

Transplantation hépatique pour carcinome hépato-cellulaire

Christophe Duvoux

Unité de Transplantation Hépatique

Hôpital Henri Mondor; Université Paris Est-Créteil

Relations d'intérêt

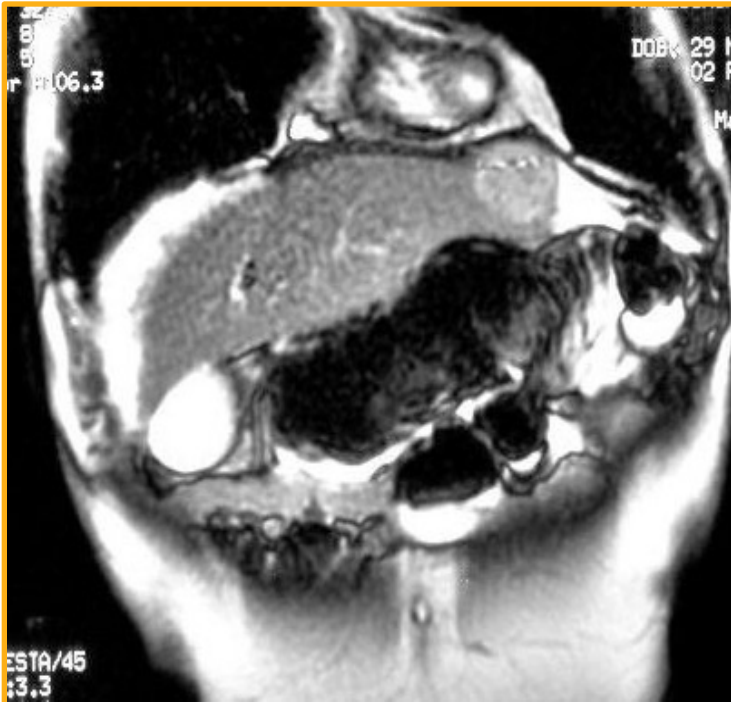
- Membre du Conseil médical et scientifique de l'Agence de la Biomédecine (ABM)
- Pilote du groupe technique ABM CHC
- Membre du Conseil d'Administration de la Société Francophone de Transplantation (SFT)
- Chairman de la Société Européenne de transplantation hépatique et intestinale (ELITA)

Outline

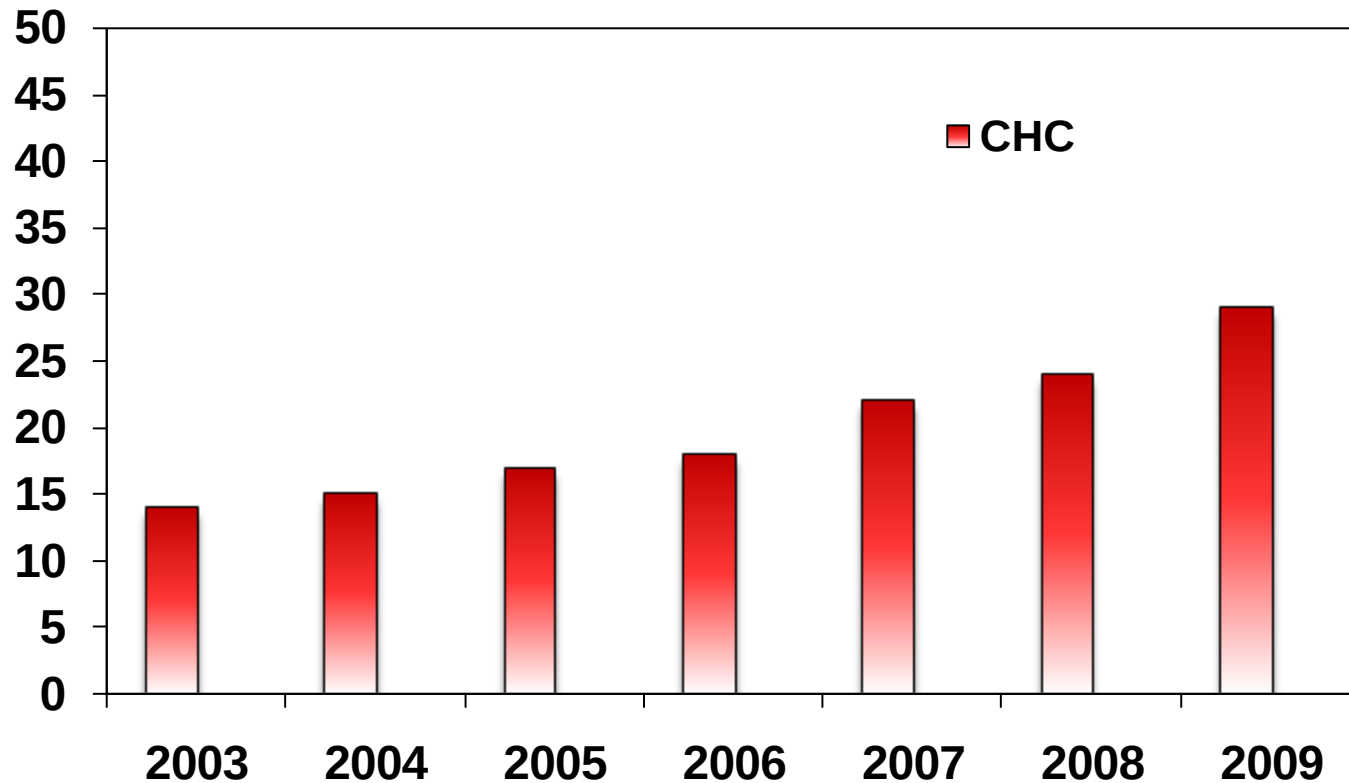
- Principes et données épidémiologiques
- Indications et contre-indications à la TH pour CHC
- Principales problématiques
 - Règles d'attribution des greffons pour CHC
 - Traitement pendant la phase d'attente/Sortie de liste
 - Impact de l'immunosuppression sur la récurrence
- Conclusions/Points forts

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^{ère} 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

Récidive

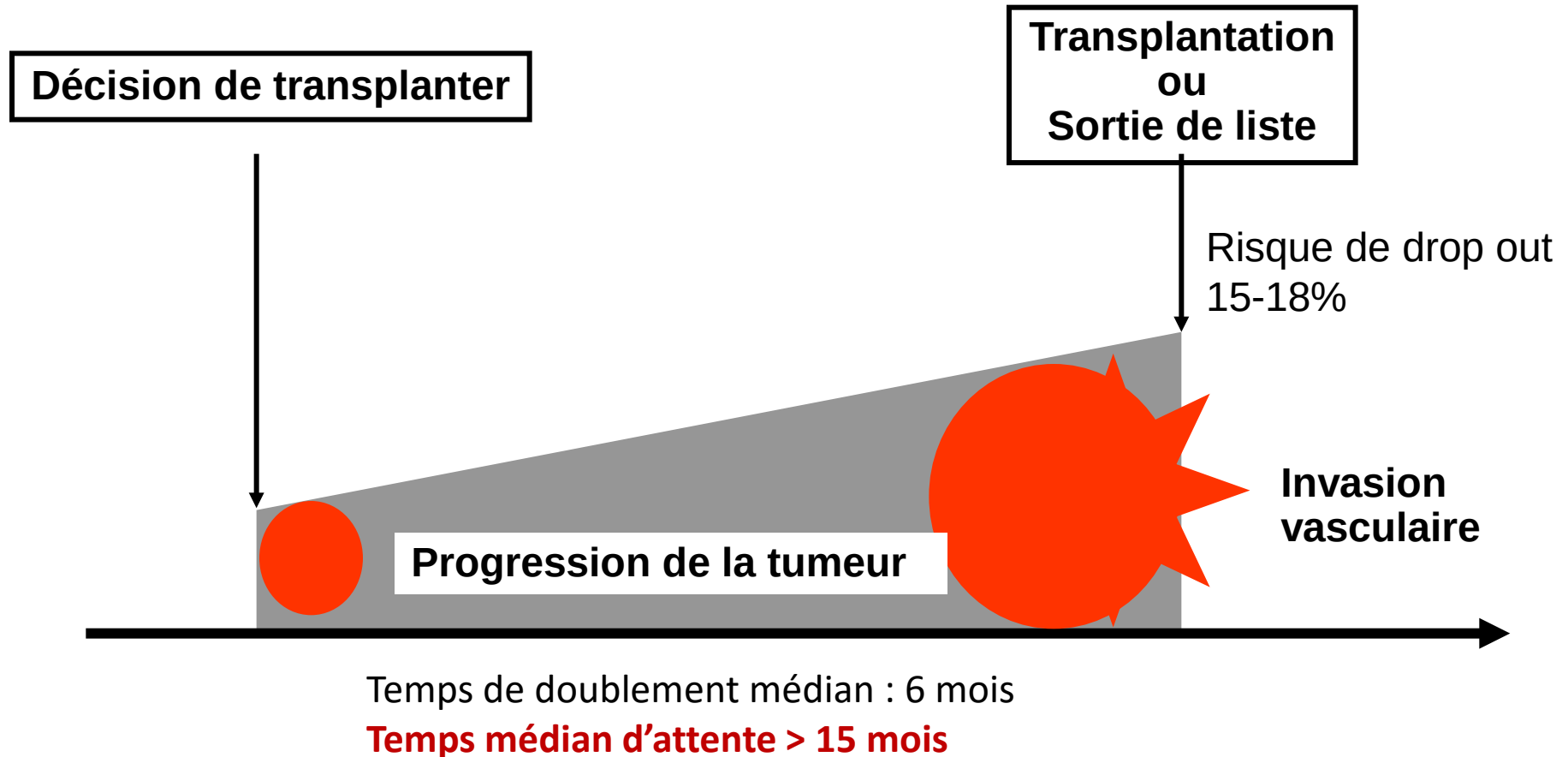
→ Pas de bénéfice individuel
pour le patient

→ 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

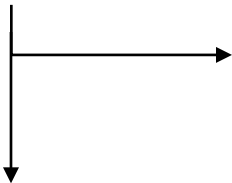
- Sélection des indications/ contre-indications
- Règles d'attribution
- Traitement pendant la phase d'attente
- Prévention de la récurrence

Principes d'indication de la transplantation hépatique pour CHC

Risque de récurrence



Staging en imagerie
Aggressivité biologique



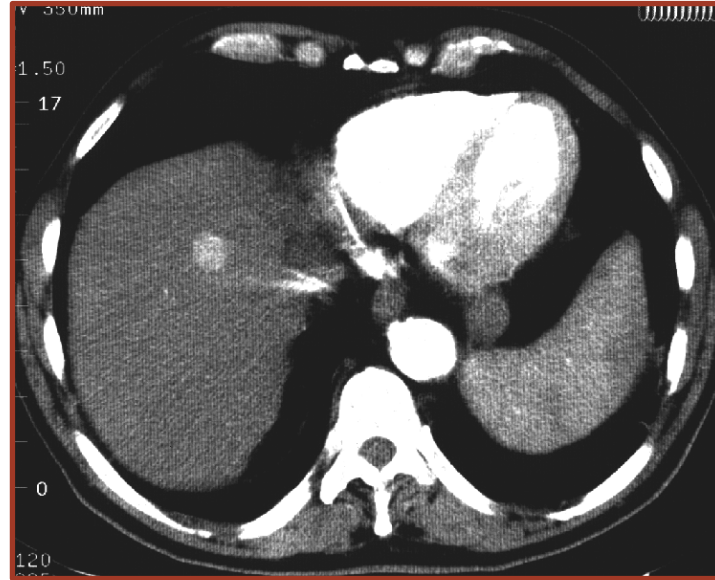
Décès

**Utilisation rationnelle
d'une ressource rare
Le greffon**

Attribution du greffon
au patient le plus malade

CHC sans autre option thérapeutique
Risque de récurrence acceptable
Survie à 5 ans > 50% , en pratique $\geq 70\%$

Transplantation hépatique pour CHC très précoce



- Historiquement, 10 à 30 % des patients TNM 1 (<2cm) n'ont pas de cancer sur l'explant hépatique
- En général , traitement curateur conservateur possible
- Pas de priorité pour les TNM1
- Commencer avec d'autres options curatrices (RCP)

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 (alpha-foetoprotéine)
 - Yao et al. *Hepatology* 2001 (>1000 ng/ml)
 - Ioannou et al. *Gastroenterology* 2008 (> 400 ng/ml)
 - Duvoux et al. *Gastroenterology* 2012 (<100/100-1000/>1000)
- 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

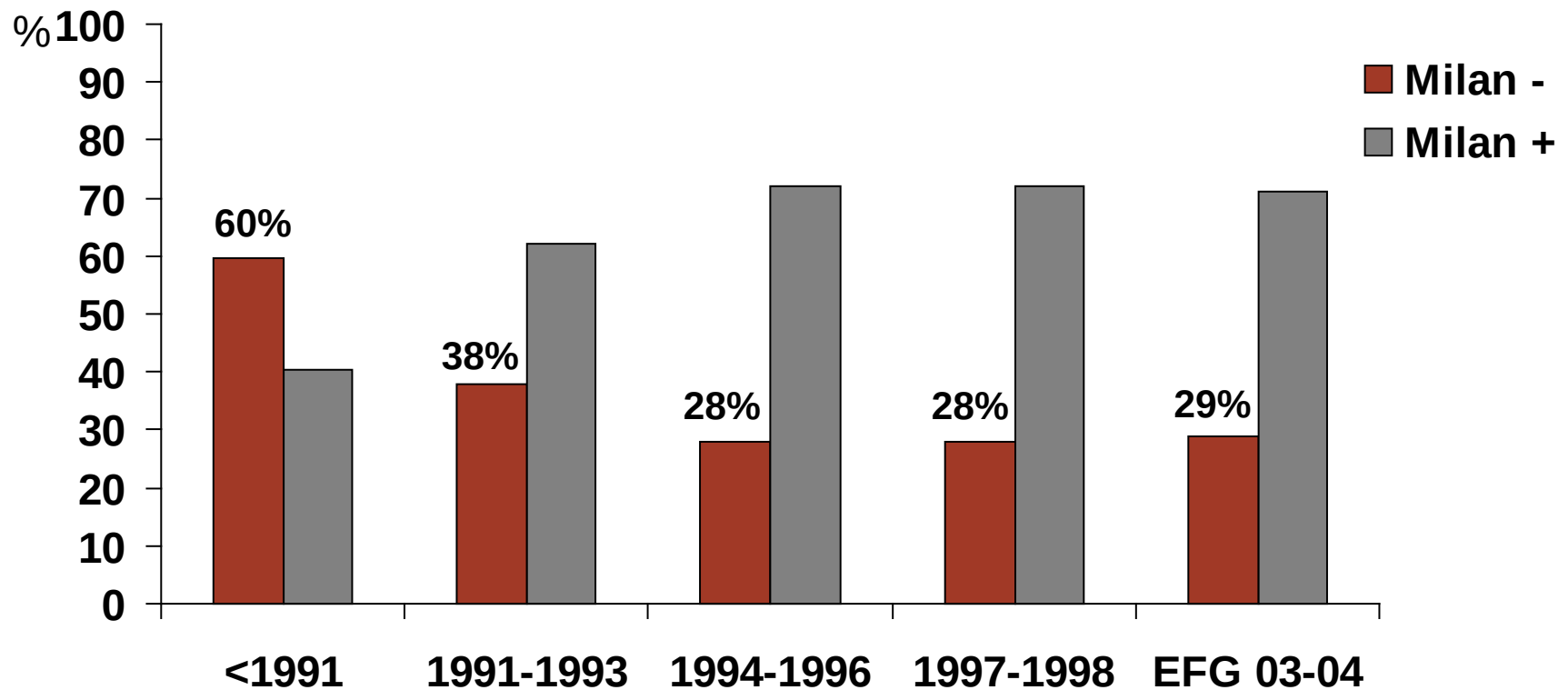
Lésion unique < 5 cm
Nodules multiples < 3 , < 3 cm
Pas d'invasion macrovasculaire



Critères internationaux
acceptés
(UNOS)

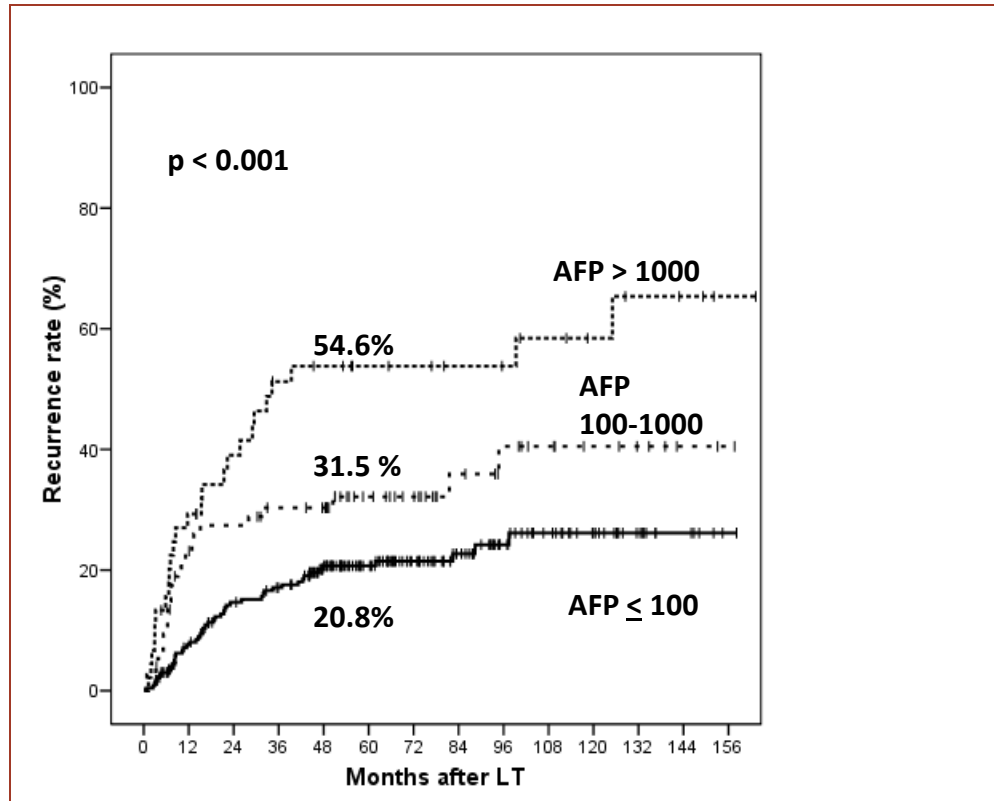
Critères de Milan = T 1 & 2

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 récurrence 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 ≤ 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:

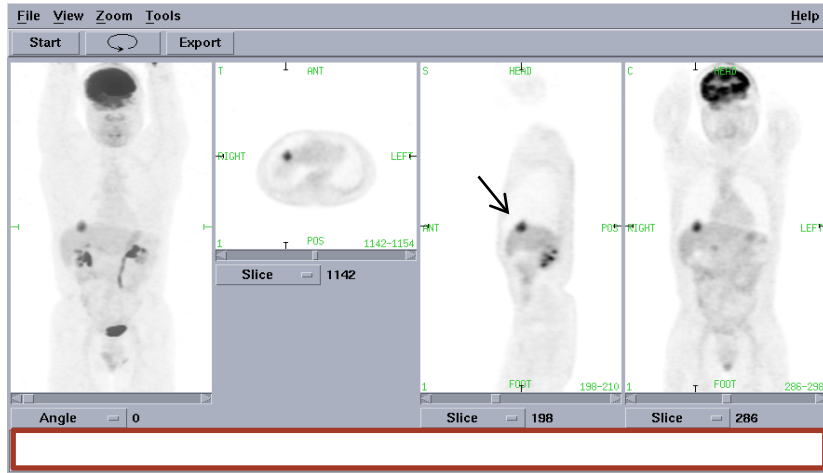
- Mise en évidence d'une invasion veineuse (portale ou hépatique) tumorale, tronculaire, segmentaire ou sous-segmentaire.
- Score AFP > 2
- Bilan d'extension montrant des lésions secondaires extra-hépatiques

Bilan pré greffe pour CHC

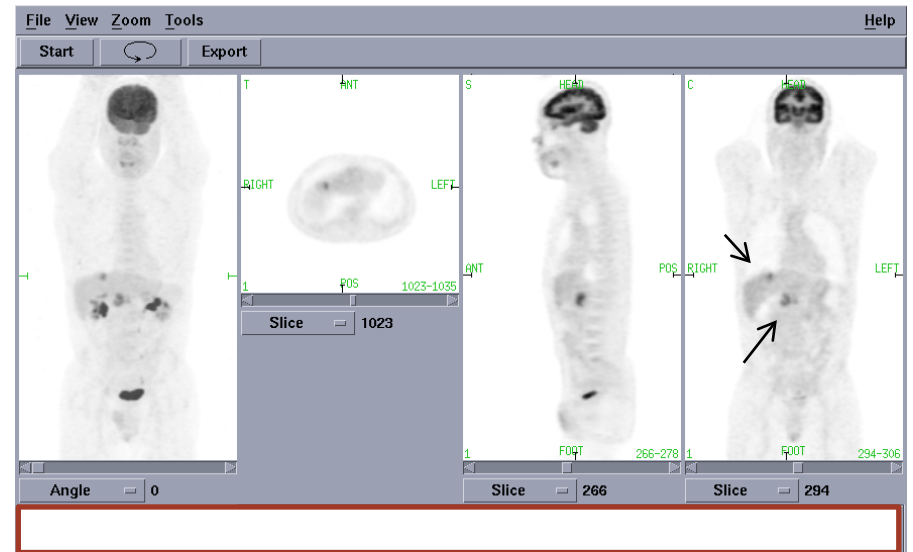
- Une imagerie hépatique avec produit de contraste: tomodensitométrie ou IRM
→ PBH pas obligatoire, voire à éviter pour prévenir un risque d'ensemencement du trajet biopsique
- AFP
- Scanner thoracique
- Scintigraphie osseuse ou mieux TEP scanner 18 FDG initial

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

Place du TEP 18 FDG dans l'évaluation du comportement biologique de la tumeur



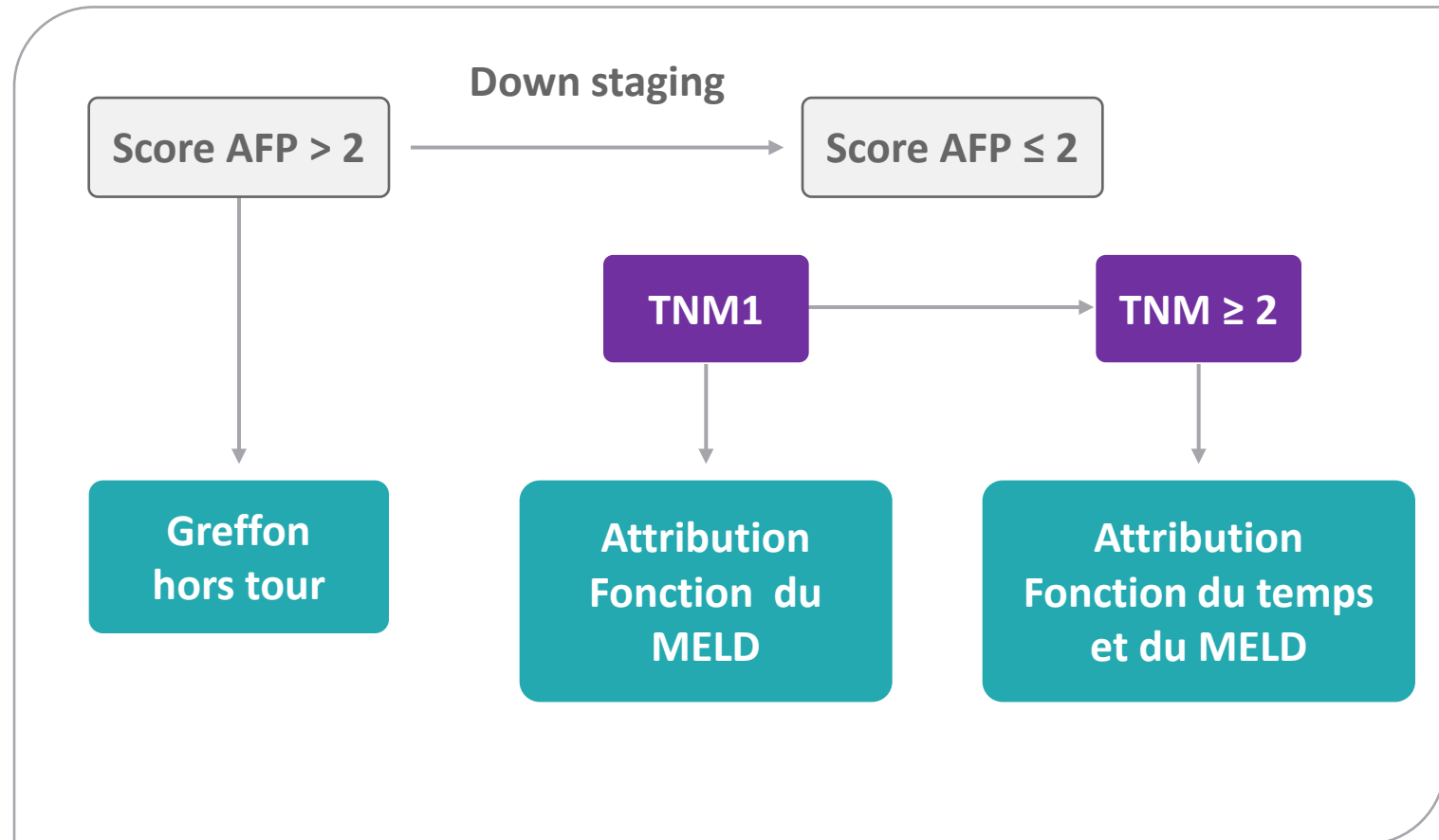
Avant CEL



Après CEL

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



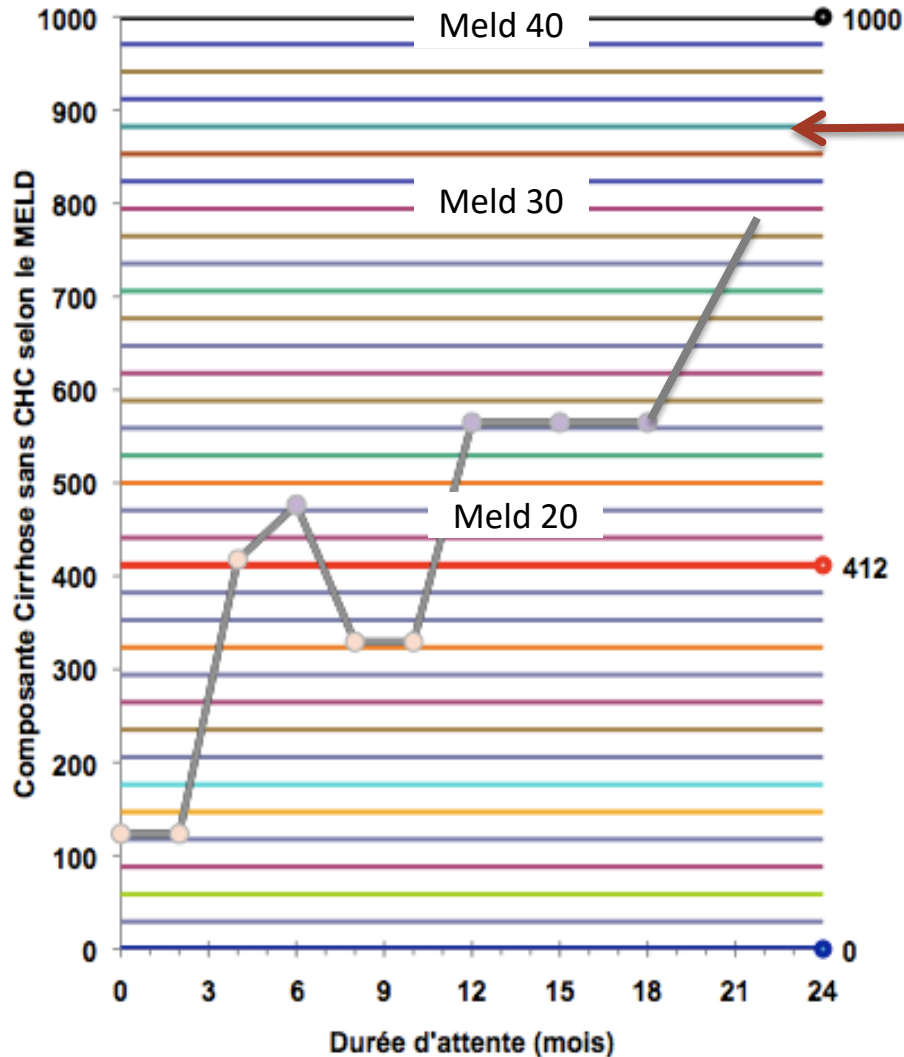
Comment optimiser la prise en charge d'un patient sur liste d'attente ?

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

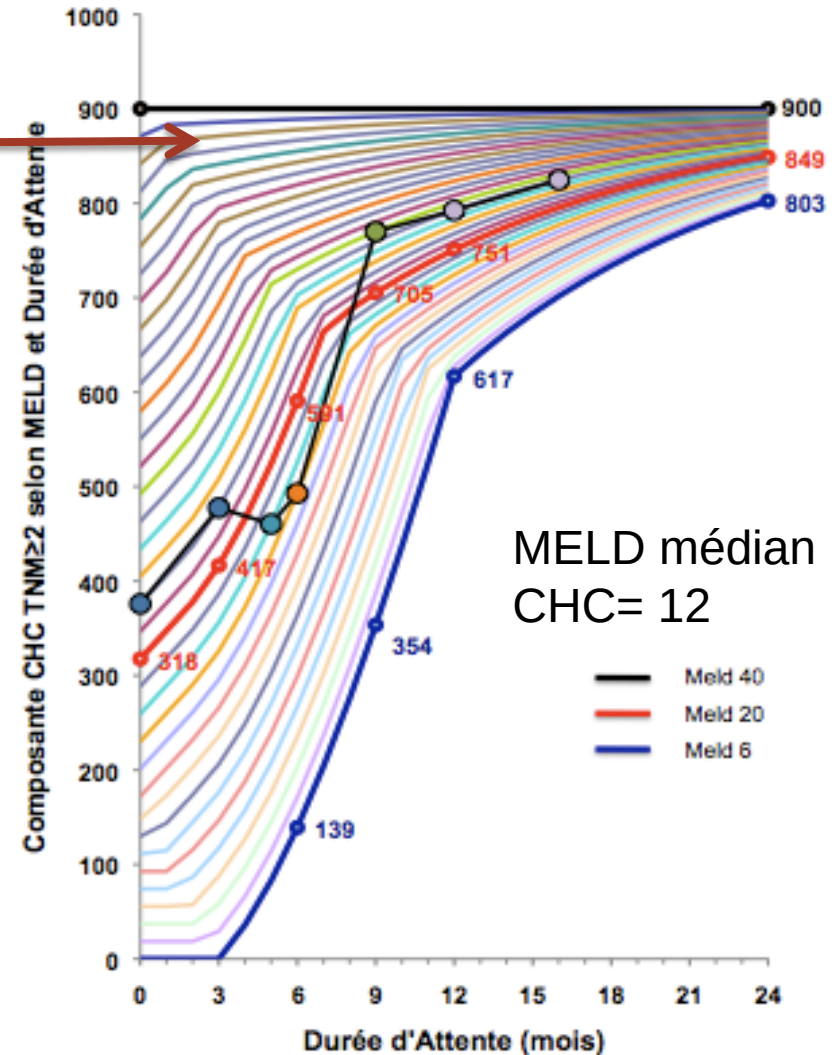
Envisager un traitement d'attente (bridge)
du CHC jusqu'à la transplantation

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

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

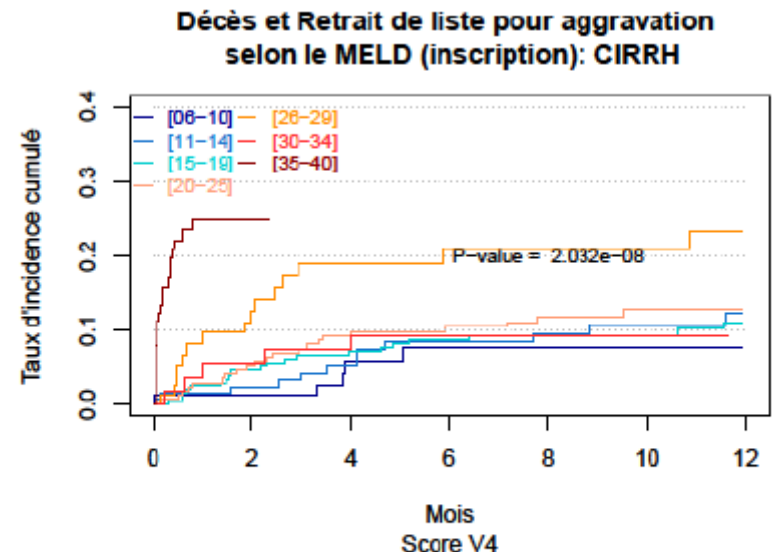
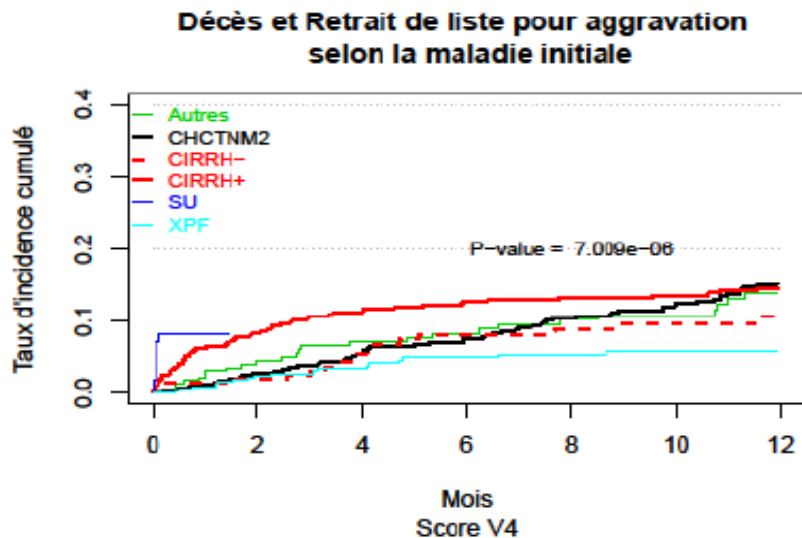


Carcinome hépatocellulaire
Score fondé sur l'équité
très peu dépendant du stade de gravité



Limite du système 1

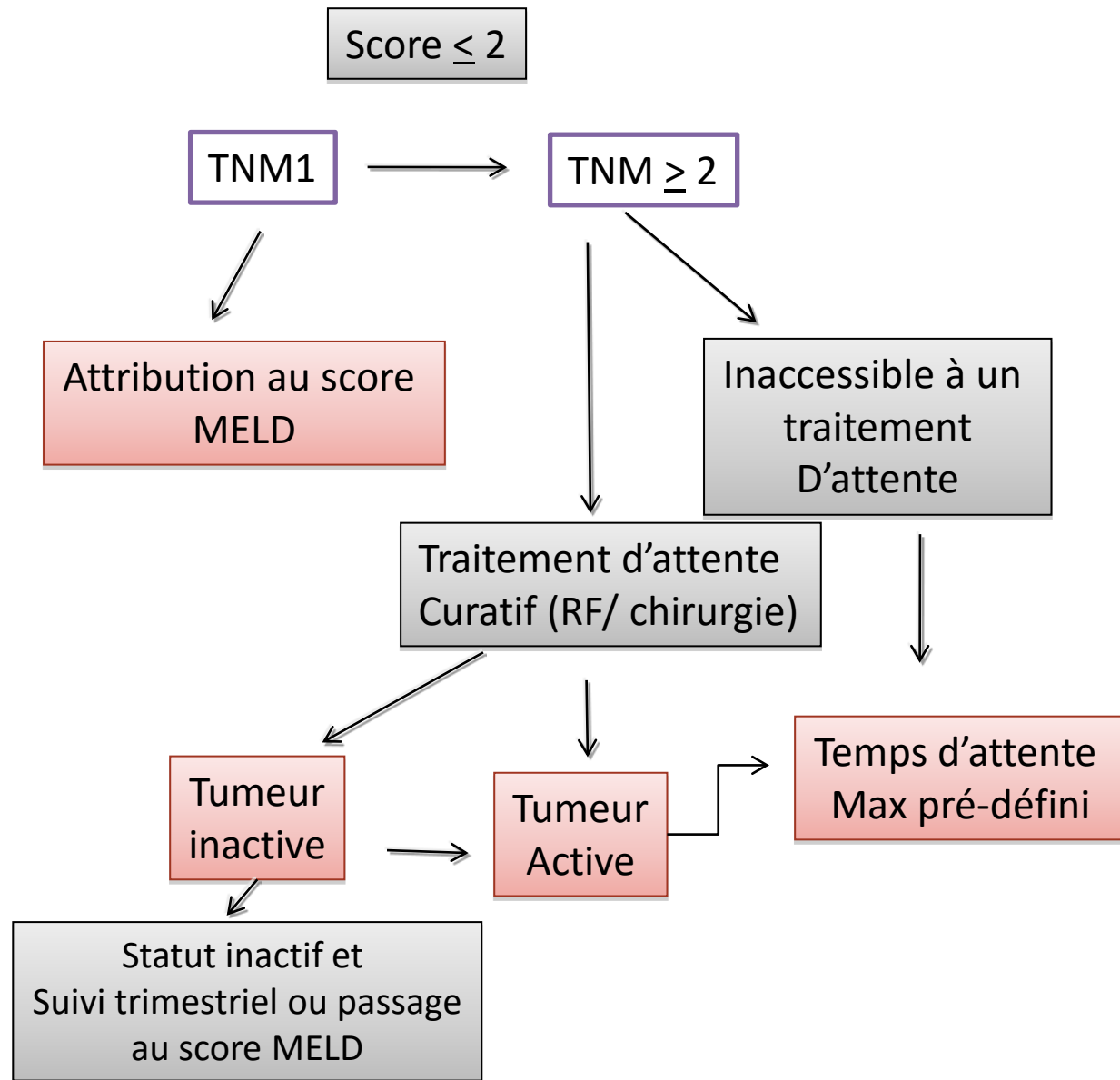
Compétition CHC / cirrhose



Problématique similaire identifiée par UNOS (AASLD 2013)

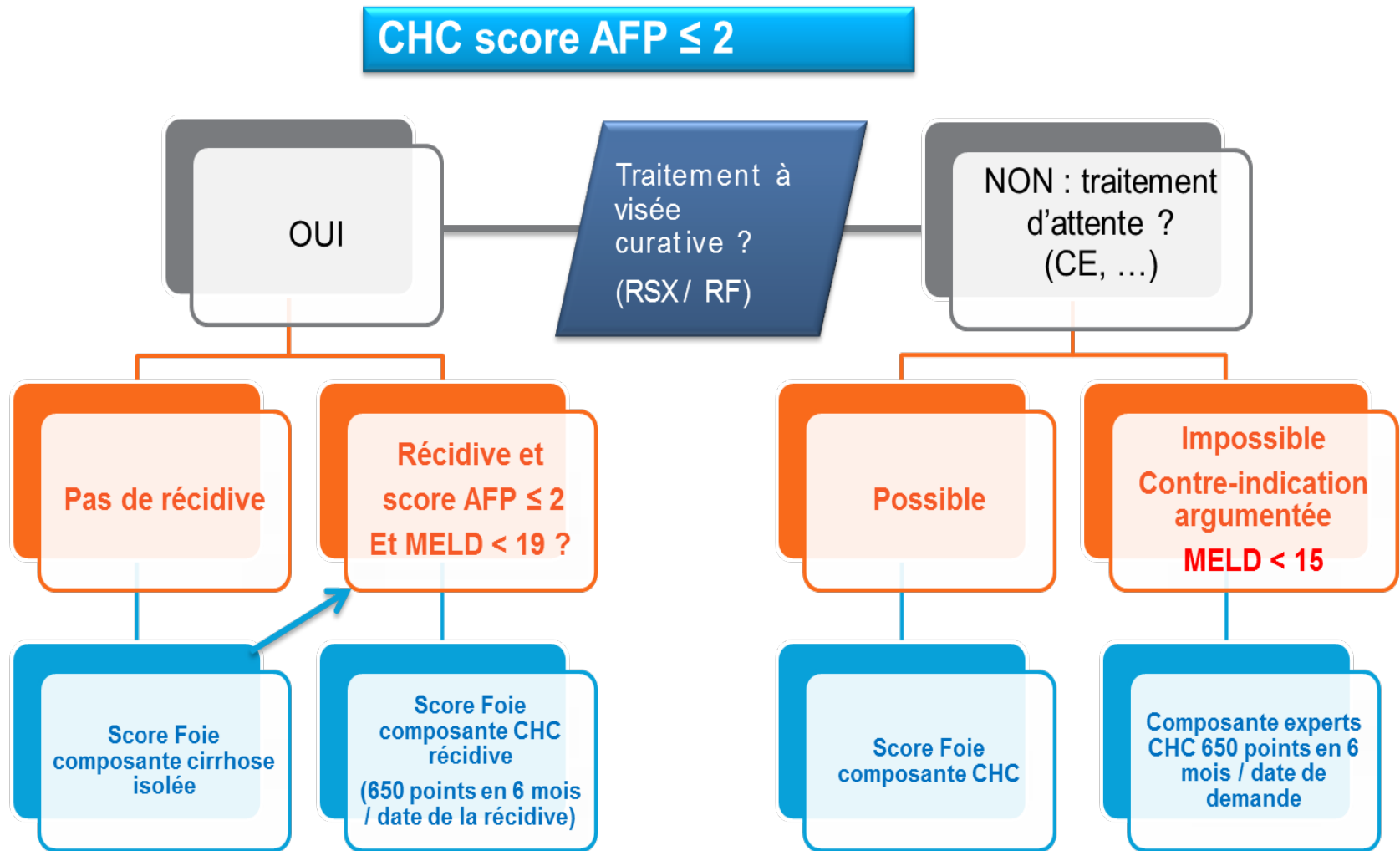
Nouveaux principes de prise en charge des candidats à la greffe hépatique pour carcinome hépato-cellulaire pendant la phase d'attente.

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

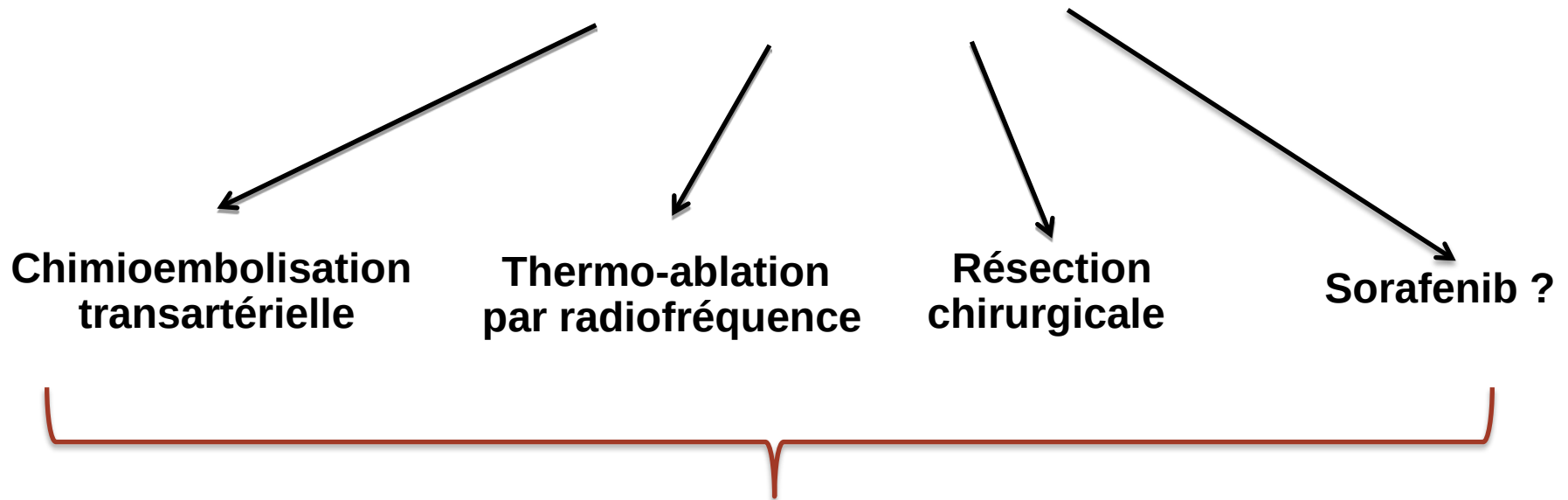


Algorithme de priorisation d'accès à la greffe des patients inscrits pour CHC en fonction la réponse au traitement d'attente

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

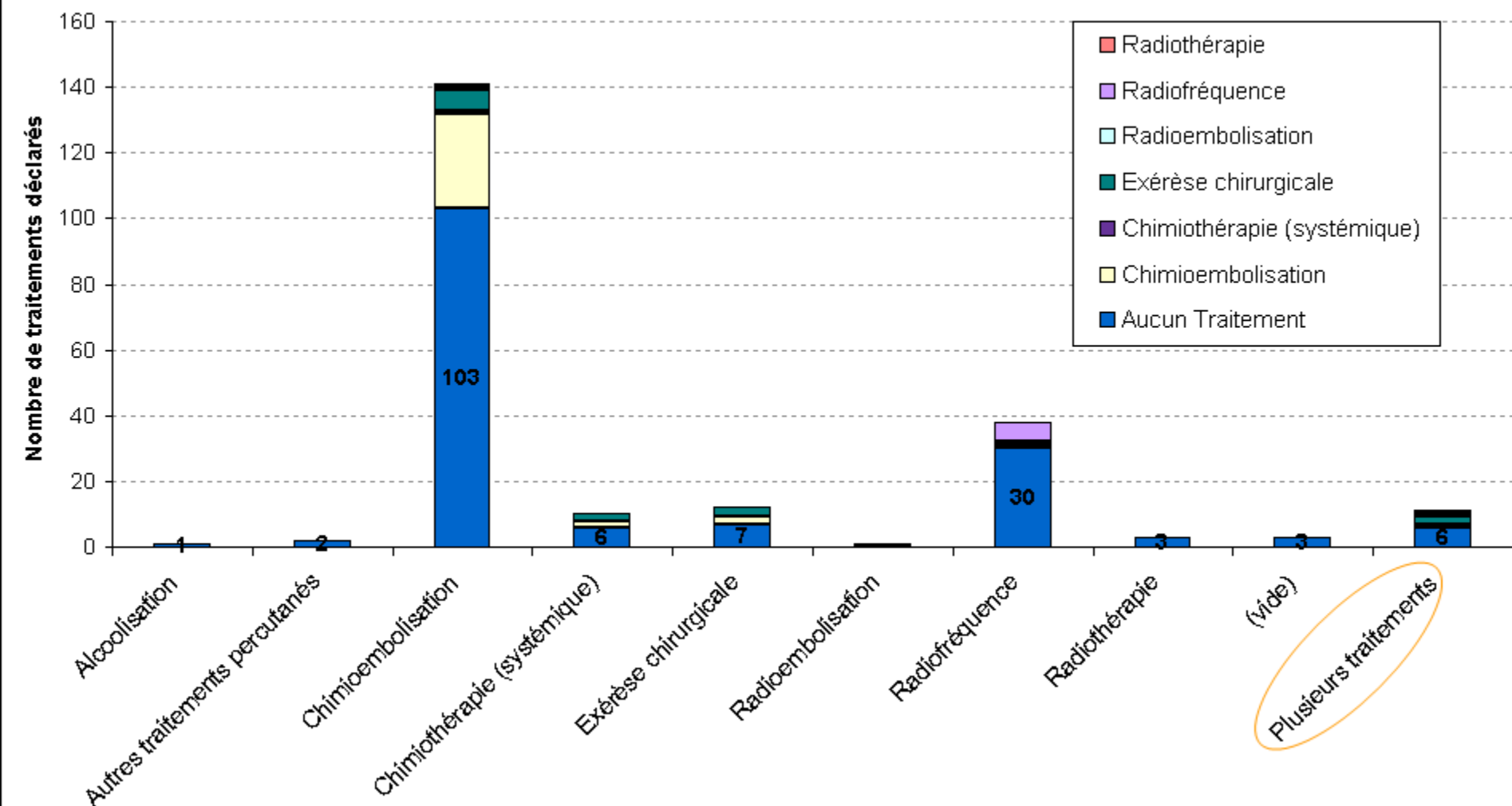


Traiter le CHC pendant la phase d'attente si le temps d'attente escompté est > 6 mois



RCP → renseignement Cristal 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 fondée sur le sirolimus est associée à une augmentation de la survie après TH pour CHC

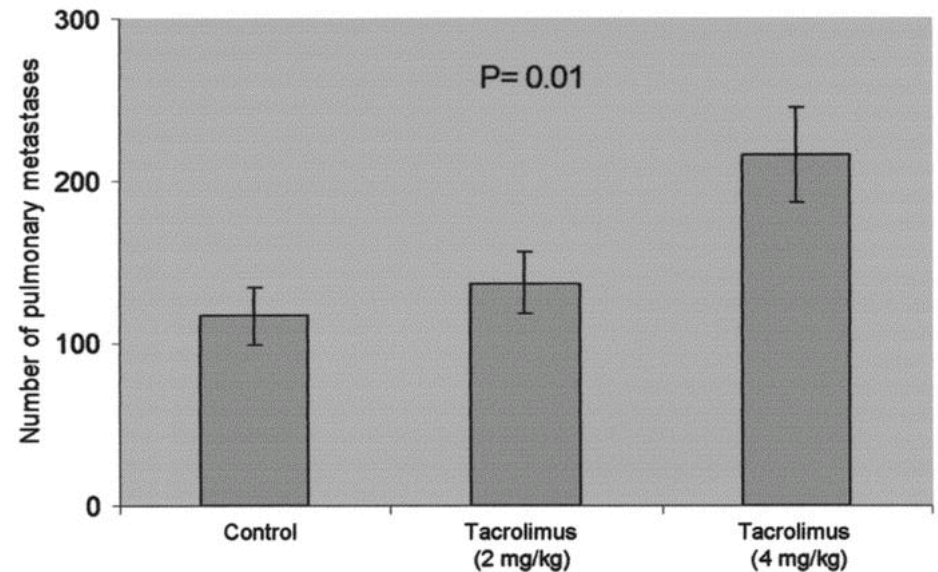
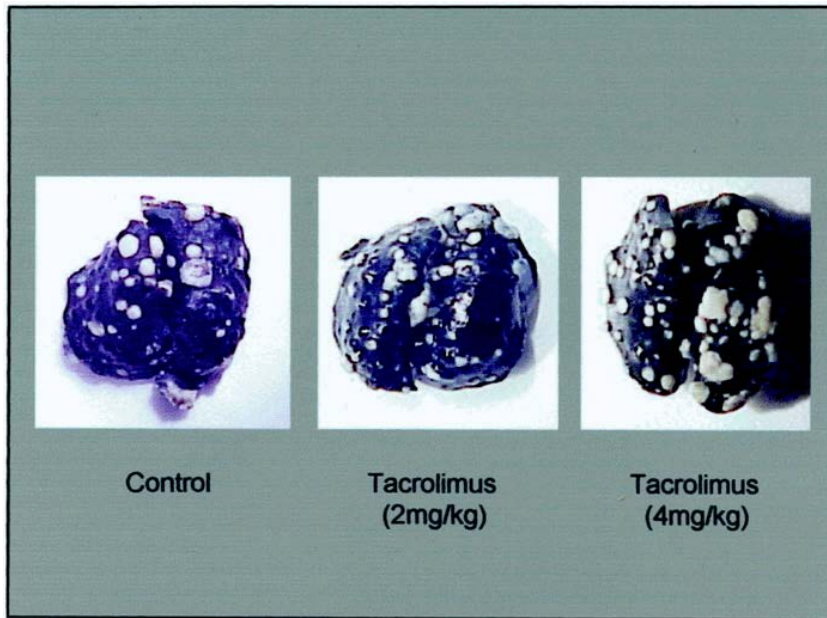
Bénéfice possible à l'utilisation des inhibiteurs de mTOR
en relais des anti calcineurines post greffe

Conclusions/Points forts

- La transplantation hépatique pour CHC est la 1ère indication de TH avec en France > 30 % des inscriptions en liste nationale et 25% des transplantations.
- L'indication repose en France sur un score AFP ≤ 2 dont la valeur prédictive est supérieure aux critères de Milan et qui permet d'identifier les candidats ayant une survie sans récurrence de 70% à 5 ans, standard actuel de survie post TH;
- Le score AFP comporte 3 paramètres, le nombre de CHC, la taille de la plus volumineuse lésion et le taux d'alfa foeto protéine. Il doit être calculé à l'inscription puis tous les 3 mois pendant la phase d'attente
- Pendant la phase d'attente, les patients pour lesquels un traitement curateur (résection chirurgicale ou destruction per cutanée) permet une inactivation complète du CHC ont un accès retardé à la greffe jusqu'à récurrence, pour permettre aux patients dont la croissance tumorale n'est que partiellement contrôlée d'être transplantés prioritairement.
- Après la transplantation, le risque de récurrence doit être réévalué à partir des données histo-pathologiques de l'explant hépatique. Chez les patients dont le risque de récurrence a été sous-estimé en pré-opératoire, un protocole renforcé de surveillance de la récurrence et un ajustement du traitement immunosuppresseur peut être proposé.

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