

# Transplantation hépatique pour Carcinome hépato-cellulaire

Christophe Duvoux

Hôpital Henri Mondor; Université Paris Est-Créteil

# Relations d'intérêt

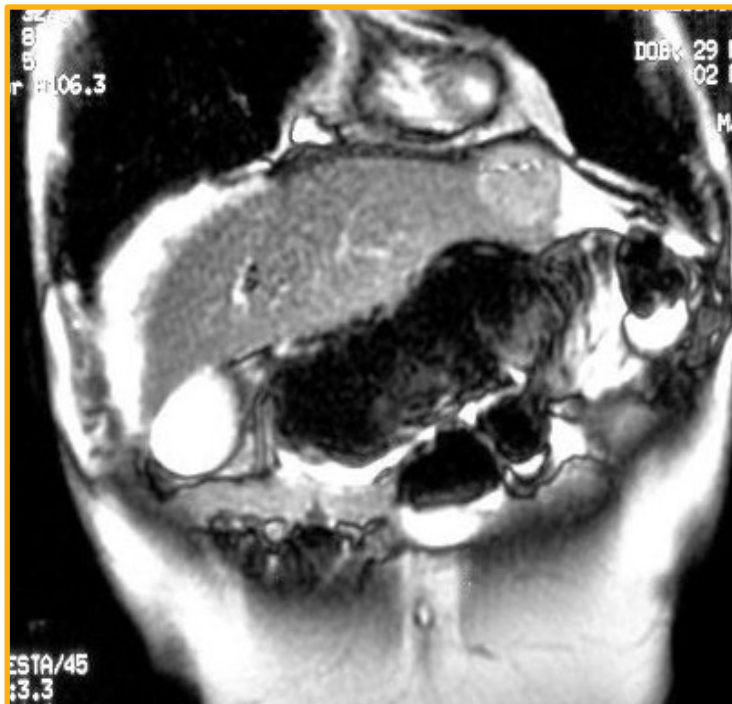
- Membre du Conseil médical et scientifique de l'Agence de la Biomédecine (ABM)
- Pilote du groupe technique ABM CHC
- Membre du Conseil d'Administration de la Société Francophone de Transplantation (SFT)
- Chairman de la Société Européenne de transplantation hépatique et intestinale (ELITA)

# Outline

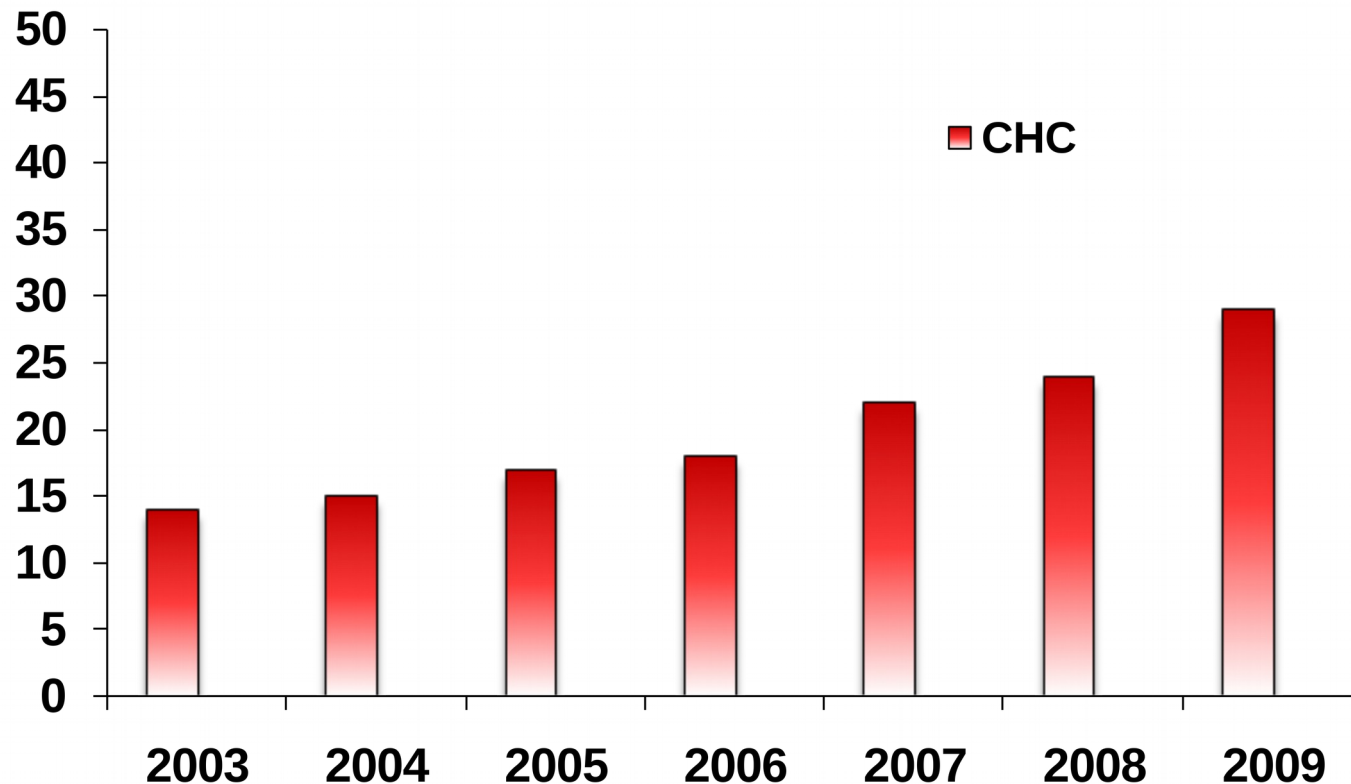
- Principes et données épidémiologiques
- Indications contre-indications
- Principales problématiques
  - Règles d'attribution des greffons pour CHC
  - Traitement pendant la phase d'attente/Sortie de liste
  - Impact de l'immunosuppression sur la récurrence
- Conclusions

# Transplantation hépatique

## Traitement idéal du CHC



# Proportion de transplantations hépatiques pour carcinome hépatocellulaire (CHC) en France



# Augmentation du nombre d'indications de transplantation pour CHC au cours du temps en France

Carcinome hépato-cellulaire:

1<sup>ère</sup> indication de transplantation hépatique  
35% des indications en 2014  
25% des transplantations

# Limites de la transplantation hépatique du CHC

## 1. Impact de la récurrence sur la survie

### Récurrence

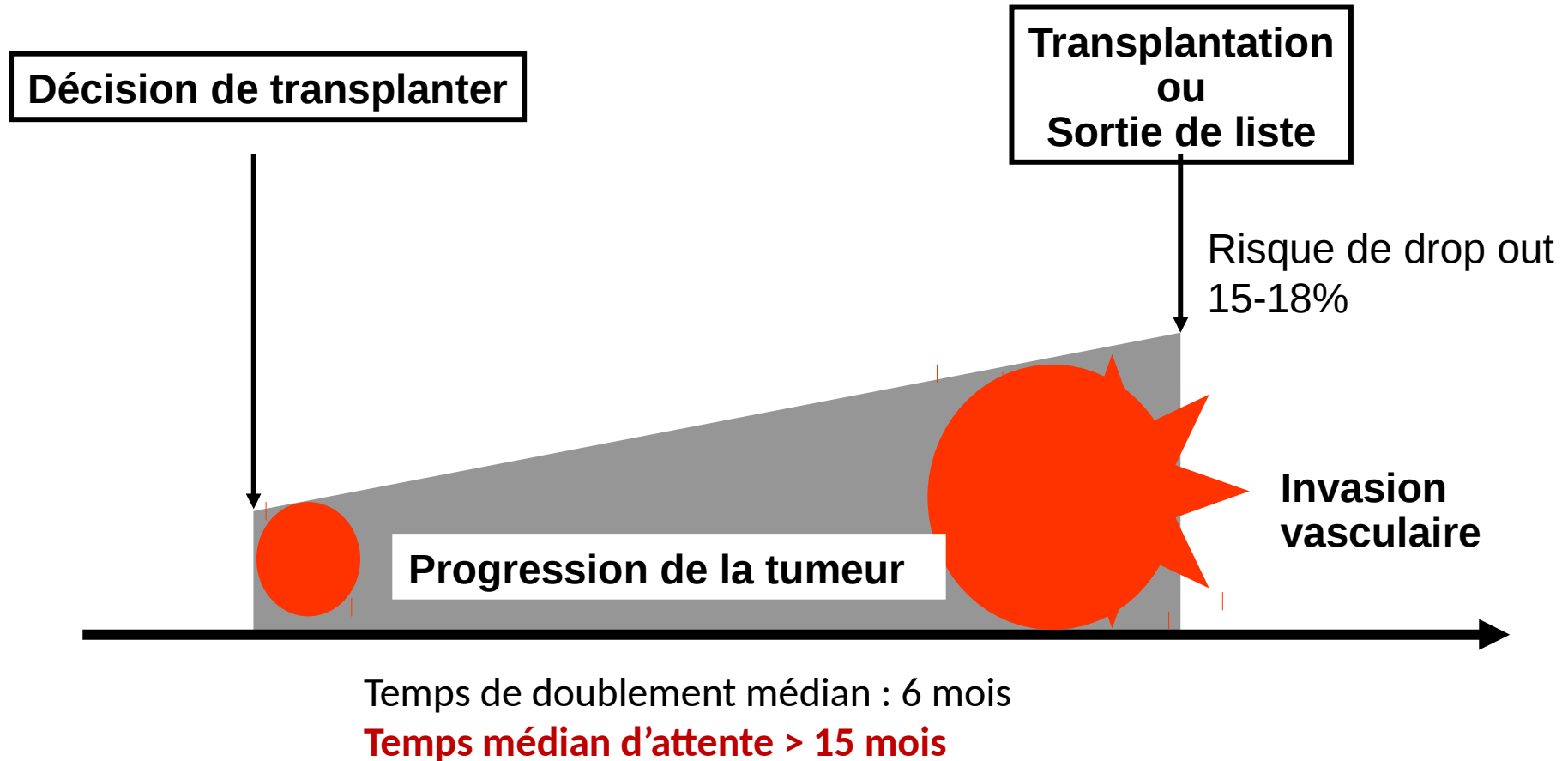
✉ **Pas de bénéfice individuel  
pour le patient**

✉ **Perte de chance pour la communauté  
liée à la perte du greffon  
par récurrence: transplantation futile**

✉ **Nécessité de sélectionner les indications**

# Limites de la transplantation hépatique du CHC

## 2. Progression du CHC sur la liste d'attente du fait de la pénurie

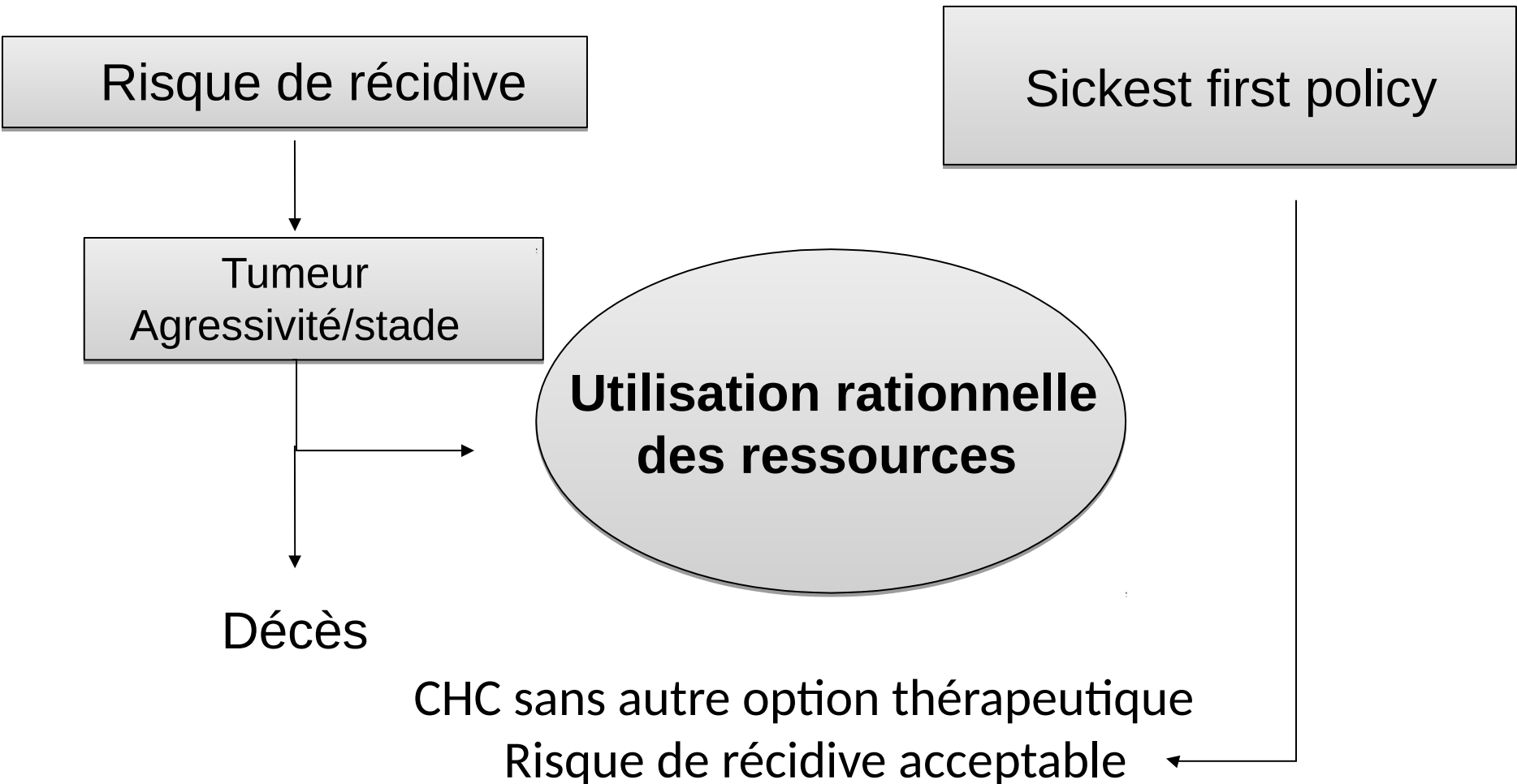




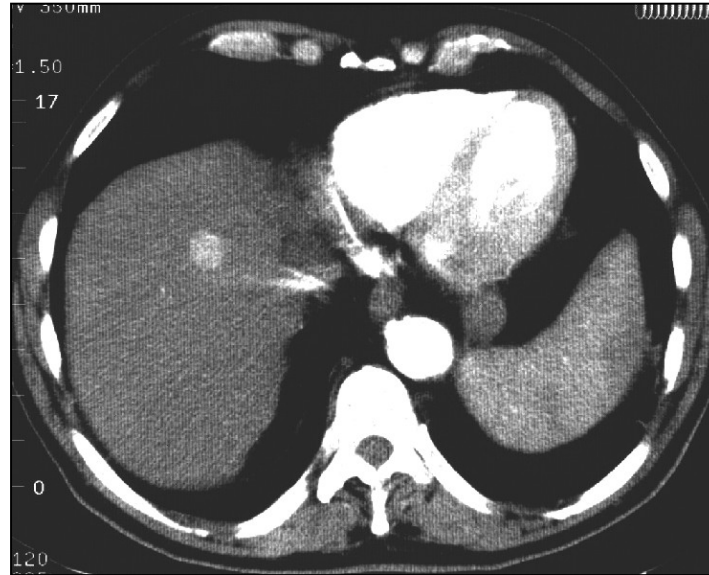
# Principes généraux de la TH pour CHC

- Sélection des indications/ contre-indications
- Règles d'attribution
- Traitement pendant la phase d'attente
- Prévention de la récidive

# Principes d'indication de la transplantation hépatique pour CHC



# Transplantation hépatique pour CHC très précoce



**Historiquement,  
30 % des patients TNM 1 (<2cm) n'ont pas de cancer  
sur les explants hépatiques**

- Pas de priorité pour les TNM1**
- Commencer avec d'autres options**

# Facteurs prédictifs de récurrence après transplantation hépatique pour CHC

- Nombre et taille : Bismuth, Mazzaferro
- Invasion vasculaire
  - Macro-invasion
  - Micro-invasion : Marsh *Hepatology* 1997
- Mauvaise différenciation
  - O' Grady, *Ann Surg* 1988, Klintmalm *Ann Surg* 1998
  - Jonas, *Hepatology* 2001, Decaens et al, *W J Gastro* 2006
- Nodules satellites : A Plessier *LT* 2006
- AFP (alphafoetoprotéine)
  - Yao et al. *Hepatology* 2001 (>1000 ng/ml)
  - Ioannou et al. *Gastroenterology* 2008 (> 400 ng/ml)
- Fixation en TEP FDG

# Tendance actuelle

- Restriction des indications de transplantation hépatique aux patients ayant une survie attendue post-TH proche de la survie observée après TH pour des pathologies hépatiques bénignes ~ 65%-75% à 5 ans

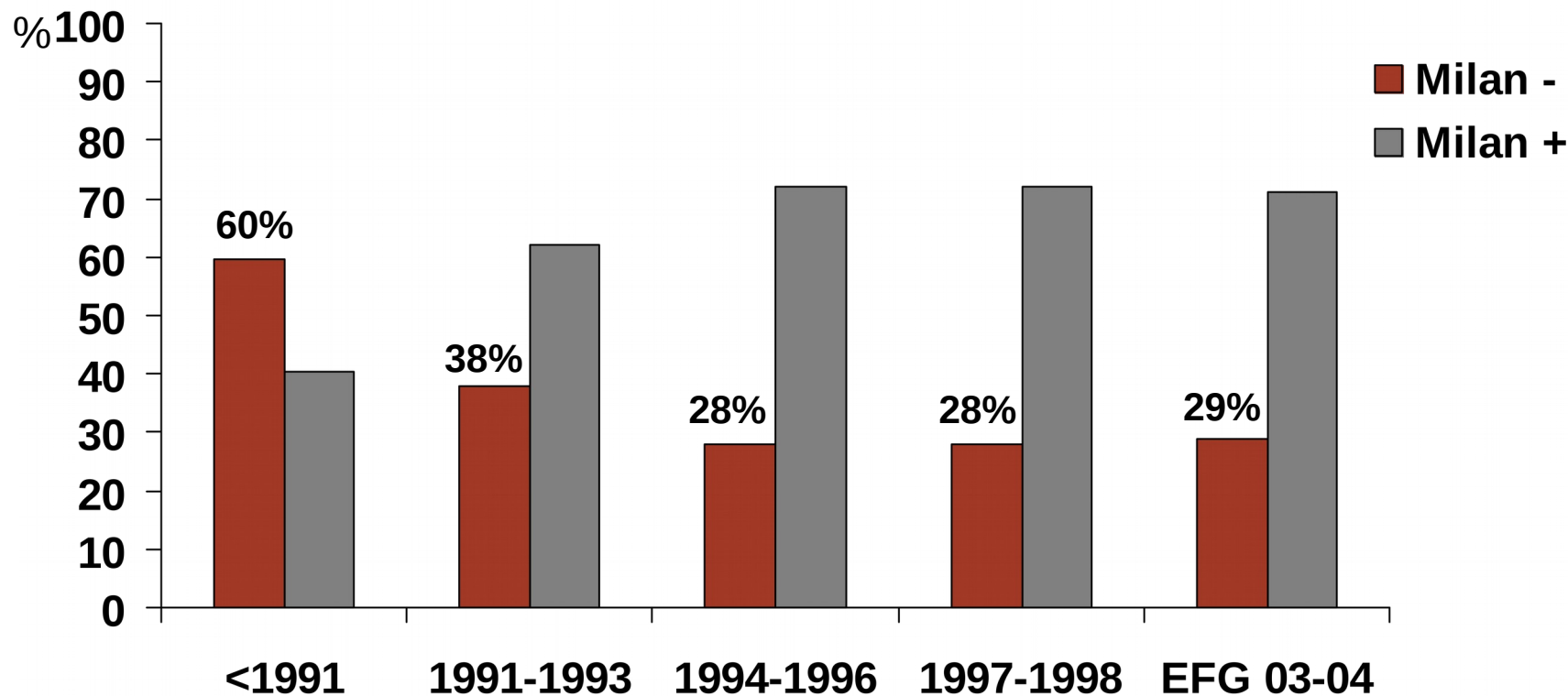
Lésion unique < 5 cm  
Nodules multiples < 3 , < 3 cm  
Pas d'invasion macrovasculaire



Critères internationaux  
acceptés  
(UNOS)

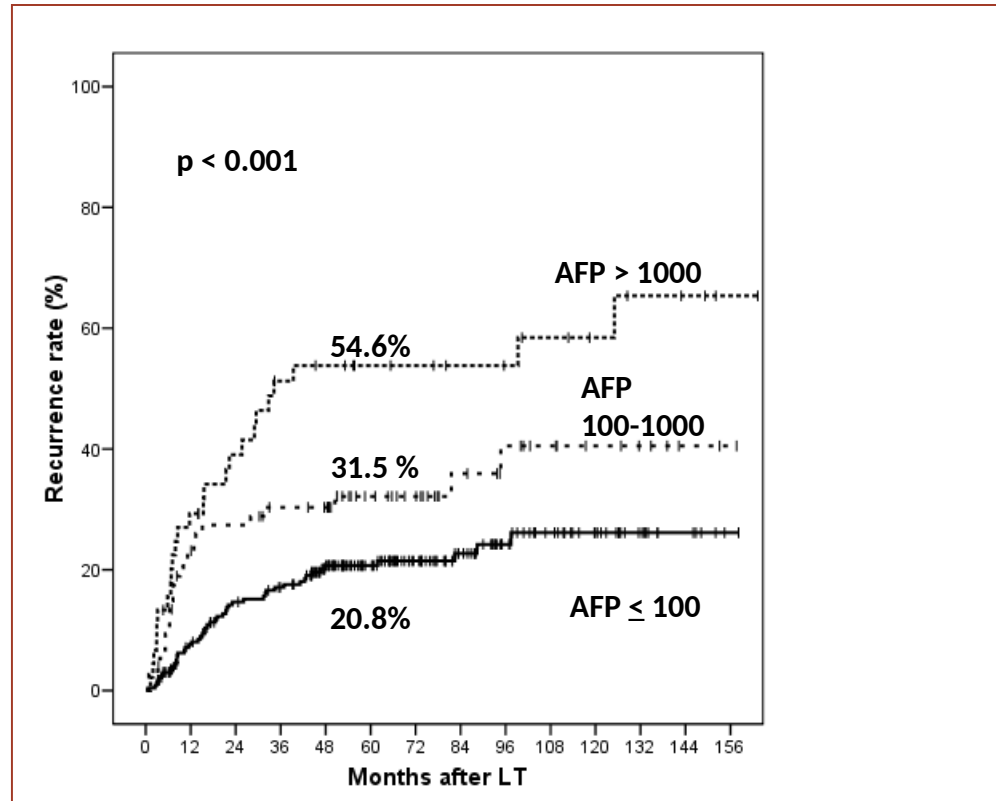
Critères de Milan = T 1 & 2

# En France, proportions de malades ne satisfaisant pas aux critères de Milan



A partir a- de l'analyse de 467 malades transplantés dans 14 centres  
b- de l'enquête nationale EFG sur les décès en liste

# Valeur prédictive de l'AFP à l'inscription, sur la récurrence tumorale (cohorte test, n=373 pts)



## **Le score AFP utilisé pour sélectionner les patients évalués pour CHC en vue d'une transplantation et probabilités correspondantes de récidive et de survie post-greffe**

En France l'indication de transplantation hépatique ne repose pas sur les critères de Milan  
mais sur le modèle/score AFP

**→ Obligatoire à renseigner lors de l'inscription sur liste**

**→ Le score AFP doit être  $\leq 2$  pour que le patient soit éligible pour une greffe conventionnelle**



# Contre indications et bilan pré-greffe pour CHC

## Contre-indications à la TH en relation avec les caractéristiques tumorales:

- Mise en évidence d'une invasion veineuse (portale ou hépatique) tumorale, tronculaire, segmentaire ou sous-segmentaire.
- Score AFP > 2
- Bilan d'extension montrant des lésions secondaires extra-hépatiques

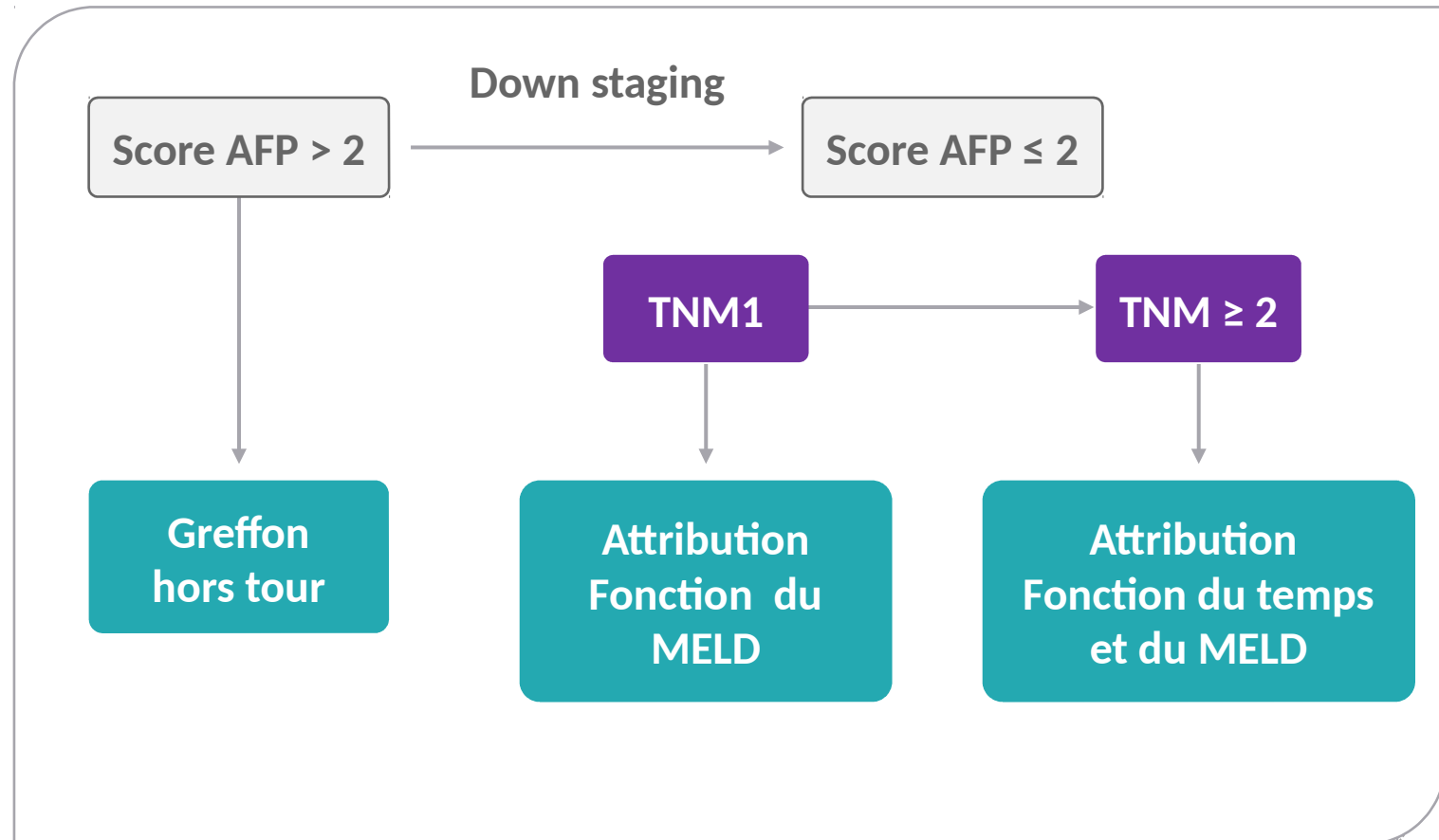
## Bilan pré greffe pour CHC

- Une imagerie hépatique avec produit de contraste: tomodensitométrie ou IRM
- ✉ PBH pas obligatoire, voire à éviter pour prévenir un risque d'ensemencement du trajet tumoral
- AFP
- Scanner thoracique
- Scintigraphie osseuse ou mieux TEP scanner 18 FDG initial

- Répétition obligatoire de l'imagerie hépatique et AFP/ 3 mois
- Actualisation trimestrielle du score AFP et du MELD
- **Validation indication/suivi en RCP**

# Algorithme de prise en charge des candidats à la greffe hépatique pour CHC selon le score AFP après adoption au plan national.

Conseil Médical et Scientifique ABM juillet 2012. Opérationnel en janvier 2013



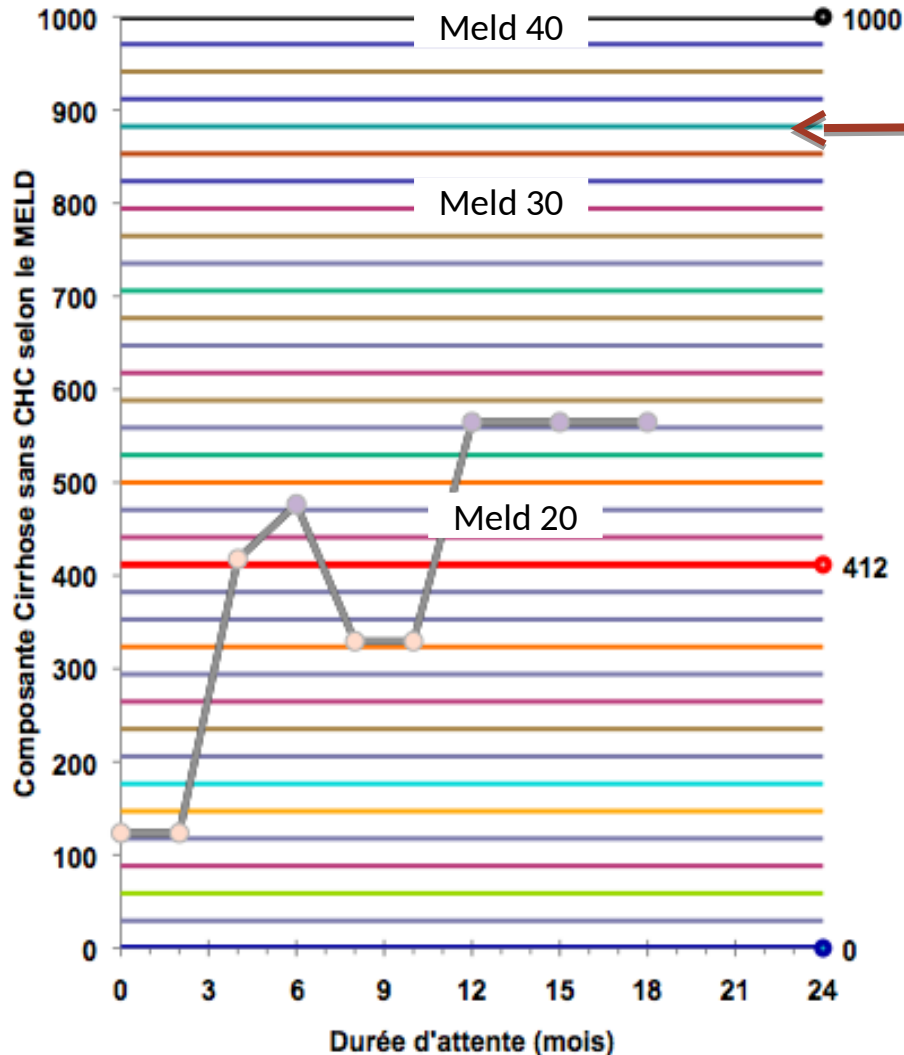
# Comment optimiser la prise en charge d'un patient sur liste d'attente ?

---

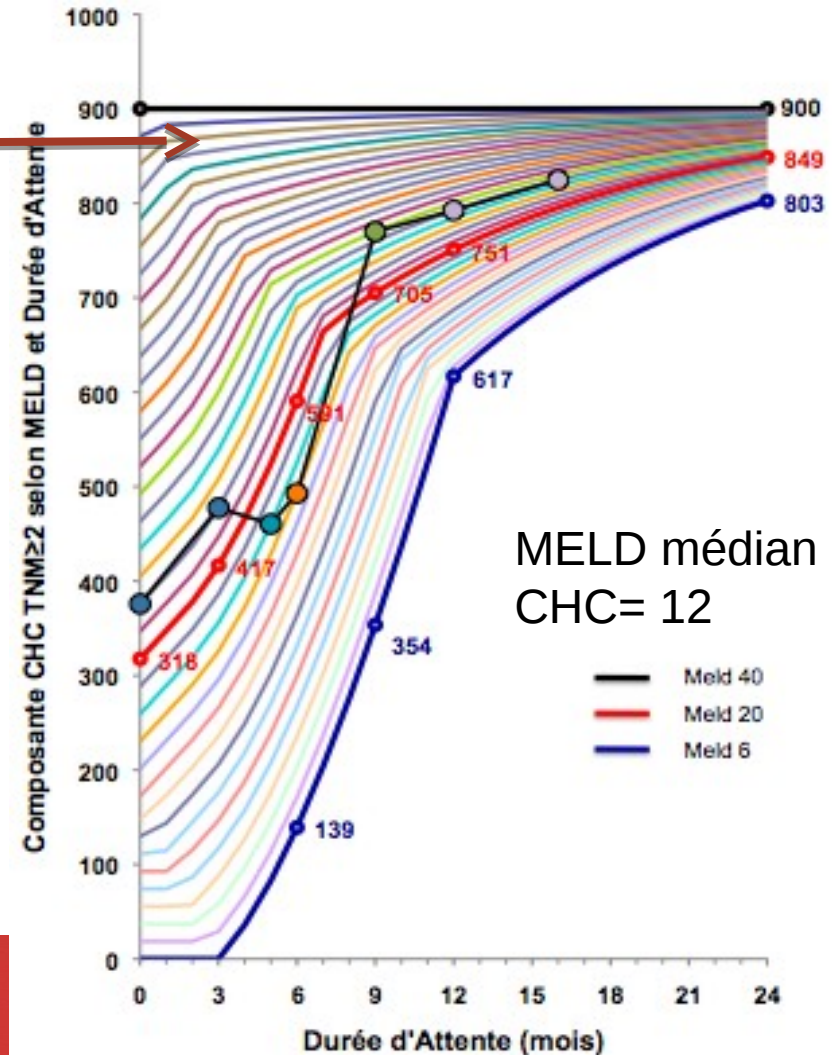
**Définir des règles spécifiques d'attribution des greffons pour CHC :  
les CHC ne sont pas justement « servis »  
par le score MELD**

# Score foie : cohabitation de logiques différentes en fonction des indications

Cirrhose isolée: Score fondé sur l'utilité  
Indépendant du temps

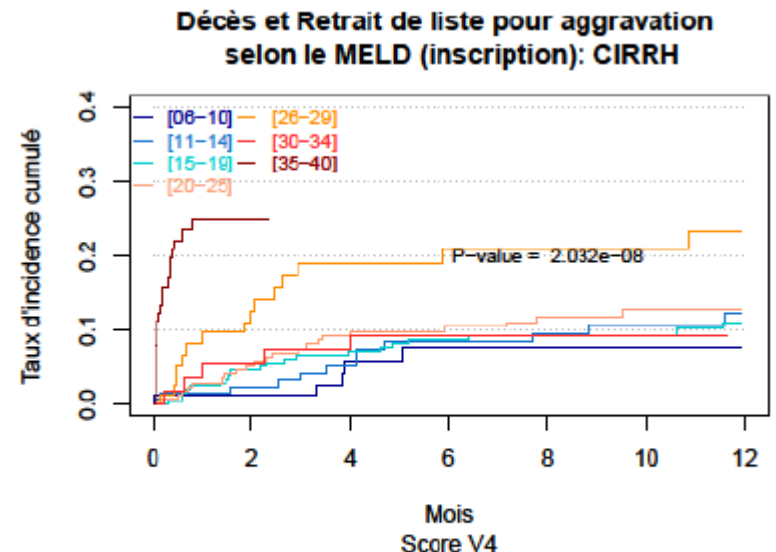
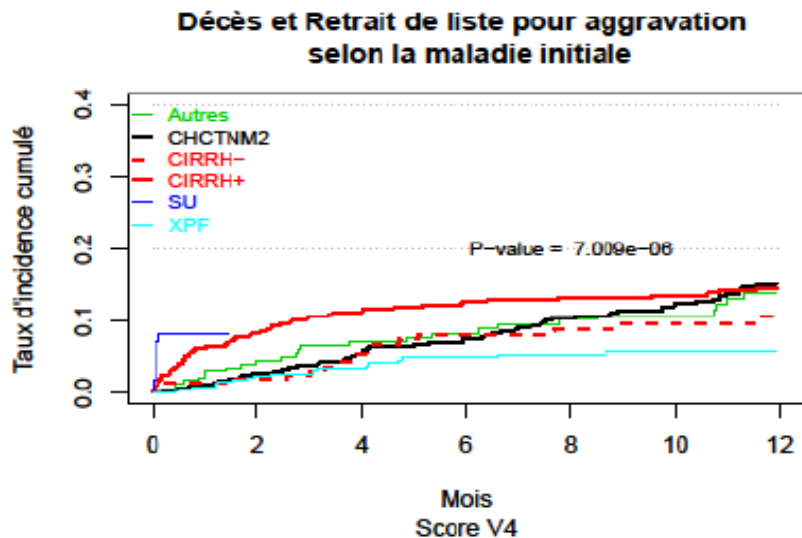


Carcinome hépatocellulaire  
Score fondé sur l'équité  
très peu dépendant du stade de gravité



# Limite du système 1

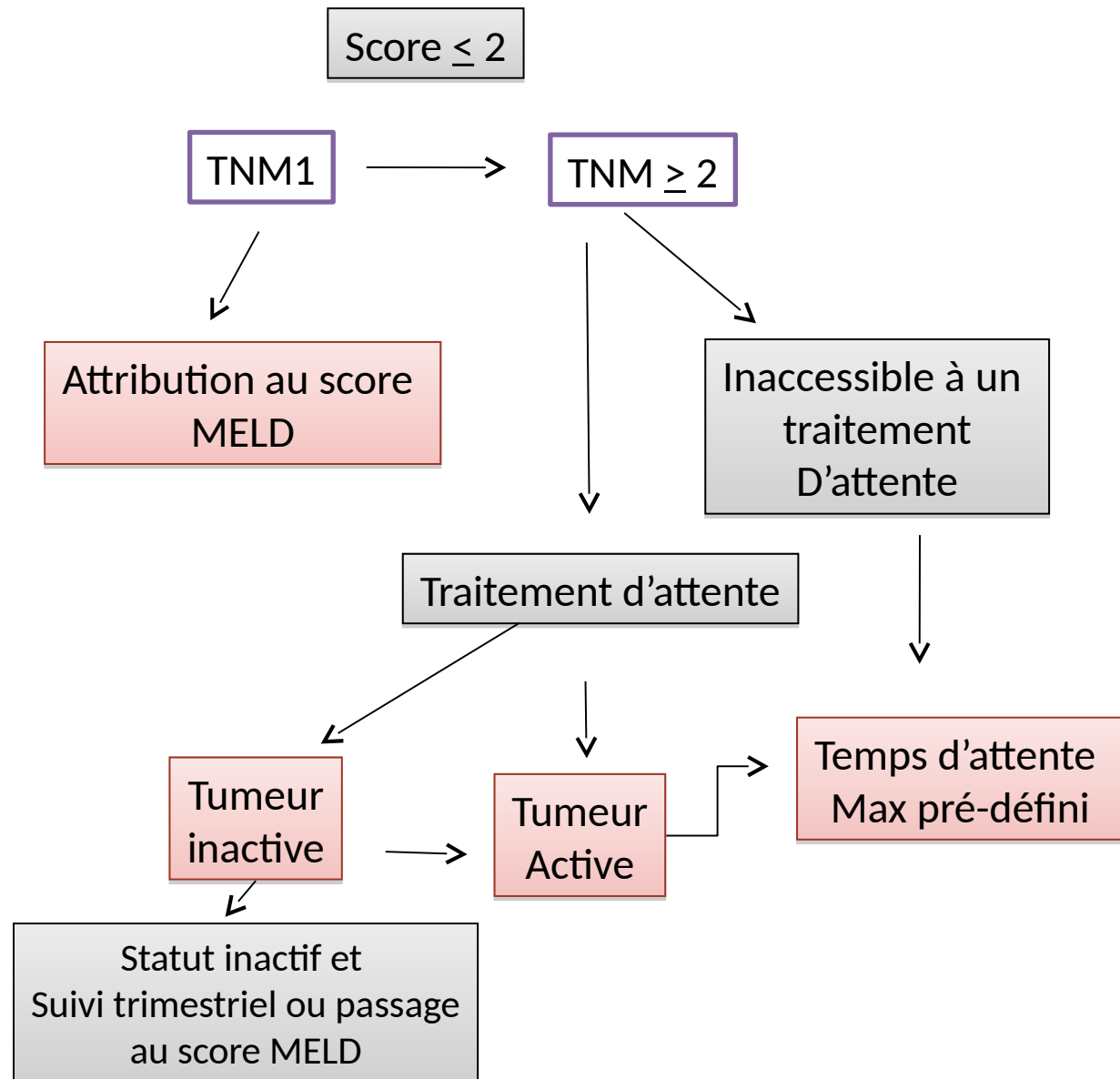
## Compétition CHC / cirrhose



Problématique similaire identifiée par UNOS (AASLD 2013)

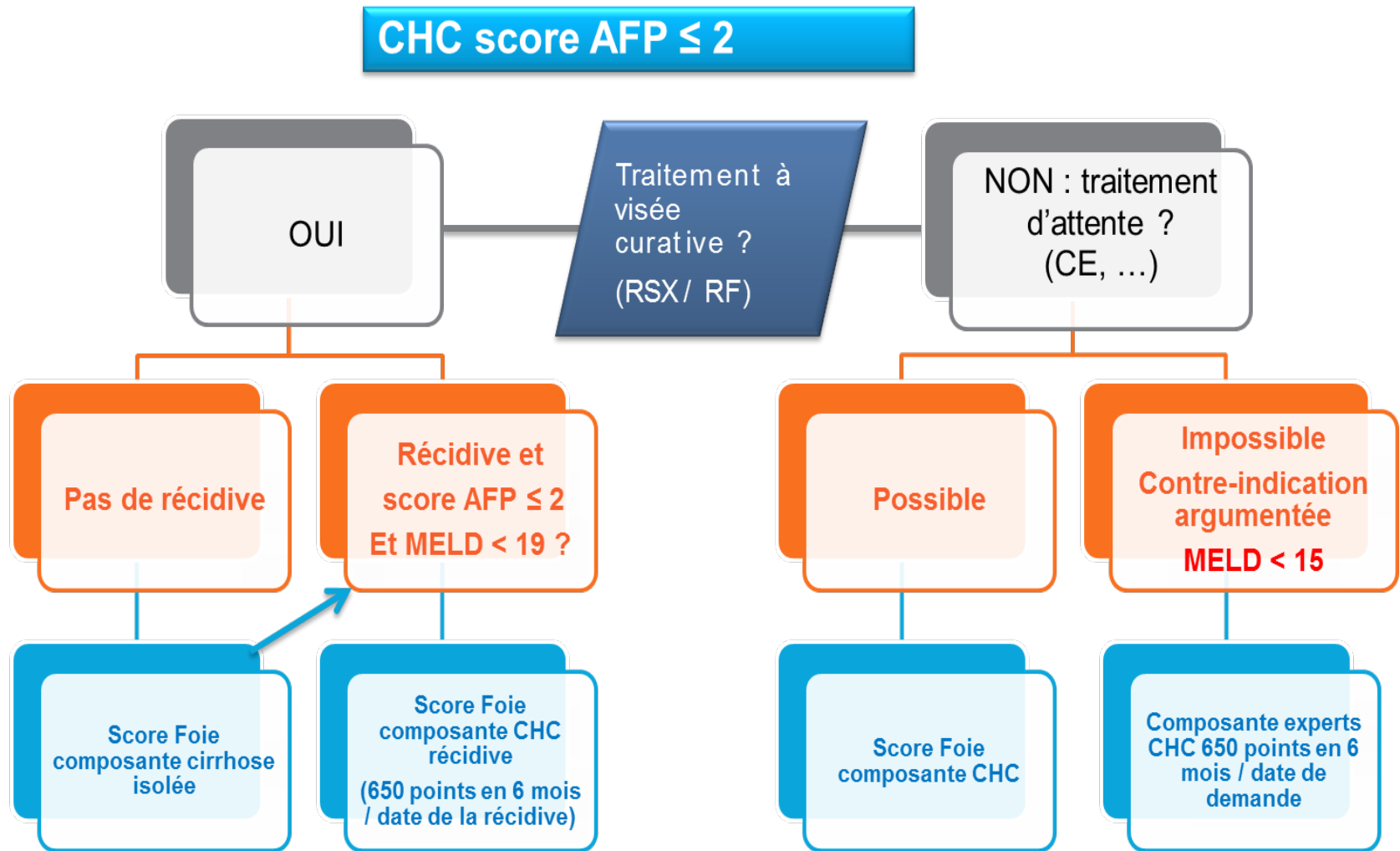
Nouveaux principes de prise en charge des candidats à la greffe hépatique pour carcinome hépato-cellulaire pendant la phase d'attente.

**Les patients ayant un bon contrôle tumoral ont un accès différé à la greffe**

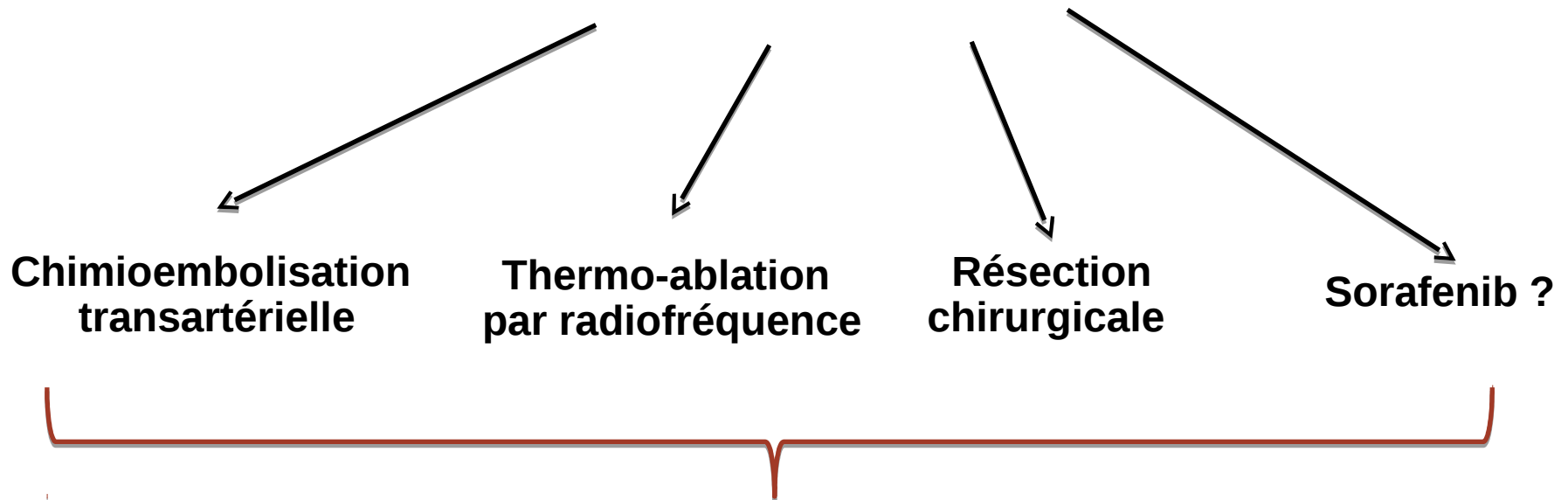


# Algorithme de priorisation d'accès à la greffe des patients inscrits pour CHC en fonction la réponse au traitement d'attente

Mise en place : phase 1: janvier 2016 ✉ phase 2: juillet 2016



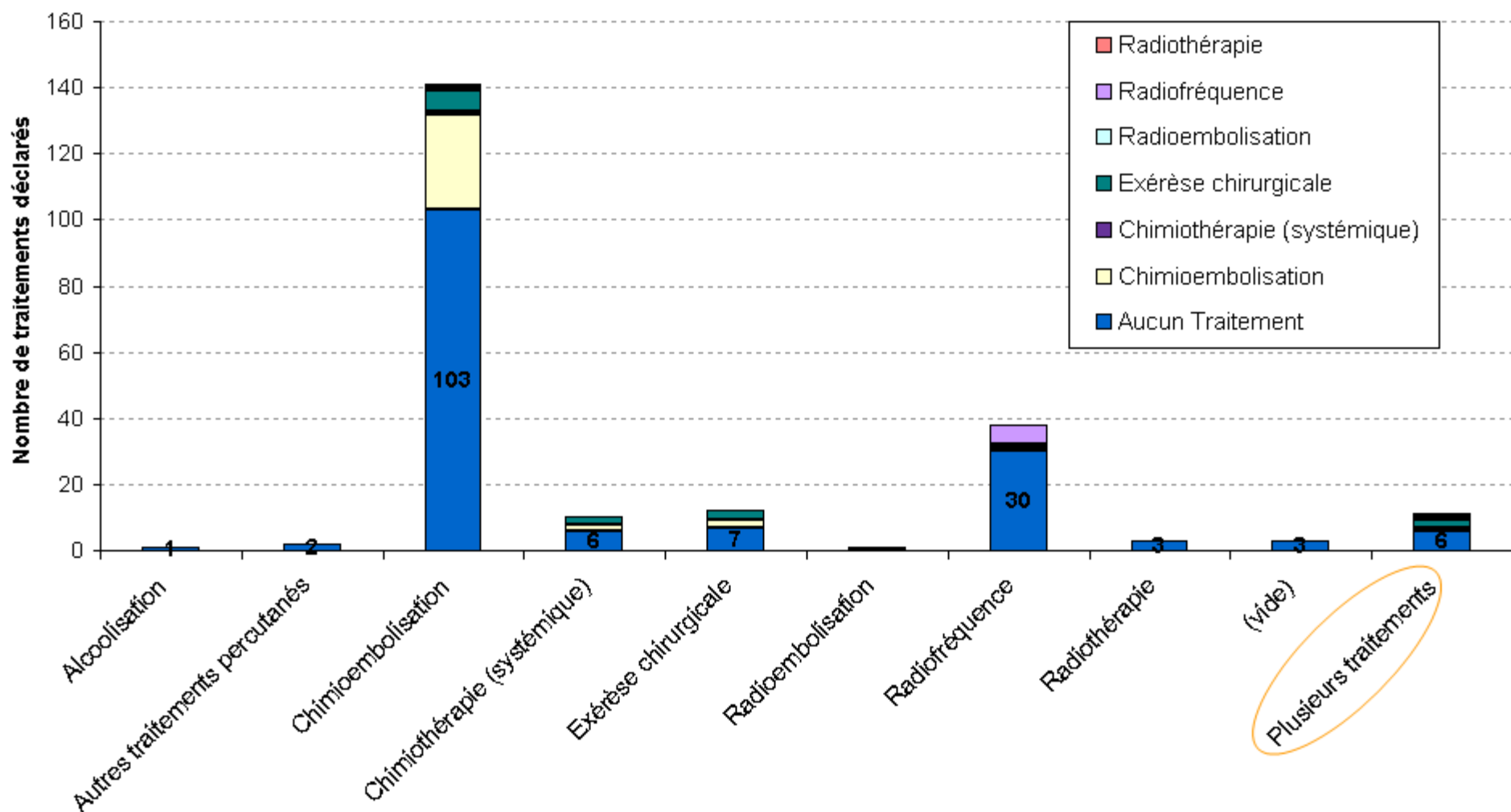
## Traiter le CHC pendant la phase d'attente si le temps d'attente escompté est $> 6$ mois



RCP  renseignement ABM



**Traitements de la tumeur déclarés lors des bilans de suivi avant greffe en fonction  
du traitement déclaré à l'inscription (09/08/2011 au 06/06/2012)**



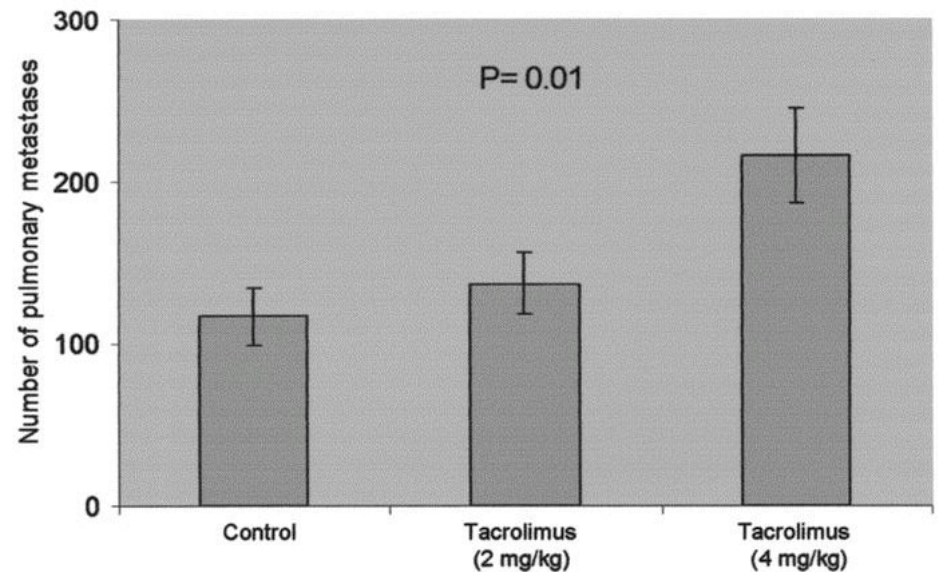
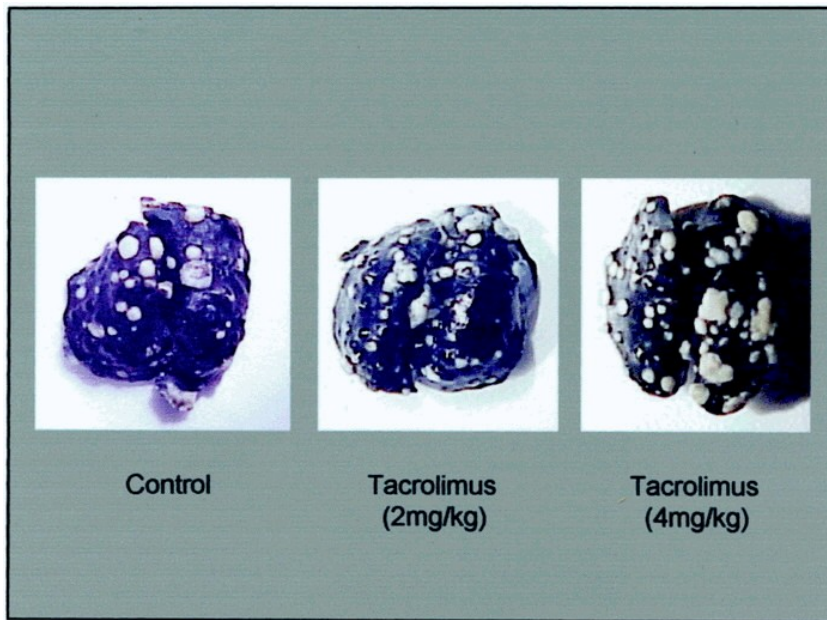
# La transplantation est réalisée : que faites-vous ?

L'immunosuppression a-t-elle  
un impact sur la récurrence ?

Et si oui, doit-on ajuster  
l'immunosuppression au risque de  
récurrence ?

# Impact du tacrolimus

Nombre de métastases pulmonaires dans un modèle de cancer rénal chez la souris SCID



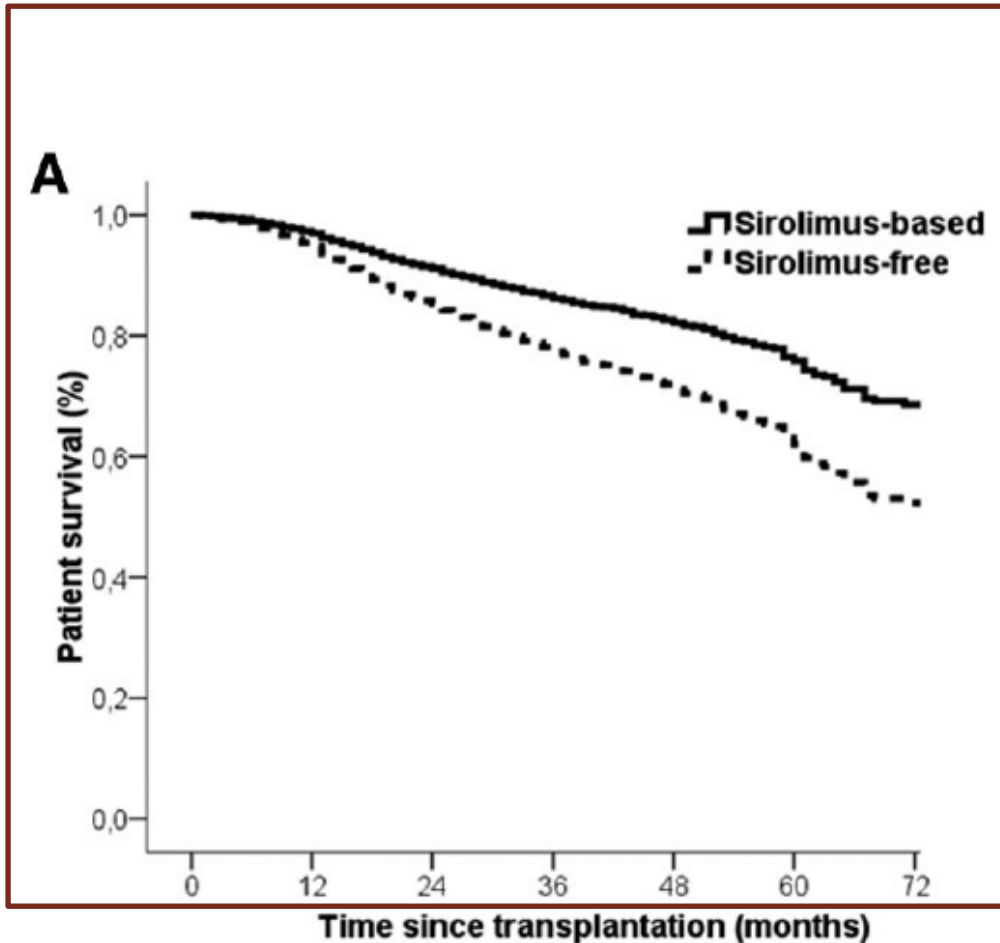
# Voie mTOR dans le CHC

Bénéfice possible à l'utilisation des inhibiteurs de mTOR en relais des anti calcineurines post greffe

# Conclusions/ take home messages

- Le carcinome hépato-cellulaire est la seule tumeur accessible à un traitement par transplantation.
- CHC : 1<sup>ère</sup> indication de transplantation hépatique: 35% des indications
- Indications limitées par le risque de récurrence
  - Indications limitées aux CHC à faible risque de récurrence, voisin de 10%, gouvernées en France par le score AFP  $\leq 2$
  - excellents résultats, identiques à ceux de la TH pour maladie bénigne : survie à 5 ans 70%.
- Efficacité limitée en intention de transplanter par le temps d'attente et la compétition inter-indications
  - Règles d'attribution et traitement pendant la phase d'attente essentiels : évaluation sous contrôle de l'ABM
- Rôle potentiel des inhibiteurs de mTOR dans l'optimisation des résultats : prévention et traitement de la récurrence

# L'immunosuppression fondée sur le sirolimus est associée à une augmentation de la survie après TH pour CHC



2 491 TH pour CHC

Un traitement de maintenance fondé sur le sirolimus était associé de façon indépendante à une amélioration de la survie

HR 0.53, 95% CI: 0.31-0.92,  $P \leq 0.05$ , 1