

Traitements du CHC sur cirrhose un sujet illimité ...

Pr Laurent Hannoun

Dr Eric SAVIER

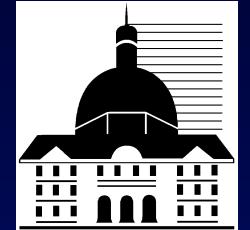
Dr Francesco MARTINI



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

Journées de Cochin, Février 2011

Transplantation pour CHC

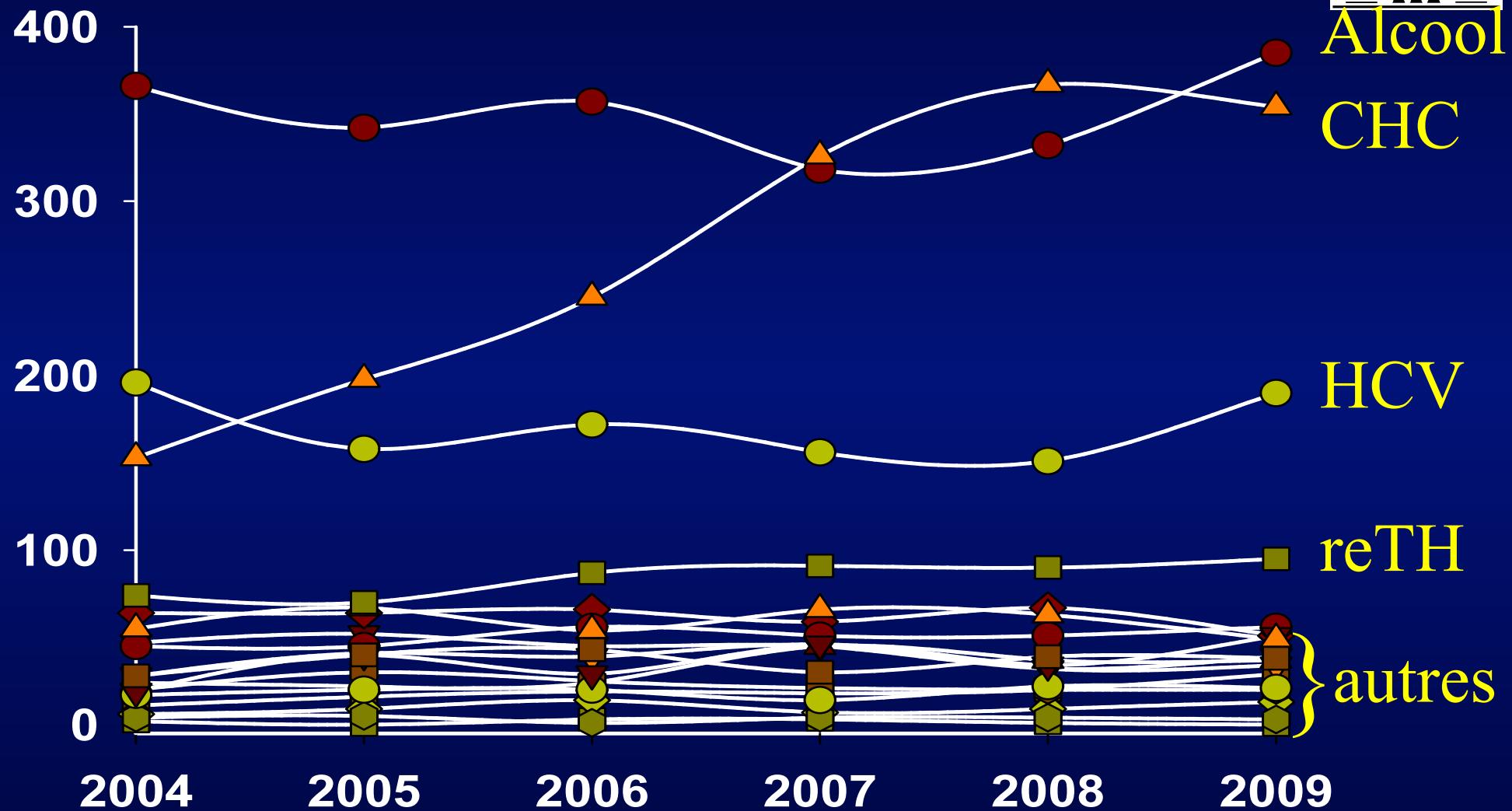


TH : traitement idéal des CHC sur cirrhose
Mais

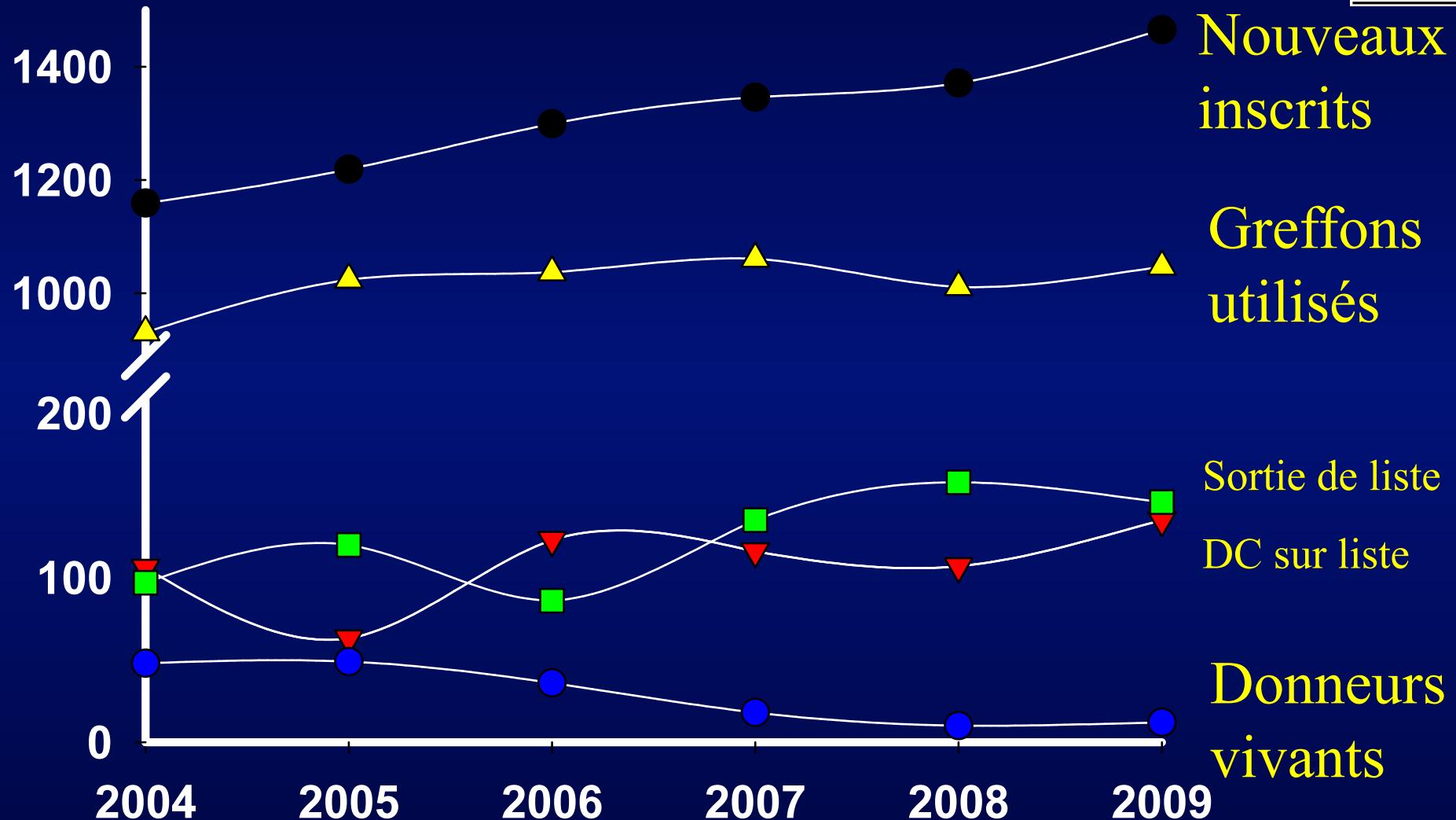
- **Le nombre de greffon est limité**
- **La société nous confie la responsabilité de leur meilleure utilisation => sélection !!**
 - Critères – extension – risques – limites
- **Bénéfice / risque de la TH**
 - Traitement alternatif (chirurgical, ...)



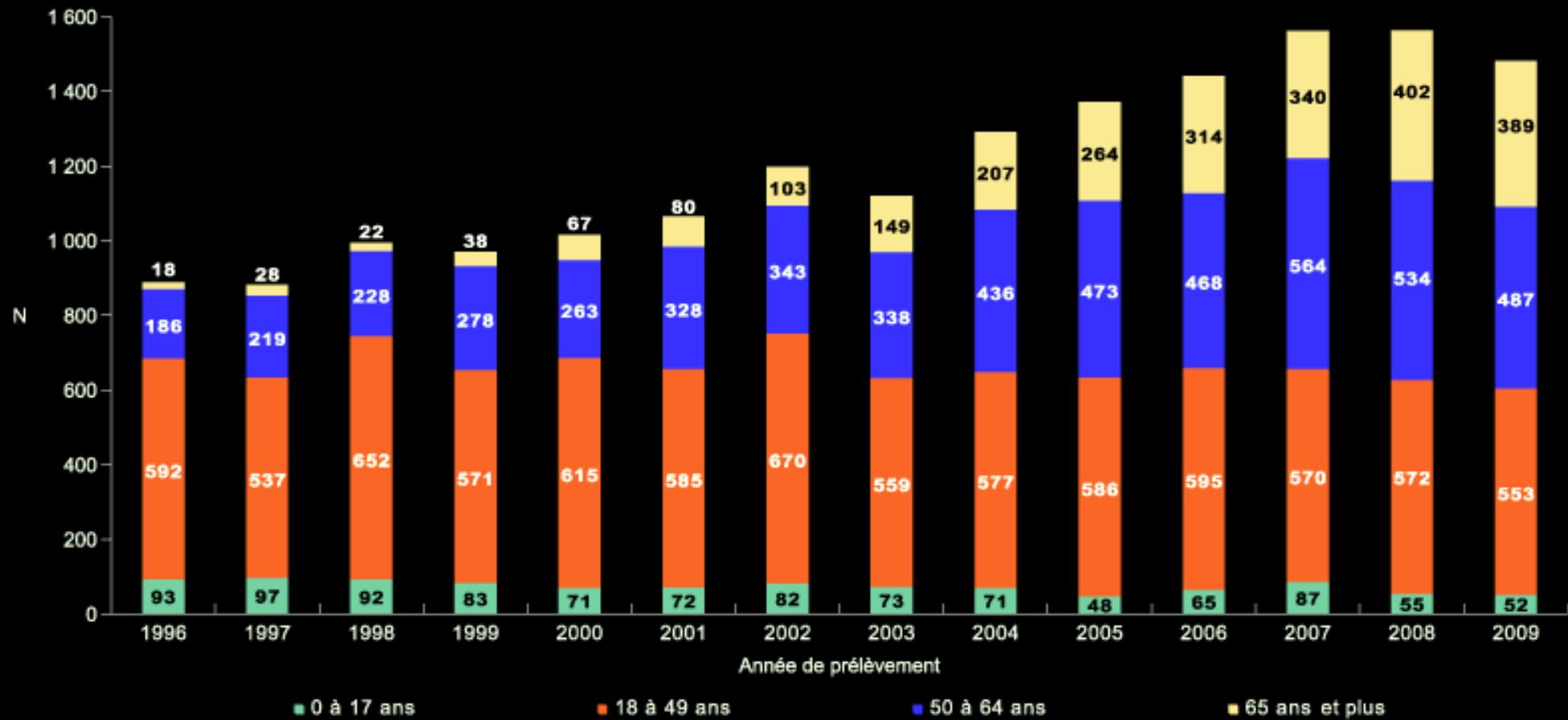
Indications de TH



L'offre et la demande TH en France



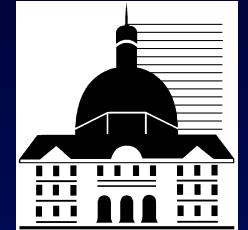
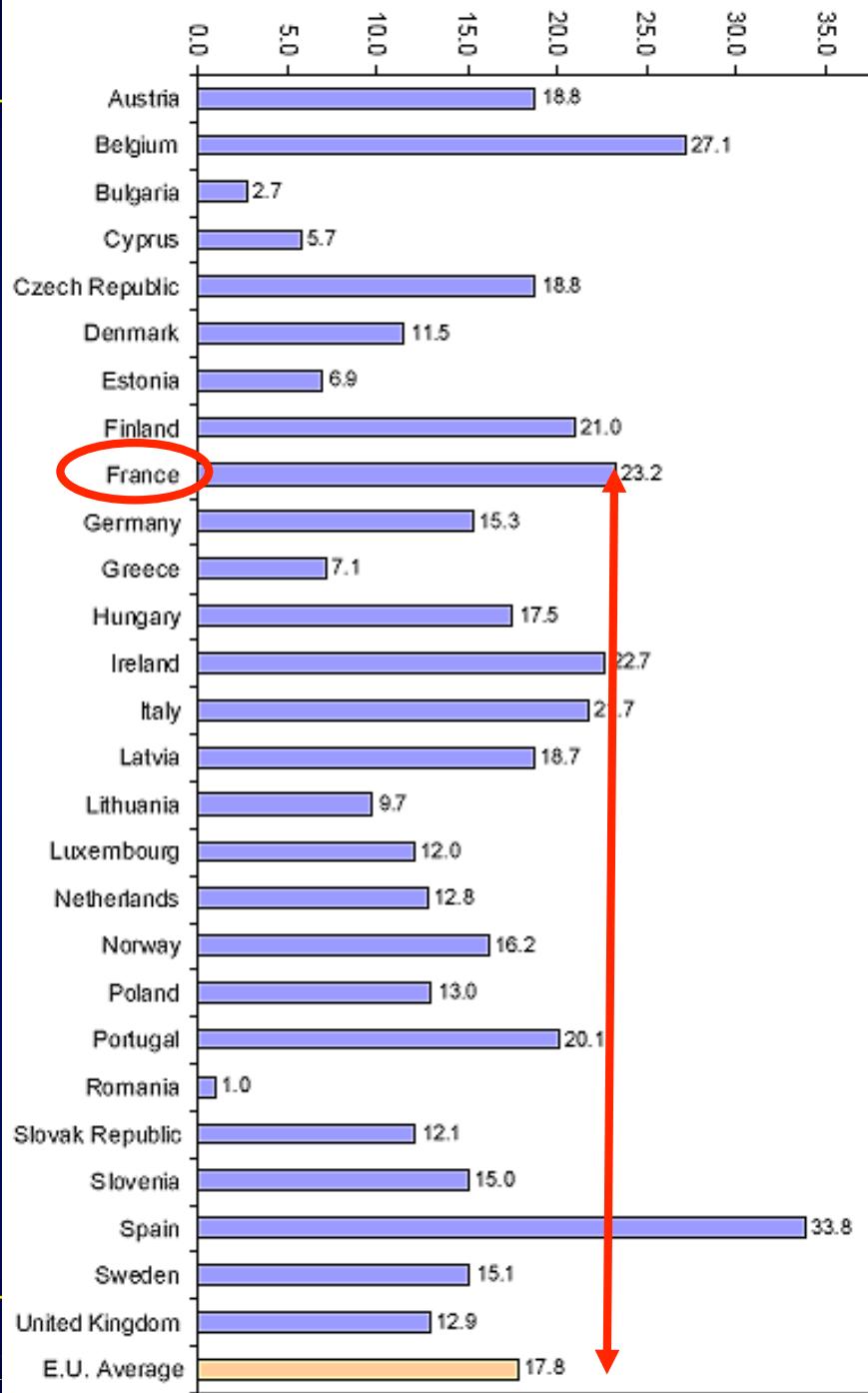
Evolution de l'âge des donneurs



Source: conseil de l'Europe, 2007



Service de Chirurgie D
GROUPE HOSPITALI



USA: 25 / M d'hab.

Taiwan: 8

Singapore: 4

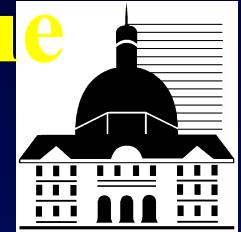
Hong Kong: 3.5

Korée: 2

Japon:<1

urnées de Cochin, Février 2011

Donneurs Décédés par Arrêt Cardiaque



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

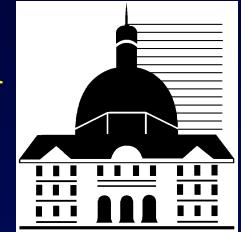
Indicateurs	2006	2007	2008	2009
Nombre de donneurs recensés	1	78	122	108
Nombre de donneurs prélevés	1	39	47	62
Nombre de donneurs dont un rein a été greffé	1	28	32	46
Prelevés pmh	-	0,6	0,7	1
Greffes pmh	-	0,7	0,8	1,1
Moyenne d'âge des donneurs dont 1 rein a été greffé (IC 95 %)	50,0 (NO)	41,0 (36,7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



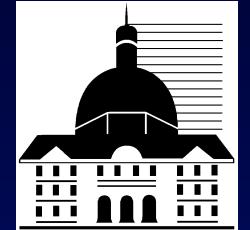
Candidats à la TH par greffon



	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^{er} janvier pour un greffon	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6
Candidats pour 1 greffon	1,7	1,7	1,7	1,8	1,9	2



Transplantation pour CHC

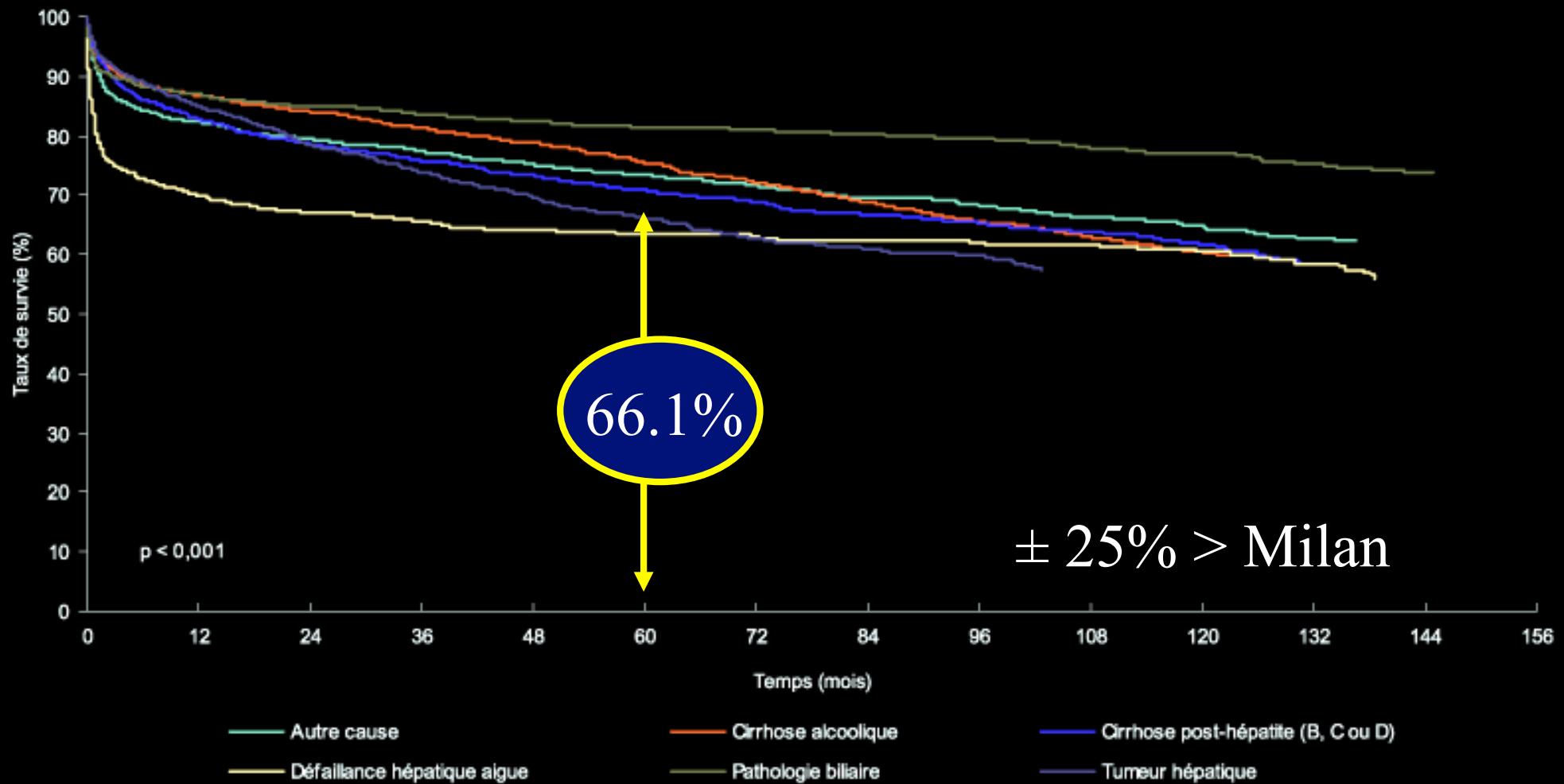
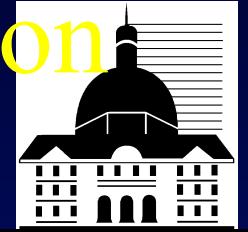


TH : traitement idéal des CHC sur cirrhose
Mais

- 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, ...)

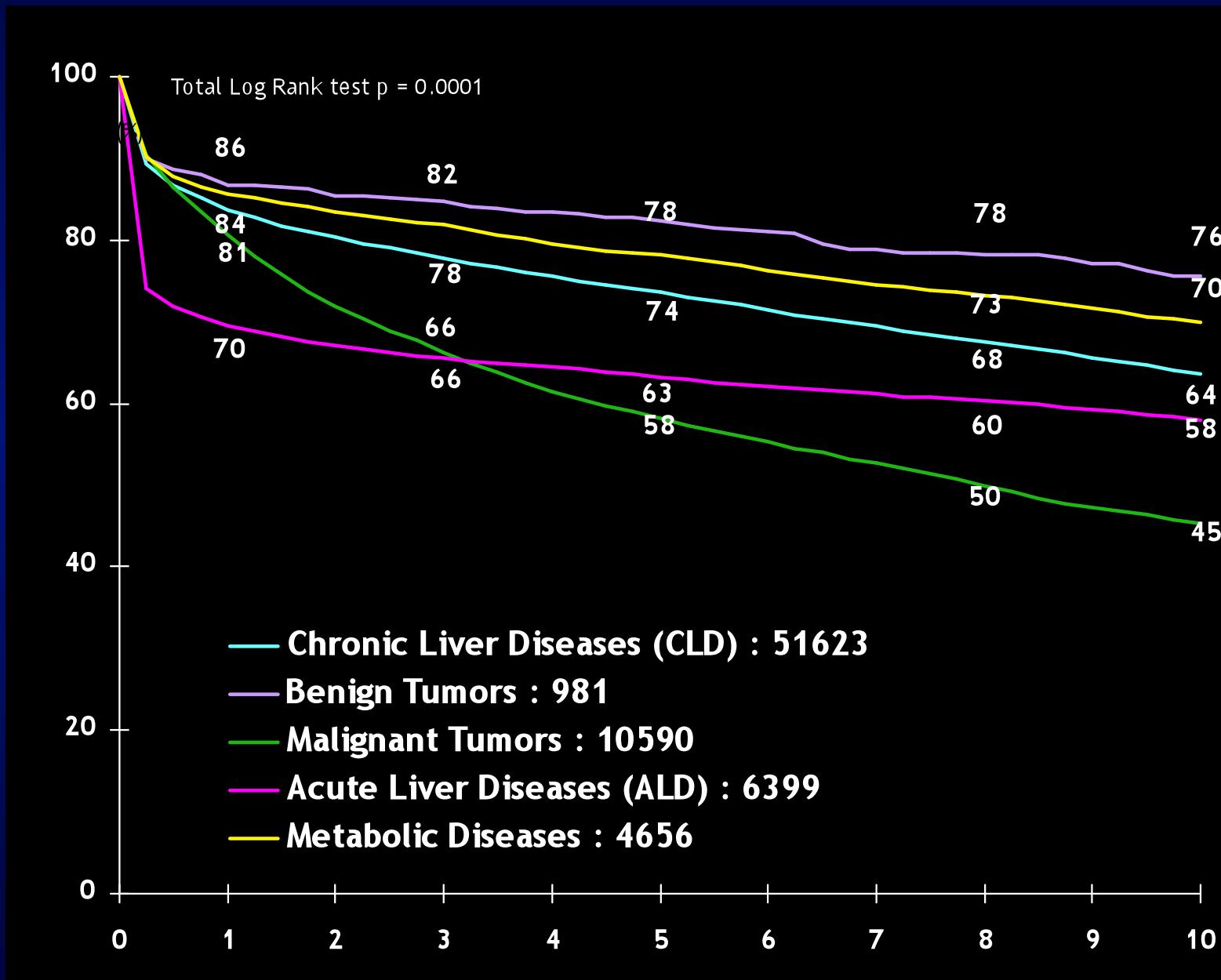
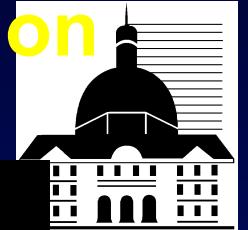


Survie après TH selon la 1ère indication



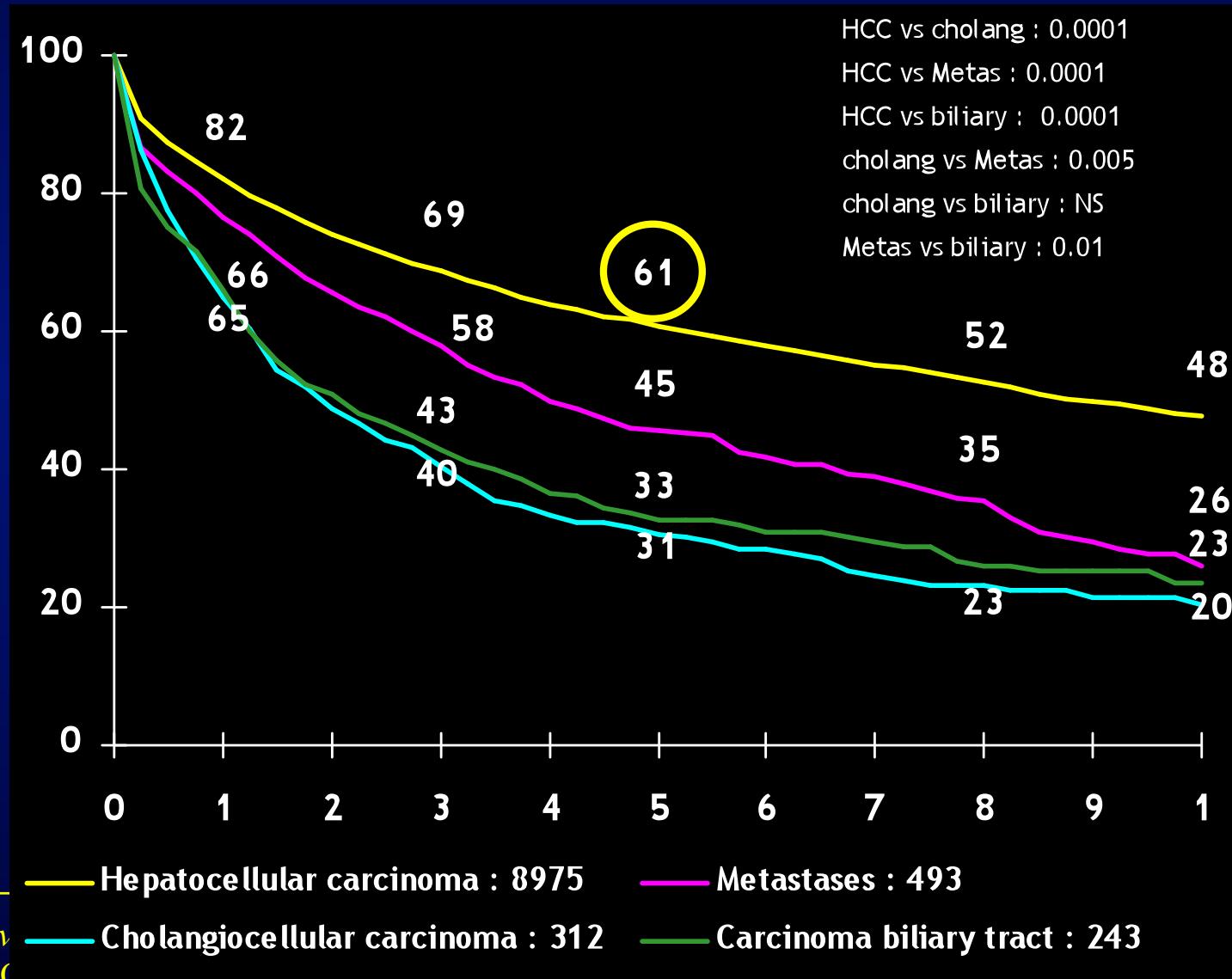
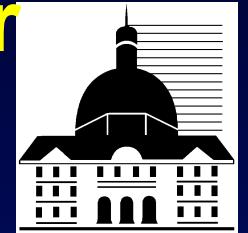
Patient Survival according to the 1st Indication

ELTR 01/1988 – 06/2009



Survival of Patients with Liver Cancer as the First Indication

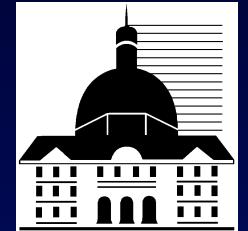
ELTR 01/1988 - 06/2009



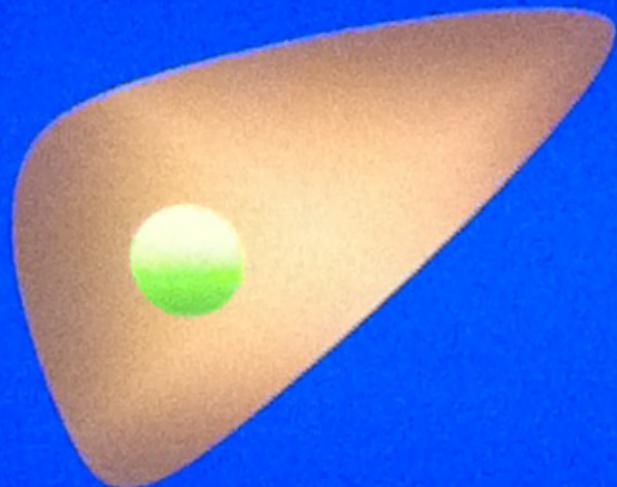
Serv
GRG

in, Février 2011

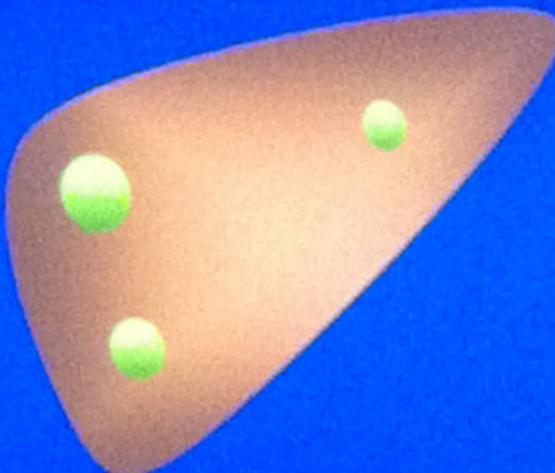
Critères de Milan



1 lesion \leq 5 cm



2 to 3, none $>$ 3 cm



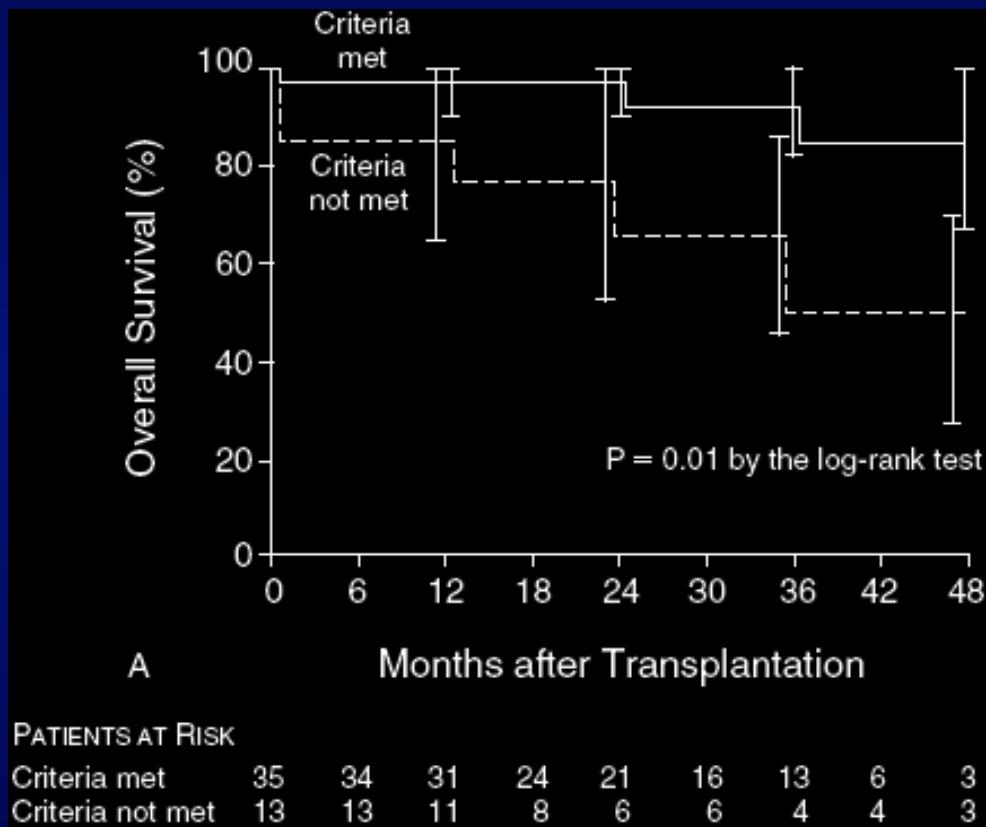
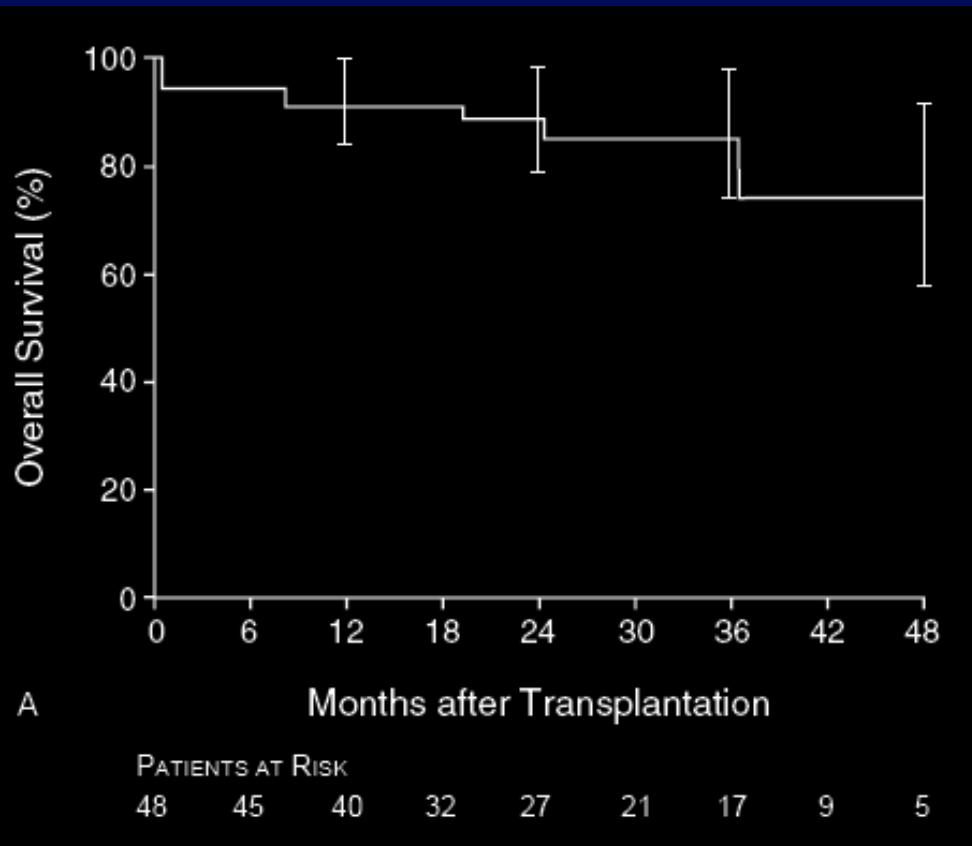
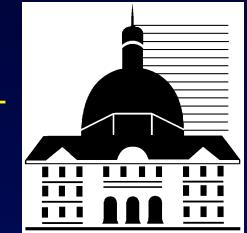
+

Absence of Macroscopic Vascular Invasion
Absence of Extra-hepatic Spread



Critères de Milan

(1 nodule ≤ 5 cm, 1-3 nod ≤ 3 cm)



Critères à l'inclusion

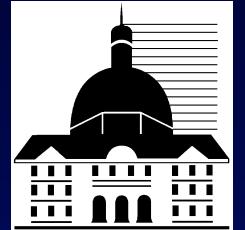


Service de Chirurgie Digestive et Hépato-Bilio-Pancréatique
GROUPE HOSPITALIER PITIÉ-SALPÉTRIÈRE

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 ≤ 3 nodules $\leq 4.5\text{ cm}$ et total $\leq 8\text{ cm}$
Sugawara, Tokyo	2007	≤ 5 nodules, $\leq 5\text{ cm}$
Takada, Kyoto	2007	Nodules $\leq 5\text{ cm}$
Soejima, Navarra	2007	1 nodule $< 6\text{ cm}$ ou ≤ 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 cm $\rightarrow 1 + 6 = 7$ 2 nodules, taille maxi 5 cm $\rightarrow 2 + 5 = 7$ 3 nodules, taille maxi 4 cm $\rightarrow 3 + 4 = 7 \dots$ etc





≤ Milan
≤ Up to 7
> Up to 7

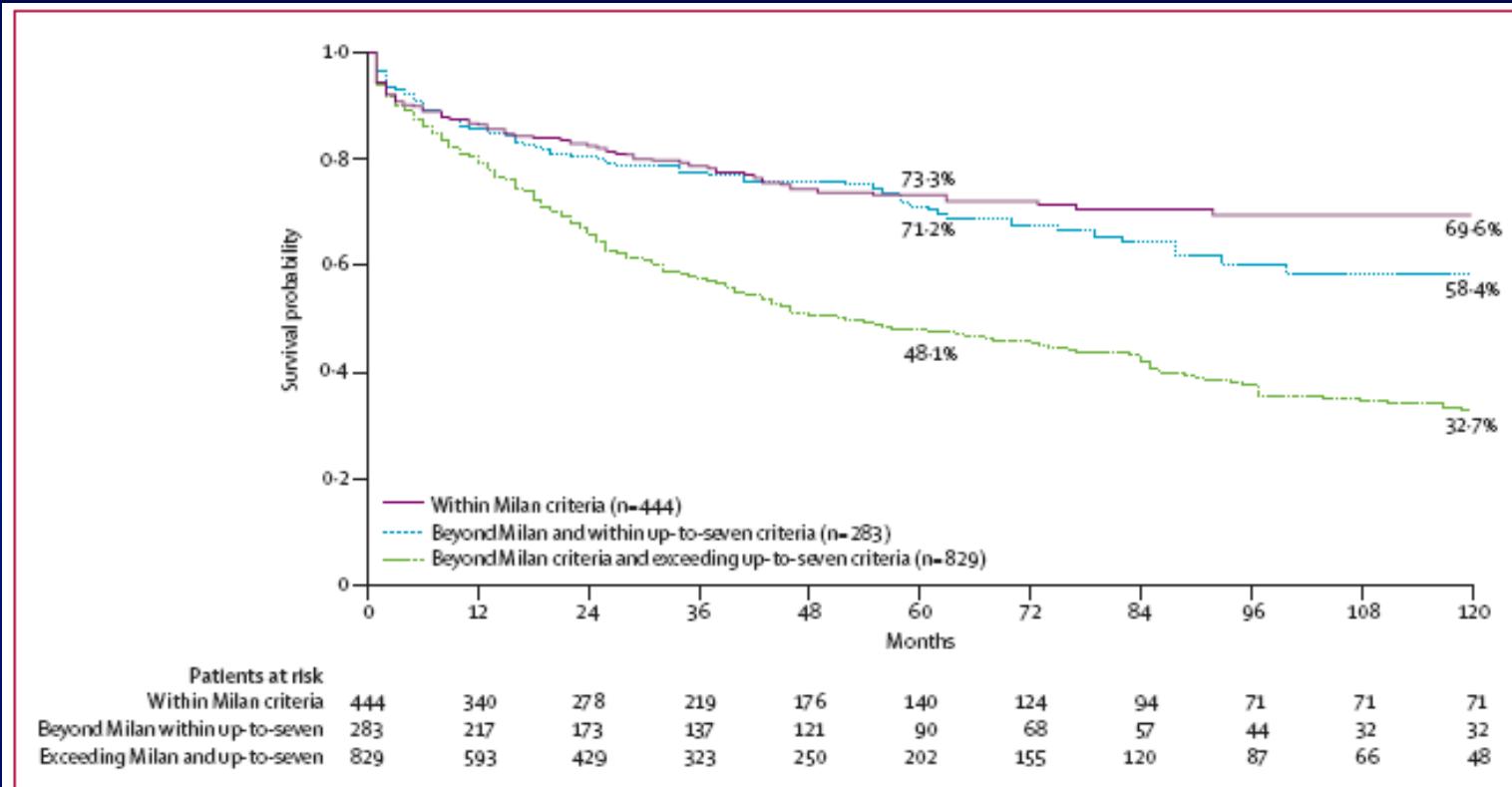


Figure 3: Up-to-seven criteria

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 ($p<0.001$).

1556 patients, critères anapath



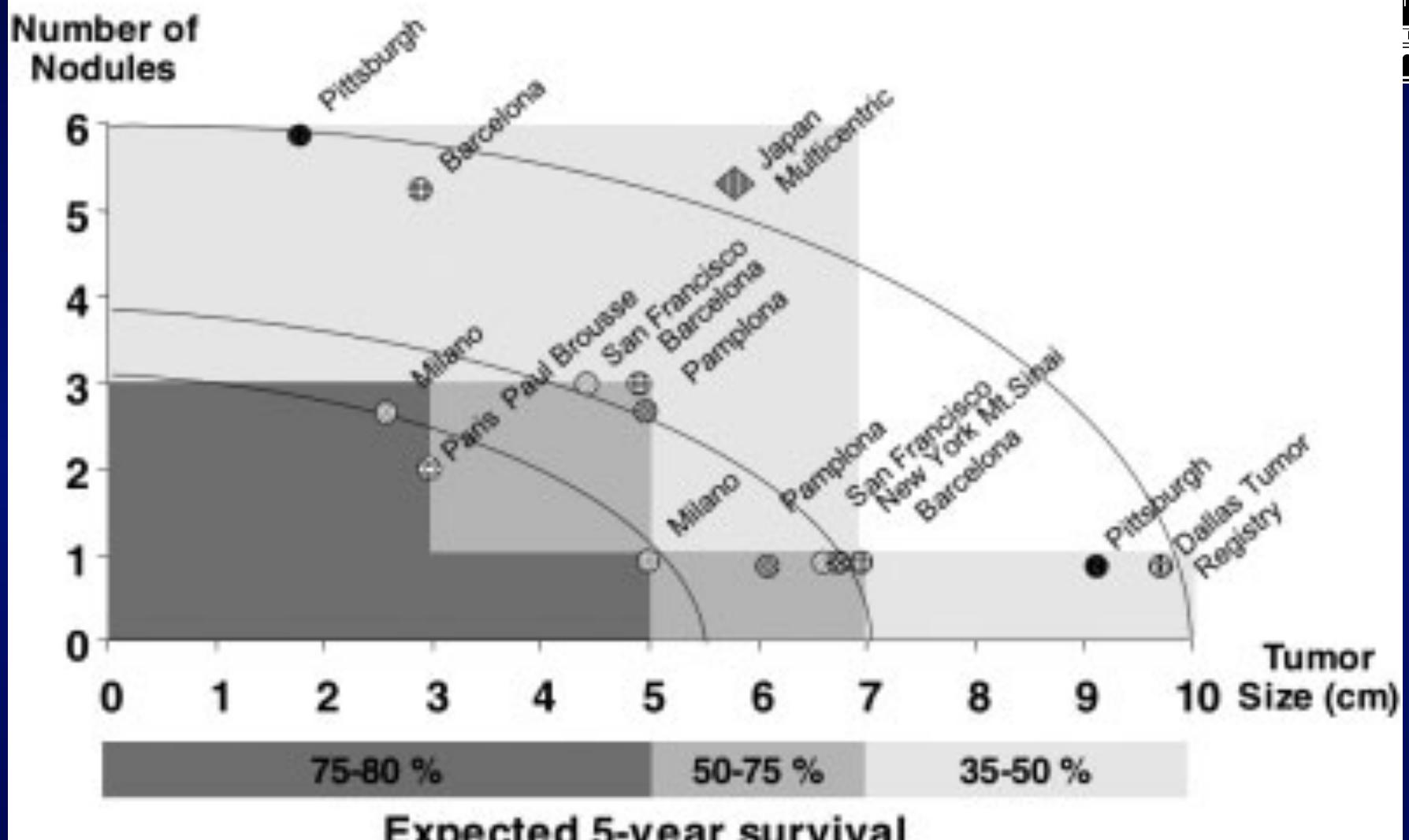
Service de Chirurgie Digestive et Hépato-Bilio-Pancréatique

GROUPE HOSPITALIER PITIÉ-SALPÉTRIÈRE

Journées de Cochin, Février 2011

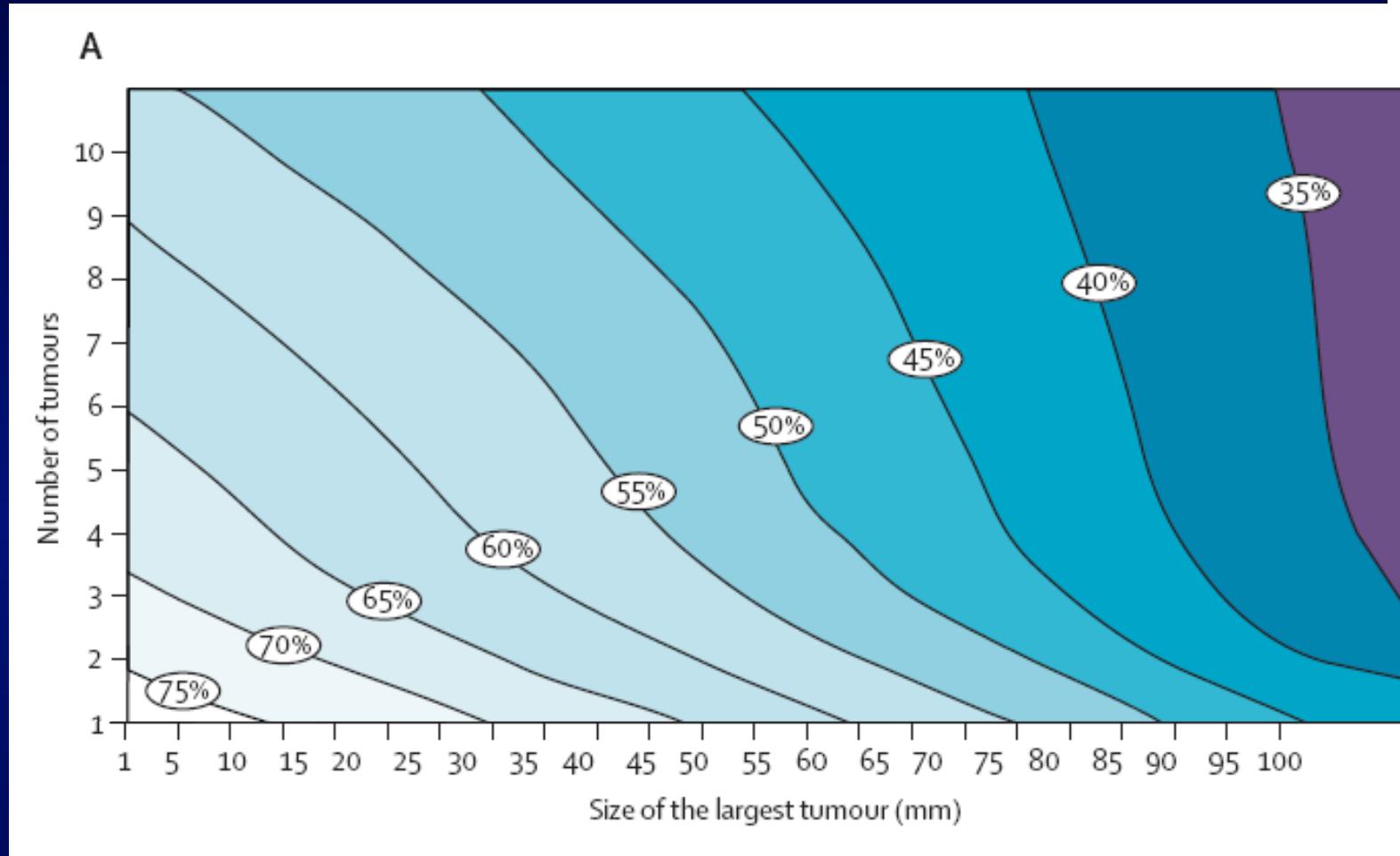
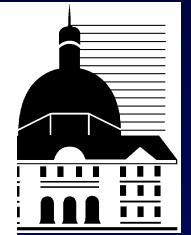
Mazzaferro, Lancet Oncol 2007

Extension des critères de sélection



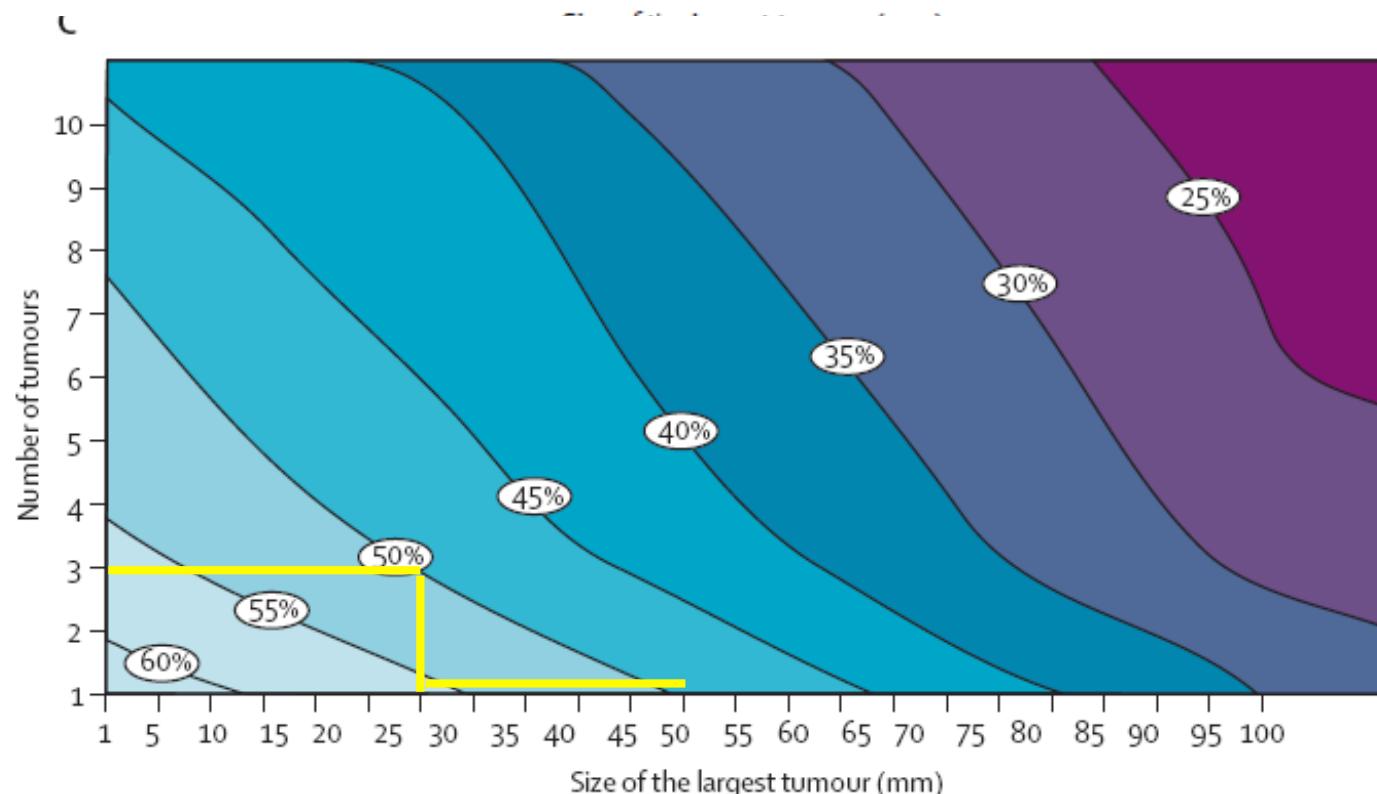
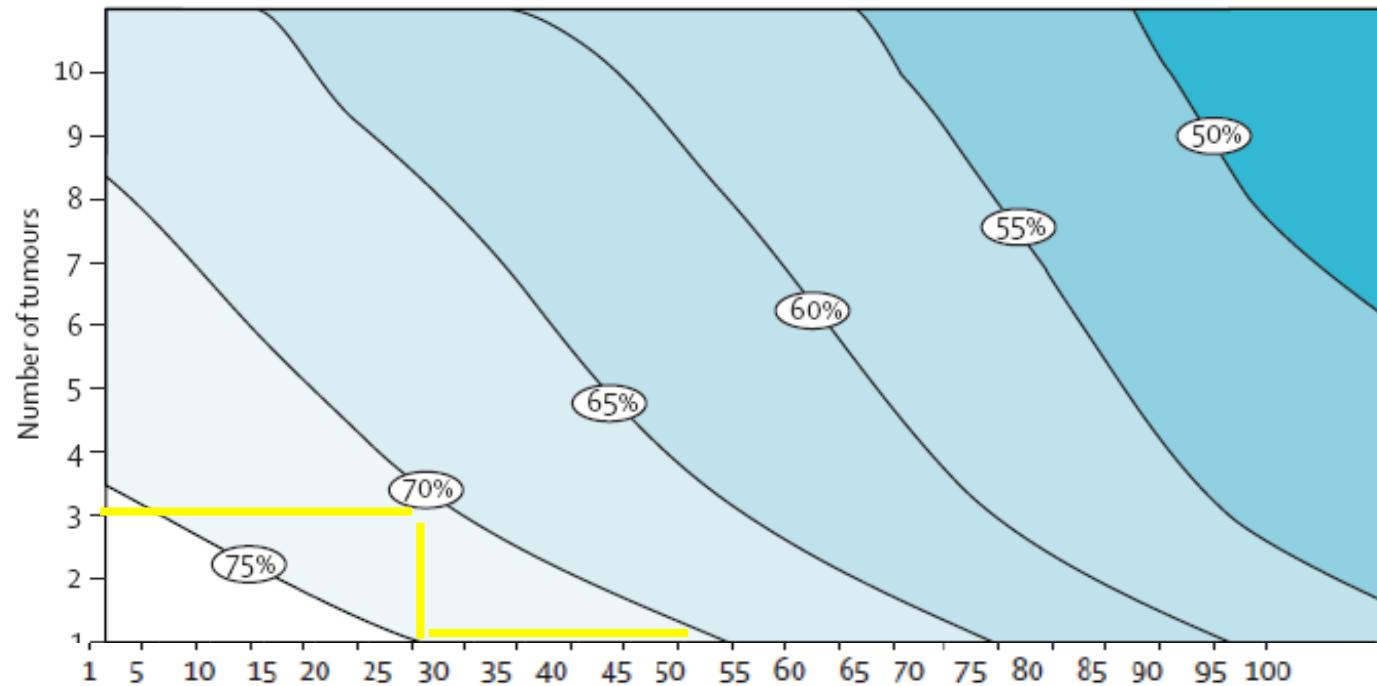
1556 patients, critères anapath





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





Envahissement
microvasculaire
(anapath)

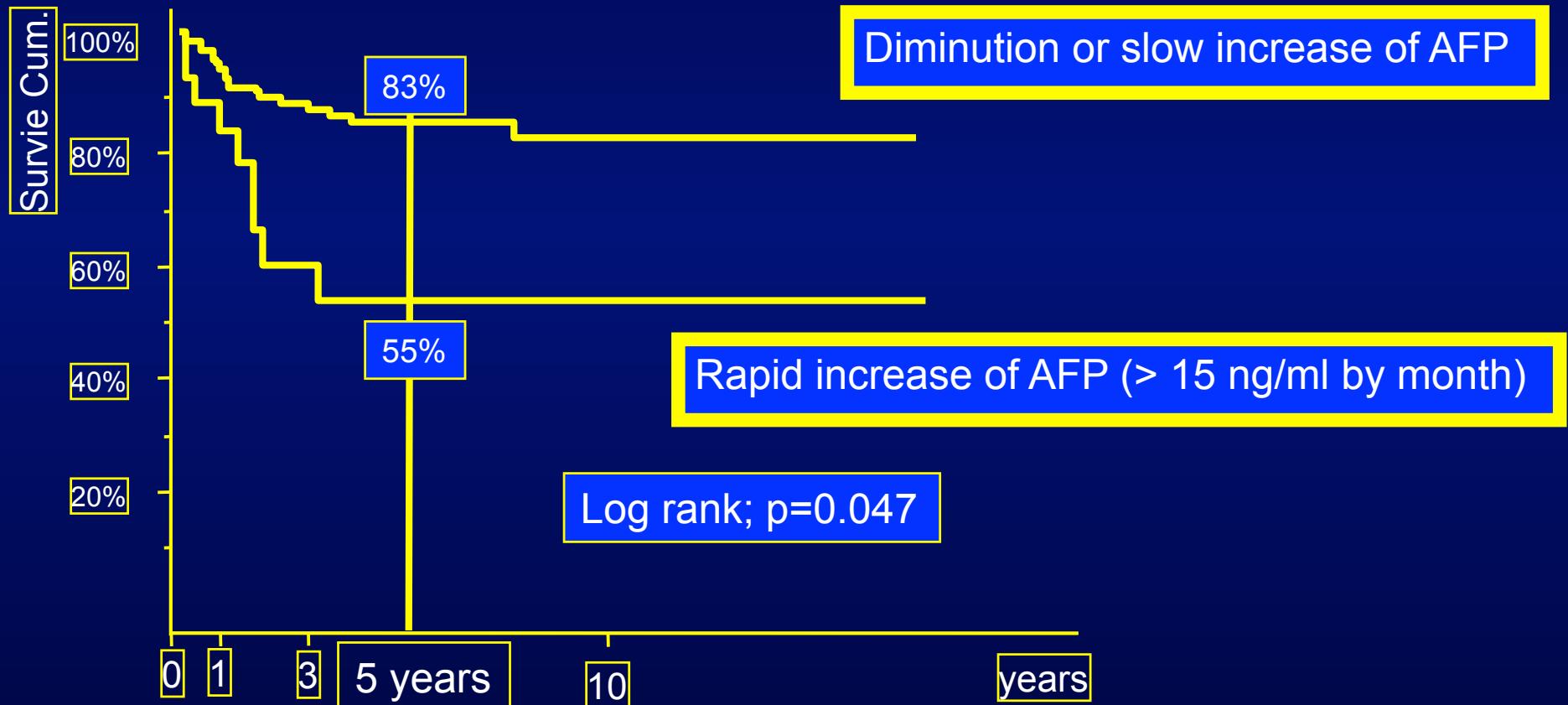
Absent

Envahissement
microvasculaire
(anapath)

présent

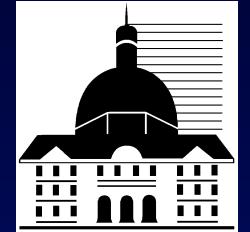
Mazzaferro, Lancet 2011
Oncol 2007

Augmentation de l'AFP pendant la période d'attente



Conférence de consensus

Zürich



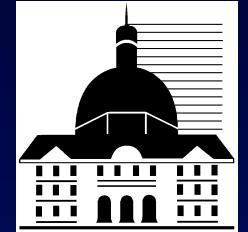
Quels sont les critères de transplantation pour CHC ?

	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

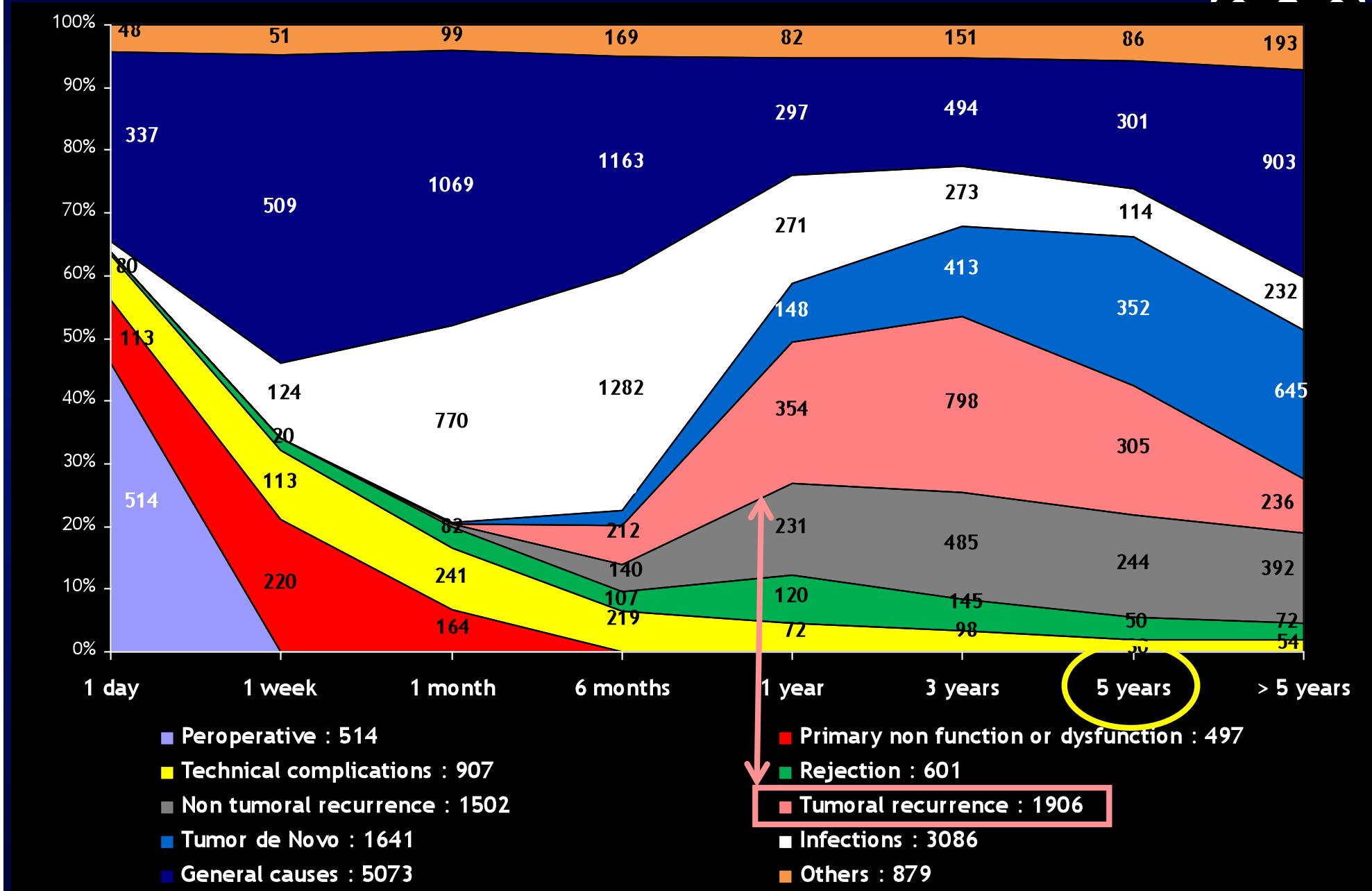
» Sotiropoulos Transplantation 2005

» Kailhara S Transplantation 2003

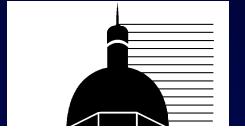


Mortality following the 1st LT

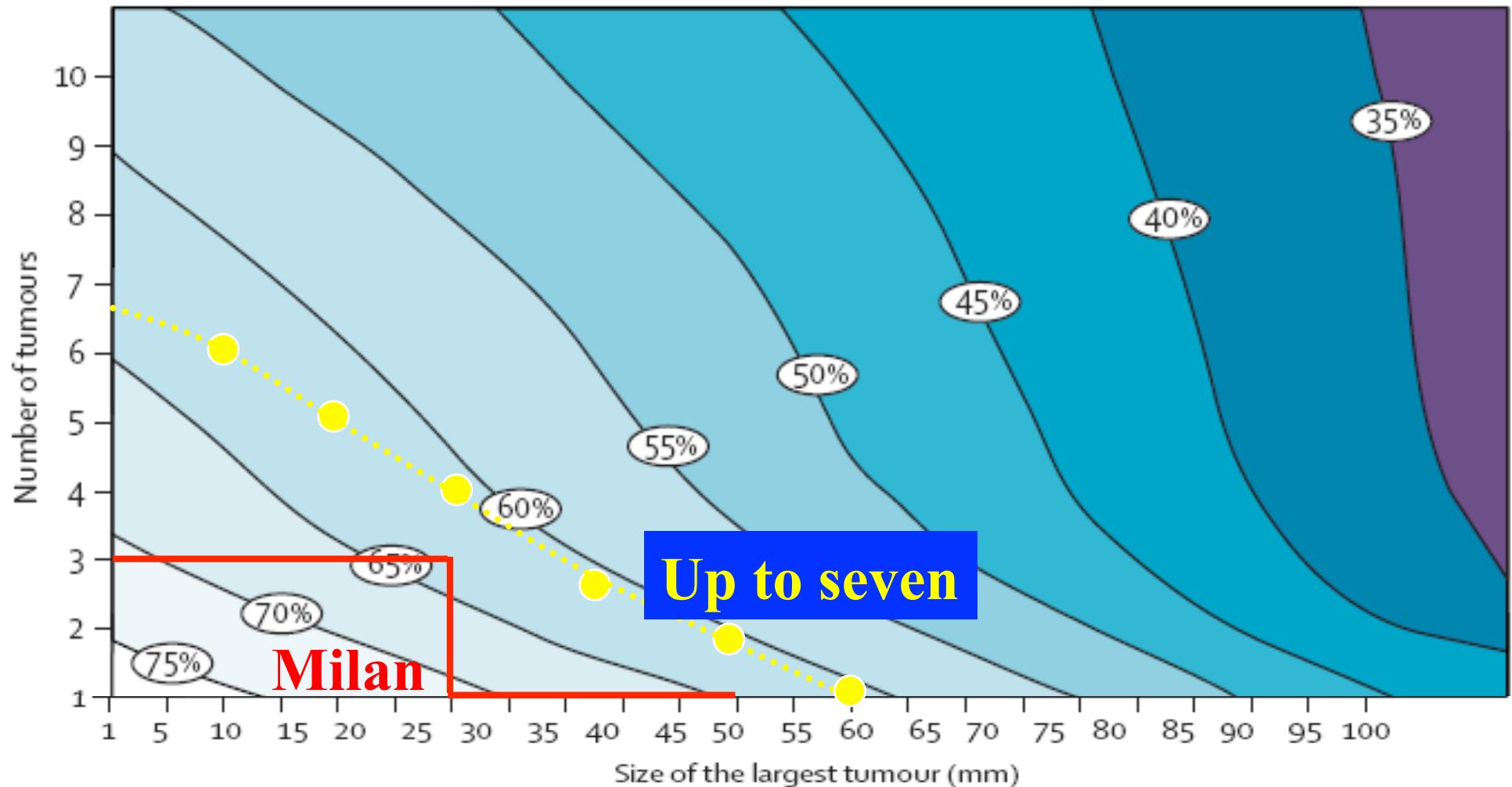
ELTR 01/1988 - 06/2009



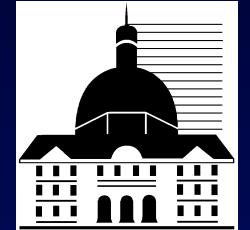
Modèle de Markov : 61% de survie à 5 ans



A



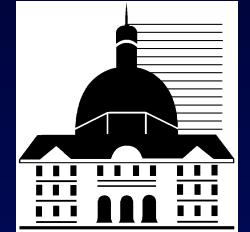
Transplantation pour CHC



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, ...)

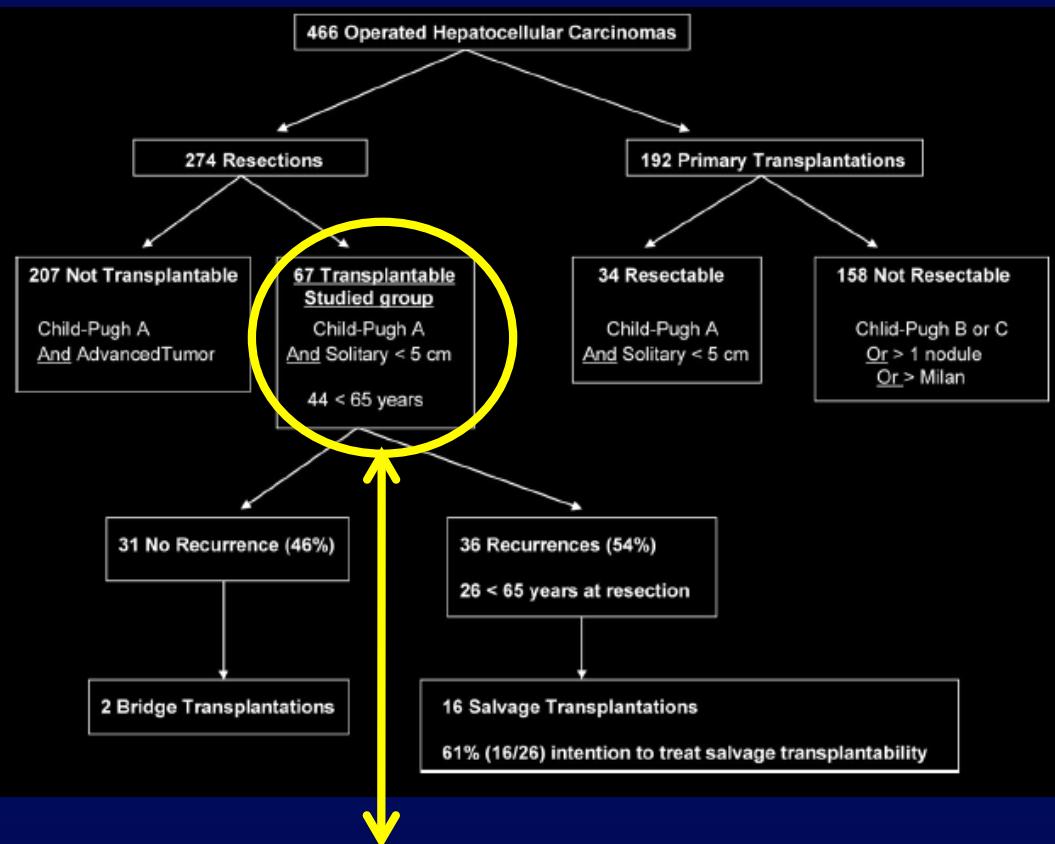
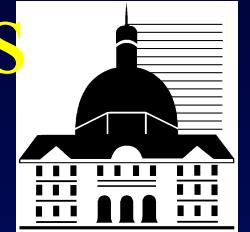




- Résection chirurgicale comme alternative si:
 - Ne change pas les résultats de TH ultérieure
 - Accès rapide à un traitement efficace
- Autres avantages
 - Fournit des facteurs pronostiques histologiques
 - Différenciation
 - Envahissement microvasculaire
- Inconvénient
 - Perte de chance si récidive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



Résection pour CHC transplantables



44 résections < 65 ans ↔ 18 TH

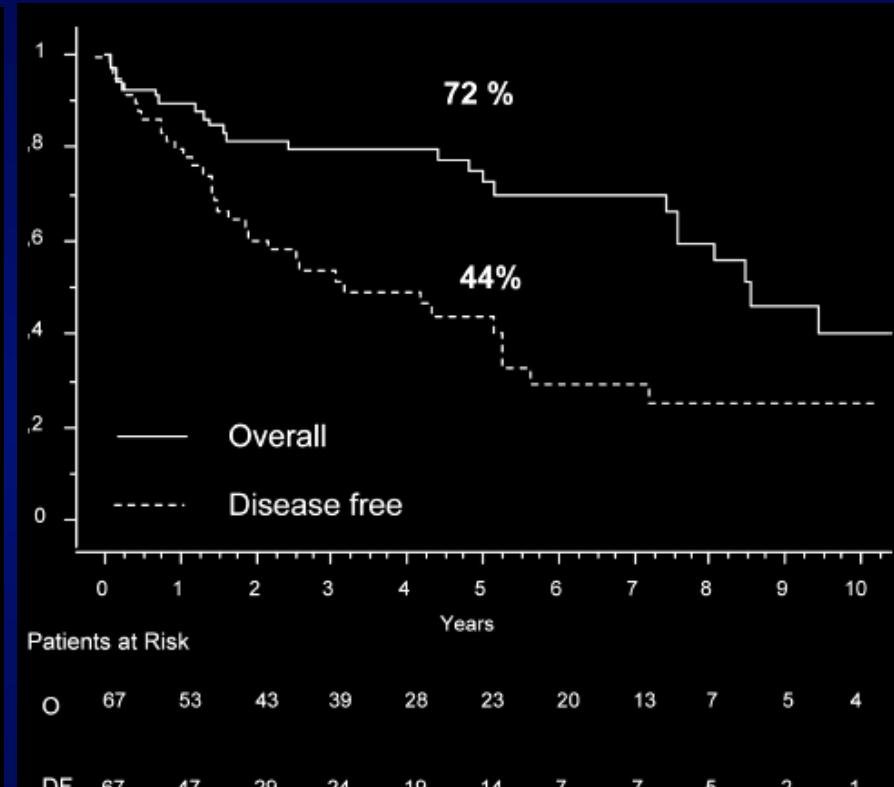
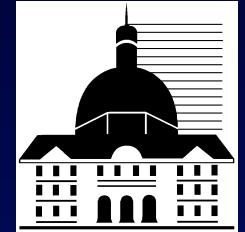


FIGURE 3. Overall and disease free survival after liver resection for transplantable HCC.

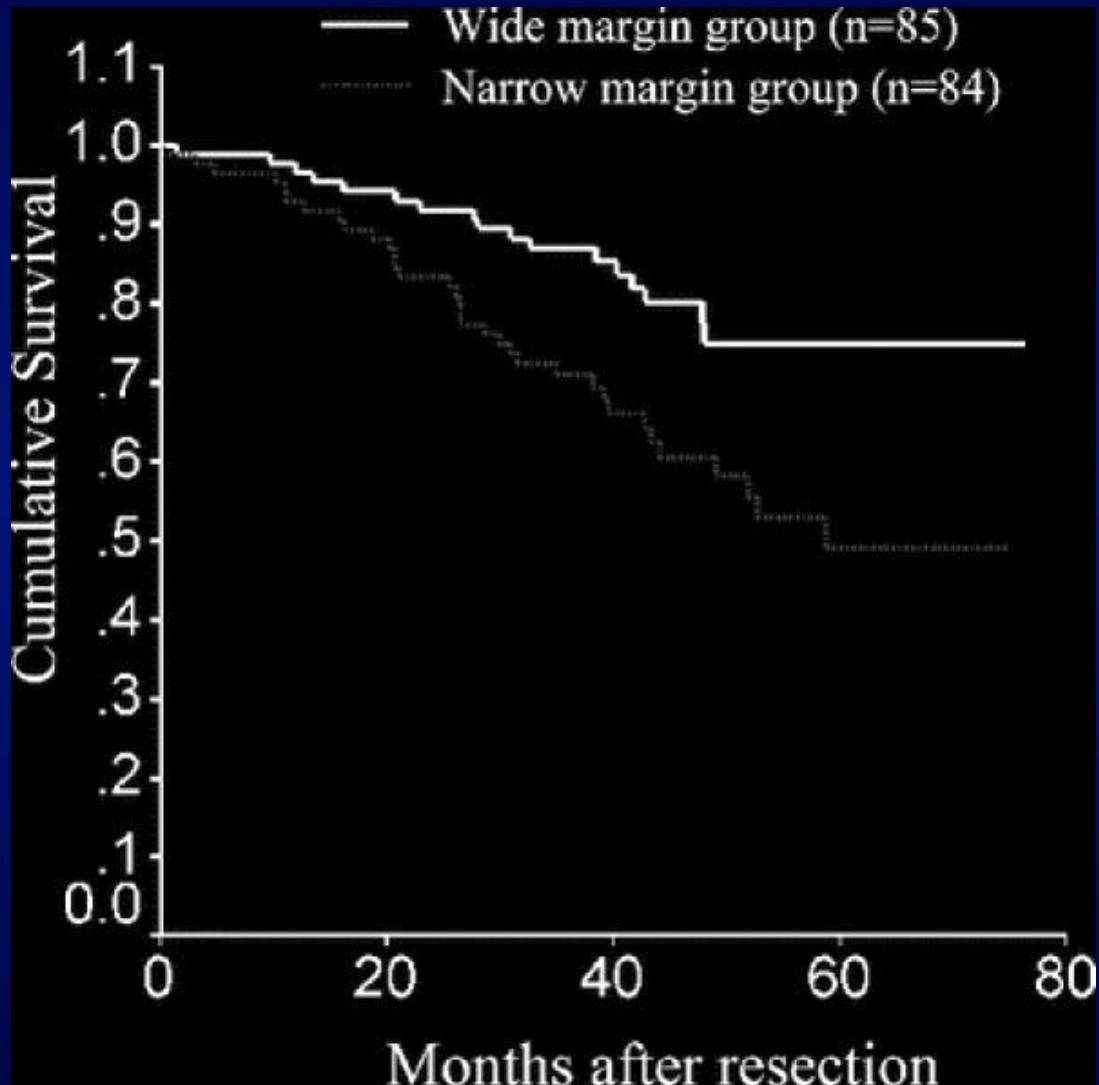


Résection CHC sur hépatopathie

Chirurgie exigeante



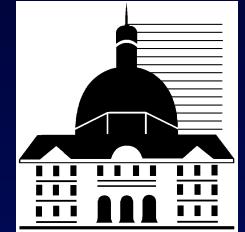
Prospectif
Randomisé
1 nodule
Moy.: Ø 5 cm
Marge: 2 cm vs 1cm



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

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
 - Destructions locales / Chimioembolisation

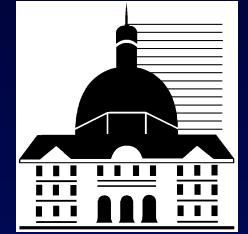
- **Inconvénient**

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



Patient

CHC+cirrhose



TH bénéfique ?

Milan

UCSF - Up to 7 - TTV

Résection - RxF

Patients
hypersélectionnés

TT d'attente
Downstaging

surveillance

TT autre

Transplantation

Surveillance Inscription ?

