

TRANSPLANTATION POUR METASTASES HEPATIQUES DE CANCER COLORECTAL : UNE INDICATION A RECONSIDER ?

René ADAM

Centre HépatoBiliaire, Hôpital Paul Brousse, Université Paris-Sud 11, Villejuif, FRANCE

Le traitement chirurgical de référence des métastases hépatiques de cancer colorectal reste la résection hépatique. Dans le cadre des traitements conventionnels, c'est le seul traitement autorisant une survie de l'ordre de 40% à 5 ans et un espoir de guérison. Des progrès considérables ont été effectués au cours de ces dernières années dans le domaine de la chimiothérapie, de la chirurgie et surtout de la combinaison des 2 traitements, notamment pour les métastases initialement non résécables rendues résécables par la chimiothérapie.

Il est actuellement bien démontré que ces patients, dont la survie sans chirurgie est de l'ordre de 1 à 2%, ont une survie de 33% à 5 ans lorsqu'une chimiothérapie efficace permet la résection chirurgicale.(1)

Il arrive cependant que malgré la réduction de taille obtenue par la chimiothérapie, une résection chirurgicale reste malgré tout contre-indiquée en raison de l'impossibilité de laisser un minimum de 25-30% de foie non tumoral. Chez les malades de ce type, dont la maladie est bien contrôlée par la chimiothérapie et reste limitée au foie, la question de la transplantation hépatique peut légitimement se poser.

Des leçons du passé nous sont données par l'expérience européenne du Registre Européen de Transplantation Hépatique (ELTR). En plus de 25 ans (1977-2004), 50 patients ont été transplantés pour métastases hépatiques de cancer colorectal en Europe. 80% de ces transplantations ont été réalisées avant 1995. La survie a été de 36% à 3 ans et 18% à 5 ans. (2)

Une analyse approfondie de ces résultats révèle qu'en dehors d'un seul centre, toutes les expériences étaient anecdotiques reposant sur un à trois malades, l'immunosuppression administrée était souvent beaucoup plus forte qu'actuellement, 9 patients ont survécu plus de

5 ans et 2 patients sont actuellement vivants sans récidive à plus de 9 et 21 ans de la transplantation. Alors que l'on pourrait penser que la cause du décès des patients ou de la retransplantation était en rapport avec une récidive de la tumeur initiale, la perte du greffon a en fait été liée dans près de la moitié des cas (44%) à une cause non tumorale.

Il nous est donc apparu au vu de cette analyse, que beaucoup d'éléments avaient changé au cours de ces dernières années, qui pouvaient amener à reconstruire l'intérêt de la transplantation hépatique dans cette indication. Ces éléments sont les suivants :

1 - L'amélioration très régulière des résultats de la transplantation toutes indications confondues en Europe. Une meilleure expertise chirurgicale et une meilleure sélection des patients sont à l'origine de cette amélioration.

2 - Une meilleure compréhension de la biologie de la maladie métastatique colorectale avec en particulier le facteur pronostique très défavorable d'opérer un patient, en progression tumorale en situation pré-opératoire. (3)

3 - L'amélioration considérable des techniques d'imagerie conventionnelle (échographie, scanner spiralé, IRM) ou des techniques de médecine nucléaire (scintigraphie au FDG ou PET-scan)

4 - L'existence d'une chimiothérapie bien plus efficace qu'elle ne l'était dans les années 90. L'avènement de l'oxaliplatin et de l'irinotécan a entraîné une amélioration considérable des résultats de survie et l'émergence récente des biothérapies (Cetuximab, Bevacizumab) ne fait actuellement qu'amplifier les effets positifs de cette plus grande efficacité du traitement.

5 - Enfin l'immunosuppression est actuellement plus adaptée, reposant sur plusieurs produits, notamment la rapamicine qui outre son effet immunsupresseur a un effet anti-tumoral.

Ces 5 éléments de progrès laissent penser que les résultats de la transplantation hépatique pour métastases de cancer colorectal auraient à ce jour de bien meilleurs résultats de survie que les 18% observés il y a plus de 10 ans.

Une étude pilote européenne multicentrique pourrait donc explorer l'intérêt de la transplantation dans cette indication.

Il s'agirait de patients très sélectionnés dont les conditions seraient les suivantes :

- maladie purement hépatique explorée de façon exhaustive par une imagerie moderne comportant échographie, scanner toraco-abdomino-pelvien, IRM, le tout couplé à un PET scan
- la non-résécabilité des lésions hépatiques par une hépatectomie partielle. Cette confirmation pourrait être obtenue auprès de 2 autres centres européens experts
- un bon contrôle de l'évolution tumorale par une chimiothérapie active et la perspective d'un traitement adjuvant post-transplantation
- une immunosuppression adaptée comportant une utilisation de la rapamicine

Cet ensemble de conditions pourrait améliorer de façon significative les résultats et offrir la possibilité à un nombre non négligeable de patients d'être vivants à 5 ans. De nombreux centres se sont déjà portés candidats à cette étude multicentrique régie par ces conditions et qui dans tous les cas, apparaît préférable à la décision parfois subjective et purement affective que tout centre peut parfois être amené à prendre de façon unilatérale.

Ref

- (1) Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, Giacchetti S, Paule B, Kunstlinger F, Ghemard O, Levi F, Bismuth H.
Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival.
Ann Surg. 2004 Oct;240(4):644-57; discussion 657-8.
- (2) Registre Européen de Transplantation Hépatique (ELTR) : www.eltr.org
- (3) Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B, Levi F, Bismuth H.
Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases?
Ann Surg. 2004 Dec;240(6):1052-61; discussion 1061-4.