

## CARCINOME HEPATOCELLULAIRE : RESECTION ET SURVEILLANCE

### OU TRANSPLANTATION D'EMBLEE ?

Pr. Olivier Rosmorduc

Service d'Hépatologie

INSERM UMR\_S938

Hôpital St-Antoine

Paris

Malgré une surveillance régulière des patients cirrhotiques, le CHC est découvert à un stade avancé sans traitement curatif possible et seulement 20 à 25 % des patients peuvent bénéficier d'une résection ou d'une transplantation. Pour les patients Child B ou C avec un CHC dans les critères de Milan, la TH est le traitement de choix. Plusieurs études ont montré que la survie globale à 5 ans pouvait être comparable (voire supérieure en intention de traiter) à celle de la transplantation (70-75 %) lorsque la fonction hépatique était conservée et qu'il n'y avait pas d'hypertension portale sévère (gradient < 10 mm Hg).<sup>1, 2</sup> Mais le risque de récurrence lié à un phénotype agressif souvent parallèle à la taille de la tumeur au-delà de 20 mm (différentiation, invasion vasculaire, nodules satellites) altère les résultats de la résection en termes de survie sans récurrence (84 % vs 44 % à 5 ans). Le choix du traitement du CHC unique (dans les critères de Milan) chez les patients Child A reste par contre débattu entre une résection initiale et une TH de sauvetage en cas de récurrence ou une TH de principe. Bien que des résultats contradictoires aient été rapportés dans les premières études des données plus récentes suggèrent la pertinence de cette approche séquentielle (Herrero, Abstract SNFGE. Journées Francophones 2010).<sup>3-5</sup> Ces deux études ont montré que plus de 60 % des patients ayant récidivé ont pu avoir accès à la transplantation avec une survie de 70 à 73 % à 5 ans comparable à celle des patients transplantés d'emblée.

La principale difficulté de cette approche est de sélectionner les patients à faible risque de récurrence tumorale ne justifiant pas une TH d'emblée. Les critères de sélection peuvent être biologiques, histologiques ou moléculaires. L'AFP reste actuellement le principal critère biologique pronostique péjoratif lorsque sa concentration est élevée (> 100 ng/ml) ou mieux si cette concentration s'élève rapidement (> 15 ng/ml par mois).<sup>6</sup> L'AFP combinée aux résultats de l'imagerie (nombre et taille des nodules) a récemment permis d'établir un score composite (Duvoux, Abstract SNFGE. Journées Francophones 2010). Sur le plan histologique, les principaux critères péjoratifs sont l'invasion vasculaire (macro ou microscopique), la faible différenciation<sup>7</sup> et la présence d'un contingent cholangiocarcinomateux (Irtan, Abstract SNFGE. Journées Francophones 2010). Des marqueurs tissulaires

tumoraux pronostiques ont aussi été identifiés et doivent être validés (CK19, calpaïne, osteopontine).

Cependant, la récurrence tumorale peut être précoce et liée à la biologie tumorale mais elle peut aussi être tardive et liée au potentiel carcinogène du foie non-tumoral. Poon a déjà montré le rôle péjoratif de l'étiologie de la cirrhose (en particulier du VHC).<sup>2</sup> Plus récemment, l'importance de certaines lésions histologiques a été soulignée (dysplasie à grande et surtout à petites cellules, intensité de l'inflammation) ou de l'expression de marqueurs biliaires (CK7).<sup>8</sup> Enfin, des marqueurs moléculaires devraient à l'avenir permettre d'améliorer encore le pronostic lié au foie non-tumoral.<sup>9</sup>

Une première application de ces critères de sélection a été proposée par l'équipe de St-Antoine en décidant de ne transplanter que les patients avec facteurs histologiques péjoratifs (dédifférenciation, envahissement vasculaire, nodules satellites) sur la pièce de résection hépatique.<sup>10</sup> Les résultats montrent une survie identique à 5 et 10 ans lorsque la TH a été proposée de principe ou après récurrence à la condition que les patients soient dans les critères de Milan au moment de la TH. Des études multicentriques devraient valider cette approche qui pourrait permettre d'économiser environ la moitié des greffons pour CHC.

## Références

1. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329-38.
2. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Difference in tumor invasiveness in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma fulfilling the Milan criteria treated by resection and transplantation: impact on long-term survival. *Ann Surg* 2007;245:51-8.
3. Adam R, Azoulay D, Castaing D, Eshkenazy R, Pascal G, Hashizume K, Samuel D, Bismuth H. Liver resection as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: a reasonable strategy? *Ann Surg* 2003;238:508-18; discussion 518-9.
4. Belghiti J, Cortes A, Abdalla EK, Regimbeau JM, Prakash K, Durand F, Sommacale D, Dondero F, Lesurtel M, Sauvanet A, Farges O, Kianmanesh R. Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2003;238:885-92; discussion 892-3.
5. Cherqui D, Laurent A, Mocellin N, Tayar C, Luciani A, Van Nhieu JT, Decaens T, Hurtova M, Memeo R, Mallat A, Duvoux C. Liver resection for transplantable hepatocellular carcinoma: long-term survival and role of secondary liver transplantation. *Ann Surg* 2009;250:738-46.
6. Vibert E, Azoulay D, Hoti E, Iacopinelli S, Samuel D, Salloum C, Lemoine A, Bismuth H, Castaing D, Adam R. Progression of alphafetoprotein before liver

transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a critical factor. *Am J Transplant*;10:129-37.

7. Roayaie S, Blume IN, Thung SN, Guido M, Fiel MI, Hiotis S, Labow DM, Llovet JM, Schwartz ME. A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009;137:850-5.
8. Ziol M, Nault JC, Aout M, Barget N, Tepper M, Martin A, Trinchet JC, Ganne-Carrie N, Vicaut E, Beaugrand M, N'Kontchou G. Intermediate hepatobiliary cells predict an increased risk of hepatocarcinogenesis in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Gastroenterology*;139:335-43 e2.
9. Hoshida Y, Villanueva A, Kobayashi M, Peix J, Chiang DY, Camargo A, Gupta S, Moore J, Wrobel MJ, Lerner J, Reich M, Chan JA, Glickman JN, Ikeda K, Hashimoto M, Watanabe G, Daidone MG, Roayaie S, Schwartz M, Thung S, Salvesen HB, Gabriel S, Mazzaferro V, Bruix J, Friedman SL, Kumada H, Llovet JM, Golub TR. Gene expression in fixed tissues and outcome in hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:1995-2004.
10. Scatton O, Zalinski S, Terris B, Lefevre JH, Casali A, Massault PP, Conti F, Calmus Y, Soubrane O. Hepatocellular carcinoma developed on compensated cirrhosis: resection as a selection tool for liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:779-88.