
Transplantation hépatique pour CHC

Indications et résultats

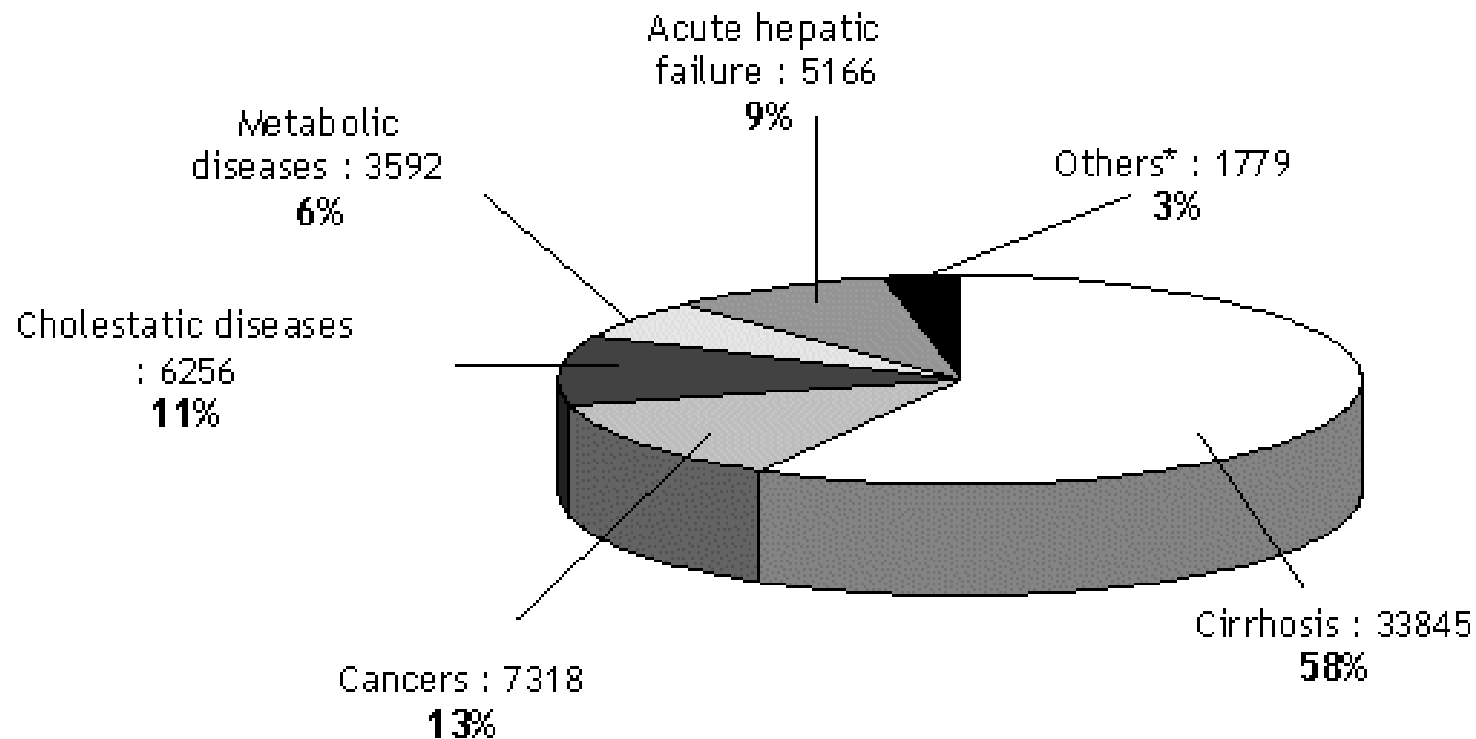
*Journées communes d'enseignement du DESC de chirurgie
viscérale et de la SCVO*

David Orry, Rennes 25 et 26 janvier 2007

Épidémiologie

- Cancer primitif du foie le plus fréquent
- Incidence en augmentation (1-5/100 000)
- Cirrhose sous jacente dans 90% des cas
 - Alcoolique
 - VHB et C
 - Causes rares
- Complique 20% des cirrhoses
- Représente 15% des TH ¹
- Diagnostic
 - Précoce par le dépistage
 - Tardif devant douleur, insuffisance hépatique, hémorragie digestive ou hémopéritoine

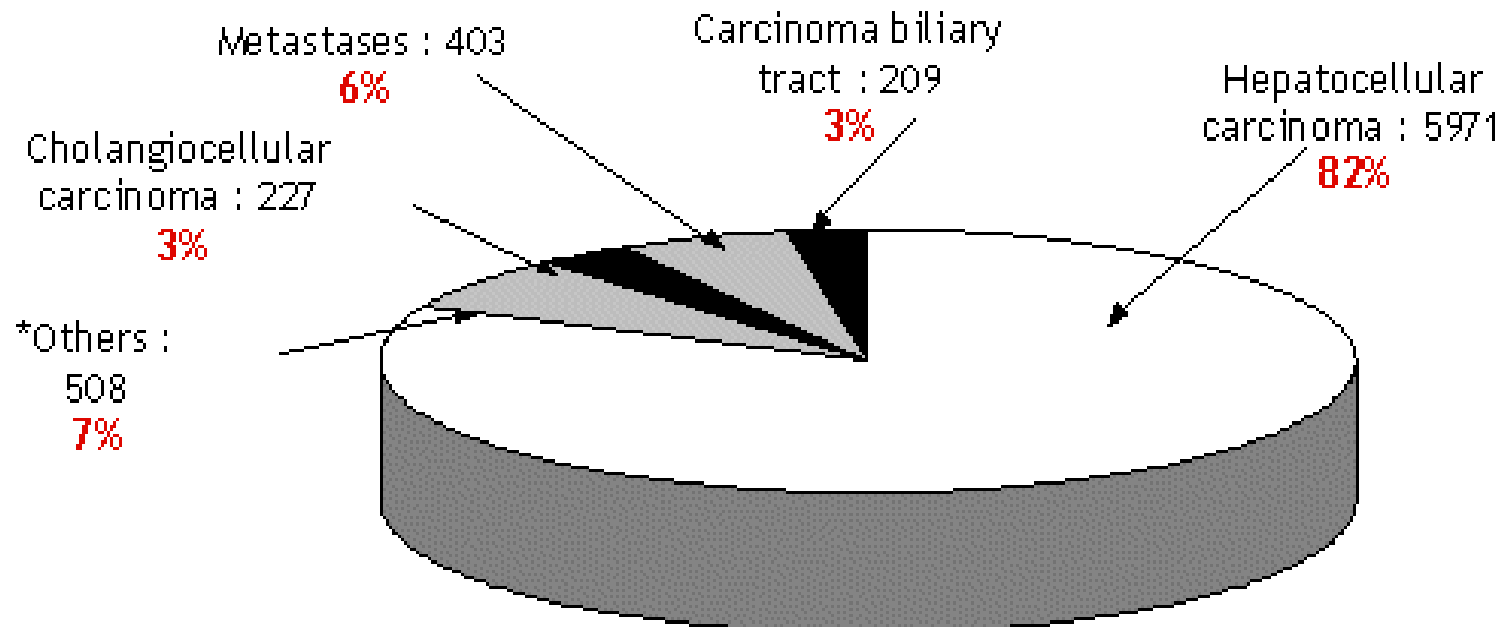
Primary diseases leading to Liver Transplantation in Europe 01/1988 - 12/2005



* Others :
Budd Chiari : 567
Benign liver tumors or Polycystic diseases : 635
Parasitic diseases : 54
Other liver diseases : 523

Primary Indications of Liver Transplantation in 7318 Hepato-Biliary Cancers in Europe

01/1988 - 12/2005



***Others :**

Hepatoblastoma : 110

Epithelioid hemangioendothelioma : 95

Angiosarcoma : 17

Unprecised : 220

Introduction

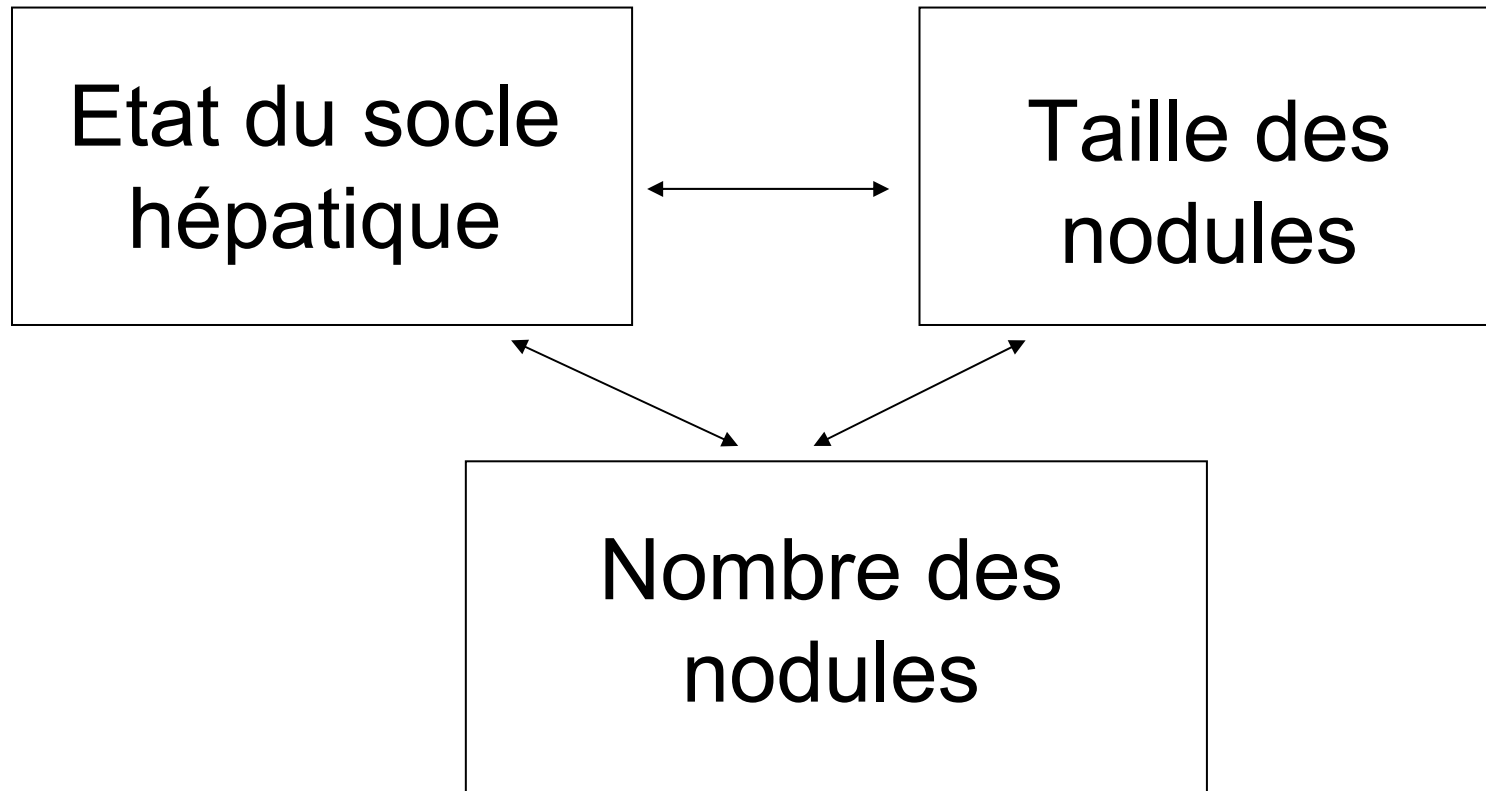
- TH : traitement du CHC et de la cirrhose
- Problèmes :
 - Inhérents à toute TH :
 - Morbi-mortalité post-op
 - Rareté des greffons
 - Risque de récurrence augmenté par l'IS

⇒ Sélection des malades indispensable

Contre-indications

- *Liées au CHC*
 - Métastases
 - Adénopathies
 - Envahissement vasculaire
- *Extra hépatique :*
 - Infection non contrôlée
 - Âge ?

Indications



Indications : état du socle

- Pas d'indication en dehors de la cirrhose
 - *Sur foie sain*
 - Maladie souvent découverte à un stade évolué
 - Si tumeur limitée au foie : possibilité d'exérèse élargies
 - 50 à 80% de survie à 5 ans si résection¹
 - 11 à 40% de survie à 5 ans si TH²
 - *Sur foie cirrhotique* : possibilité d'exérèse limitée car risque d'insuffisance hépatocellulaire irréversible
- ⇒ TH traitement de choix mais nécessité de déterminer des critères de sélection

¹ Dupont-Pierre et al, J Am Coll Surg 2005

² Houben et al, Liver Transpl Surg 1999

Critères de TH

- Déterminer compromis entre
 - Risque de récurrence limité
 - Probabilité acceptable de sortie de liste avec délai d'attente raisonnable
-

Indication : taille et nombre des nodules

■ Critères de Milan :

1 tumeur \leq 5 cm *ou* 2 à 3 tumeurs \leq 3 cm chacune
Pas d'envahissement vasculaire

- Permettent une survie de 75% à 4 ans¹
- Mais critères trop restrictifs :
 - pas de diminution des taux de survie des malades sortant légèrement des critères de Milan ²⁻⁵
 - ⇒ 30 à 40% patients exclus à tort ⁶ (sans alternative thérapeutique)

¹Mazzaferro et al N Engl J Med 1996

²Yao et al, Hepatology 2001

³Gondolesi et al, Ann Surg 2004

⁴Steinmüller et al, Transpl proceed 2002

⁵kaihara et al, Transplantation 2003

⁶Duvoux, GCB 2006

2 écueils

- Sous estimation stade tumoral :

dans 20 à 30% des cas avec critères de Milan :

⇒ Risque d'augmentation du taux de récurrence en élargissant les critères

- Diagnostic des lésions multiples de petites tailles

⇒ Risque :

- ❑ d'exclure de la TH ces CHC de bon pronostic
- ❑ de faux + (31% des petites tumeurs aux USA ¹)

¹Conférence de consensus indication de la TH en janvier 2005

2 stratégies

- Élargir critères de Milan
 - Introduire d'autres facteurs prédictifs de récidive
-

Indication : élargir critères de Milan (1)

■ Critères UCSF¹

**1 tumeur $\leq 6,5$ cm ou 3 tumeurs $\leq 4,5$ cm chacune
avec \emptyset total ≤ 8 cm**

Pas d'envahissement vasculaire

- ❑ Survie de **72% à 5 ans**
- ❑ Mais résultats divergents²

¹Yao et al, Hepatology 2001

²Decaens et al, Liver Transpl 2006

Indication : élargir critères de Milan (2)

■ Critères « 5-5 »

- au maximum 5 lésions d'un ø max de 5 cm

■ Entre les sous groupes critères de Milan et 5-5 ^{1 2} :

- Pas de différence de survie et de récidence

- Pas de différence de la proportion

- *de lésions associées à un envahissement vasculaire*

- *de tumeurs mal différenciées*

¹ badran et al, Hepatology 2004

² Traissac et al, GCB 2001

Pour trancher...

■ Conférence de consensus : indications de la TH en 2005

- ❑ CHC avec critères de Milan : meilleure indication de TH
 - ❑ Critères UCSF : à appliquer dans le cadre d'étude pour l'instant
 - ❑ Tumeurs ≤ 2 cm ne doivent plus être considérées comme des indications systématiques de TH (sauf cirrhose child C)
 - Existence d'alternatives thérapeutiques (RF, résection et TH de sauvetage)
 - Risque élevé de faux +
 - Rareté des greffons et augmentation du nombre de cas
 - ❑ Critères à prendre en compte
 - Âge
 - Taille inférieure à 5 cm
 - Nombre nodules ≤ 3
 - Type histologique (différenciation)
 - Envahissement veineux
-
- ❑ Biopsie : si tumeur unique, de petite taille, sans métastases

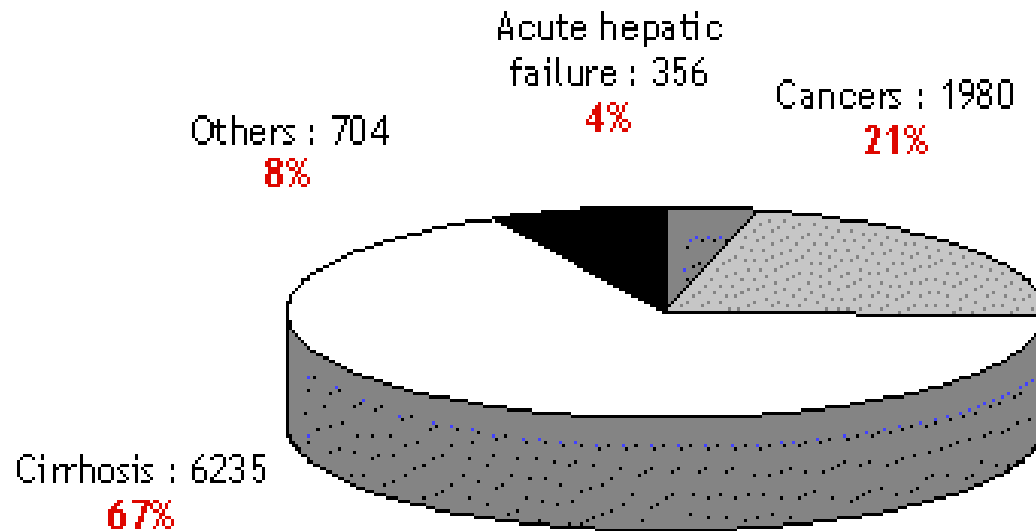
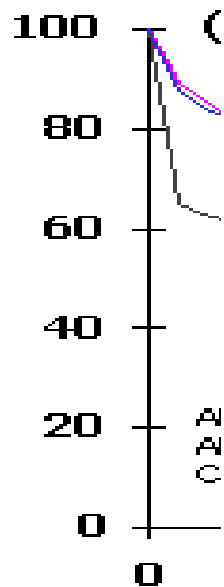
Autres critères décisionnels : âge

- Âge physiologique à prendre en compte :

Surviv
accor

Primary Indications of Liver Transplantation in Elderly Patients (≥ 60 years)

01/1988 - 12/2005



ieurs

sence

Résection et TH

- ❑ CHC de *petite taille, unilobaire avec cirrhose bien compensée child A, sans HTP*
- ❑ Applicable sans délai
- ❑ Récidive post résection le plus souvent dans les limites des critères de Milan ¹

⇒ Place de la TH :

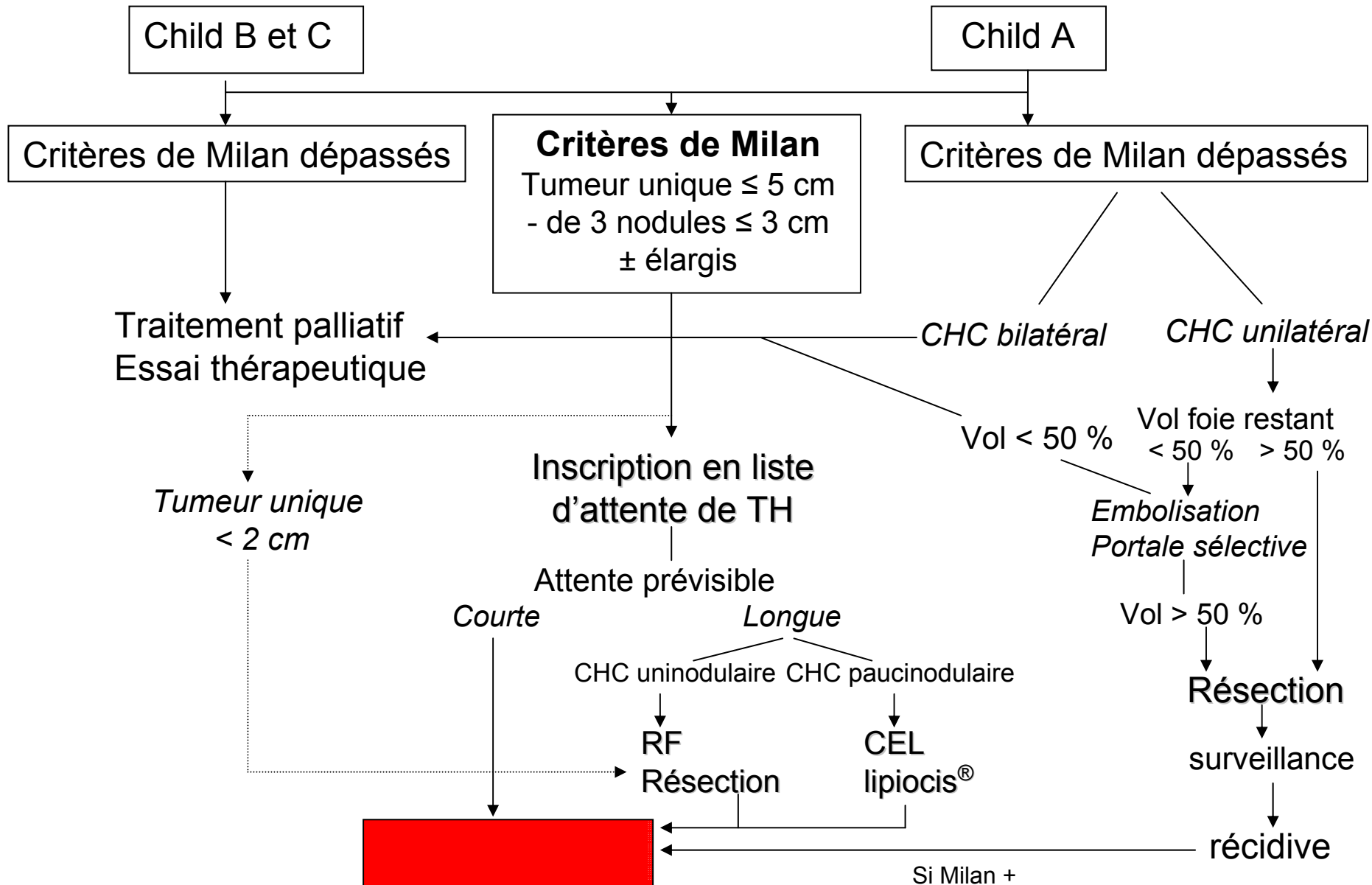
- Après résection
 - *transplantation en pont*
- En cas de récurrence après résection
 - *transplantation de sauvetage* ^{2 3}

¹Poon et al, Ann Surg 2002

²Belghiti et al, Ann Surg 2003

³Adam et al, Ann Surg 2003

Algorithme de prise en charge du CHC sur cirrhose



Résultats

- Avec critères de Milan :
 - **Guérison de 2/3 des malades**
 - **Survie sans récurrence identique à celle des transplantés pour cirrhose sans tumeur**
- **Taux de survie cumulée depuis 1988** | - 59% à 5 ans ²
| - 46% à 10 ans
- **Survie de - 83% à 1 an**
 - 62% à 5 ans
 - 53% à 10 ans ³
- **Mortalité périopératoire : 5,9%**²

¹ Conférence de consensus : indication de la TH, janvier 2005

² Registre européen des TH, 2004

³ rapport annuel 2004 de l'agence de biomédecine

Résultats

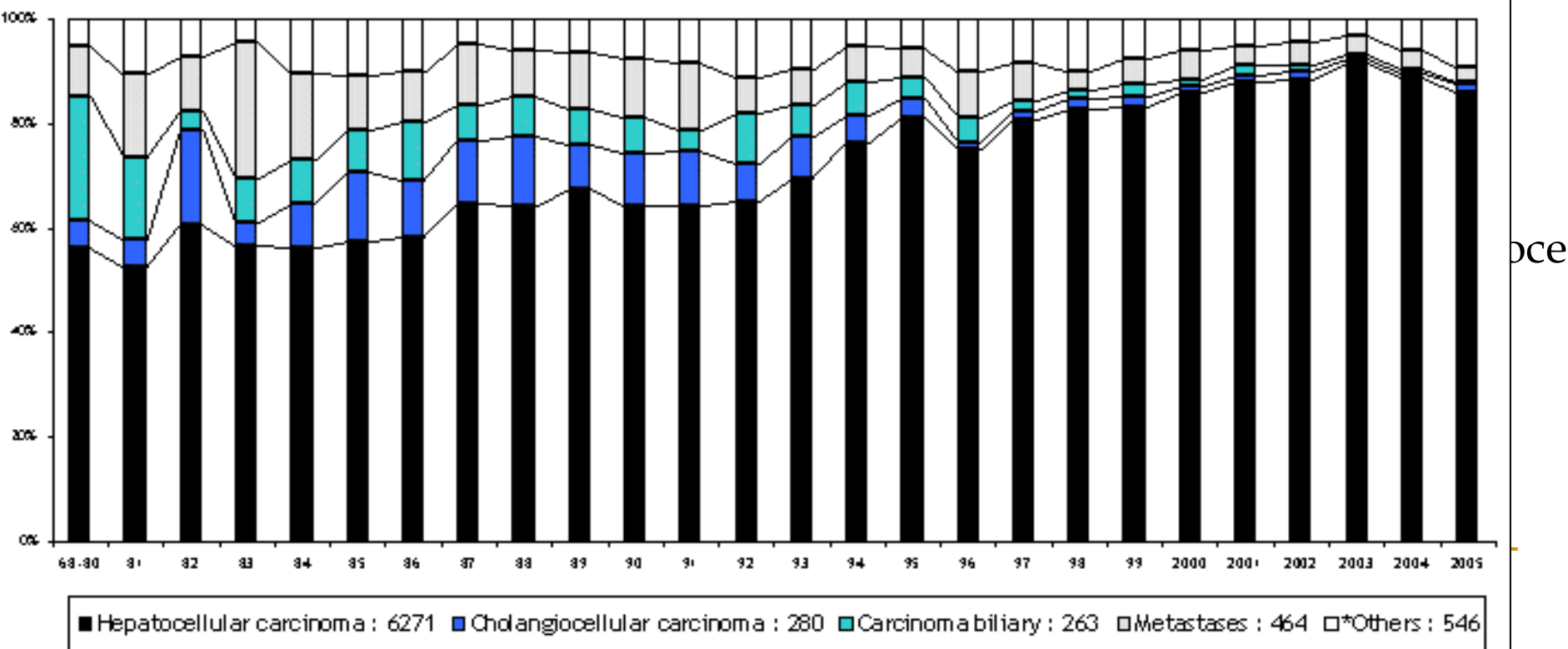
Auteur	Période d'analyse	N	survie globale à 5 ans (%)	survie sans récurrence à 5 ans (%)	Taux de récurrence (%)
Cillos et al	1991-2001	33	75	92	6
Figueras et al	1990-2000	307	63	58	21
Vivarelli et al	1986-2001	82	64	88	12
Perez Saborido et al	1986-2001	71	50	49	19
Andriuli et al	1992-2002	172	66,3	84,6	8,1
Yao et al	1998-2001	59	72,6	72,6	0
Fayet et al	1996-2005	128	74	64	8,5

Résultats

- Augmentation du nombre de TH pour CHC sur

Evolution of Primary Indications for Cancer

01/1968 - 12/2005



Résultats

- Sortie de liste : 10% à 6 mois 35% à 1 an ¹
 - Progression tumorale
 - Décès
 - Contre-indication à la TH
- 25 à 30% candidats à la TH inscrits hors critères de Milan depuis 1996 ²

¹ Conférence de consensus indication de la TH, janvier 2005

² Duvoux, SNFGE 2004

Facteurs prédictifs de survie et de récurrence

- Taille et nombre des nodules
- Taux AFP élevé ^{1 2} : associé à risque de récurrence accru
→ seuil de 1000 ng/ml ? ¹
→ cinétique
- Caractère bi lobaire des tumeurs ^{1 3}
- Mauvaise différenciation tumorale ^{1 4 8}
- Envahissement vasculaire microscopique ^{2 - 7}
- Profil moléculaire des tumeurs ?

Limites : nécessité

- d'une biopsie pour différenciation et
- d'une exérèse avant TH pour invasion vasculaire (large fragment nécessaire)

¹Yao et al, *Hepatology* 2001

²Figueras et al, *Liver transpl* 2001

³Tamura et al, *Arch Surg* 2001

⁴Iwatsuki et al, *J Am Coll Surg* 2000

⁵Perez et al, *Transp Proc* 2003

⁶Fayet et al, *Gastroenterol Clin Biol* 2006

⁷Hemming et al, *Ann Surg* 2001

⁸Cillo et al, *Ann Surg* 2004

Perspectives

- Baisse du taux de sortie de liste
- Et du taux de récurrence après TH
 - Moyens communs : *réduire croissance tumorale diminue le risque de dissémination extra hépatique et donc de récurrence post-greffe*
 - Diminution de la durée d'attente : donneur vivant, split liver, greffon domino
 - Traiter le CHC pendant la phase d'attente :
 - Chimioembolisation lipiodolée intra artérielle
 - RF si cirrhose compensée et nodule < 3cm
 - Résection néoadjuvante (bridge ou salvage TH)
 - Injection intra artérielle de Lipiocis®
 - Traitements adjuvants : CT systémique, IS

Influence des traitements pendant la phase d'attente

■ Chimioembolisation lipiodolée intra artérielle

- ❑ Stabilisation voire diminution taille CHC
- ❑ Bon résultats mais pas d'études contrôlées
- ❑ Down staging pour ramener patients dans critères Milan ?

■ RF per cutanée ou laparoscopique

- ❑ + Efficace si Nodule < 3 cm
- ❑ CI : cirrhose non compensée, - 1 cm capsule ou péd glissonien
- ❑ 2 études montrent bon résultats (*non randomisées*)

■ Résection néoadjuvante (bridge ou salvage TH)

■ Injection intra artérielle de Lipiocis[®]

- ❑ Efficace palliatif et post résection mais pas d'étude ds TH

⇒ Pas de preuve d'efficacité réelle à ce jour : traitements à évaluer ¹

Influence des traitements après la TH

- Chimiothérapie systémique : pas d'effets démontrés à ce jour ¹
- Modulation de l'IS :
 - doses cumulées de ciclosporine prédictive du taux de récurrence ²
 - Nouvelles molécules anti-rejet : Sirolimus

¹ Pokorny et al, Am J Transpl 2005

² Vivareli et al, Transplantation 2002

Conclusion

- Bon résultats de la TH avec le respect des critères de Milan : *75% de survie à 5 ans avec 10% de récurrence environ*
- Evolution des indications :
 - *Pour les CHC > 5 cm ou multinodulaires*
⇒ Extension modérée des critères de Milan
 - *pour les petits CHC de moins de 2 cm*
⇒ place de la résection en pont ou TH de sauvetage
- Gestion de la période d'attente

Références

- *Boudjema Cherqui, Monographie AFC 2006*
- *Fayet et al, Gastroenterol Clin Biol 2006*
- *Duvoux, GCB 2006*
- *Pokorny et al, Am J Transpl 2005*
- *Conférence de consensus indications de la TH, 2005*
- *Dupont-Pierre et al, J Am Coll Surg 2005*
- *rapport annuel 2004 de l'agence de biomédecine*
- *Cillo et al, Ann Surg 2004*
- *duvoux, SNFGE 2004*
- *Gondolesi et al, Ann Surg 2004*
- *ELTR, Hôpital P.Brousse 2004*
- *Andriuli et al, liver transpl 2004*
- *Pérez et al, Transp Proc 2003*
- *Adam et al, Ann Surg 2003*
- *Belghiti et al, Ann Surg 2003*
- *kaihara et al, Transplantation 2003*
- *Vivareli et al, Transplantation 2002*
- *Poon et al, Ann Surg 2002*
- *Steinmüller et al, Transpl proceed 2002*
- *Yao et al, Hepatology 2001*
- *Figueras et al, Liver transpl 2001*
- *Tamura et al, Arch Surg 2001*
- *Iwatsuki et al, J Am Coll Surg 2000*
- *Hemming et al, Ann Surg 2001*
- *Houben et al, Liver Transpl Surg 1999*
- *Mazzaferro et al N Engl J Med 1996*

Place de la biopsie

- Biopsie hépatique
 - Protection trajet parietal (risque ensemencement 1,6%)
 - Sélection patient
- But : caractériser nodule *(tumeur unique, de petite taille, sans métastases)*
 - *Petite tumeur* : éviter faux + (31% malades américains transplantés pour petite tumeur n'avaient pas de cancer sur la pièce)
 - *Grosse tumeur* : rechercher critères histologiques de mauvais pronostic (exclusion des patients avec lésions mal différenciées de la liste de TH par certaines équipes : risque de récurrence élevé)
- Valeur décisionnelle que si positive ou critères péjoratifs (hétérogénéité des nodules +++)
- Inutile si petit nodule sur cirrhose bien compensée, child A sans HTP : résection d'emblée
- Si nodule < 1 cm : surveillance par écho / 3mois

¹sutcliffe et al, BJS 2006

²conférence Barcelone, 2005

Donneur

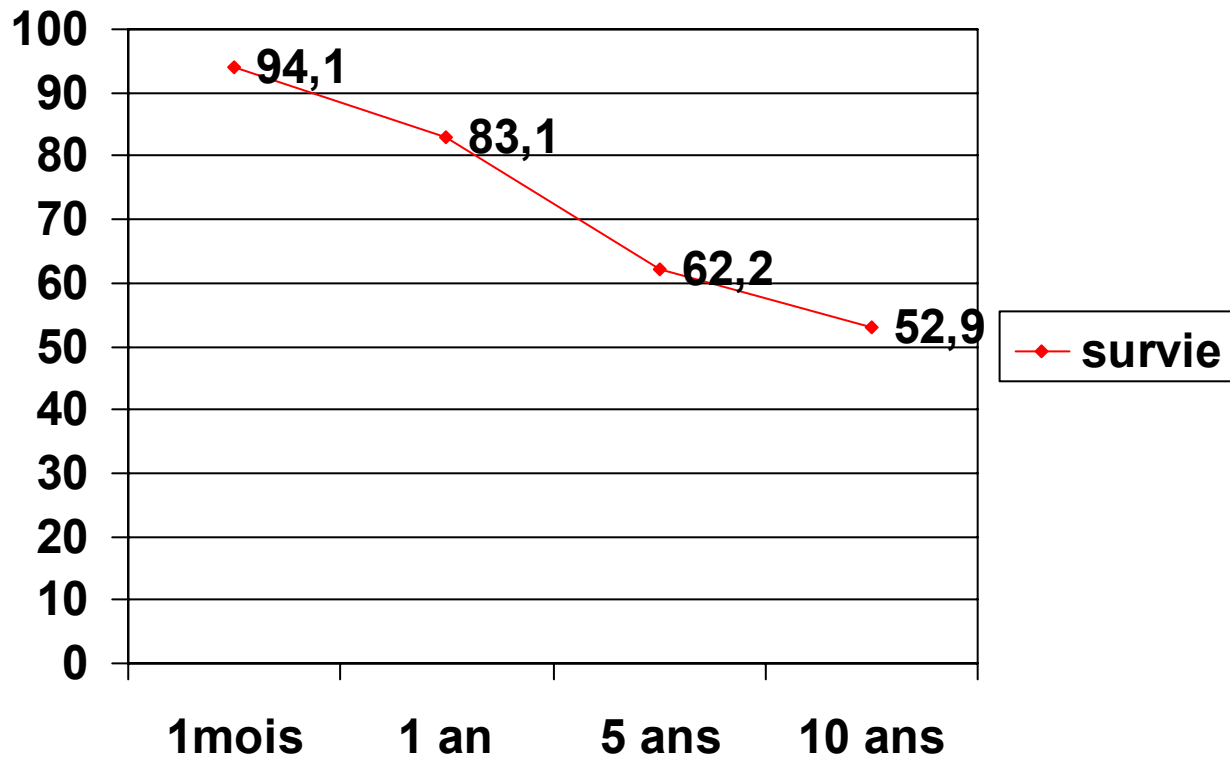
- Cadavérique le plus souvent
- Donneur vivant
 - possible si délai d'attente prévisible excessif (groupe sanguin rare)¹
 - CHC=22% des greffes à DV²
- Mais
 - Problème éthique (risque vital et morbidité non négligeable)
 - Indications identiques¹ (sauf USA)
(North western univ chicago vs études élargis critères milan)

¹Conférence de consensus indication de la TH en janvier 2005

²ELTR, Hôpital P.Brousse 2004

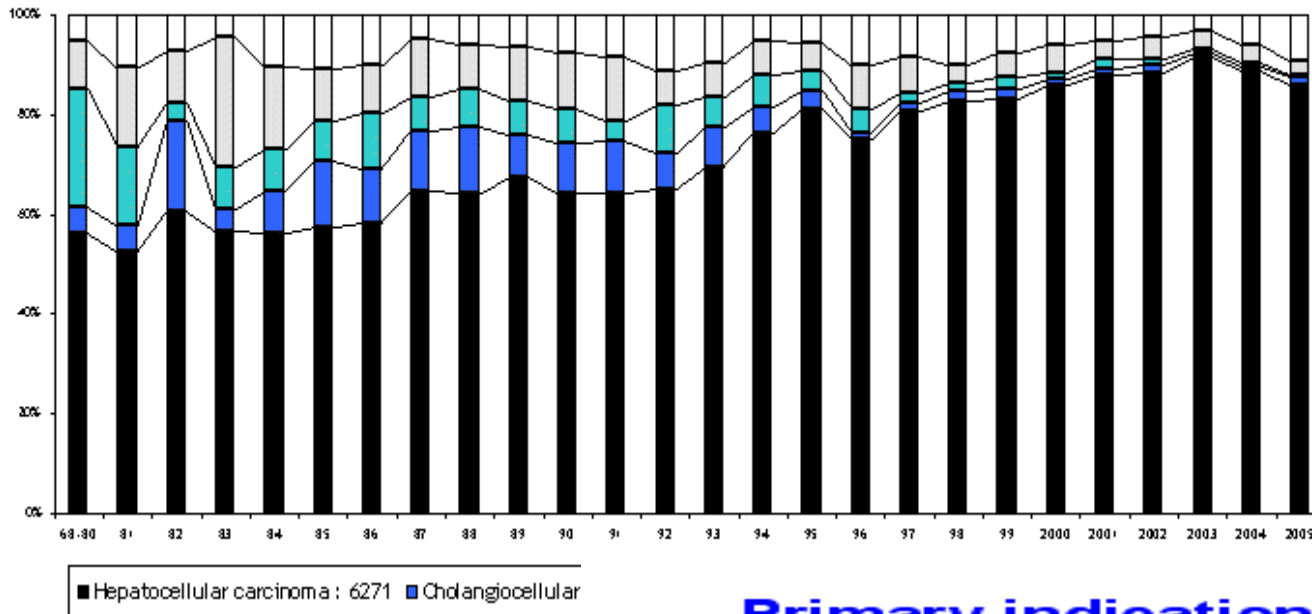
Autres critères décisionnels

- Âge
- Nature de l'hépatopathie
- Fonction hépatique (conditionne possibilités de traitement)
- Groupe sanguin (respect de l'identité ABO): délai d'attente augmenté pour les groupes B et O et risque :
 - de croissance du CHC et de «drop out» (10%/an)
 - De décès par complication de la cirrhose
 - De contre indication extra hépatique à la TH (infection)



Evolution of Primary Indications for Cancer

01/1968 - 12/2005



Primary indications of liver transplantation in adult recipients

01/1988 - 12/2005

