

WB

310 013

ISSN 0001-4079

l'Académie Nationale de Médecine



TOME 179 N° 6 - 13, 20, 27 JUIN 1995

Publication périodique mensuelle

Traitement chirurgical des hépatocarcinomes sur cirrhose

Bernard LAUNOIS *, Jocelyne CHAUVIN,
Marcel MACHADO, Patrick BOURDONNEC,
Jean-Pierre CAMPION, Eusthathios BARDAXOGLU

L'hépatocarcinome (HCC) est une tumeur hautement maligne avec un pronostic extrêmement péjoratif, dont l'incidence est estimée à 1 million de cas annuels à travers le monde [1]. L'hépatocarcinome constitue la principale cause de mortalité des malades cirrhotiques, groupe à risque, au même titre que la rupture de varices œsophagiennes, la décompensation hépatique et l'infection [2]. Les facteurs de risque associés à l'hépatocarcinome incluent les infections chroniques : virus de l'hépatite B (HBV), de l'hépatite Delta ou de l'hépatite C (HCV) ; cirrhoses, en particulier cirrhoses alcooliques et cirrhoses liées à l'hémochromatose [3, 4].

Longtemps connus comme l'apanage des pays d'Extrême-Orient et d'Afrique subtropicale, l'extrême fréquence des hépatocarcinomes a été révélée, en France, par les procédés d'imagerie médicale. Le pronostic de l'hépatocarcinome est médiocre. La plupart des études rapporte une survie moyenne de quelques mois [5]. Ces tumeurs sont résistantes à la radiothérapie et chimiothérapie [6].

Jusqu'à présent, il était couramment admis que l'hépatectomie sur cirrhose était difficilement réalisable [2], le foie cirrhotique ayant une faible capacité de régénération [7, 8]. En 1986, les premiers résultats européens d'exérèse furent présentés [9, 10]. Le but de ce travail est de faire état des résultats obtenus à long terme par cette thérapeutique, comparativement à d'autres.

1. MALADES ET MÉTHODES

D'avril 1978 à février 1992, 74 malades ont été opérés à l'hôpital Pontchaillou, CHU de Rennes, d'hépatocarcinome sur cirrhose : 60 hépatectomies et 14 transplantations hépatiques. Il s'agissait de 70 hommes, 4 femmes, d'un âge moyen de 60,2 ans \pm 9 ans. L'étiologie de ces cirrhoses était d'origine

* Centre de Chirurgie Digestive et Unité de Transplantation Pontchaillou, 2 rue Henri Le Guilloux — 35033 Rennes.

Tirés-à-part : Professeur Bernard LAUNOIS, à l'adresse ci-dessus.
Article reçu le 10 mars 1995, accepté le 15 mai 1995.

alcoolique chez 43 malades (58 %), post-hépatitique (B ou C) chez 22 malades (30 %), et secondaire à une hémochromatose chez 9 malades (12 %). Six malades avaient une double étiologie alcoolique et hémochromatosique, 46 malades étaient totalement asymptomatiques (62 %) et l'HCC n'a été découvert que par une recherche systématique. Le dosage de l'alphafoetoprotéine était supérieur à 500 ng/l chez 13 malades, supérieur à 10 ng/l et inférieur à 500 ng/l chez 31 malades et inférieur à 10 ng/l chez 25 malades (5 données n'étaient pas utilisables). Avant intervention, les malades avaient un bilan morphologique par une échographie et une tomодensitométrie avec et sans contraste. La gravité de la cirrhose a été appréciée suivant la classification de Child-Pugh où la bilirubine, l'albumine, l'ascite, l'encéphalopathie, le taux de prothrombine sont affectés d'un score de 1 à 3. Les malades Child A ont un score de 5-6, les malades Child B de 7 à 9, les malades Child C au-dessus de 9 [11]. La gravité de l'hépatocarcinome était appréciée suivant la classification TNM où T et fonction de la taille de la tumeur (inférieure ou supérieure à 2 cm) et du nombre de nodules, N fonction de l'envahissement ganglionnaire pédiculaire et M de métastases à distance [12]. Suivant la classification de Child-Pugh, il y avait dans le groupe des résections 48 Child A, 11 Child B et 1 Child C et dans le groupe des transplantations, 9 Child A et 5 Child B. Suivant la classification TNM de l'Union Internationale de lutte contre le cancer, il y avait 5 T1 (6,7 %), 29 T2 (39,2 %), 33 T3 (44,6 %) et 7 T4 (9,5 %).

L'appréciation de la réserve fonctionnelle hépatique a été basée principalement sur les tests de coagulation, le taux d'albumine et les tests hépatiques standard, la classification de Child et sur l'étude volumétrique du foie effectuée avec la tomодensitométrie.

1.1 Techniques opératoires

Dans chaque cas, un examen systématique de la cavité abdominale était effectué à la recherche de métastases péritonéales et ganglionnaires. S'il était nécessaire, une biopsie extemporanée était demandée. Si elle était positive, l'intervention n'était pas effectuée. Une échographie peropératoire était systématiquement effectuée dans le but de rechercher d'autres nodules. Avant l'ère de l'échographie Doppler, la découverte d'une thrombose porte n'a pas été une contre-indication à l'intervention si une désobstruction pouvait être effectuée.

1.1.1. Techniques d'hépatectomie

Les résections hépatiques étaient effectuées sous clampage du pédicule hépatique (Manœuvre de Pringle) d'une durée de 15 minutes espacées par des périodes de déclampage de 10 minutes. Les techniques de résection étaient habituellement des segmentectomies ou sous-segmentectomies réalisées en suivant les limites habituelles des segments, mais l'approche postérieure du hile [13]

a été rarement utilisée pour déterminer les limites anatomiques des segments en raison de l'hypertension portale et de la nature cirrhotique du tissu hépatique.

1.1.2. *Techniques de transplantation*

Un second candidat à la transplantation était toujours convoqué pour éviter toute perte d'organe. La technique de transplantation a été, en règle, la technique conventionnelle [14]. L'emploi d'un récupérateur de cellules sanguines a toujours été refusé de peur d'une contamination néoplasique systémique. Après la transplantation, le traitement immunosuppresseur associait cyclosporine et prednisone voire azathioprine s'il y avait une atteinte rénale. Le traitement des rejets comprenait 1 à 2 injections intraveineuses du solumédrol, suivies de l'utilisation d'anticorps monoclonaux OKT3.

1.2. Suivi

Quel que soit le type de chirurgie, les malades étaient convoqués à intervalle régulier pour échographie, tomodensitométrie et dosage d'alphafoetoprotéine.

1.3. Analyse statistique

La comparaison des deux groupes concernant la mortalité, la morbidité a utilisé le test de χ^2 . La comparaison des survies, et des facteurs pronostiques, a utilisé la méthode de Kaplan-Meier et le test de Log-Rank.

2. RÉSULTATS

2.1. Mortalité et morbidité

La mortalité opératoire, dans les résections hépatiques, a été de 6 morts sur 60 patients (10 %), 2 décès sur 11 hépatectomies majeures, 2 décès sur 26 segmentectomies, 2 décès sur 23 tumorectomies. Il y eut 5 décès sur 14 transplantations chez des malades âgés de 51 ans, 55 ans, 56 ans, 57 ans et 59 ans (35,7 %).

2.1. Survie

La survie de l'ensemble des 74 malades est de 61,8 % à 1 an, 47,1 % à 2 ans, 38,2 % à 3 ans et 20 % à 5 ans.

La survie à 5 ans après transplantation est de 21,4 % et après résection de 18,5 % (Fig. 1). Cette différence n'est pas significative ($p > 0,05$). Le taux de récurrence tumorale à 3 ans est de 44 % pour les transplantations et les hépatectomies majeures, de 46 % pour les segmentectomies et 48 % pour les tumorectomies.

Survie actuarielle de HCC sur cirrhose

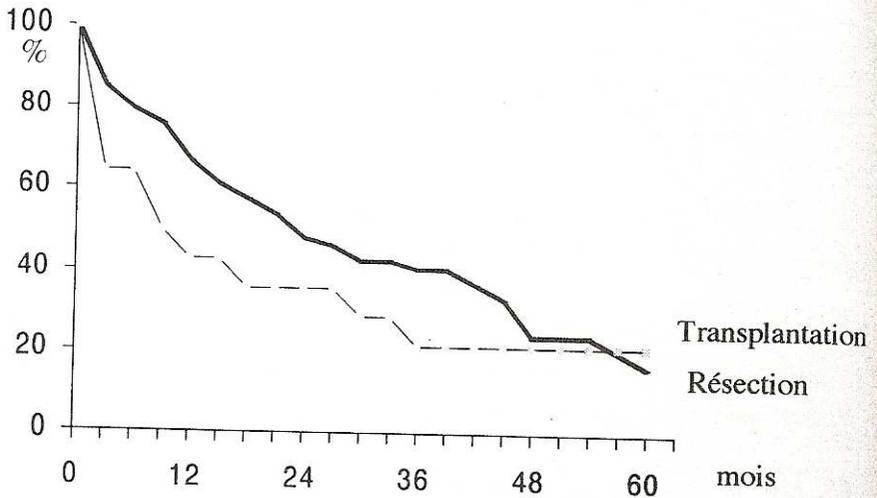


FIG . 1.

2.3. Facteurs pronostiques

Il n'existe pas de différence significative dans les survies actuarielles selon la présence ou non de symptômes préopératoires, selon la classification de Child, selon l'existence ou non d'une capsule péri-tumorale, selon le nombre ou la taille de la tumeur. Par contre, il existe une différence significative suivant que le taux d'alphafoetoprotéine est supérieur ou inférieur à 20 ng/l.

DISCUSSION

La valeur du traitement chirurgical, dans les hépatocarcinomes sur cirrhose, est désormais bien admise. On a longtemps opposé les résultats de la chirurgie pour HCC sur foie cirrhotique à ceux de la chirurgie sur HCC sur foie sain. Les résultats de cette dernière sont, en fait, tout à fait comparables avec une survie à 1 an à 68,4 %, à 2 ans de 52,6 %, à 3 ans de 38,4 % et à 5 ans de 30 %¹. Parallèlement, le pronostic des résections hépatiques est identique qu'il s'agisse de séries asiatiques [15, 16, 17, 18, 19, 20, 21] ou européennes [9, 10, 22, 23, 24, 25] tant en ce qui concerne la mortalité opératoire que le taux de résecabilité et la survie.

1. Observations non publiées.

Dans le traitement chirurgical, résection hépatique et transplantation hépatique s'opposent. La transplantation hépatique paraît justifiée car elle propose l'ablation de la lésion tumorale ainsi que la maladie hépatique causale. Elle paraît logique puisqu'elle assure la marge de sécurité la plus grande, l'exérèse éventuelle de tumeurs filles, l'exérèse de foyers dysplasiques qui peuvent être à l'origine d'autres foyers d'hépatocarcinomes et aussi le traitement de l'insuffisance hépatique qui peut pour son propre compte emporter le malade, mais il s'agit d'une intervention majeure à la mortalité lourde puisqu'elle s'élève, à Cambridge [27], à 31,6 %, à Hanovre [28] à 34,5 %, à Pittsburgh [29] à 25 % et dans notre série à 35,7 %. Elle atteint 46 % dans la série d'Ismail [30].

Il est vrai que les indications habituelles de la transplantation ont été de réserver ces indications pour les volumineuses tumeurs ou pour les malades Child, B ou C. Dans les cirrhoses alcooliques, la transplantation hépatique est l'intervention la plus justifiée pour le traitement de la maladie hépatique dans les Child C [31]. Enfin, dans le registre européen de transplantation hépatique [32], la survie à 3 ans est de 40 %, bien que ce taux comprenne les interventions pour des hépatocarcinomes de rencontre fortuite de pronostic plus favorable [29]. En effet, les seules circonstances où la survie (83 %) et la survie sans récurrence (83 %) sont meilleures après transplantation qu'après résection sont des tumeurs de moins de 3 cm et un ou 2 nodules (survie à 3 ans 41 % $p < 0,05$; survie sans récurrence 18 % $p < 0,001$). Les résultats de la transplantation dans ce groupe de tumeurs petites, uninodulaires ou binodulaires, étaient meilleurs que ceux obtenus chez les malades avec des tumeurs de plus de 3 cm et 3 nodules et davantage [33].

A l'opposé, les résections hépatiques sont possibles sur foie cirrhotique à condition de respecter une marge de sécurité de 1 cm tout en gardant le maximum de parenchyme hépatique fonctionnel. Il est important d'apprécier la réserve hépatocytaire par l'étude de la fonction de synthèse au moyen de la mesure du taux d'albumine, du taux de prothrombine, de la classification de Child Pugh [11] et de la clearance du vert d'Indocyanine. Dans le travail d'Okamoto [34], il existe une bonne corrélation entre la clearance du vert d'indocyanine et le taux de mortalité opératoire, mais tous les décès sont néanmoins survenus pour des hépatectomies droites. Dans notre série, la mortalité opératoire s'est accrue lorsque des exèses ont été entreprises chez des malades Child B ou C, avec survenue d'ascite volumineuse, défaillance hépatorénale et surinfection. De tels malades sont, dès lors, une indication à la transplantation. Ailleurs, à long terme, la survie à 5 ans après résection n'est pas différente de celle après transplantation et le taux de récurrence identique.

Dans notre série, l'étude des facteurs pronostiques dans la survie à long terme ne retrouve, comme facteur défavorable significatif, que le taux d'alpha-foetoprotéine. L'influence pronostique favorable de l'existence d'une capsule ne s'est pas trouvée confirmée. Le caractère symptomatique ou non, le nombre des tumeurs, la classification de Child, la taille de la tumeur ne sont pas des facteurs

pronostiques. Dans la série multicentrique japonaise [26], il n'existait de différence significative de survie qu'entre les tumeurs de 2 à 5 cm et de 5 à 10 cm. A l'opposé dans la série de Paul Brousse, les résultats des résections pour des tumeurs de 5 cm sont meilleurs que pour des résections de moins de 3 cm, probablement parce que les nodules non détectés peuvent être présents. On aurait pu penser que la meilleure façon d'améliorer le pronostic, était le suivi systématique d'une population donnée à tout risque d'HCC, permettant de détecter les tumeurs de moins de 3 cm décrites comme les lésions minutes. Le terme de petit HCC se rapporte, suivant les auteurs, aux lésions de moins de 3 cm ou de moins de 2 cm. Or, dans une population bien définie cliniquement de malades cirrhotiques chez lesquels le risque d'apparition d'HCC dans l'année est connu, le programme de dépistage n'a pas atteint l'objectif de guérir ces malades chirurgicalement en dépit de l'utilisation répétée d'échographie et de dosage d'alphafœtoprotéine [35].

Aussi, la résection hépatique doit être utilisée de préférence dans les hépatocarcinomes sur cirrhose puisque la mortalité opératoire est beaucoup plus faible pour une survie identique, avec une qualité de vie postopératoire supérieure et un coût moins élevé à une période où les dons d'organes sont rares. On peut espérer améliorer ces résultats par l'utilisation d'un traitement adjuvant dans le but d'avoir une réduction tumorale par chimio-embolisation. Cette chimio-embolisation peut être effectuée en préopératoire soit par injection de lipiodol porteur de chimiothérapie (cisplatine) [36, 37, 38, 39], soit par injection de lipiodol marqué à l'Iode ¹³¹ [40, 41]. Une étude randomisée a montré la supériorité de ce dernier procédé. La survie à 3 ans est identique (9,9 % vs 10,3 %) mais la tolérance clinique est meilleure sans risque de thrombose artérielle [42].

En fait, le véritable traitement de l'hépatocarcinome sur cirrhose est préventif : vaccination dans les zones d'endémie d'hépatite B, dépistage du virus C dans les produits sanguins et limitation des transfusions, lutte contre l'alcoolisme, réduction de la surcharge ferrique chez les malades atteints d'hémochromatose.

RÉSUMÉ

En 1986, notre groupe présentait les premiers résultats d'exérèse chirurgicale d'hépatocarcinome sur cirrhose. Le but de ce travail est de présenter les résultats à long terme de cette thérapeutique. D'avril 1978 à février 1992, 74 malades ont été opérés à la clinique chirurgicale du CHU de Rennes d'hépatocarcinome sur cirrhose : 60 hépatectomies et 14 transplantations. Il s'agissait de 70 hommes et 4 femmes d'un âge moyen de 60,2 ans \pm 9 ans. L'étiologie de ces cirrhoses était d'origine alcoolique chez 43 malades (58 %), post-hépatitique (B ou C) chez 22 malades (30 %) et secondaire à une hémochro-

matose chez 9 malades (12 %). Suivant la classification de Child Pugh, il y avait dans le groupe des résections 48 Child A, 11 Child B et 1 Child C et dans le groupe des transplantations 9 Child A et 5 Child B. La mortalité opératoire des résections hépatiques a été de 10 % et de 35,7 % dans les transplantations hépatiques. La survie de l'ensemble des 74 malades est de 61,8 % à 1 an, 47,1 % à 2 ans, 38,2 % à 3 ans et 20 % à 5 ans. La survie à 5 ans après transplantation est de 21,4 %, après résection de 18,5 %. Conclusion : l'absence de différence significative de la survie à long terme entre résection et transplantation doit faire préférer la résection hépatique comme traitement de choix.

MOTS-CLÉS : EPITHELIOMA. TUMEUR FOIE. CIRRHOSE. TRANSPLANTATION FOIE. ALPHA-FOETOPROTEINE. HEPATECTOMIE.

SUMMARY : *Surgical treatment of HCC in cirrhotic patients.*

In 1986, our institution published the first results of surgical resection of hepatocarcinoma in cirrhotic patients. The aim of this paper is to present long term results of this surgical management.

From April 1978 to February 1992, 74 patients were operated on at the surgical clinic of University Medical Center of Rennes (35000) France. There were 60 hepatectomies and 14 transplantations. The mean age was 60.2 years \pm 9 years and the sex ratio : 70 males and 4 females. The etiology was alcoholic in 43 patients (58 %), post hepatitis (B and C) in 22 patients (30 %) and due to hemochromatosis in 9 patients (12 %). According to the Child Pugh classification, 48 patients were Child A, 11 Child B and one Child C in the hepatectomy group and 9 patients Child A and 5 Child B in transplantation group.

The operative mortality was 10 % in hepatectomy group and 35,7 % in liver transplantation group.

Overall survival was 61.8 % at 1 year, 47.1 % at 2 years, 38.2 % at 3 years and 20 % at 5 years. 5 year survival is 21.4 % after transplantation and 18.5 % after resection. This difference is not significant.

In conclusion, according to 5 years survival and to operative mortality the treatment of choice is hepatectomy in HCC in cirrhotic patients. However the best treatment is the prevention of cirrhosis.

KEY-WORDS (Index Medicus) : CARCINOMA. LIVER NEOPLASMS. LIVER CIRRHOSIS. LIVER TRANSPLANTATION. ALPHA FETOPROTEINS. HEPATECTOMY.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] MUNOZ N., BOSCH F.X. — Epidemiology of hepatocellular carcinoma. In : OKUDA K., ISHAK K.G. eds Neoplasms of the liver. TOKYO Japan : Springer-Verlag, 1987, 3-19.
- [2] MILLWARD-SADLER GH., WRIGHT R. — Cirrhosis : An appraisal. In : Liver and biliary disease. Pathophysiology. Diagnosis, Management. Wright Alberti-Karran. Millward-Sadler W.B. Saunders Ed., 1979.
- [3] KEW M.C., POPPER M. — Relationships between hepatocellular carcinoma and cirrhosis, *Semin. Liver Dis.*, 1984, 4, 136-146.
- [4] JOHNSON P.J., WILLIAMS R. — Cirrhosis and aetiology of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.*, 1987, 4, 140-7.
- [5] WANDS J.R., BLUM H.E. — Primary hepatocellular carcinoma. *New Engl. J. Med.*, 1991, 325, 729-731.
- [6] ISSELBACHER K.J., WANDS J.R. — Tumors of the liver. In : WILSON J.D., BRAUNWALD E., ISSELBACHER K.J. et al eds. Harrison's Principles of Internal Medicine 12th ed. New York, Mc Graw — Hill, 1991, 1350-2.
- [7] NAGASUE N., YUKAYA H., OGAWA Y., KOHNO M., NAKAMURA T. — Human liver regeneration after major hepatic resection. *Ann. Surg.*, 1987, 206, 30-9.
- [8] CHEN M.F., HWANG T.L., HUNG C.F. — Human liver regeneration after major hepatectomy. *Ann. Surg.*, 1991, 213, 227-9.
- [9] LAUNOIS B., BOURDONNÉ P., N'GUYEN T., DEUGNIER Y., CAMPION J.P., de CHATEAUBRIANT P. — Le traitement chirurgical des hépatomes sur cirrhose. *Presse Méd.*, 1986, 15, 2235-2238.
- [10] BISMUTH H., HOUSSIN D., ORNOWSKI J., MERRIGI F. — Liver resections in cirrhotic patients : a Western Experience. *World J. Surg.*, 1986, 10, 311-317.
- [11] PUGH RNH., MURRAY-LION I.M., DAWSON J.L., PIETRONI M.C., WILLIAMS R. — Transection of the esophagus for bleeding esophageal varices. *Br. J. Surg.*, 1973, 60, 646-649.
- [12] BEAHR O., HENSON D.E., HUTTER R.V.P., MYERS M.M. — Manual for staging of cancer third edition. J.B. Lippincott Company Philadelphia, 1988.
- [13] LAUNOIS B., JAMIESON G.G. — The posterior intrahepatic approach for hepatectomy or removal of segments of the liver. *Surg. Gynec. Obst.*, 1992, 174, 155-158.
- [14] STARZL T.E. — Experience in hepatic transplantation. W.B. Saunders Company Philadelphia, 1969.
- [15] LIN T.Y., LEE C.S., CHEN K.M., CHEN C.C. — Role of surgery in the treatment of primary carcinoma of the liver : a 31 year experience. *Br. J. Surg.*, 1987, 74, 839-42.
- [16] NAGAO T., INOUE S., GOTO S., MIZUTA T., OMORI Y., KAWANO M., MORIOKA Y. — Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. Clinical features and long term prognosis. *Ann. Surg.*, 1987, 205, 33-40.
- [17] CHEN M.F., HWANG T.L., JENG L.B.B., JAN Y.Y., WANG C.S., CHOU F.F. — Hepatic resection in 120 patients with hepatocellular carcinoma. *Arch. Surg.*, 1989, 124, 1025-1028.
- [18] TSUZUKI T., SUGIOKA A., UEDA M., IIDA S., KANAI YOSHII H., NAKAYASO K. — Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Surgery*, 1990, 107, 511-20.

- [19] OZAWA K., TAKAYASU T., KUMADA K. — Experience with 225 hepatic resections for hepatocellular carcinoma over a 4-year period. *Am. J. Surg.*, 1991, 161, 677-682.
- [20] LAI E.C.S., WONG J. — Management of hepatocellular carcinoma in Hong Kong. The Queen Mary Hospital Experience. In TOBE T., KANEDA H., OKUDAIRA M. eds Primary liver cancer in Japan. Tokyo : Springer-Verlag, 1992, 427-434.
- [21] NAGASUE M., KOHNO H., CHANG Y.C., TANIURA H., YAMANOI A., UCHIDA M., KIMOTO T., TAKEMOTO Y., NAKAMURA T., YUKAYA M. — Liver resection for hepatocellular carcinoma. Results of 229 patients during 11 years. *Ann. Surg.*, 1993, 217, 375-384.
- [22] GOZZETTI G., MAZZIOTTI A., CAVALLARI A., BELLUSCI R., BOLONDI L., GRIGIONI W., BRAGAGLIA R., GRAZI G.L., DE RAFFELE E. — Clinical experience with hepatic resections for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1988, 166, 503-510.
- [23] FRANCO D., CAPUSSOTI L., SMADJA C — Resection of hepatocellular carcinomas. Results in 72 European patients with cirrhosis. *Gastroenterology*, 1990, 98, 733-738.
- [24] PAQUET K.J., KOUSSOURIS P., MERCADO M.A., KALK J.Fr., MUTING D., RAMBACH W. — Limited hepatic resection for selected cirrhotic patients with hepatocellular or cholangiocellular carcinoma : a prospective study. *Br. J. Surg.*, 1991, 78, 459-462.
- [25] BELGHITI J., PANIS Y., FARGES O., BENHAMOU J.P., FEKETE F. — Intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Ann. Surg.*, 1991, 214, 114-117.
- [26] The liver cancer study group of Japan. Primary liver cancer in Japan : clinicopathologic features and results of surgical treatment.. *Ann. Surg.*, 1990, 211, 277-287.
- [27] O'GRADY J.G., POLSON R.J., ROLLES K., CALNE R.Y., WILLIAMS R. — Liver transplantation for malignant disease, results in 93 consecutive patients. *Ann. Surg.*, 1988, 4, 373-379.
- [28] RINGE B., WITTEKIND C., BECHSTEIN W.O., BUNZENDAHL H., PILCHLMAYR R. — The role of liver transplantation in hepatobiliary malignancy. *Ann. Surg.*, 1989, 209, 88-98.
- [29] IWATSUKI S., STARZL T.E., SHEAMAN D.G., YOKOYAMA I., DEMETRIS A.J., TODO S., TZAKIS A.G., VAN THIEL D.H., CARR B., SELBY R., MADARIAGA J. — Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann. Surg.*, 1991, 214, 221-229.
- [30] ISMAIL T., ANGRISANI L., GUNSON B.K., HÜBSCHER S.G., BUCKELS J.A.C., MEUBERGER J.M., ELIAS E., MCMASTER P. — Primary hepatic malignancy. The role of liver transplantation. *Br. J. Surg.*, 1990, 77, 983-987.
- [31] POYNARD T., BARTHELEMY P., FRATTE S., BOUDJEMA K., DOFFOEL M., VANLEMMEINS C., MIGUET J.P., MANTION G., MESSNER M., LAUNOIS B., NAVEAU S., CHAPUT J.C. — Evaluation of efficacy of liver transplantation in alcoholic cirrhosis by a cas-control study and simulated controls. *Lancet*, 1994, 344, 502-507.
- [32] ELTR European Liver Transplant Registre. Update — Paris ELTR, 1994.
- [33] 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, 145-151.
- [34] OKAMOTO E., KYO A., YAMAMAKA M., TANAKA N., KUWATA K. — Prediction of the safe limits of hepatectomy by combined volumetric and fonctionnal measurements in patients with impaired hepatic function. *Surgery*, 1983, 95, 586-592.
- [35] COLOMBO M., DE FRANCHIS R., DEL NINNO E., SANGIOVANNI A., DE FAZIO C., TOMMASINI M., DONATO M.F., PRIVA A., DI CARLO V., DIOGUARDI H. — Hepatocellular carcinoma in italian patients with cirrhosis. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 325, 675-680.

- [36] TAKAYASU K., SHIMA Y., MURAMATSU et al — Hepatocellular carcinoma treatment with arterial iodized oil with and without chemotherapeutic agents. *Radiology*, 1987, 162, 345-351.
- [37] NAKAMURA H., HASHIMOTO T., OI H., SAWADA S. — Transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Radiology*, 1989, 170, 783-786.
- [38] KASUGAI H., KOJIMA J., TATSUTA M. — Treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial embolization combined with intraarterial infusion of a mixture of cisplatin and ethiodized oil. *Gastroenterology*, 1989, 97, 965-971.
- [39] SHIBATA J., FUJIYAMA S., SATO T., KISHIMOTO S., FUKUSHIMA S., NAKANO M. — Hepatic arterial injection chemotherapy with cisplatin suspended in an oily lymphographic agent for hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 1989, 64, 1586-1594.
- [40] VETTER D., WENGER J.J., BERGIER J.M., DOFFOEL M., BOCKEL R. — Transcatheter oily chemoembolization in the management of advanced hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Results of a western comparative study in 60 patients. *Hepatology*, 1991, 13, 427-433.
- [41] RAOUL J.L., BRETAGNE J.F., CAUCANAS J.P., PARIENTE E.A., BOYER J., PARIS J.C., MICHEL H., BOURGUET P., VICTOR G., THERAIN F., LEJEUNE J.J., LEMAIRE B., COLLET H., DUVAUFERRIER, PUECH J.C., VIALA J.C., L'HOSTE P., POISSONNIER M., GUIRY P. — Internal radiation therapy for hepatocellular carcinoma. Results of a french multicenter Phase II trial of transarterial injection of Iodine 131 — Labeled Lipiodol. *Cancer*, 1992, 69, 346-352.
- [42] RAOUL J.L., GUYADER D., BRETAGNE J.F., HEAUTOT J.F., DUVAUFERRIER R., BOURGUET P., FAROUX R., BEHKECHI D., GOSSELIN M. — Essai randomisé contrôlé de traitement du carcinome hépato-cellulaire chimioembolisation vs injections intraartérielles d'huiles iodées radiomarquées à l'Iode 131 (Lipiodol®) — Journées Francophones de Pathologie Digestive Paris, CNIT, 19-23 mars 1994.

DISCUSSION

M. Jean-Paul BINET : Votre communication a l'énorme intérêt de montrer, avec des résultats à distance tout à fait significatifs, que la résection — quand elle est possible — reste une bonne intervention. En ces temps où les transplants hépatiques sont rares vu la demande, cette notion est capitale.

M. René KÜSS : L'immunodépression, associée à la transplantation, ne joue-t-elle pas un rôle dans d'éventuelles récives des cancers. Situation aggraveante par rapport à la résection ?

M. Pierre TESTAS : Une des principales caractéristiques des hépatocarcinomes sur cirrhose est leur multilocalisation et ce d'autant plus fréquemment que la tumeur atteint une certaine taille, compte tenu du manque dramatique de greffon hépatique, n'y a-t-il pas une certaine contradiction à transplanter les plus petites tumeurs dont on pourrait espérer la guérison par résection ?

M. Maurice MERCADIER : 1) Quelles sont les indications précises que vous attribuez à la transplantation sachant que le don d'organes est en régression,

au moins momentanément ? 2) Pouvez-vous dire quelle est la qualité de la vie respectivement après la transplantation ou les exérèses importantes, type trisegmentectomie ?

M. Pierre PÈNE : Dans les 74 cas que vous avez rapportés, quelle était la place des formes multinodulaires par rapport aux formes uninodulaires d'hépatocarcinomes sur cirrhoses ? Les formes multinodulaires, en pratique africaine tropicale, représentent plus de 90 % des cas. Les cirrhoses sur lesquelles se développent ces hépatocarcinomes sont, pour la plupart, non pas des cirrhoses alcooliques, mais des cirrhoses secondaires à des hépatites B ou C.

M. LAUNOIS : — à M. Binet : Je partage tout à fait votre opinion sur les indications respectives de la transplantation et de la résection.

— à M. Küss : Les débuts de la transplantation ont montré la fréquence des récidives tumorales impliquées à l'immunosuppression. Les résultats de cette série montrent que transplantation et résection ont une survie à long terme équivalente. Il n'en reste pas moins que la survie à long terme des transplantations pour hépatocarcinome et pour tumeur est la plus faible de tous les résultats de transplantations.

— à M. Testas : Nous avons aussi pensé que les résultats de la résection impliquaient le choix de cette technique pour les petites tumeurs, d'autant que la morbidité était faible. Les résultats à court terme et à long terme montrent que c'est, au contraire, dans cette indication que les résultats de la transplantation sont les meilleurs, se rapprochant du pronostic des tumeurs « fortuites » incidentales dont on connaît déjà le pronostic favorable.

— à M. Mercadier : La mortalité opératoire importante des transplantations dans les volumineuses tumeurs et la survie à long terme réduite font choisir la transplantation pour les tumeurs de petite taille dont les résultats, à long terme, sont comparables aux résultats obtenus dans les transplantations avec découverte fortuite d'hépatocarcinome. La qualité de vie, pour les exérèses importantes, est excellente une fois passée la période postopératoire. Dans ces transplantations, les résultats à long terme sont excellents mais les malades sont soumis à un traitement immunosuppresseur définitif. Par contre, à court terme, si certaines suites peuvent être simples, 50 % des malades présentent des suites compliquées qui peuvent être une redoutable course d'obstacles.

— à M. Pène : Il est effectivement habituel qu'un hépatocarcinome s'accompagne soit de lésions satellites, soit de lésions à distance, soit de lésions dysplasiques qui sont la cause de la quasi constance des récidives après résection. S'il est aisé de le savoir après transplantation, il est par contre plus difficile de les mettre en évidence dans les résections où la récidive peut, certes, être sur la tranche de section, mais la plus souvent sur un autre foyer néoplasique ou dysplasique.