

## CARCINOME HEPATOCELLULAIRE ET TRANSPLANTATION HEPATIQUE : COMMENT SORTIR DES CRITERES DE MILAN EN FRANCE ?

Professeur Christophe DUVOUX

Service d'Hépatologie et de Gastroentérologie  
Unité de Transplantation Hépatique  
Hôpital Henri Mondor-Université Paris XII- Créteil  
christophe.duvoux@hmn.aphp.fr

Les critères de Milan [1] ont été publiés il y a 10 ans maintenant pour sélectionner les candidats à la TH pour carcinome hépato-cellulaire (CHC). Ils ont été adoptés par la plupart des programmes de TH, car ils permettent d'identifier un sous-groupe de malades candidats à la greffe pour CHC, offrant un compromis apparemment satisfaisant entre risque limité de récidive, 8 à 20 % à 5 ans, survie à 5 ans voisine de celle observée après TH pour hépatopathie bénigne, et probabilité acceptable de sortie de liste pendant la phase d'attente. Si l'adoption des critères de Milan s'est associée à une amélioration indiscutable des résultats de la TH pour CHC [2], ces critères sont cependant imparfaits. Cette imperfection tient avant tout à la valeur prédictive de récidive insuffisante des critères de Milan.

Des travaux américains estiment que 27 à 49 % des malades ayant une tumeur hors critères de Milan, actuellement exclus aux USA de la TH cadavérique, étaient guéris par la TH avant l'adoption de ces critères [3]. De façon similaire, en France, sur une série rétrospective de 467 malades transplantés dans 14 centres, la survie observée chez 165 malades transplantés hors critères de Milan, sans envahissement veineux pré-opératoire était de 42 % [4]. Ces données montrent que l'application stricte des critères de Milan conduit à exclure à tort de la TH 30 à 40 % des candidats qui pourraient être guéris par la greffe et pour lesquels aucune alternative thérapeutique n'est disponible.

Dix ans après leur publication, la question de la validité des critères de Milan et de leur adéquation actuelle à la TH pour CHC, doit être soulevée. Deux voies sont envisageables pour sortir des critères de Milan sans compromettre l'utilisation rationnelle des greffons.

La première consiste à élargir de façon empirique les critères de Milan en déterminant un nouveau sous-groupe de malades pour lesquels la TH reste associée à un risque de récidive et à une survie à 5 ans compatibles avec une utilisation satisfaisante du greffon. Dans cette optique, un taux de récidive de l'ordre de 15 % et une survie à 5 ans voisine de 65 % paraissent raisonnables et adaptés à la pénurie observée à l'échelon français. Une approche de ce type a été proposée par l'équipe de San Francisco. Yao et al. [5], ont en effet montré, que des taux de survie sans récidive à 5 ans post-transplantation de 75 % pouvaient être observés pour des CHC ayant les critères suivants : une tumeur unique dont le diamètre maximal est = 6,5 cm ou 3 tumeurs ou plus avec un diamètre maximal = 4,5 cm et une somme totale des diamètres inférieure à 8 cm sur la pièce d'hépatectomie. L'applicabilité de ces critères est cependant limitée par leur définition « *a posteriori* » sur la pièce d'hépatectomie. Ainsi, nous avons récemment montré, sur une série française incluant 44 malades hors critères de Milan mais satisfaisant aux critères de l'UCSF et 279 malades satisfaisant aux critères de Milan que lorsque les critères de l'UCSF étaient transposés à l'évaluation pré-opératoire, ils étaient associés à une survie à 5 ans de seulement 45,6 % [6]. A l'inverse, la situation française nous a récemment permis d'identifier un groupe de malades hors critères de Milan ayant un risque de récidive et une survie à 5 ans similaires à ceux des critères de Milan.

En France, en effet, il n'existe pas de restriction obligatoire des indications de TH pour CHC et depuis 1996, une proportion stable, comprise entre 25 % et 30 % des candidats à la TH pour CHC, est inscrite en dehors des critères de Milan [7, 8] a confirmé ces données. L'analyse des caractéristiques tumorales des patients inscrits sur liste durant cette période a de plus permis de déterminer que la majorité d'entre eux (80 %) était inscrite pour des

tumeurs comportant au maximum 5 lésions d'un diamètre maximal de 5 cm. Sur cette base, nous avons conduit deux études rétrospectives visant à déterminer quels pouvaient être les résultats de la TH pour CHC selon ces critères dits « 5-5 » [9, 10]

Ces 2 études multicentriques ont été conduites successivement chez des malades transplantés pour CHC entre 1988-1998 puis 1999-2001. Elles montrent que la survie à 5 ans et la probabilité de récidive des malades transplantés dans les critères 5-5 ne diffèrent pas significativement des celles observées après TH dans les critères de Milan, avec sur la période la plus récente, des survies à 5 ans de respectivement 79,5 % et 77,8 % (NS), similaires à celles observées après TH pour hépatopathie bénigne. Dans ces 2 études, la proportion des lésions associées à un envahissement vasculaire, et la proportion de tumeurs mal différencierées évaluées sur l'explant hépatique ne différaient pas entre les malades transplantés dans les critères 5-5 ou Milan. Ces études suggèrent donc que lorsqu'une extension des critères de Milan est envisagée et si les critères pronostiques essentiels que sont la différenciation tumorale et l'invasion vasculaire restent dans des limites acceptables, le nombre et la taille des lésions ne sont plus des éléments pronostiques déterminants et permettent de s'affranchir des critères de Milan.

La seconde approche consiste à améliorer la prédiction de la récidive en sortant du mode binaire de sélection actuel des candidats à la TH, qui repose sur l'identification de la taille et du nombre des lésions, en introduisant dans la prédiction d'autres facteurs fortement associés au risque de récidive. Parmi ces facteurs, seule la différenciation est potentiellement accessible lors de l'évaluation pré-opératoire du candidat à la TH par la réalisation d'une biopsie tumorale dirigée. Un travail récent de l'équipe de Padoue [11] portant sur 33 malades transplantés pour CHC, dont 40 % hors critères de Milan, a montré que la TH des malades hors critères de Milan s'accompagnait d'excellents résultats (survie à 5 ans 75 %, probabilité de récidive 8 %) lorsque la biopsie préopératoire de la tumeur ne montrait pas de contingent tumoral mal différencié.

Ceci suggère donc qu'en cas de tumeur limite, par exemple une tumeur dans les critères « 5-5 » avec plusieurs lésions relativement volumineuses, la biopsie tumorale permet de proposer avec une sécurité acceptable l'utilisation d'un greffon si aucun contingent tumoral mal différencié n'est identifié.

Dans un modèle de prédiction de la récidive tumorale après TH pour CHC, nous avons ainsi montré que l'addition de la différenciation tumorale à la taille et au nombre de lésions permettait d'améliorer significativement la prédiction de la récidive tumorale par rapport aux critères de Milan [12].

La place de la biopsie dans l'arbre décisionnel des candidats à la greffe pour CHC hors critères de Milan doit donc être rapidement redéfinie [13], ce d'autant que dans l'avenir, la biopsie pourrait permettre de caractériser le profil moléculaire des tumeurs, qui serait un meilleur marqueur potentiel prédictif du comportement biologique tumoral [14].

En outre, l'imagerie fonctionnelle (TEP scanner) pourrait s'avérer très adaptée à l'évaluation du candidat à la TH pour CHC car en raison d'une expression du traceur corrélée à la mauvaise différenciation tumorale [15].

Les données exposées ci-dessus montrent ainsi qu'une approche combinant extension modérée des critères de transplantation pour CHC et meilleure utilisation des facteurs prédictifs de récidive permet de sortir du cadre étroit des critères de Milan tout en satisfaisant au critère indispensable d'utilisation rationnelle des greffons.

Dix ans après la publication des critères de Milan, et alors que la prise en compte de ceux-ci est en train de se généraliser, des réserves doivent être donc émises quant à leur application systématique : a) les progrès de l'imagerie médicale risquent de conduire à exclure des malades qui, il y a quelques années encore, auraient pu être transplantés avec une probabilité de résultats excellente ; b) l'expérience française, fondée sur une extension modérée, prudente et empirique des critères de Milan montre qu'il est possible d'individualiser un sous-groupe de malades hors critères de Milan associé à un faible risque de récidive (critères « 5-5 ») qui représente environ 15 % des indications de TH pour CHC ; c) des progrès peuvent raisonnablement être attendus dans la prédiction de la récidive après greffe.

## Références

1. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9.
2. Yoo H, Patt C, Geschwind J, Thuluvath P. The outcome of liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States between 1987 and 2001: 5-year survival has improved significantly with time. *J Clin Oncol* 2003;21:4329-35.
3. Marsh JW, Dvorchik I. Liver organ allocation for hepatocellular carcinoma: are we sure? *Liver Transpl* 2003;9:693-6.
4. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Hadni-Bresson S, Wolf P, Gugenheim J, Durand F, et al. Factors associated with recurrence after transplantation for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2003;38(Supp 2):12.
5. Yao FY, Ferrel L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of tumour size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33:1394-403.
6. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Hadni-Bresson S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, et al. Impact of UCSF criteria according to pre- and post-OLT tumor features: analysis of 479 patients listed for HCC with a short waiting time. *Liver Transplantation* (in press).
7. Duvoux C. Transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire. Indications; résultats. Symposium ACHBT. Journées Francophones de Pathologie Digestive. Paris 2004. <http://www.snfge.org>.
8. Enquête Nationale 2003-2005 sur les causes de décès en liste d'attente de greffe hépatique. Etablissement Français des Greffes- Agence de Biomédecine.
9. Badran H, Meyer C, Adam R, Plessier A, Durand F, Boillot O, et al. Evidence that an extension of Milan criteria to 5-5 criteria does not impact survival nor HCC recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. AASLD 2006, accepté pour présentation.
- 10 H.M. Badran, C. Meyer, R. Adam, A. Plessier, F. Durand, O. Boillot, J. Dumortier, J. Dharancy, H.M. Hilleret, T. Decaens, D. Cherqui, C. Duvoux. Moderate expansion of Milan criteria for transplantation for HCC does not impact survival nor recurrence rate. EASL 2007; Barcelona, Spain (parallel session)
11. Cillo U, Vitale A, Bassanello M, Boccagni P, Brolese A, Zanus G, et al. Liver transplantation for the treatment of moderately or well-differentiated hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2004;239:150-9.
- 12..T. Decaens, F. Roudot-Thoraval, H. Badran, C. Meyer, F. Durand, R. Adam, O. Boillot, S. Bresson-Hadni, J. Gugenheim, S. Dharancy, P.H. Bernard, P. Compagnon, Y. Calmus, J. Hardwigsen, C. Ducerf, G.P. Pageaux, M.N. Hilleret, O. Chazouillères, D Cherqui, C Duvoux. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma : validation of a new prognostic score predicting disease-free survival; EASL 2007; Barcelona, Spain (plenary session)

13. Befeler AS, Hayashi PH, Di Bisceglie AM. Liver Transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005;128:1752-64.
14. Marsh JW, Finkelstein SD, Demetris AJ, Swalsky PA, Sasatomi E, Bandos A, et al. Genotyping of hepatocellular carcinoma in liver transplant recipients adds predictive power for determining recurrence-free survival. *Liver Transpl*. 2003;9:664-71.
15. Yang SH, Suh KS, Lee HW, Cho EH, Cho JY, Cho YB, Yi NJ, Lee KU. The role of (18)F-FDG-PET imaging for the selection of liver transplantation candidates among hepatocellular carcinoma patients. *Liver Transpl*. 2006; 12: 1655