



M. Gelli

R. Adam

Transplantation pour métastases d'origine colorectale

Liver transplantation for colorectal liver metastases

Maximiliano Gelli*, **, René Adam*

RÉSUMÉ

Pendant plusieurs années, la transplantation hépatique (TH) a été considérée comme une option thérapeutique inadaptée à la prise en charge des métastases hépatiques d'origine colorectale au vu des résultats décevants des séries historiques et de la pénurie de greffons. Avec les progrès observés au cours de la dernière décennie dans les différents domaines de la transplantation et de la cancérologie, et sur la base des résultats encourageants d'une étude norvégienne récente, le rôle de la TH pour métastases hépatiques colorectales définitivement non résecables est redevenu d'actualité, en l'absence d'option thérapeutique à visée curative.

Une limite majeure est cependant représentée par le taux élevé de récurrences précoces. Une meilleure définition des critères de sélection et une combinaison optimale entre TH et chimiothérapie périopératoire constituent probablement la meilleure voie pour statuer définitivement sur le rôle de la transplantation dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique.

Mots-clés : Métastases hépatiques de cancer colorectal (MHCR) – Récidive – Chimiothérapie périopératoire.

SUMMARY

For several years, liver transplantation has been excluded among therapeutic options for colorectal liver metastases, due to the disappointing survival rate obtained in historical series and the organ shortage. In view of the progresses made in several fields of transplantation and oncology over the last decades allowing to obtain encouraging results in a recent Norwegian trial, the role of liver transplantation for definitively unresectable colorectal liver metastases is being reconsidered.

Actually, the high risk of early recurrence observed in the Norwegian study represents a major concern. A better definition of the selection criteria combined with the association of liver transplantation and perioperative chemotherapy probably represents the best way to define the actual role of liver transplantation in the management of metastatic colorectal cancer.

Keywords: Liver metastases of colorectal cancer – Recurrence – Perioperative chemotherapy.

La résection chirurgicale à visée curative représente le traitement de référence des métastases hépatiques d'origine colorectale (MHCR) potentiellement résecables, en tant que seule option thérapeutique permettant une survie prolongée (survie à 5 ans > 40%) [1]. Cependant, seuls 10 à 20% des patients sont considérés comme initialement résecables et d'emblée éligibles à une chirurgie hépatique potentiellement curative. En cas de MHCR non résecable, grâce aux progrès de la chimiothérapie, la réponse tumorale est devenue l'objectif principal de la stratégie thérapeutique, pour convertir à la résection les métastases initialement non résecables et offrir des taux de survie légèrement inférieurs à ceux des métastases initialement résecables (survie à 5 ans de 33%) [2] mais très nettement supérieurs à ceux de la chimiothérapie seule.

Lorsqu'une chirurgie macroscopiquement complète reste irréalisable, même en cas de réponse tumorale, le traitement actuel repose exclusivement sur la chimiothérapie, avec un pronostic sombre, caractérisé par une survie à 5 ans n'excédant pas 10%, même en cas de maladie hépatique exclusive (3).

Analyse critique de l'expérience européenne

Dans ce contexte, la transplantation hépatique (TH) a donc été considérée par le passé comme une indication légitime pour obtenir une "résection macroscopiquement complète" chez les patients atteints d'une maladie métastatique hépatique non résecable. Les résultats de l'European Liver Transplant Registry

* Centre hépatobiliaire, AP-HP, hôpital Paul-Brousse, université Paris-Sud, Inserm U935, Villejuif.

** Département de chirurgie, Gustave-Roussy, université Paris-Saclay, Villejuif.

(ELTR) [4] sur 50 patients transplantés entre 1977 et 2004 pour MHCR (la grande majorité d'entre eux dans les années 1980) allait, face aux excellents résultats de la TH obtenus dans d'autres indications (5) et à la pénurie d'organes, rapidement réfuter cette hypothèse, compte tenu d'un taux de survie à 5 ans de seulement 18% (figure 1) [6]. La TH pour MHCR n'était donc plus considérée comme une option thérapeutique "raisonnable". Néanmoins, l'analyse de cette expérience initiale à la lumière du contexte actuel nous a permis d'identifier plusieurs facteurs pouvant expliquer, au moins en partie, ces résultats décevants. La plupart des procédures de cette série avaient été réalisées dans la phase précoce d'apprentissage par les différentes équipes de la transplantation, tant sur le plan technique que concernant la prise en charge périopératoire des patients (80% avant 1995). De plus, l'expérience des centres dans le domaine de la TH pour MHCR était anecdotique (1 à 2 cas par centre), à l'exception du groupe de Vienne. L'absence de critères de sélection bien définis amenait parfois à la réalisation de greffes "compassionnelles" pour des indications éminemment discutables, parfois même en présence de métastases extra-hépatiques. L'immunosuppression, dans les années 1980-90, était très forte pour limiter le risque de rejet, problème considéré comme majeur à l'époque, avec un risque de prolifération tumorale conséquent. Enfin, les protocoles de chimiothérapie des années 1980-90 avaient une efficacité très limitée, ne permettant le plus souvent pas d'assurer le contrôle tumoral avant ni après la transplantation. Malgré ces conditions peu favorables, l'analyse des causes d'échec dans cette série a montré que la perte de greffons était due à des causes non carcinologiques dans 44% des cas. De plus, malgré une survie tout à fait insuffisante, 9 patients présentaient une survie au-delà de 5 ans, dont 2 sans récurrence tumorale 9 et 21 ans après TH.

Progrès dans le domaine de la transplantation et de la cancérologie

Au cours des dernières décennies, les progrès dans les domaines de la transplantation et de la cancérologie ont conduit à reconsidérer la TH pour MHCR non résecables dans le contexte plus large de la TH pour tumeurs malignes.

L'introduction d'indications supplémentaires dans les programmes de TH, en période de pénurie d'organes prolongée, suscite nécessairement des appréhensions au sein de la communauté scientifique. Le consensus international proposant l'attribution des greffons de

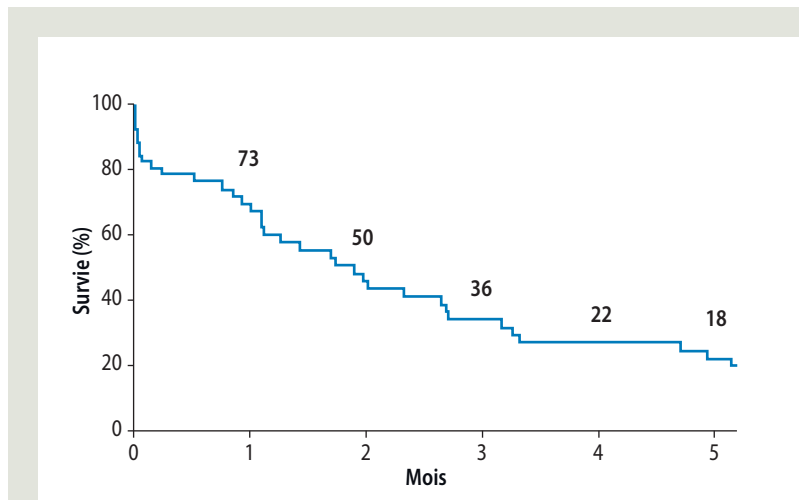


Figure 1. Survie de la série historique (1977-2004) des patients transplantés pour MHCR (registre ELTR).

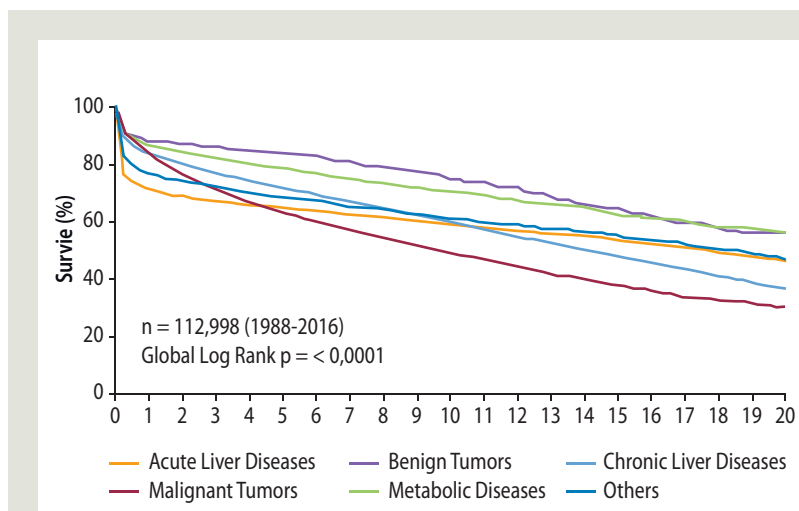


Figure 2. Survie des patients transplantés hépatiques stratifiée en fonction des indications (registre ELTR).

donneurs cadavériques dans le respect du principe d'utilité publique, en termes d'"années de vie gagnées", avec une survie attendue à 5 ans supérieure à 70% pour les différentes indications, reste fondamental (figure 2).

Toutefois, d'autres indications reconnues comme tout à fait légitimes en termes d'utilisation des ressources (greffons), comme la retransplantation tardive pour récurrence de virus C, qui a représenté jusqu'à une période toute récente 5 à 10% de l'activité de greffe (7), obtiennent des taux de survie nettement inférieurs (8). Par conséquent, si les résultats de la TH pour MHCR non

Dossier

résécable, chez des patients sélectionnés, pouvaient atteindre des taux de survie à long terme comparables à ceux des autres indications reconnues, il serait éthiquement difficile d'exclure ces patients du système d'allocation de greffons. L'identification de critères de sélection appropriés afin d'obtenir une survie prolongée représente l'étape indispensable, et ceci est éthiquement encore plus vrai dans le domaine de la transplantation d'organes. L'histoire de la TH pour tumeurs malignes est un exemple classique de cette évolution au cours des dernières décennies. L'enthousiasme soulevé par la TH pour CHC a connu un déclin constant dans les années 1980-90, jusqu'à l'avènement des critères de Milan, et la TH pour CHC est devenue aujourd'hui une

indication majeure. De même, le rôle de la TH pour cholangiocarcinome hilaire a été reconsidéré grâce à l'introduction d'une approche pluridisciplinaire bien codifiée (chimiothérapie, radiothérapie, laparotomie et transplantation) par la Mayo Clinic, ce qui a permis d'obtenir des taux de survie à 5 ans de 70 à 80 % (9). Plus récemment, le bénéfice potentiel de la TH pour un sous-groupe de patients atteints d'un cholangiocarcinome intrahépatique sur cirrhose a également été suggéré (10).

Outre les progrès récents dans ces différents domaines, l'identification de critères de sélection rigoureux pour obtenir des résultats à long terme suffisants pour la validation de cette indication représente donc l'effort actuel de la communauté scientifique dans le contexte des MHCR définitivement non résécables (**tableau I**).

L'activité de TH dans les dernières années a graduellement augmenté, jusqu'à atteindre environ 20 000 TH par an dans le monde (11). L'expertise développée dans les différents domaines de la transplantation a permis de réduire graduellement la mortalité postopératoire à 3 mois, de 20 à 30%, dans la période de la série historique des TH pour MHCR de l'ELTR (12, 13), à 5 à 10% aujourd'hui. En conséquence, les résultats à court et moyen termes se sont drastiquement améliorés, pour atteindre une survie à 1 an de 85 à 90% (données de l'**United Network for Organ Sharing** [UNOS] et de l'ELTR). Simultanément, la survie des patients et la survie des greffons ont enregistré une augmentation de plus de 30% à 5 ans au cours des 20 dernières années, avec une survie actuelle qui dépasse 75%, en net contraste avec le taux de survie de 21% du milieu des années 1980 (4, 14) [**figure 3**].

Du point de vue de l'immunosuppression, l'introduction de la ciclosporine a considérablement modifié le scénario de la TH (15). Profitant de l'immunogénicité relativement faible du foie, l'objectif actuel de l'immunosuppression est de maintenir une fonction optimale du greffon tout en évitant ses effets indésirables, y compris les effets prolifératifs sur les cellules tumorales (16). L'introduction des inhibiteurs de mTOR, qui associent des propriétés antitumorales et immunosuppressives (17), a rendu cette famille de médicaments attrayante dans le contexte posttransplantation pour toutes les indications tumorales, comme le suggère une méta-analyse (2 950 patients) dans le domaine du carcinome hépatocellulaire (18). Ces résultats ont été partiellement confirmés dans l'essai SILVER dans un sous-groupe de patients, en termes de survie globale et sans récurrence (19).

La présence de métastases extra-hépatiques méconnues chez les patients éligibles à une résection

Tableau I. Progrès récents dans la transplantation hépatique et la cancérologie.

Transplantation hépatique
Meilleure expertise chirurgicale avec diminution de la mortalité précoce
Augmentation des taux de survie des patients et des greffons, toutes indications confondues
Réduction de l'immunosuppression
Rôle antiprolifératif des inhibiteurs de mTOR
Cancérologie
Détection plus fiable des métastases extra-hépatiques (TEP scan)
Chimiothérapie périopératoire nettement plus efficace
Meilleure connaissance de la biologie tumorale

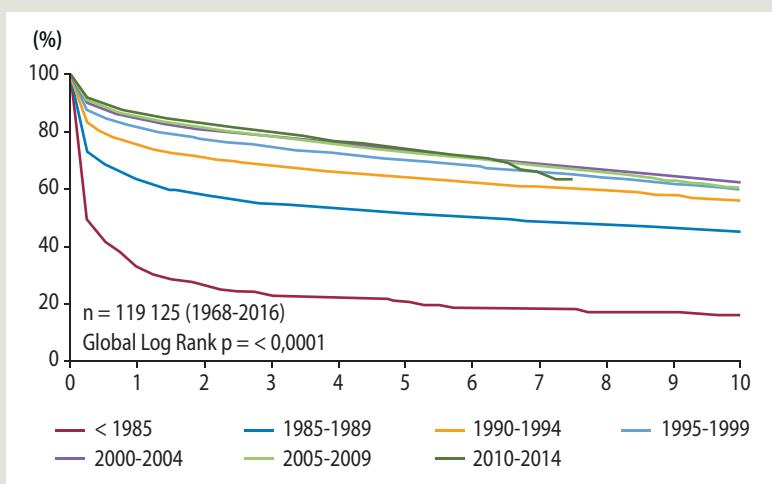


Figure 3. Survie des patients transplantés hépatiques stratifiée en fonction de la période (registre ELTR).

hépatique limite fortement le but curatif du geste, et cela est encore plus vrai pour la TH. Les méthodes d'imagerie modernes (TDM, IRM et TEP scan) permettent la détection d'une maladie infra-clinique au niveau hépatique et extra-hépatique avec une meilleure sensibilité que dans le passé, limitant considérablement les indications opératoires inappropriées en présence d'une maladie extra-hépatique méconnue, avec un impact consistant en termes de survie chez les bons candidats à une résection hépatique. L'IRM du foie, en utilisant des agents hépatospcifiques et des séquences en diffusion, est actuellement la méthode la plus performante dans le bilan préopératoire des MHCR (20, 21), en particulier pour les lésions de moins de 10 mm (22). La TDM et, plus récemment, le TEP scan se sont révélés les méthodes les plus sensibles pour la détection d'une maladie extra-hépatique, comme cela a été montré dans une méta-analyse récente (23), avec une modification de la prise en charge dans 24% des cas.

L'introduction de nouveaux agents cytotoxiques et des thérapies ciblées dans les dernières années a significativement amélioré les taux de réponses du cancer colorectal métastatique. Les protocoles à base d'oxaliplatine (24) et l'irinotécan (25) ont permis des taux de réponse 3 fois plus élevés par rapport au fluorouracil, permettant de doubler la médiane de survie. L'association de différentes thérapies ciblées (26-29) a ensuite amélioré la survie médiane des patients atteints de cancer colorectal métastatique (30 mois pour les patients à KRAS sauvage) [2]. Ces progrès ont permis l'introduction du concept de conversion chez les patients présentant des MHCR initialement non résécables, avec un taux de résection secondaire de 33 à 49% (essais CELIM [30] et OLIVIA [31]). Plus récemment, l'intensification du traitement par une chimiothérapie intra-artérielle hépatique a permis d'augmenter encore ce taux de conversion (essai OPTILIV [32]).

L'identification des nouveaux facteurs pronostiques et la collaboration des différents spécialistes impliqués dans le traitement des patients porteurs de MHCR ont révolutionné la prise en charge du cancer colorectal, en évoluant jusqu'au concept moderne de "stratégie oncochirurgicale". Le score de risque de Fong développé au Memorial Sloan-Kettering Cancer Center est sans doute le système pronostique le plus connu (33), avec une survie à 5 ans variant entre 60 (score de 0) et 14% (score de 5), ce qui souligne l'hétérogénéité du cancer colorectal. Le contrôle de la maladie, obtenu par la chimiothérapie préopératoire, est devenu un point fondamental de la sélection des candidats (34), limitant le rôle curatif de la chirurgie en cas de progression (survie à 5 ans : 8%). Plus récemment, la présence d'une

mutation de BRAF a défini un phénotype particulier de cancer colorectal avec une diffusion préférentielle par voie péritonéale et ganglionnaire (35). Les résultats médiocres dans ce sous-groupe de patients rapportés dans un essai récent (TRIBE [36]) ont remis en question le rôle curatif de la chirurgie chez ces patients.

Évolution du concept de transplantation hépatique pour MHCR et résultats de l'étude SECA

Tenant compte de ces différents progrès, nous avons proposé de reconsidérer le rôle potentiel de la TH pour les patients atteints de MHCR définitivement non résécables, comme cela a été le cas pour d'autres tumeurs hépatiques primitives (cholangiocarcinome hilaire) et secondaires (neuroendocrines). Cette proposition s'adressait à des patients très strictement sélectionnés, atteints exclusivement d'une maladie hépatique, définitivement non résécable, explorée par des techniques d'imagerie moderne, avec une biologie tumorale favorable, une chimiothérapie périopératoire efficace et un protocole d'immunosuppression adapté. Répondant à la proposition de l'un des auteurs (R. Adam) à une réunion scientifique d'Eurotransplant en 2004, une étude pilote (SECA study [37]) a débuté en Norvège dans le contexte local tout à fait particulier de greffons hépatiques en excès par rapport aux receveurs potentiels. Les critères d'inclusion étaient les suivants : MHCR non résécables ayant reçu au moins 1 ligne de chimiothérapie, en l'absence de maladie extra-hépatique (tableau II).

Tableau II. Critères carcinologiques d'inclusion de l'essai SECA.

Bon état général (score ECOG de 0 ou 1)
Résection complète de la tumeur primitive
Au moins 6 semaines de chimiothérapie
Absence de maladie extra-hépatique (TDM et TEP scan)

Dans la période de 2006 à 2011, 21 patients ont été transplantés. La majorité des patients présentait des métastases synchrones traitées par plusieurs lignes de chimiothérapie (60% des cas). Au moment de la transplantation, trois quarts des patients étaient en progression tumorale. Après un suivi médian de 27 mois, la survie à 3 et 5 ans était respectivement de 68 et 60% (3).

La charge tumorale hépatique (diamètre maximal > 5,5 cm) au moment de la TH, l'intervalle par rapport

à la chirurgie du primitif (< 24 mois), un taux d'antigène carcinoembryonnaire (ACE) supérieur à 80 ng/ml et le caractère progressif de la maladie ont été identifiés comme facteurs pronostiques affectant la survie dans cette série. Fait intéressant, la plupart des patients (76 %) présentaient un score de Fong élevé (> 2), associé à une survie estimée n'excédant pas 40 % à 5 ans en cas de résection hépatique conventionnelle. Ces résultats allaient par ailleurs au-delà des survies obtenues après résection curative des MHCR d'emblée résécables, même en cas de MHCR unique (38).

Par contre, la reprise évolutive après la TH restait le principal point faible de l'étude, avec un taux de récurrences à 1 an supérieur à 60 %, en particulier pulmonaires, et isolées dans deux tiers des cas. Malgré le taux élevé de récurrences et leur caractère précoce, des gestes répétés ont permis d'aboutir, chez ces patients, à une excellente survie (72 % à 5 ans). Au contraire, la récurrence au niveau hépatique (7 patients) était associée à une reprise évolutive multiscite, de progression rapide et associée à un très mauvais pronostic (survie médiane : 14 mois ; survie à 2 ans : 0 %).

Les taux de survie de la TH pour MHCR obtenus par l'étude norvégienne ont validé l'hypothèse d'une bien meilleure survie, résultat des progrès réalisés en imagerie, en chimiothérapie et en technique de TH associés à une meilleure sélection des patients. En ligne avec ceux de la chirurgie conventionnelle, ces taux **justifient d'envisager la TH** chez des patients traditionnellement traités par une chimiothérapie palliative. Néanmoins, le taux élevé de récurrences précoces après la TH souligne l'importance de la sélection des candidats.

Perspectives pour les MHCR définitivement non résécables

Certains aspects de l'étude norvégienne, d'ailleurs soulignés par les auteurs eux-mêmes, peuvent être affinés afin d'améliorer les résultats actuels. Le perfectionnement des critères de sélection représente la phase essentielle pour valider définitivement la TH comme une option de traitement supplémentaire dans les MHCR non résécables. Ces résultats doivent être comparés à ceux de la chimiothérapie palliative, qui représente encore le standard de traitement des patients atteints de MHCR non résécables.

Dans une analyse post-hoc de 2 études prospectives (39) [études SECA et NORDIC VII], la TH a montré une survie à 5 ans significativement plus élevée (56 % contre 9 %) par rapport à celle des malades traités par la chimiothérapie moderne. Alors qu'après la TH la majorité des rechutes se sont produites sous forme de récurrences pulmonaires indolentes, éligibles à un traitement curatif sans effet sur la survie à long terme, les patients du groupe chimiothérapie ont connu une progression hépatique rapide jusqu'au décès (39). Bien que ces résultats préliminaires ne permettent pas de conclure, la modalité différente de rechute entre les 2 populations peut être considérée comme une explication possible de cette différence. Un nouvel essai randomisé français, TRANSMET, soutenu par l'INCa à travers la campagne PHRC 2013, a comme objectif d'étudier le rôle potentiel de la TH pour MHCR définitivement non résécables à travers l'application rigoureuse des connaissances récentes et un perfectionnement de la sélection des patients (*tableau III*).

Quel bénéfice est attendu de l'essai TRANSMET ?

Tout d'abord, le rôle crucial de la réponse tumorale à la chimiothérapie a été clairement élucidé avant la résection hépatique conventionnelle (34), mais n'avait pas été pris en considération dans la sélection des candidats. La présence d'une maladie agressive combinée à l'immunosuppression post-TH explique probablement les faibles taux de survie des patients transplantés en cours de progression dans l'étude SECA. Une analyse secondaire de la série a montré que 7 des 21 patients présentaient, au moment de la TH, des lésions pulmonaires infracliniques, qui se sont révélées ultérieurement métastatiques. Cela suggère que les petits nodules pulmonaires doivent être surveillés chez les patients sur liste d'attente.

Tableau III. Critères carcinologiques d'inclusion de l'essai TRANSMET.

18 ≤ âge ≤ 65 ans
Bon état général (ECOG 0 ou 1)
Adénocarcinome du côlon ou du rectum – confirmé histologiquement
BRAF sauvage sur la tumeur primaire ou métastases hépatiques
Résection de la tumeur primitive avec des critères de bonne pratique carcinologique (marges indemnes, curage ganglionnaire, application classification TNM)
Aucune récurrence locale de la tumeur primitive (coloscopie de surveillance dans les 12 mois)
Confirmation de la non-résécabilité des MHCCR par un comité expert
Contrôle de la maladie tumorale sous chimiothérapie ≥ 3 mois selon les critères RECIST
≤ 3 lignes de chimiothérapie depuis le diagnostic des MHCR
ACE < 80 µg/l ou réduction ≥ 50 % du taux le plus élevé d'ACE
Absence de localisations tumorales extra-hépatiques (TDM et TEP scan)

De la même façon, la courte **durée de l'attente sur liste** (2 semaines) de l'étude norvégienne aurait dans tous les cas limité la probabilité d'exclure les patients ayant une maladie progressive. À notre avis, seuls les patients présentant un contrôle prolongé d'au moins 3 mois de la maladie sous chimiothérapie doivent être considérés comme éligibles. De même, les marqueurs biologiques, en particulier l'ACE, étant fortement corrélés à la réponse tumorale (40), une réponse biologique devrait être préconisée, dans le but d'écarter les patients **susceptibles de présenter une résistance tumorale rapide à la chimiothérapie, souvent suggérée par une discordance entre réponse morphologique et réponse biologique**. Dans l'étude norvégienne, le seuil de 80 ng/ml avait été identifié comme discriminant. Le nombre de lignes de chimiothérapie préopératoires est connu pour être inversement corrélé aux taux de réponses et de survie (41, 42). De plus, le nombre de lignes de chimiothérapie pré-TH doit être limité pour préserver certaines options thérapeutiques en cas de rechute après la TH. En accord avec l'étude SECA, l'exclusion des patients atteints d'une maladie extra-hépatique constitue un élément majeur par rapport à l'expérience de l'ELTR. Malgré la mise en œuvre de TDM et de TEP scan dans l'étude norvégienne, le risque de découverte peropératoire de localisations ganglionnaires ou péritonéales restait élevé (4 patients sur 25). Afin de limiter ce risque et de détecter des patients avec des métastases extra-hépatiques méconnues avant l'inclusion, le bilan préopératoire doit inclure l'ensemble des techniques

modernes d'imagerie (TDM, IRM et TEP scan) au moment de l'inclusion, en les renouvelant régulièrement pendant la période d'attente (tous les 2 mois). Toute localisation extra-hépatique, même ganglionnaire, au niveau du pédicule hépatique, découverte avant ou pendant l'opération constitue un critère d'exclusion définitif. Vu les résultats de la chirurgie chez les patients à BRAF muté, l'exclusion de ce sous-groupe de patients paraît raisonnable, au moins dans la phase de validation. Enfin, la chimiothérapie adjuvante post-TH doit, à notre avis, être systématiquement mise en œuvre afin de minimiser le risque de récurrence post-TH. Une immunosuppression à base d'inhibiteurs de mTOR reste probablement la meilleure option, avec un effet antiprolifératif, et ce malgré les résultats mitigés récents de l'essai SILVER. En raison du risque de problèmes de cicatrisation pariétale, l'introduction est recommandée dans un deuxième temps après la TH. De plus, dans l'essai SECA, un taux plus élevé (environ 10 %) de thromboses de l'artère hépatique précoces, nécessitant une retransplantation urgente, a été observé. Par précaution, les chercheurs norvégiens ont donc intensifié les traitements antiplaquettaires chez ces patients.

L'effectif nécessaire pour montrer un bénéfice de survie attendu de 40 % (bras TH + chimiothérapie : survie à 5 ans de 50 % ; chimiothérapie conventionnelle : survie à 5 ans de 10 %) est de 80 sujets sur une période de 3 ans. Les inclusions sont en cours, et une extension à l'échelle européenne est prévue prochainement pour les accélérer.

M. Gelli déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

R. Adam n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts.

Références bibliographiques

1. LiverMetSurvey. <http://www.livermetsurvey.org/>.
2. Adam R, Delvart V, Pascal G et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004;240(4):644-57; discussion 657-8.
3. Hagness M, Foss A, Line PD et al. Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2013;257(5):800-6.
4. European Liver Transplant Registry (ELTR) - Data Analysis Booklet. 2007. <http://www.eltr.org/>
5. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334(11):693-9.
6. Hoti E, Adam R. Liver transplantation for primary and metastatic liver cancers. *Transpl Int* 2008;21(12):1107-17.
7. Magee JC, Barr ML, Basadonna GP et al. Repeat organ transplantation in the United States, 1996-2005. *Am J Transplant* 2007;7(5 Pt 2):1424-33.
8. McCashland T, Watt K, Lyden E et al. Retransplantation for hepatitis C: results of a U.S. multicenter retransplant study. *Liver Transpl* 2007;13(9):1246-53.
9. Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB et al. Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2005;242(3):451-8; discussion 458-61.
10. Gupta R, Togashi J, Akamatsu N et al. Impact of incidental/misdiagnosed intrahepatic cholangiocarcinoma and combined hepatocellular cholangiocarcinoma on the outcomes of liver transplantation: an institutional case series and literature review. *Surg Today* 2017;47(8):908-17.
11. Matesanz R, Mahillo B, Alvarez M et al. Global observatory and database on donation and transplantation: world overview on transplantation activities. *Transplant Proc* 2009;41(6):2297-301.
12. Mühlbacher F, Huk I, Steiner R et al. Is orthotopic liver transplantation a feasible treatment for secondary cancer of the liver? *Transplant Proc* 1991;23(1 Pt 2):1567-8.
13. Burroughs AK, Sabin CA, Rolles K et al. 3-month and 12-month mortality after first liver transplant in adults in Europe: predictive models for outcome. *Lancet* 2006;367(9506):225-32.
14. Adam R, Lucidi V, Karam V. Liver transplantation in Europe: is there a room for improvement? *J Hepatol* 2005;42(1):33-40.
15. Geissler EK, Schlitt HJ. Immunosuppression for liver transplantation. *Gut* 2009;58(3):452-63.
16. Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med* 2002;8(2):128-35.
17. Neuhaus P, Klupp J, Langrehr JM. mTOR inhibitors: an overview. *Liver Transpl* 2001;7(6):473-84.
18. Liang W, Wang D, Ling X et al. Sirolimus-based immunosuppression in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Transpl* 2012;18(1):62-9.
19. Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zülke C et al. Sirolimus use in liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma: a randomized, multicenter, open-label phase 3 trial. *Transplantation* 2016;100(1):116-25.



Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

Références bibliographiques (suite de la page 143)

20. Bartolotta TV, Taibbi A, Midiri M et al. Characterisation of focal liver lesions undetermined at grey-scale US: contrast-enhanced US versus 64-row MDCT and MRI with liver-specific contrast agent. *Radiol Med* 2010;115(5):714-31.
21. Zech CJ, Korpraphong P, Huppertz A et al. Randomized multicentre trial of gadoxetic acid-enhanced MRI versus conventional MRI or CT in the staging of colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg* 2014;101(6):613-21.
22. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology* 2010;257(3):674-84.
23. Maffione AM, Lopci E, Bluemel C et al. Diagnostic accuracy and impact on management of ¹⁸F-FDG PET and PET/CT in colorectal liver metastasis: a meta-analysis and systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42(1):152-63.
24. Goldberg R. Oxaliplatin in colorectal cancer: current studies. *Oncology (Williston Park)* 2000;14(12 Suppl 11):42-7.
25. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000;355(9209):1041-7.
26. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2335-42.
27. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26(12):2013-9.
28. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol* 2011;22(7):1535-46.
29. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011;29(15):2011-9.
30. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(1):38-47.
31. Garufi C, Torsello A, Tumolo S et al. Cetuximab plus chronomodulated irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy in colorectal liver metastases: POCHER trial. *Br J Cancer* 2010;103(10):1542-7.
32. Lévi FA, Boige V, Hebbat M et al. Conversion to resection of liver metastases from colorectal cancer with hepatic artery infusion of combined chemotherapy and systemic cetuximab in multicenter trial OPTILIV. *Ann Oncol* 2016;27(2):267-74.
33. Fong Y, Fortner J, Sun RL et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999;230(3):309-18; discussion 318-21.
34. Adam R, Pascal G, Castaing D et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 2004;240(6):1052-61; discussion 1061-4.
35. Tran B, Kopetz S, Tie J et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2011;117(20):4623-32.
36. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C et al. FOLFIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1306-15.
37. Foss A, Adam R, Dueland S. Liver transplantation for colorectal liver metastases: revisiting the concept. *Transpl Int* 2010;23(7):679-85.
38. Adam R, Hoti E, Bredt LC. Evolution of neoadjuvant therapy for extended hepatic metastases—have we reached our (non-resectable) limit? *J Surg Oncol* 2010;102(8):922-31.
39. Dueland S, Guren TK, Hagness M et al. Chemotherapy or liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer? *Ann Surg* 2015;261(5):956-60.
40. Huang SC, Lin JK, Lin TC et al. Concordance of carcino-embryonic antigen ratio and response evaluation criteria in solid tumors as prognostic surrogate indicators of metastatic colorectal cancer patients treated with chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2015;22(7):2262-8.
41. Tournigand C, André T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22(2):229-37.
42. Adam R, Yi B, Innominato PF et al. Resection of colorectal liver metastases after second-line chemotherapy: is it worthwhile? A LiverMetSurvey analysis of 6415 patients. *Eur J Cancer* 2017;78:7-15.