

Dissection 052 – Novembre 2025, écrite par :
Diana Berzan, Stylianos Tzedakis, Heithem Jeddou

Corresponding author:

Journal : Ann Surg. 2025 Aug 12. doi: 10.1097/SLA.0000000000006904PMID
Impact factor : 6.4

Two-stage hepatectomy versus liver transplantation for patients with marginally resectable extensive bilobar colorectal liver metastases

Auteurs

Yosuke Nakao, René Adam, Abdul Halim Nasser, Katsunori Imai, Nicolas Golse, Daniel Pietrasz, Oriana Ciacio, Gabriella Pittau, Chady Salloum, Masaaki Iwatsuki, Eric Vibert, Antonio Sa Cunha, Francis Lévi, Michel Ducreux, Maximiliano Gelli, Maïte Lewin, Hideo Baba, Daniel Cherqui, Daniel Azoulay, Marc-Antoine Allard

Résumé

Cette étude, rétrospective, monocentrique, compare le devenir de malades porteurs de métastases hépatiques d'origine colorectale (MHCCR) bilobaires étendues, exclusivement hépatiques selon qu'ils ont été réséqués en 2 temps (two stage hepatectomy, TSH) ou transplantés (TH) dans le cadre du protocole TRANSMET1, entre 2016 et 2023. Tous avaient reçu une chimiothérapie systémique préopératoire. Les patients bénéficiaient d'une TSH lorsque la résection complète était jugée possible, ou d'une TH, lorsqu'ils étaient jugés non résécables par un comité de chirurgiens expérimentés et répondaient aux critères d'inclusion du protocole TRANSMET.

Parmi les 640 malades pris en charge pour des MHCCR au cours de la période d'étude, 70 (11%) présentaient une atteinte bilobaire étendue. Douze malades présentaient des métastases extra hépatiques et ont été exclus. Ainsi, 58 malades avec atteinte limitée au foie ont été analysés, 42 étaient initialement programmés pour une TSH et 16 pour une TH. Dans le groupe TSH, 7 malades n'ont pas pu accéder au second temps en raison d'une progression tumorale et 3 ont été secondairement orientés vers une TH et transplantés dans le cadre de TRANSMET. Les 16es patients inclus dans TRANSMET, randomisés dans le bras TH, ont été transplantés. Au total, l'analyse per-protocole incluait 51 patients : 32 dans le groupe TSH et 19 dans le groupe TH.

Les deux groupes étaient comparables à l'exception d'une fréquence plus élevée de mutations RAS dans le groupe TSH (50 % vs 16%, $p = 0.01$) et d'un nombre de métastases plus important dans le groupe TH (médiane 15 lésions vs 11, $p = 0.03$). Des analyses en intention de traiter (ITT) puis per protocole (PP) ont été conduites pour comparer les deux approches chirurgicales.

Afin de réduire les biais de sélection liés aux différences initiales entre les deux groupes, un appariement par score de propension (SP) a été réalisé. L'appariement reposait sur deux covariables : le statut mutationnel RAS et le nombre de cycles de chimiothérapie préopératoire. Chaque patient transplanté a été apparié à un patient TSH selon un ratio 1:1. La survie après appariement a été analysée à l'aide d'un modèle de Cox à risques proportionnels.

L'objectif principal était de comparer les résultats oncologiques à long terme des deux stratégies, incluant la survie globale (overall survival, OS), la survie sans récurrence (recurrence free survival, RFS) et le time to surgical failure (TSF), défini comme le délai jusqu'à une récurrence non accessible à un traitement curatif (chirurgie ou ablation) ou jusqu'au décès. La TH était associée à une OS, une RFS et un TSF significativement meilleurs que celles observées après TSH (OS à 5 ans : 84 % vs 32 %, $p = 0,003$; RFS à 5 ans : 24 % vs 0 %, $p = 0,0001$; TSF à 5 ans : 61 % vs 7,7 %, $p < 0,0001$). En analyse multivariée, la transplantation (HR 0,20 ; $p = 0,01$) et la localisation gauche de la tumeur primitive (HR 0,38 ; $p = 0,049$) étaient des facteurs indépendants de meilleure survie, résultats confirmés dans la cohorte appariée par SP.

Discussion

Au décours de l'essai TRANSMET, compte tenu de l'excellente survie globale apportée par la TH, la question qui se pose est de savoir si des malades porteurs de métastases bilobaires et résécables en 2 temps ne pourraient pas eux aussi bénéficier de la TH. Ce travail s'inscrit dans la réflexion d'actualité qui concerne la prise en charge des MHCCR bilobaires étendues, et compare deux stratégies à visée curative, TH vs TSH.

La TSH est associée à des taux de survie à long terme faibles, y compris chez les patients menant à terme les deux temps opératoires. Cette approche est par ailleurs grevée d'un taux important de non-réalisation du second temps en raison d'une progression tumorale précoce².

Chez les patients menant à terme les deux temps opératoires, la médiane de survie globale rapportée est de 42 à 65 mois selon les séries^{3–7}. En revanche, lorsque le second temps ne peut être mené à terme, la médiane de survie ne dépasse pas 20 mois^{6,7}.

Les études norvégiennes princeps SECA1 et SECA2, rapportaient des survies à cinq ans jusqu'à 83 % chez les patients non résécables, transplantés^{8,9}.

Ces bons résultats ont été confirmés par l'essai TRANSMET qui a montré la supériorité de la TH pour les MHCCR non résécables, relançant la question de son utilité potentielle chez des patients borderline, théoriquement éligibles à une chirurgie complexe comme la TSH¹.

L'étude actuelle s'inscrit dans cette perspective. Appuyée sur une méthodologie rigoureuse (analyses ITT, per-protocole et appariement par score de propension), elle met en évidence un avantage net à la TH, avec une survie globale, une survie sans récurrence et un TSF significativement supérieurs. **La supériorité observée de la TH paraît cohérente avec la biologie tumorale des MHCCR.** En remplaçant l'intégralité du parenchyme hépatique, la TH élimine les micrométastases non détectées, responsables des récurrences précoces après TSH. Les récurrences post-TH sont plus tardives, moins fréquentes et principalement pulmonaires, souvent accessibles à un traitement curatif. Dans l'essai TRANSMET, 46% des récurrences étaient accessibles à un traitement curatif (résection chirurgicale ou destruction percutanée), et la médiane de survie sans progression secondaire secondary progression-free survival dans le groupe TH était de 35,4 mois¹.

Plusieurs facteurs de sélection doivent néanmoins être pris en compte. L'intervalle entre le diagnostic et la prise en charge était significativement plus long dans le groupe TH (20,1 mois vs 11,3 mois ; $p = 0,01$). Un délai prolongé avant la TH agit comme un véritable filtre biologique à travers lequel seuls passent les patients présentant une stabilité durable sous chimiothérapie et une maladie strictement hépatique demeurent éligibles.

L'accès à la TH demeure limité par des critères d'éligibilité stricts, ne réservant cette option qu'à une minorité de candidats. Qui plus est, alors que les malades inclus dans TRANSMET bénéficiaient d'une priorité d'accès à la TH, ce n'est plus le cas aujourd'hui. Force sera, à l'avenir, pour arriver à les greffer dans des délais raisonnables, d'utiliser des greffons marginaux (rejetés par l'ensemble des équipes) avec des délais d'attente longs, ce qui devrait profondément altérer les résultats dans cette indication. A moins que se généralise le protocole RAPID (Resection And Partial liver segment II/III transplantation with Delayed hepatectomy) qui pourrait réduire les délais d'attente. Ses performances oncologiques à long terme sont cependant mal établies¹⁰.

Ainsi, malgré des résultats oncologiques supérieurs, la TH ne peut être considérée comme une alternative standard pour le traitement des MHCCR localisées, non résécables et ne peut non plus pour l'instant constituer

une alternative efficace au MHCCR techniquement résécables. Des données supplémentaires, idéalement établies par des essais multicentriques et randomisées, sont nécessaires.

Points forts

- Étude dédiée à la comparaison TSH vs TH dans les formes bilobaires étendues, ce qui manquait dans la littérature.
- Première analyse avec appariement par score de propension
- Cohorte issue d'un centre expert, avec une sélection rigoureuse des patients.

Points faibles

- Étude rétrospective monocentrique.
- Effectif réduit et période d'inclusion longue.

Conclusion

Cette étude montre un avantage oncologique net à la TH par rapport à la TSH dans les formes bilobaires de MHCCR. Toutefois, ces résultats concernent une population de malades très sélectionnée, caractérisée par une stabilité prolongée sous chimiothérapie, et à condition d'avoir priorité d'accès à la greffe, ce qui n'est pas envisageable dans le contexte actuel de pénurie de greffons.

Références

1. Adam R, Piedvache C, Chiche L, et al. Liver transplantation plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with permanently unresectable colorectal liver metastases (TransMet): results from a multicentre, open-label, prospective, randomised controlled trial. *Lancet*. 2024;404(10458):1107-1118. doi:10.1016/S0140-6736(24)01595-2
2. Serenari M, Lanari J, Dueland S, et al. Liver Transplantation Versus Alpps for Colorectal Liver Metastases: An Entropy Balanced Retrospective Analysis. *Ann Surg*. Published online August 8, 2025. doi:10.1097/SLA.0000000000006899
3. Faitot F, Faron M, Adam R, et al. Two-stage hepatectomy versus 1-stage resection combined with radiofrequency for bilobar colorectal metastases: a case-matched analysis of surgical and oncological outcomes. *Ann Surg*. 2014;260(5):822-827; discussion 827-828. doi:10.1097/SLA.0000000000000976
4. Narita M, Oussoultzoglou E, Jaeck D, et al. Two-stage hepatectomy for multiple bilobar colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2011;98(10):1463-1475. doi:10.1002/bjs.7580
5. Quénet F, Pissas MH, Gil H, et al. Two-stage hepatectomy for colorectal liver metastases: Pathologic response to preoperative chemotherapy is associated with second-stage completion and longer survival. *Surgery*. 2019;165(4):703-711. doi:10.1016/j.surg.2018.10.006
6. Chua TC, Liauw W, Chu F, Morris DL. Summary outcomes of two-stage resection for advanced colorectal liver metastases. *J Surg Oncol*. 2013;107(2):211-216. doi:10.1002/jso.23170
7. Wicherts DA, Miller R, de Haas RJ, et al. Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg*. 2008;248(6):994-1005. doi:10.1097/SLA.0b013e3181907fd9
8. Hagness M, Foss A, Line PD, et al. Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg*. 2013;257(5):800-806. doi:10.1097/SLA.0b013e3182823957
9. Dueland S, Syversveen T, Solheim JM, et al. Survival Following Liver Transplantation for Patients With

10. Peloso A, Pietrasz D, Daillier E, et al. Resection and partial liver transplantation from deceased donors with delayed total hepatectomy (RAPID procedure) for hepatocellular carcinoma: a national, multicenter, non-randomized, prospective trial. BMC Cancer. 2025;25:848. doi:10.1186/s12885-025-14127-7