

# Traitement du CHC sur cirrhose un sujet illimité ...

**Pr Laurent Hannoun**

**Dr Eric SAVIER**

**Dr Francesco MARTINI**



# Transplantation pour CHC



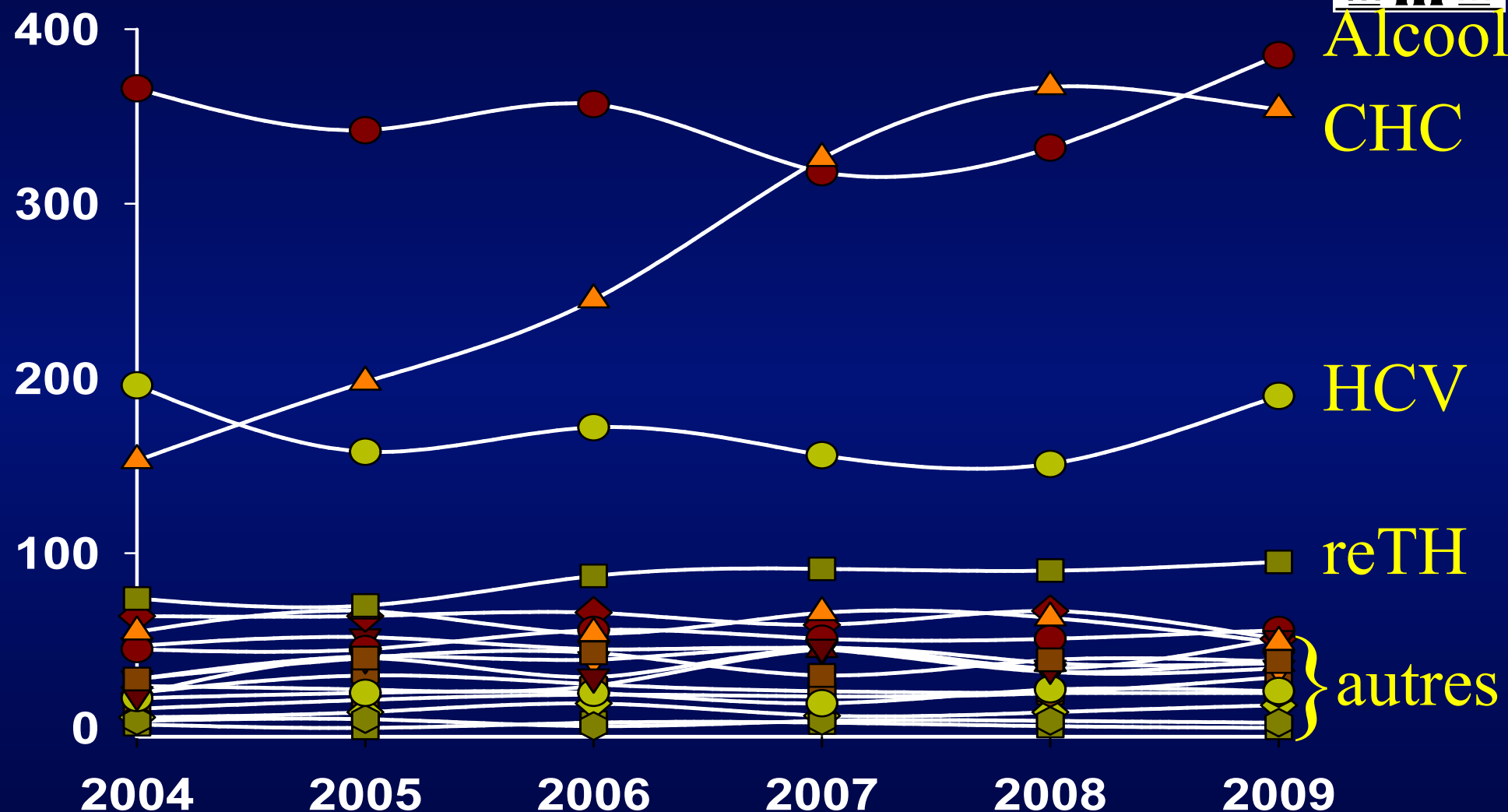
TH : traitement idéal des CHC sur cirrhose

Mais

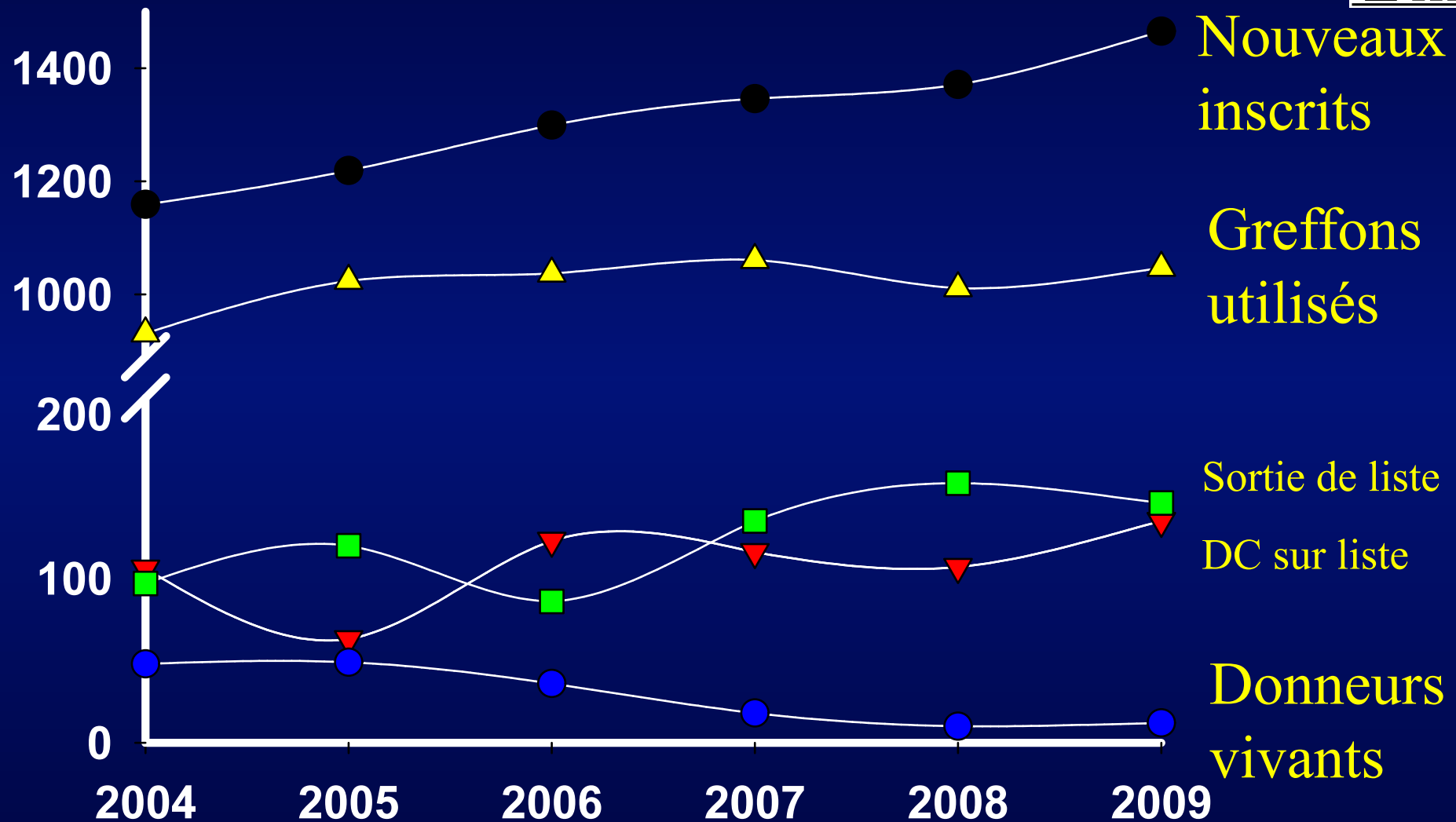
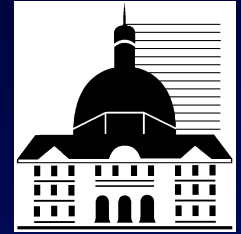
- **Le nombre de greffon est limité**
- **La société nous confie la responsabilité de leur meilleure utilisation => sélection !!**
  - Critères – extension – risques – limites
- **Bénéfice / risque de la TH**
  - Traitement alternatif (chirurgical, ...)



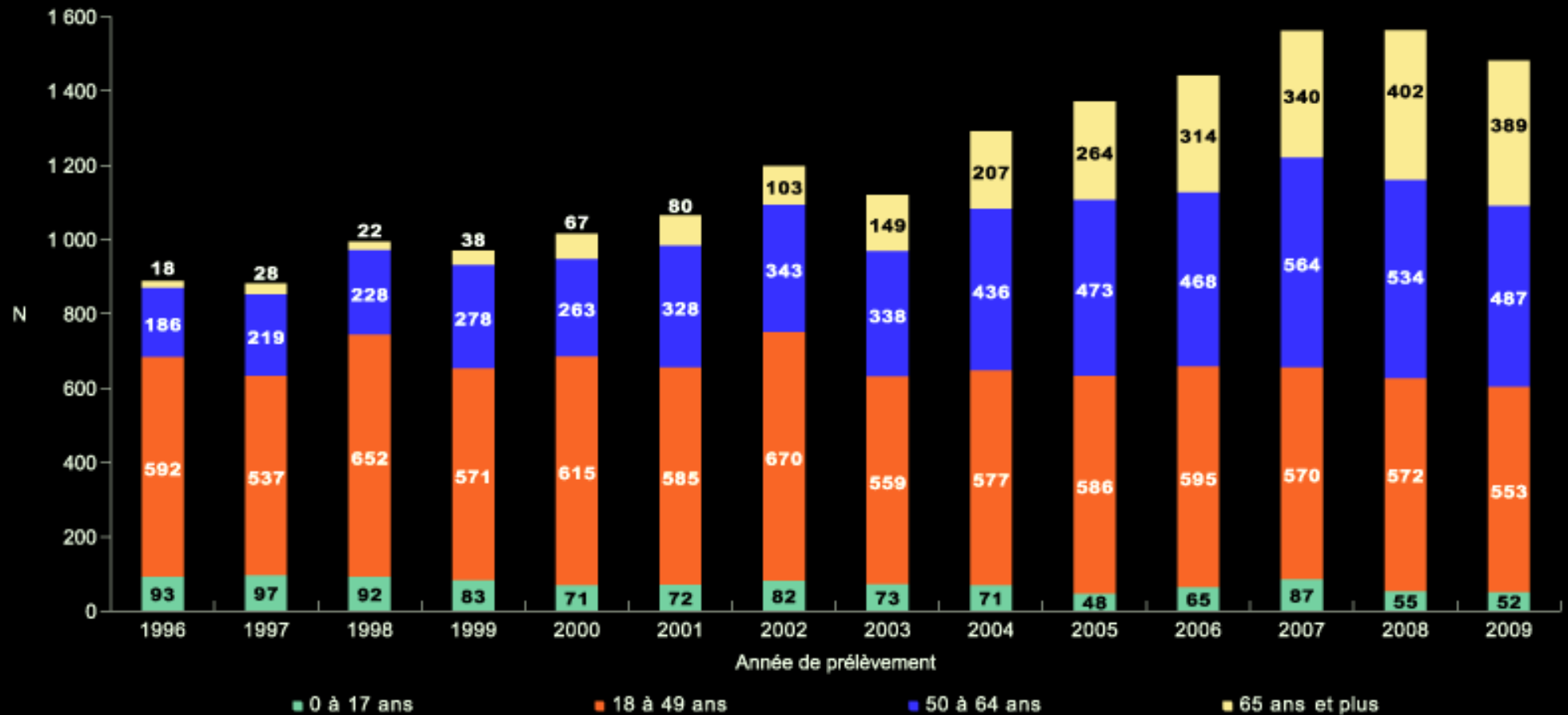
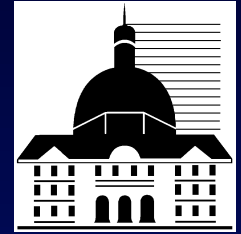
# Indications de TH

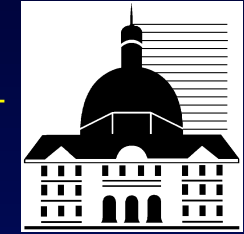


# L'offre et la demande TH en France



# Evolution de l'âge des donneurs





USA: 25 / M d'hab.

Taiwan: 8

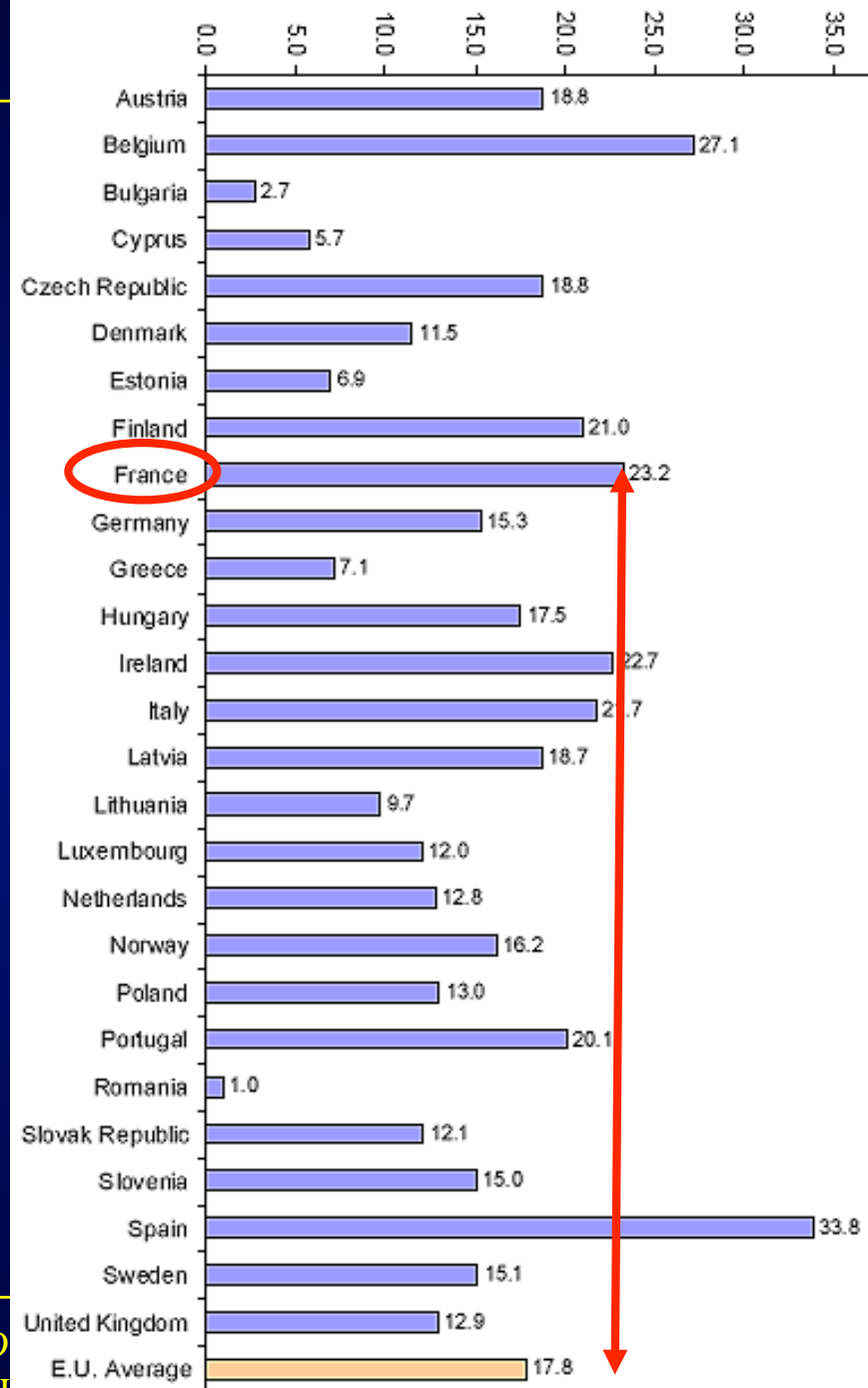
Singapore: 4

Hong Kong: 3.5

Korée: 2

Japon: <1

Journées de Cochin, Février 2011

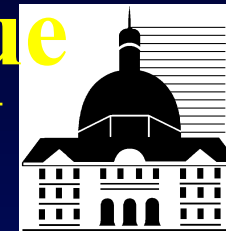


Source: conseil de  
l'Europe, 2007



Service de Chirurgie D  
GROUPE HOSPITALI

# Donneurs Décédés par Arrêt Cardiaque



## Evolution de l'activité de prélèvement sur donneur décédé après arrêt cardiaque

Indicateurs	2006	2007	2008	2009
Nombre de donneurs recensés	1	78	122	108
Nombre de donneurs prélevés	1	39	47	62
Nombre de donneurs dont un rein a été greffé	1	28	32	46
Prelevés pmh	-	0,6	0,7	1
Greffes pmh	-	0,7	0,8	1,1
Moyenne d'âge des donneurs dont 1 rein a été greffé (IC 95 %)	50,0 (NO )	41,0 (36,7 - 45,4)	40,2 (36,3 - 44,2)	41,1 (37,8 - 44,4)

pmh : par million d'habitants. NO : Non observable

**Expérience française (Pitié, 2010): 3 TH à partir de DDAC, avec circulation régionale normothermique (ECMO)**



Service de Chirurgie Digestive et Hépato-Bilio-Pancréatique  
GROUPE HOSPITALIER PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

*Journées de Cochin, Février 2011*  
**Rapport de l'ABM, 2009**

# Candidats à la TH par greffon



	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Nouveaux inscrits pour un greffon	1,2	1,2	1,3	1,3	1,4	1,4
Receveur en attente au 1 <sup>er</sup> janvier pour un greffon	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6
<b>Candidats pour 1 greffon</b>	<b>1,7</b>	<b>1,7</b>	<b>1,7</b>	<b>1,8</b>	<b>1,9</b>	<b>2</b>





# Transplantation pour CHC



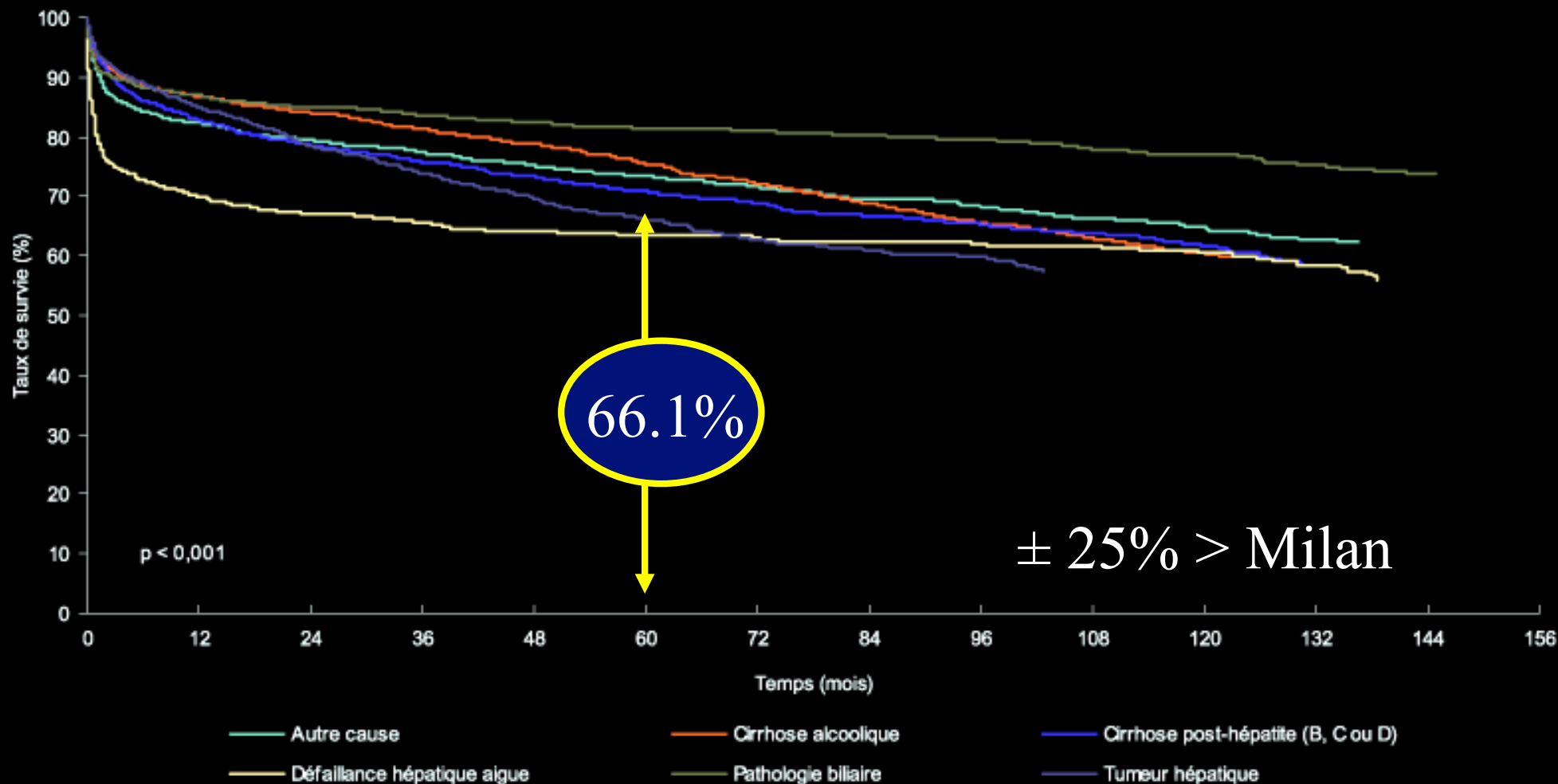
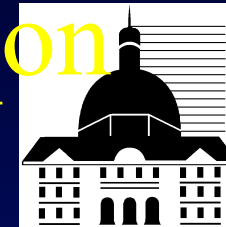
TH : traitement idéal des CHC sur cirrhose

Mais

- Le nombre de greffon est limité
- **La société nous confie la responsabilité de leur meilleure utilisation => sélection !!**
  - Critères – extension – risques – limites
- Bénéfice / risque de la TH
  - Traitement alternatif (chirurgical, ...)

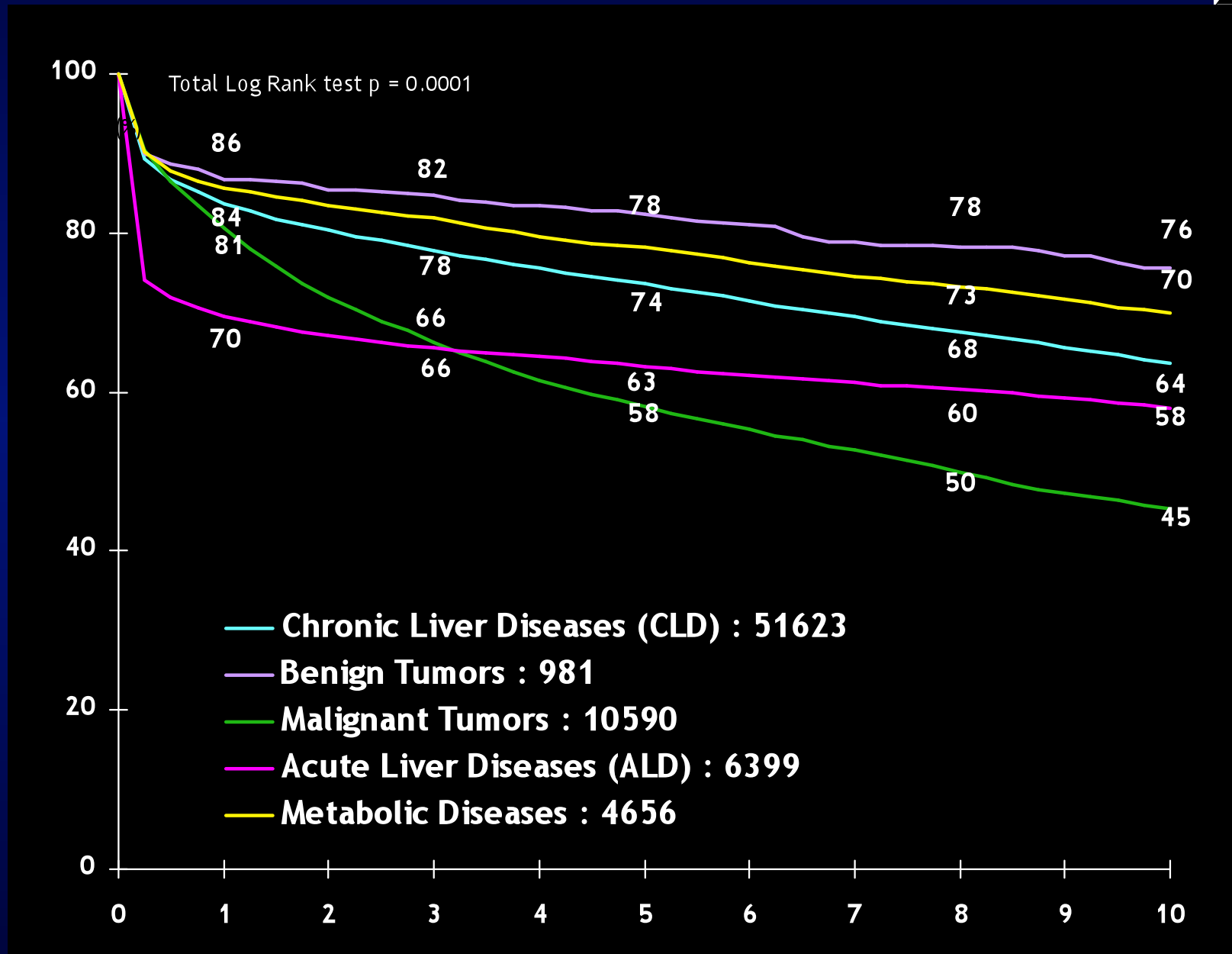
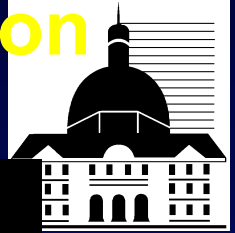


# Survie après TH selon la 1ère indication



# Patient Survival according to the 1st Indication

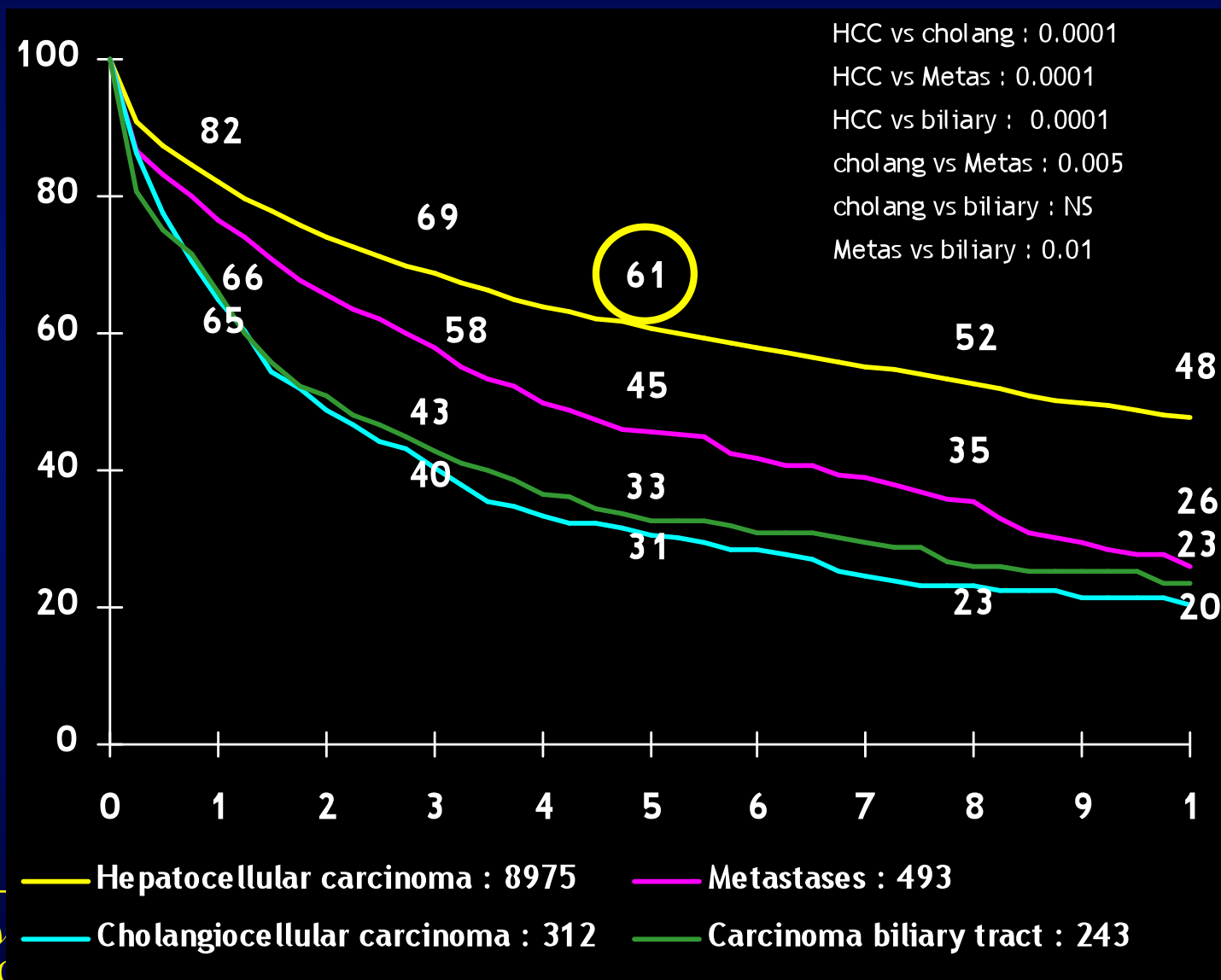
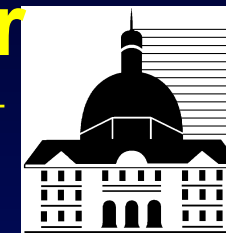
ELTR 01/1988 – 06/2009



février 2011

# Survival of Patients with Liver Cancer as the First Indication

ELTR 01/1988 - 06/2009



CHC



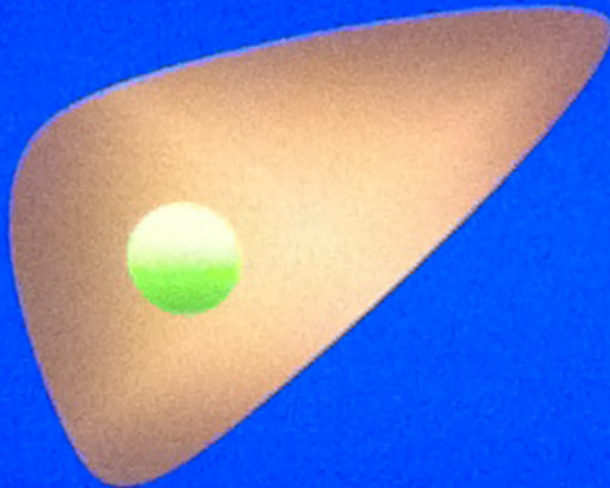
Serv  
GRC

in, Février 2011

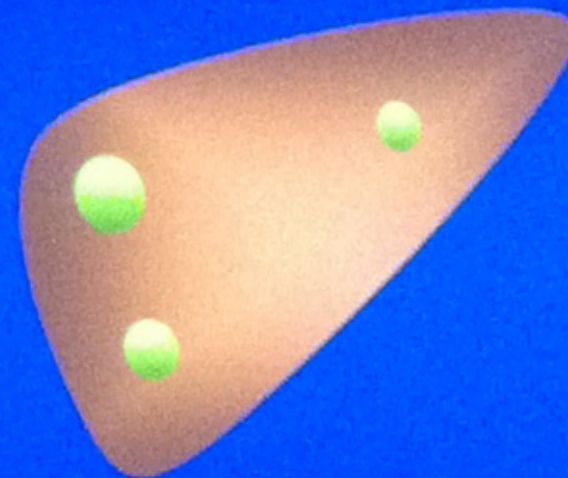
# Critères de Milan



1 lesion  $\leq$  5 cm



2 to 3, none  $>$  3 cm



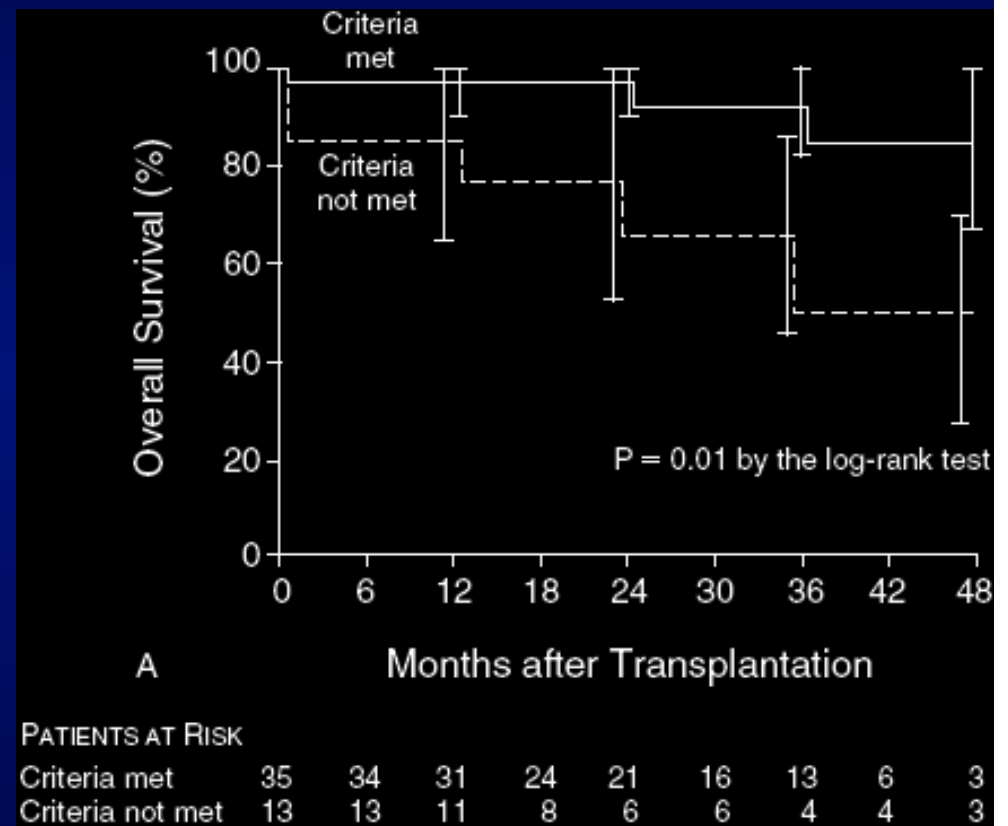
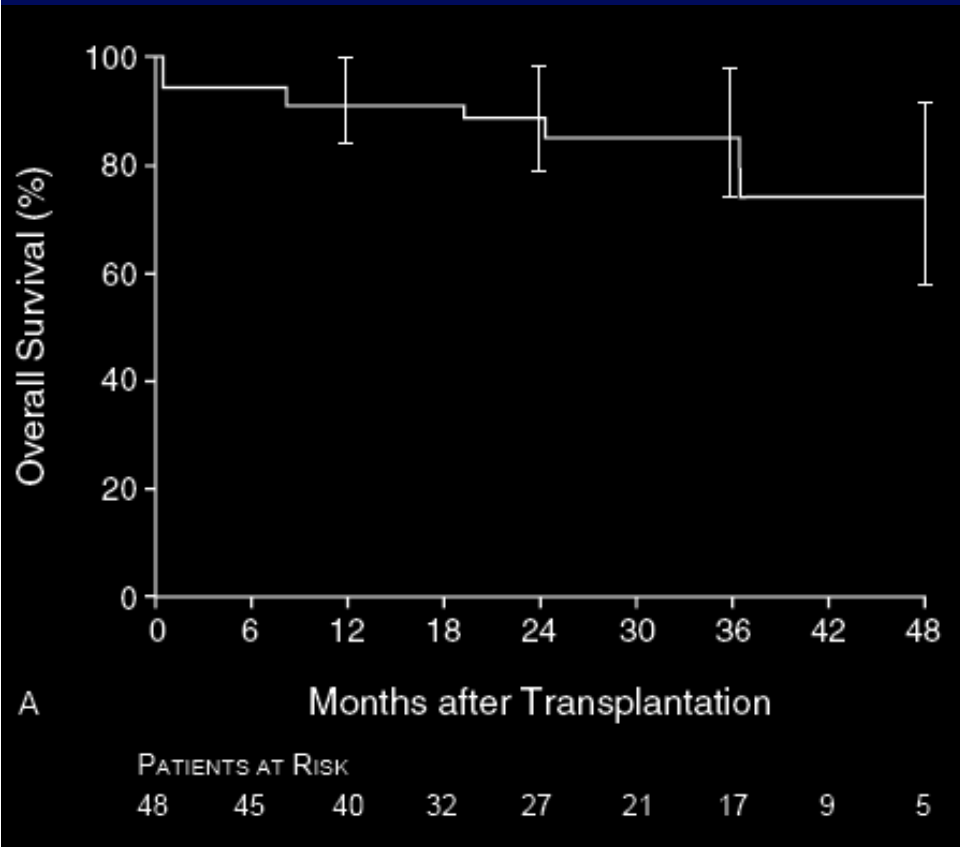
+

Absence of Macroscopic Vascular Invasion  
Absence of Extra-hepatic Spread



# Critères de Milan

(1 nodule  $\leq 5$  cm, 1-3 nod  $\leq 3$  cm)



Critères à l'inclusion



Service de Chirurgie Digestive et Hépatobilio-Pancréatique  
GROUPE HOSPITALIER PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

Critères anapath (explant)

Journées de Cochin, Février 2011  
Mazzafero, NEJM 1996

# Extension des critères

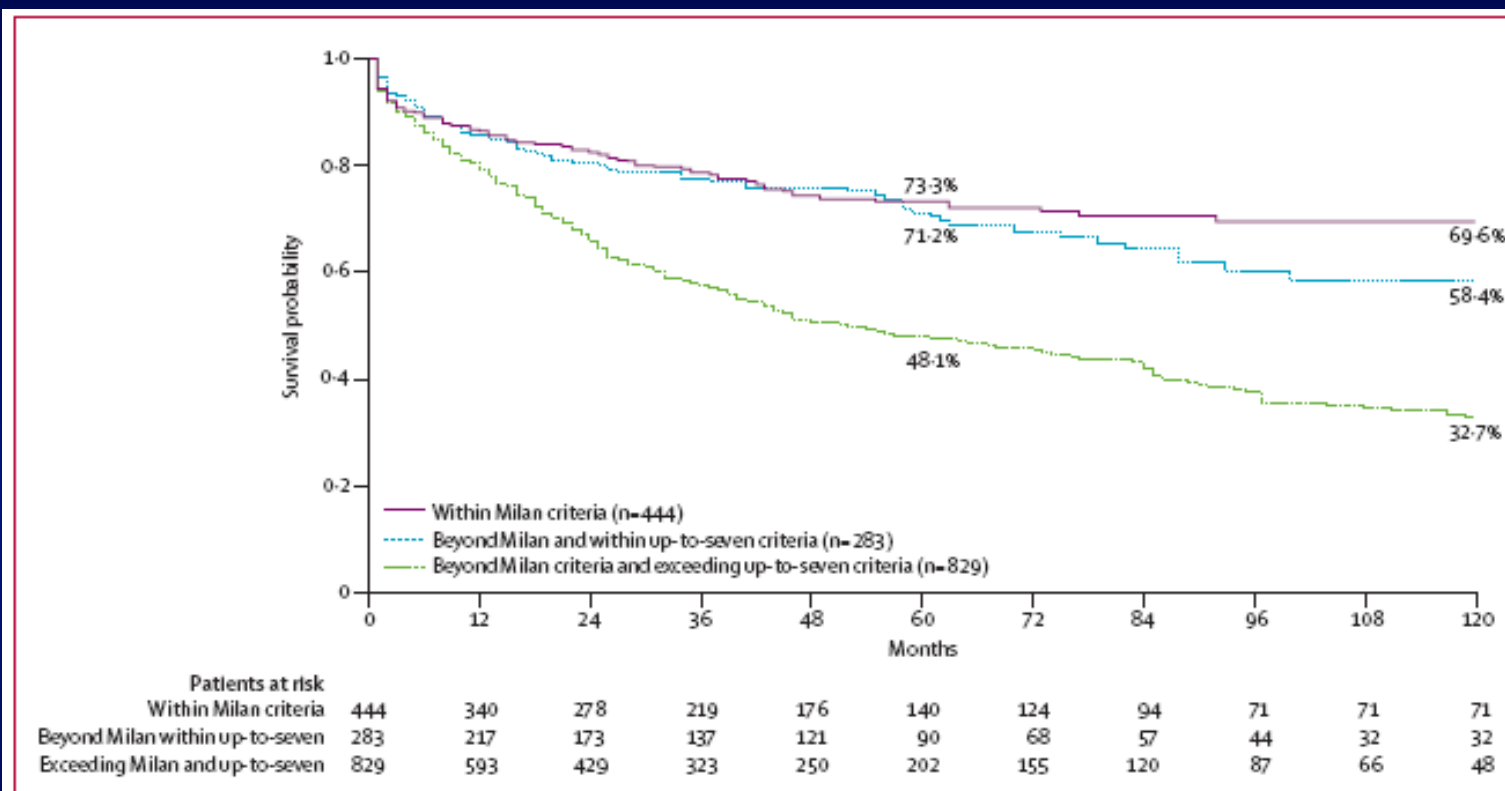
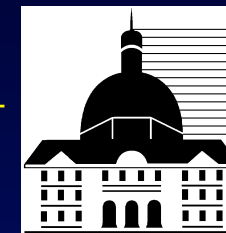
## TH pour CHC sur cirrhose



Yao, UCSF	2001	1 nodule $< 6.5\text{cm}$ ou $\leq 3$ nodules $\leq 4.5\text{ cm}$ et total $\leq 8\text{ cm}$
Sugawara, Tokyo	2007	$\leq 5$ nodules, $\leq 5\text{ cm}$
Takada, Kyoto	2007	Nodules $\leq 5\text{ cm}$
Soejima, Navarra	2007	1 nodule $< 6\text{ cm}$ ou $\leq 3$ nodules, $\leq 5\text{ cm}$
Know, Seoul	2007	$\leq 5\text{ cm}$ , AFP $\leq 400\text{ ng/ml}$
Zheng, Hangzhou	2008	Total $< 8\text{ cm}$ ou total $> 8\text{ cm}$ , Grade I/II et AFP $< 400\text{ ng/ml}$
Toso, Alberta	2008	Total tumor volume $\leq 115\text{ cm}^3$ et AFP $< 400\text{ ng/ml}$
Mazzaferro, Milan	2007	Up to seven. (Taille maximale du + grand nodule + nombre total) 1 nodule de $6\text{ cm} \rightarrow 1 + 6 = 7$ 2 nodules, taille maxi $5\text{ cm} \rightarrow 2 + 5 = 7$ 3 nodules, taille maxi $4\text{ cm} \rightarrow 3 + 4 = 7 \dots \text{etc}$







**Figure 3: Up-to-seven criteria**

Kaplan-Meier overall survival curves of the three subgroups: within Milan criteria (n=444); beyond Milan and within up-to-seven criteria (n=283); and beyond Milan and exceeding up-to-seven criteria (n=829). Patients with hepatocellular carcinomas beyond Milan criteria, but within up-to-seven criteria had a similar survival compared with patients within Milan criteria. Patients beyond up-to-seven criteria had a significant deterioration in survival ( $p < 0.001$ ).

**$\leq$  Milan**  
 **$\leq$  Up to 7**  
 **$>$  Up to 7**

1556 patients, critères anapath



Service de Chirurgie Digestive et Hépato-Bilio-Pancréatique

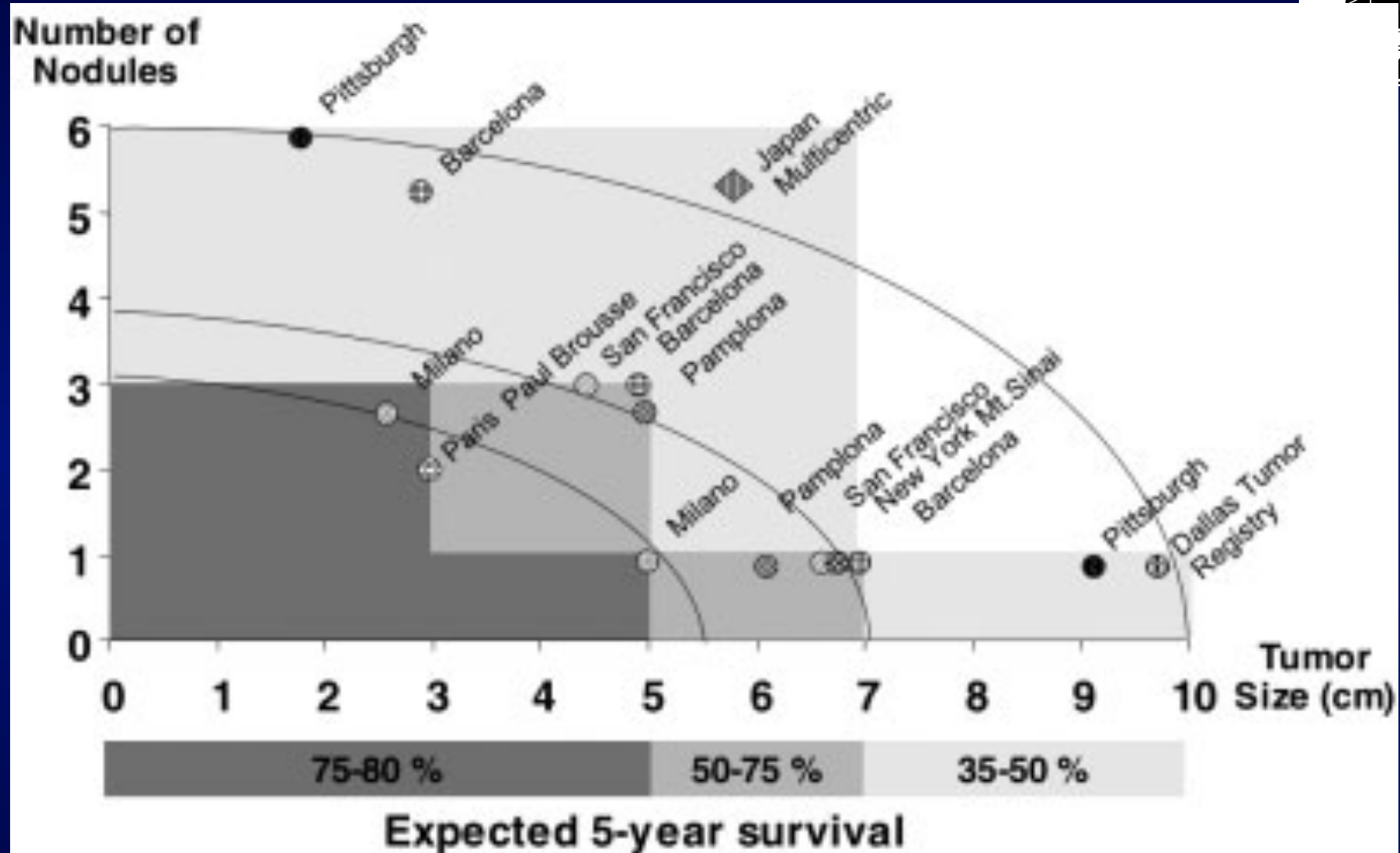
GROUPE HOSPITALIER PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

Journées de Cochin, Février 2011

Mazzaferro, Lancet Oncol 2007



# Extension des critères de sélection

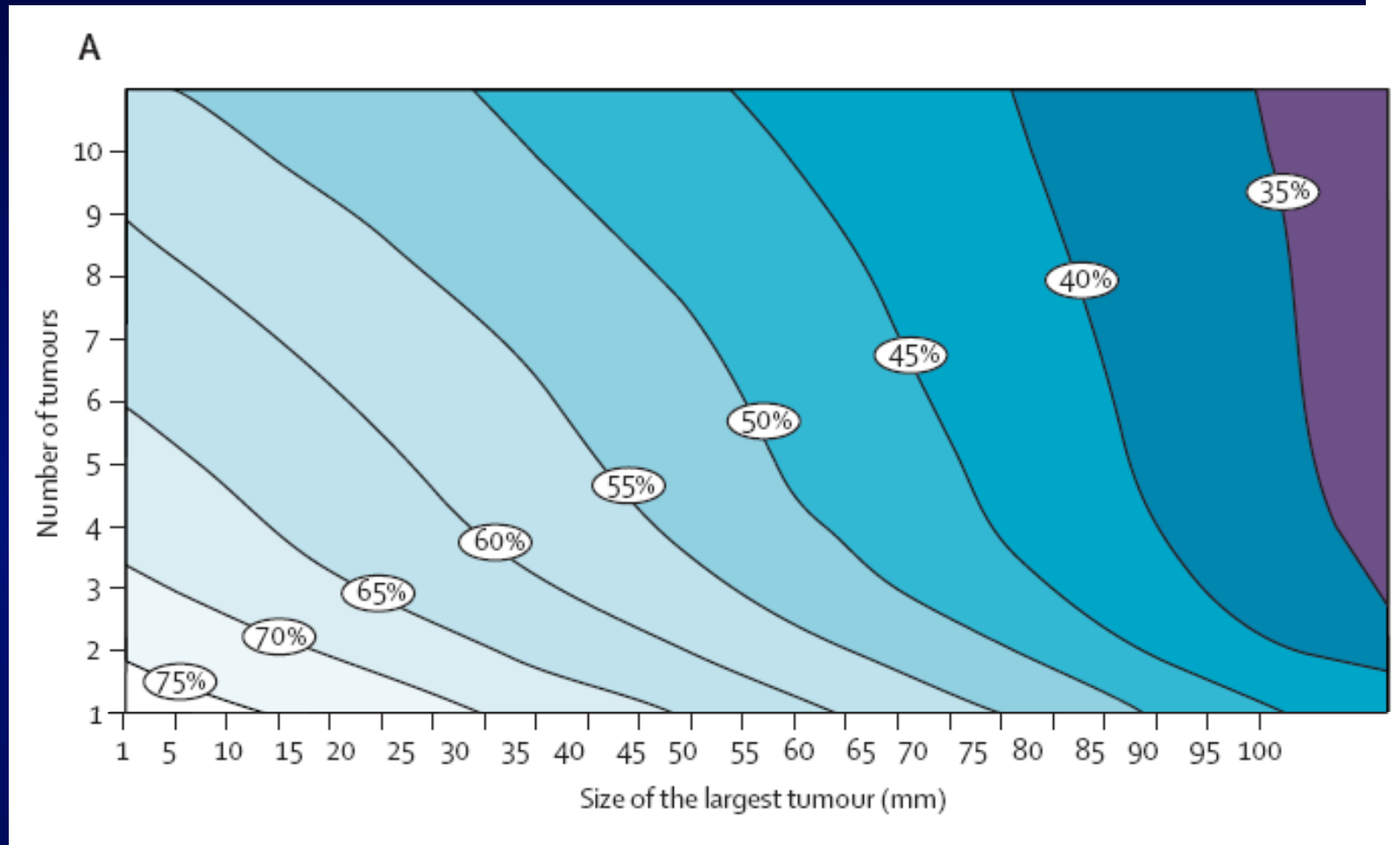
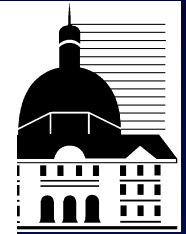


1556 patients, critères anapath



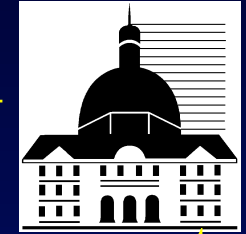
Service de Chirurgie Digestive et Hépto-Bilio-Pancréatique  
GROUPE HOSPITALIER PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

Journées de Cochin, Février 2011  
Mazzaferro, Liver Transplant 2007



Survie à 5 ans après TH, selon la taille maximale et le nombre de nodule (anapath)





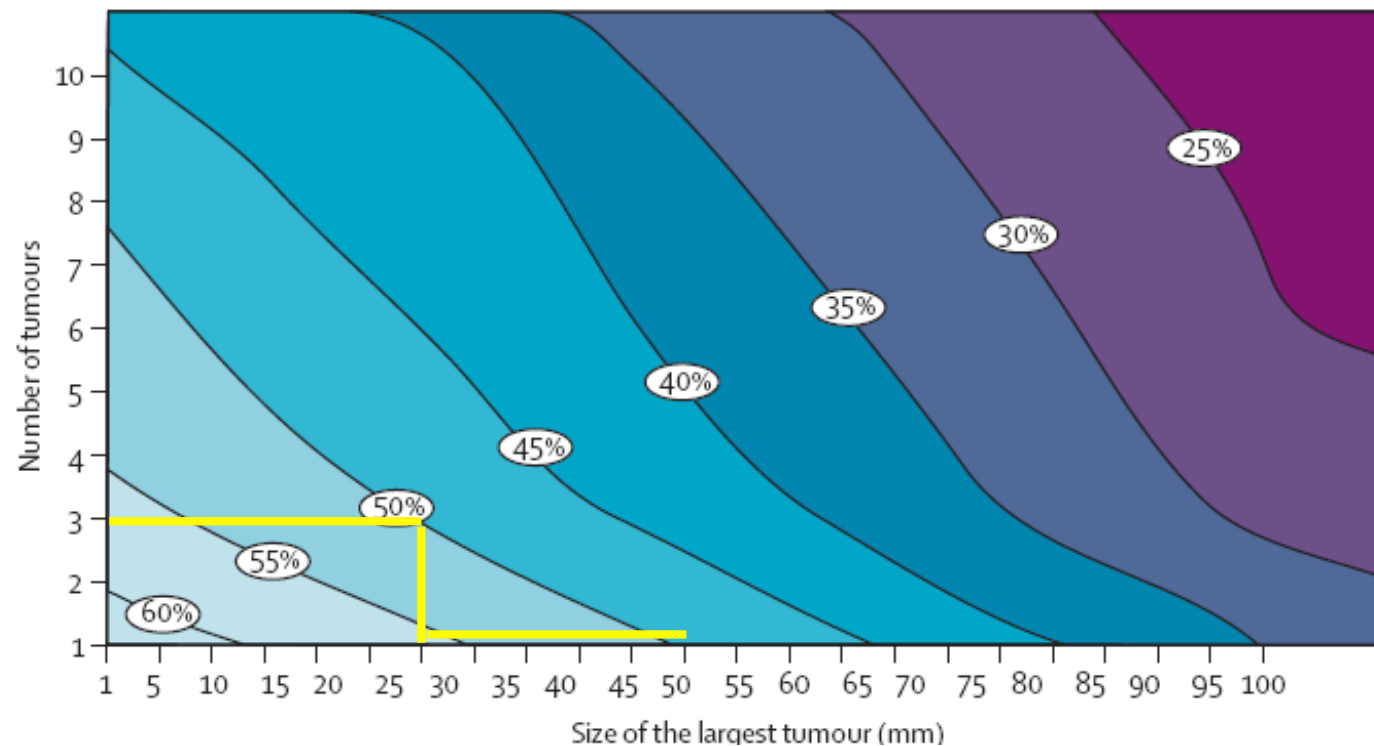
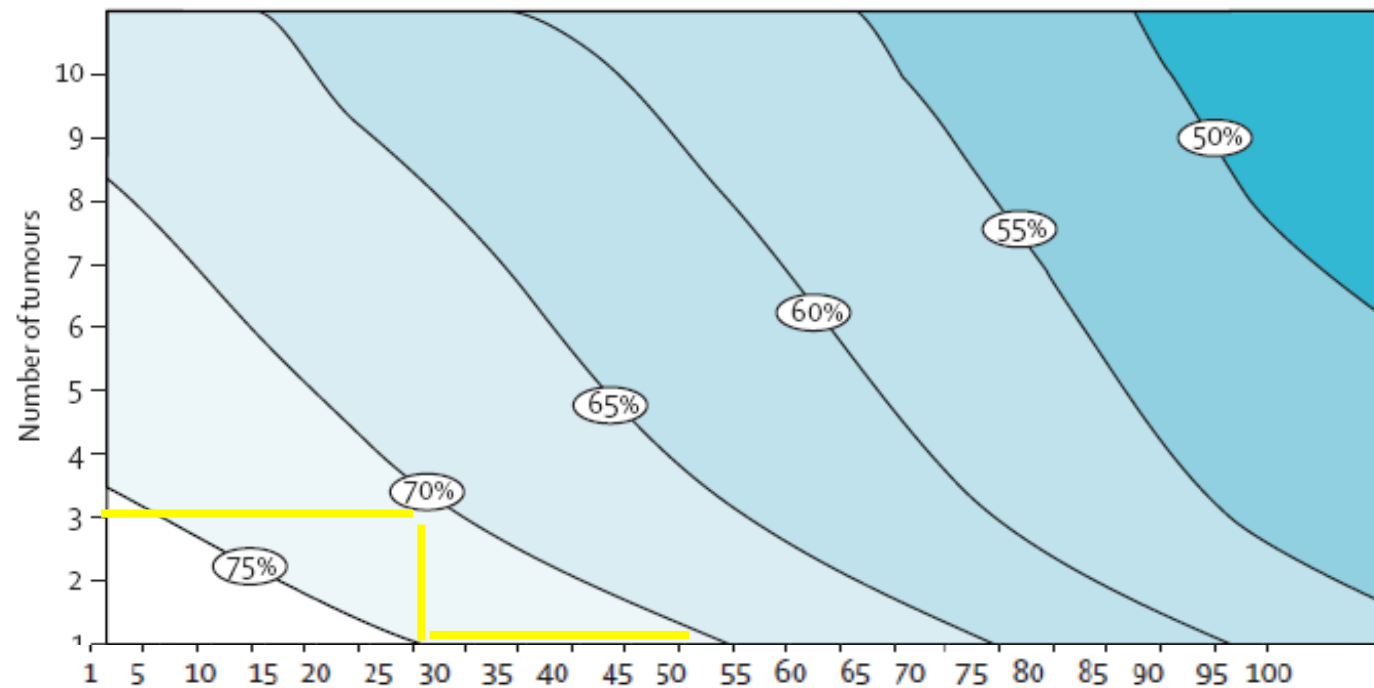
Envahissement  
microvasculaire  
(anapath)

Absent

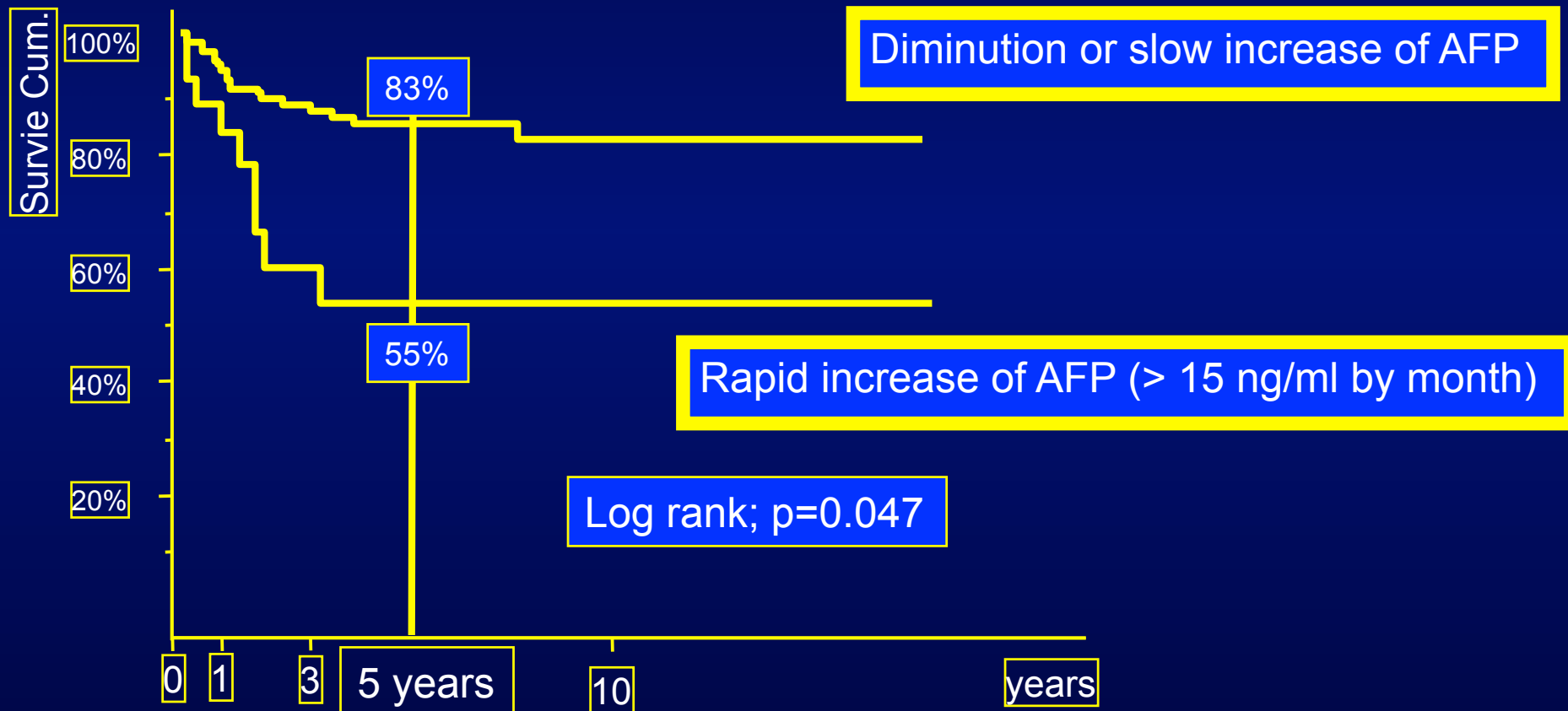
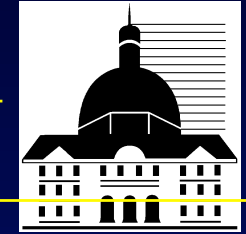
Envahissement  
microvasculaire  
(anapath)

présent

Mazzaferro, Jancet  
Journ de Cochin, Février 2011  
Oncol 2007

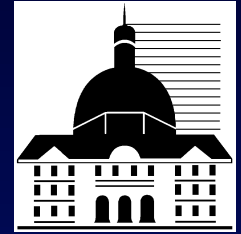


# Augmentation de l'AFP pendant la période d'attente



# Conférence de consensus

## Zürich



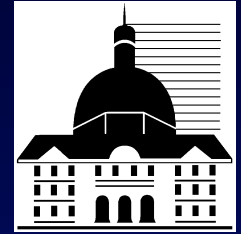
### Quels sont les critères de transplantation pour CHC ?

	Niveau de preuve	
Les critères de Milan sont le point de référence et la base de comparaison	5	Forte
Une augmentation modeste du nombre de candidats peut être envisagée sur la base de survies comparables dans des séries ayant des patients au delà des critères de Milan	3b	Faible
Des patients ayant un moins bon pronostic peuvent être transplanté si la dynamique de la liste d'attente ne porte pas préjudice au candidats ayant un meilleur pronostic	Ø	



# Staging avant TH ?

## « le visible et l'invisible »



- Visibles : Préopératoires
  - Critères de Milan
  - AFP et son évolution
- Invisibles : Anatomie pathologique de l'explant
  - 27% hors critères
  - Différentiation tumorale
  - Envahissement microvasculaire
  - Biopsie préTH ? Biomarqueurs ?
- Sensibilité de l'IRM et TDM 50% et 70%
- Evaluation du staging préopératoires
  - Diamètres exacts : 14%
  - Nombre correct : 34%
  - Sensibilité pour tumeur < 1 cm : 0
- Staging incorrect jusqu'à 60%

» Mazzafero 1996, 13/48

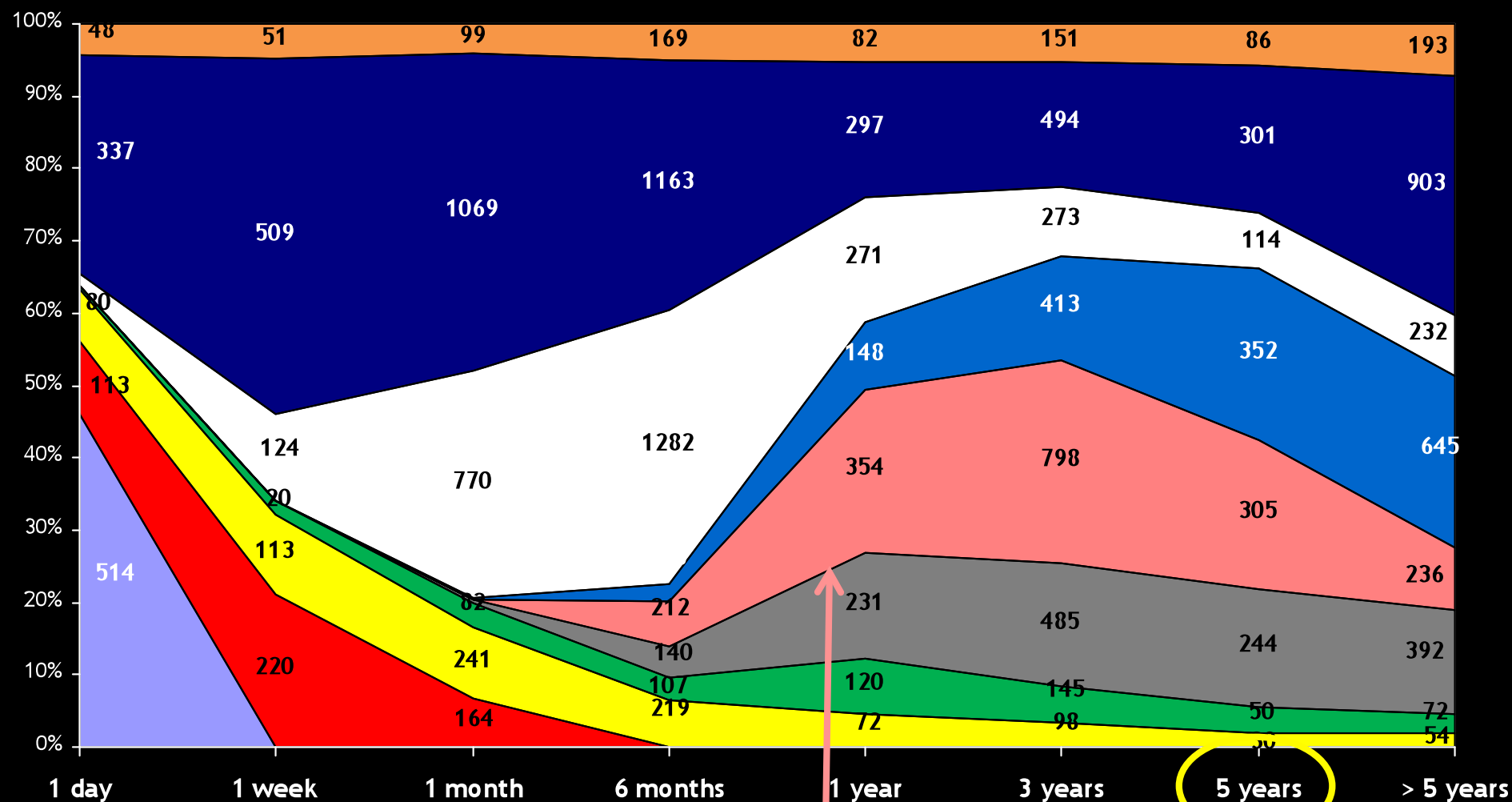
» Sotiropoulos Transplantation 2005

» Kailhara S Transplantation 2003



# Mortality following the 1st LT

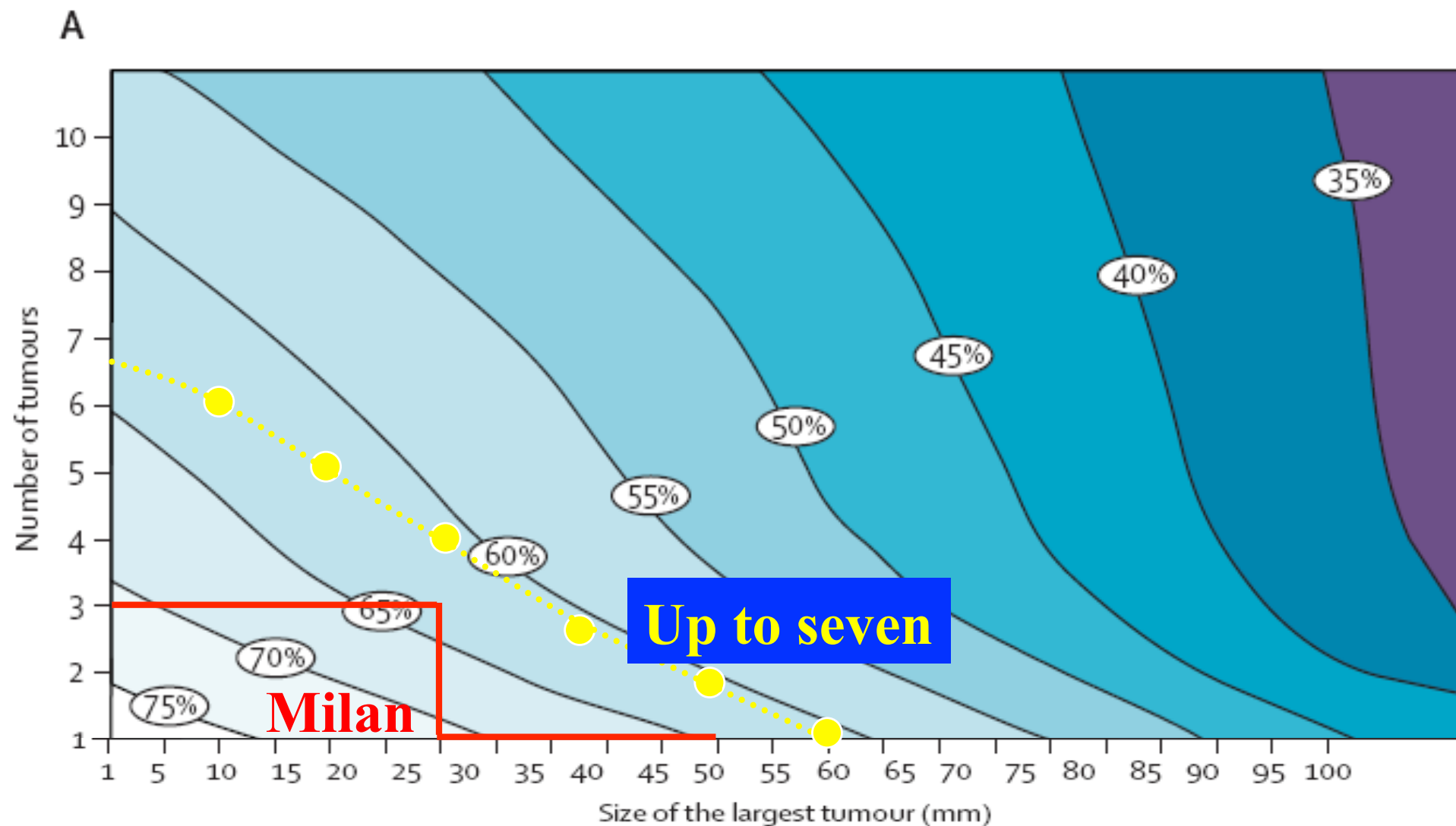
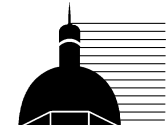
ELTR 01/1988 - 06/2009



■ Peroperative : 514  
 ■ Technical complications : 907  
 ■ Non tumoral recurrence : 1502  
 ■ Tumor de Novo : 1641  
 ■ General causes : 5073

■ Primary non function or dysfunction : 497  
 ■ Rejection : 601  
 ■ Tumoral recurrence : 1906  
 ■ Infections : 3086  
 ■ Others : 879

# Modèle de Markov : 61% de survie à 5 ans





# Transplantation pour CHC

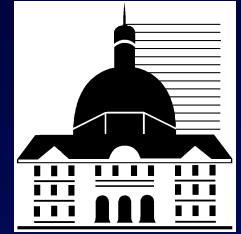


TH : traitement idéal des CHC sur cirrhose

Mais

- Le nombre de greffon est limité
- La société nous confie la responsabilité de leur meilleure utilisation => sélection !!
  - Critères – extension – risques – limites
- **Bénéfice / risque de la TH**
  - **Traitement alternatif (chirurgical, ...)**

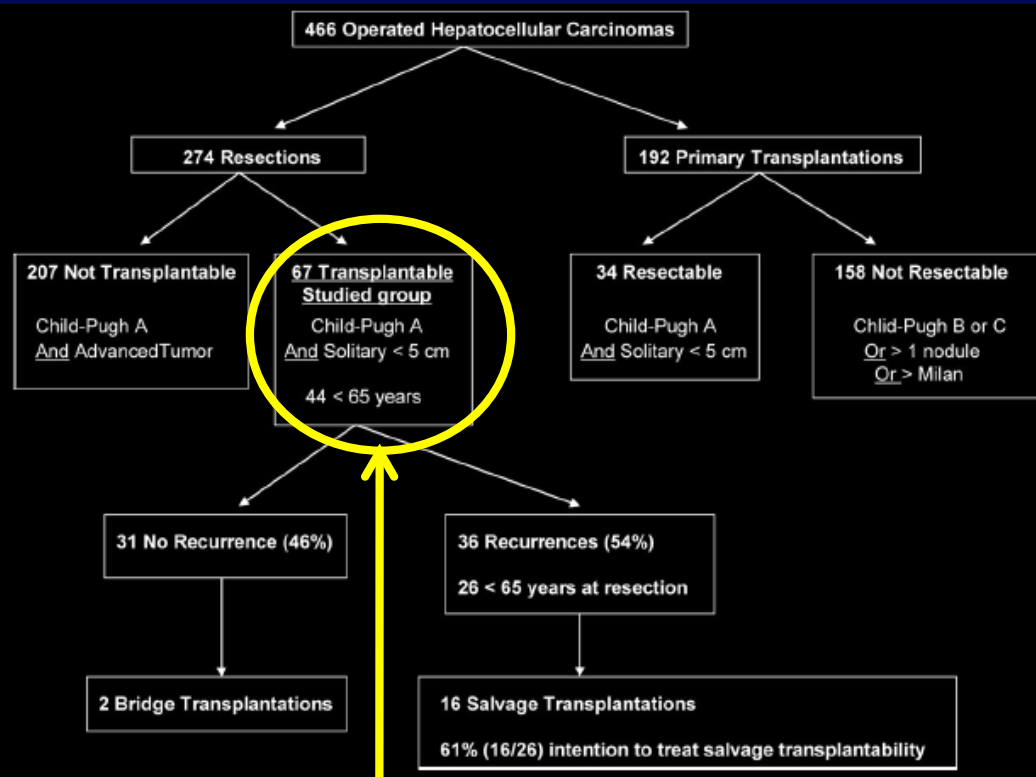
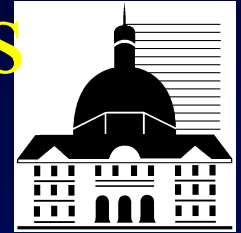




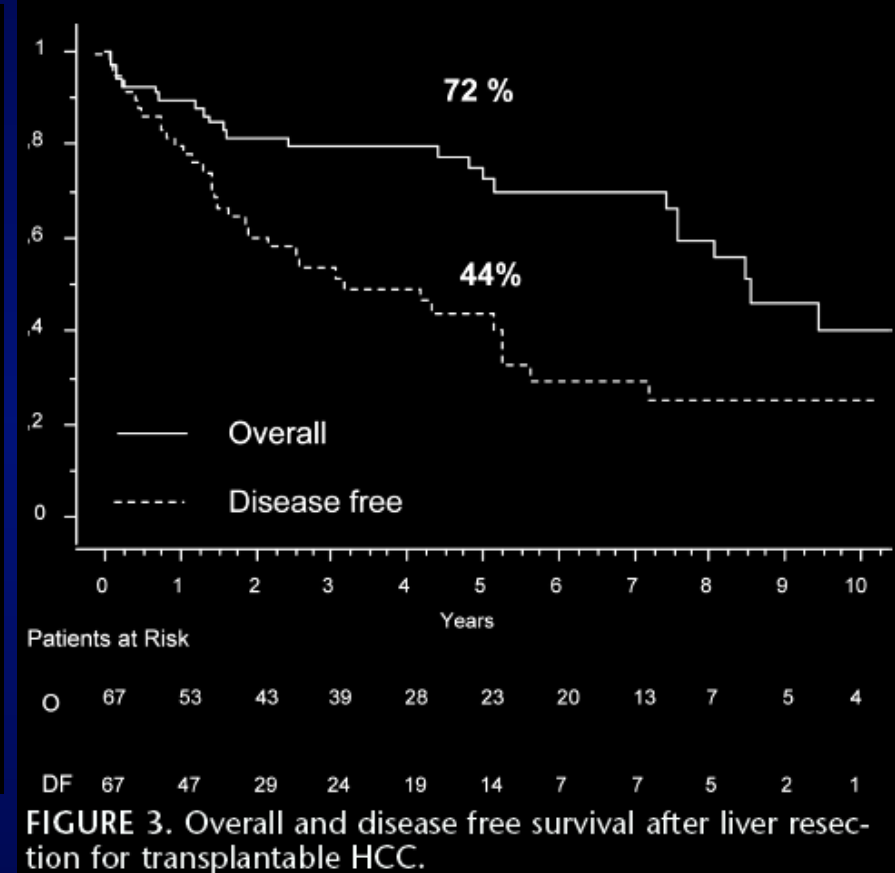
- Résection chirurgicale comme alternative si:
  - Ne change pas les résultats de TH ultérieure
  - Accès rapide à un traitement efficace
- Autres avantages
  - Fournit des facteurs pronostiques histologiques
    - Différenciation
    - Envahissement microvasculaire
- Inconvénient
  - Perte de chance si récurrence précoce



# Résection pour CHC transplantables



44 résections < 65 ans  $\Leftrightarrow$  18 TH



# Résection CHC sur hépatopathie

## Chirurgie exigeante



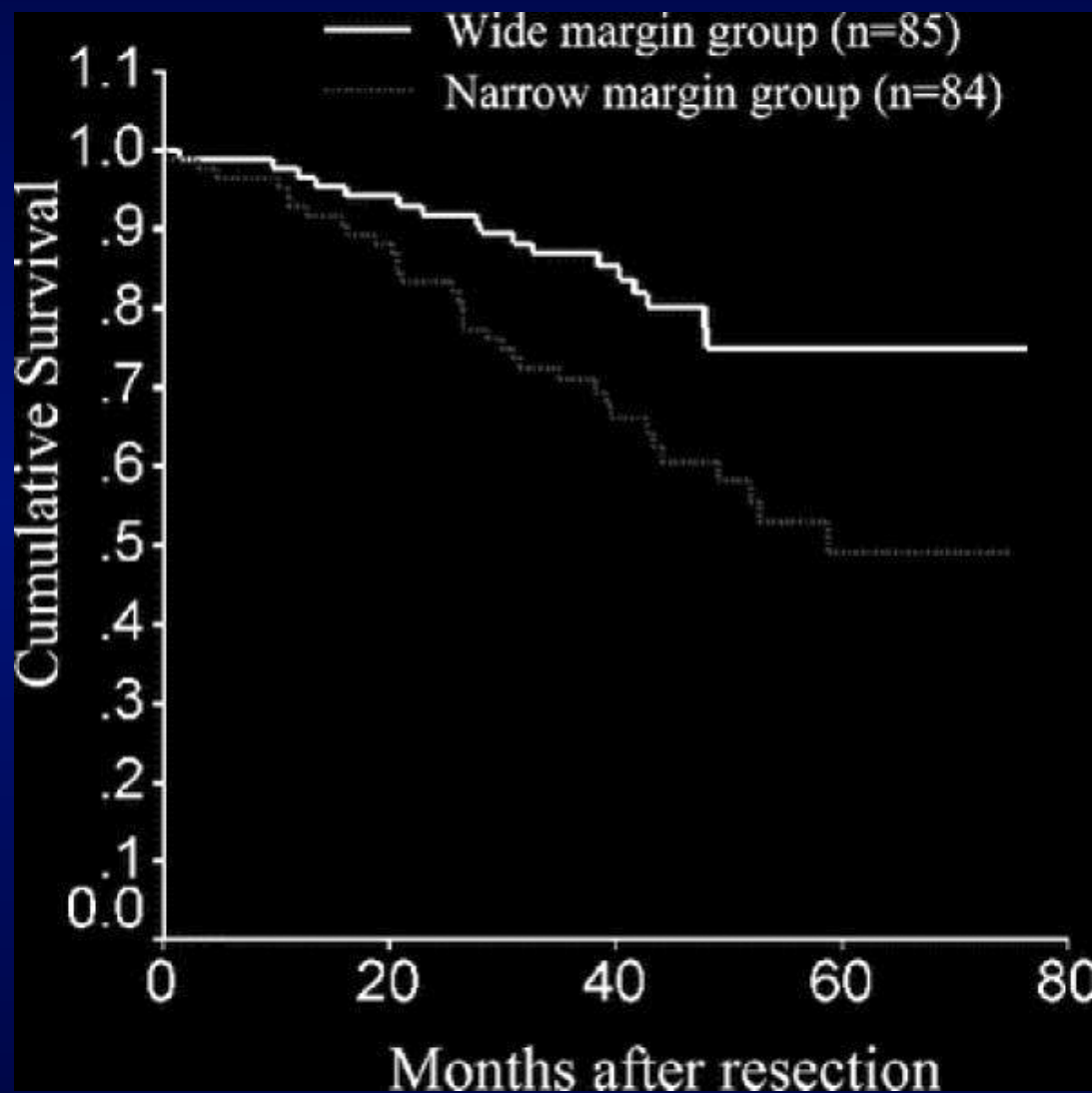
Prospectif

Randomisé

1 nodule

Moy.: Ø 5 cm

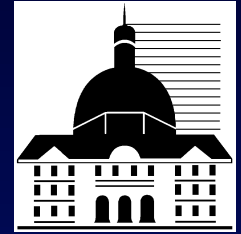
Marge: 2 cm vs 1cm



Service de Chirurgie Digestive et Hépatobilio-Pancréatique  
GROUPE HOSPITALIER PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

*Journées de Cochin, Février 2011*  
Shi, Ann Surg 2007

# Résection chirurgicale



- **Avantages**

- Alternative à la transplantation
  - Les techniques laparoscopiques simplifient une greffe ultérieure
- Pas de délai d'attente
- Permet une meilleure sélection des candidats à TH
  - L'histologie
  - Le suivi évolutif
- Peut éviter des TH et donc de préserver des greffons
- Suivi rigoureux
  - TH de sauvetage,
    - possible dans 60% des cas
  - Ré-hépatectomie
    - Rare
  - Destructrions locales / Chimioembolisation

- **Inconvénient**

- Limitée par la fonction hépatocellulaire
  - Moins vrai pour les destructions locales
- Est inefficace sur les récides *de novo*



**Patient**

**CHC+cirrhose**



**TH bénéfique ?**

**Milan**

**UCSF - Up to 7 - TTV**

**Résection - RxF**

**Patients  
hypersélectionnés**

**surveillance**

**TT d'attente  
Downstaging**

**TT autre**

**Surveillance    Inscription ?**

**Transplantation**

