, à type de segmentectomie ou sous-segmentectomie. Lorsque le foie est très dysmorphique et qu'il existe une hypertension portale, il est parfois préférable d'avoir recours à une exérèse non anatomique représentée par une tumorectomie emportant une marge de parenchyme hépatique supérieure à 1 cm.

L'hémorragie préopératoire et les transfusions sanguines influencent le pronostic des résections hépatiques pour cancer. Cette influence s'exerce sur la morbidité et la mortalité opératoires, mais également sur la survie à long terme, l'hémorragie et les transfusions sanguines étant associées à une fréquence plus élevée des récurrences tumorales^[15, 16]. La réduction de l'hémorragie fait intervenir l'utilisation des clampages vasculaires et la gestion du remplissage vasculaire au cours de l'anesthésie. La tolérance du foie pathologique à l'ischémie est inférieure à celle du foie sain et il est maintenant bien établi que l'utilisation du clampage pédiculaire hépatique intermittent (clantage de 15 mn, déclantage de 5 mn) est parfaitement toléré par le foie de cirrhose et permet de réduire de façon très efficace l'hémorragie^[15, 16, 17]. Outre le clantage, le maintien d'une pression veineuse centrale basse par un remplissage vasculaire le plus limité possible en peropératoire est un élément essentiel dans la réduction de l'hémorragie.

Résultats de la résection hépatique :

Les progrès récents dans les techniques de résection hépatique ainsi qu'une meilleure connaissance de ses facteurs de risque ont permis d'améliorer les résultats de l'hépatectomie partielle pour CHC tant sur le risque opératoire que sur les résultats à long terme^[18, 19].

Le taux de morbidité des résections hépatiques sur foie de cirrhose est de l'ordre de 30 à 50% et comporte des complications sévères^[20, 21]. La principale est la survenue d'une insuffisance hépatique postopératoire dont les manifestations en sont l'ictère, la baisse des facteurs de coagulation, l'ascite et l'encéphalopathie hépatique. La morbidité comporte également les complications pulmonaires, l'infection et l'insuffisance rénale pouvant elles mêmes être secondaires à l'insuffisance hépatique ou en précipiter la survenue. L'évaluation du risque opératoire et la réduction de l'hémorragie ont permis de réduire la mortalité opératoire qui est passée de plus de 10% dans les années 1980 à moins de 5% dans la plupart des centres spécialisés actuels^[5, 9, 15, 16, 18, 19, 22, 23].

Quant aux résultats en termes de survie à long terme, ils sont variables d'une série à l'autre du fait de critères d'inclusion très disparates. Pour les malades ayant les meilleures caractéristiques, c'est-à-dire tumeur unique, Child-Pugh A et sans hypertension portale, des taux de survie de 50 à 70% sont rapportés^[24, 25]. Pour le groupe de Barcelone, la présence d'une hypertension portale et un taux de bilirubine supérieur à 10 mg/l constituaient les deux facteurs pronostiques les plus importants qui influençaient négativement la survie à long terme. La survie à 5 ans après hépatectomie était respectivement de 74%, 50% et 25% chez les patients qui ne présentaient aucun facteur, ou qui présentaient 1 ou 2 facteurs^[26].

Récidive de la maladie :

Du fait de la persistance de l'hépatopathie sous-jacente, la récurrence intra-hépatique est très fréquente : 60 à 80% à 5 ans dans la littérature^[8, 27]. De nombreux facteurs pronostiques influençant la survie après résection pour CHC ont été identifiés. Il s'agit principalement de la sévérité de l'hépatopathie sous-jacente, la taille et le nombre des tumeurs ainsi que l'existence ou non d'un envahissement vasculaire macroscopique ou microscopique.

Dans ce contexte, le traitement des récurrences repose sur la résection itérative, la destruction percutanée et la transplantation de rattrapage^[28, 29, 30, 31]. La re-ré-

section est rarement réalisée et les séries publiées sont peu nombreuses et comportent peu de malades. Cette option peut se concevoir en cas de récurrence uni focale sur hépatopathie compensée. La destruction percutanée peut être envisagée en cas de récurrence uni focale de petite taille. La transplantation hépatique peut se concevoir dans 2 situations distinctes : soit de sauvetage une fois la récurrence diagnostiquée, soit préemptive selon les critères de récurrence présents lors de l'analyse de la pièce opératoire qui sont : la marge de résection, le nombre et la taille des différents nodules de CHC, la présence de nodules satellites, le degré de différenciation, la présence d'une micro invasion vasculaire et la présence de capsule [32]. La transplantation hépatique peut être proposée en respectant les critères de Milan [7], mais elle reste limitée par la pénurie de greffon.

Conclusion :

La résection peut ainsi être considérée comme une méthode de sélection des candidats à la greffe, voire comme un traitement d'attente chez les patients inscrits en liste d'attente et ayant une tumeur périphérique aisée à réséquer. Ailleurs, elle peut être considérée comme la seule alternative à la transplantation hépatique en cas d'absence de greffon qu'il soit à partir du cadavre ou du vivant. Chez des patients sélectionnés, la résection hépatique sur foie pathologique constitue une bonne option et offre une survie similaire à la transplantation hépatique. C'est pourquoi, un suivi régulier des patients présentant une hépatopathie chronique ou une cirrhose compensée est nécessaire pour dépister le CHC à un stade utile.



Image 1 : Résection hépatique emportant la tumeur

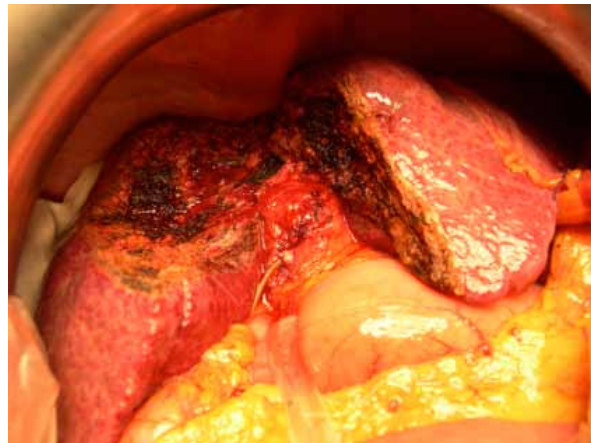


Image 2 : Résection sectorielle antérieure droite emportant les segments 5 et 8

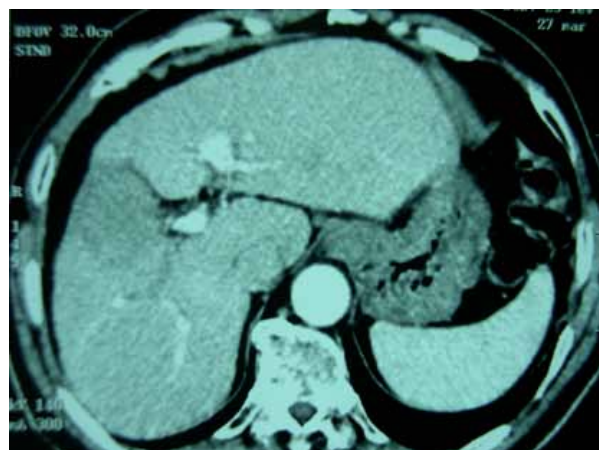


Image 3 : Scanner montrant un CHC de 5 cm du secteur antérieur droit (segments 5 et 8) sur foie de cirrhose

Références :

1. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001 Sep;35(3):421-30.
2. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. AASLD practice guideline. *Hepatology* 2005;42(5):1208-35.
3. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362: 1907-17.
4. Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing, Diamond T, Dennison A. liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg* 1993 ; 218 : 145-51.
5. Azoulay D, Castaing D, Krissat J, Hargreaves GM, Lemoine A, et al. Percutaneous portal vein embolization increase the feasibility and safety of major liver resection for hepatocellular carcinoma in injured liver. *Ann Surg* 2000 ; 232 :665-72
6. Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, Regimbeau JM, Santano R, Vilgrain V, et al. Portal vein embolization before right hepatectomy:

prospective clinical trial. *Ann Surg* 2003; 237: 208-17.

7. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatun M, A Orabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *NEJM* 1996; 334, 11: 693-99.

8. Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg* 1993;218 :145-51.

9. Belghiti J, Regimbeau JM, Durand F, Kianmanesh AR, Dondero F, Terris B, & al. Resection of hepatocellular carcinoma: a European experience on 328 cases. *Hepatogastroenterology*2002;49:41-6

10. Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Maema A, Sugawara Y, Sano K, et al. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg* 2003; 232: 665-72.

11. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Garcia-Pagan JC, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of portal pressure. *Gastroenterology* 1996; 111: 1018-22.

12. Farges O, Malassagne B, Flejou JF, Balzan S, Sauvanet A, Belghiti J. Risk of major liver resection in patients with underlying chronic liver disease : a reappraisal. *Ann Surg* 1999 ; 229 : 210-5.

13. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, Del Gaudio M, Gardini A, Cescon M, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: univariate and multivariate analysis of risk factors for intrahepatic recurrence. *Ann Surg* 2003; 237: 536-43.

14. The French METAVIR Cooperative Study Group. Intra observer and interserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994; 20: 15-20.

15. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Wong J. Improving survival results after resection of hepatocellular carcinoma: a prospective study of 377 patients over 10 years. *Ann Surg* 2001; 234: 63-70.

16. Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Maema A, Sugawara Y, Sano K, et al. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg* 2003; 232: 665-72.

17. Belghiti J, Noun R, Malafosse R, Jagot P, Sauvanet A, Pierangeli F et al. Continuous versus intermittent portal triad clamping for liver resection: a controlled study. *Ann Surg* 1999; 229: 369-75.

18. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999 ; 10 : S115-20.

19. Chouillard E, Cherqui D, Tayar C, Brunetti F, Fagniez PL. Anatomical bi- and trisegmentectomies as alternatives to extensive liver

resection. *Ann Surg* 2003; 238:29-34.

20. Balzan S, Belghiti J, Farges O, Sauvanet A, Delefosse D, Durand F. The « 50-50 criteria » on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg* 2005; 242: 824-8.

21. Wei AC, Tung-Ping Poon R, Fan ST, Wong J. risk factors for perioperative morbidity and mortality after extended hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *BR J Surg* 2003; 90 : 33-41.

22. Bismuth H, chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg* 1993; 218: 145-51.

23. Cha CH, Ruo L, Fong Y, Jarnagin WR, Shia J, Blumgart LH, De Matteo RP. Resection of hepatocellular carcinoma in patients otherwise eligible for transplantation. *Ann Surg* 2003; 238: 315-21.

24. Ikai I, Arii S, Kojiro M, Makkuchi M, Matsuyama Y, et al. Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide surgery. *Cancer* 2004; 101 :796-802.

25. Esnaola NF, Mirza N, Lauwers GY, Ika I, Regimbeau JM, Belghiti J, et al. Comparison of clinicopathological characteristics and outcomes after resection in patients with hepatocellular carcinoma treated in the United States, France and Japan. *Ann Surg* 2003; 238: 711-9.

26. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19(3): 329-38.

27. Belghiti J, Panis Y, Farges O, Benhamou JP, Fekete F. Intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Ann Surg* 1991; 214 :114-7.

28. Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, Kokudo N. Selection criteria for repeat hepatectomy in patients with recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2003; 238: 703-10.

29. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: implications for a strategy of salvage transplantation. *Ann Surg*2002 ; 235 : 373-82.

30. Nakajima Y, Ko S, Kanamura T, Nagao M, Kanehiro H, Hisanaga M et al. Repeat liver resection for hepatocellular carcinoma. *J Am CollSurg* 2001; 192: 339-44.

31. Belghiti J, Cortes A, Abdalla EK, Regimbeau JM, Prakash K, Durand F & al. Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2003; 238 :885-92.

32. Lauwers GY et al. Prognostic histological indicators of curatively resected hepatocellular carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 25-34.

Abonnez-vous !

Inscription **gratuite*** sur le site

www.el-hakim.net

(*) : exclusivement réservé aux professionnels de la santé