

**Dissection 020 – Janvier 2023, écrite par :**  
Alexandre Chebaro, Heithem Jeddou (Rennes)

Ann Surg. 2022 Nov 1;276(5):846-853.

doi: 10.1097/SLA.0000000000005641.

Epub 2022 Jul 27.

PMID: 35894433

Impact factor: 13.787

## Liver Transplantation as a New Standard of Care with Perihilar Cholangiocarcinoma? Results from an international benchmark study

*Auteurs: Breuer E, Mueller M, Doyle MB, Yang L, Darwish Murad S, Anwar IJ, Merani S, Limkemann A, Jeddou H, Kim SC, López-López V, Nassar A, Hoogwater FJH, Vibert E, De Oliveira ML, Cherqui D, Porte RJ, Magliocca JF, Fischer L, Fondevila C, Zieniewicz K, Ramírez P, Foley DP, Boudjema K, Schenk AD, Langnas AN, Knechtle S, Polak WG, Taner CB, Chapman WC, Rosen CB, Gores GJ, Dutkowski P, Heimbach JK, Clavien PA*

### Description

C'est une étude de benchmarking multicentrique traitant des cholangiocarcinomes péri-hilaires (CPH) non résécables transplantés après radio-chimiothérapie néo-adjuvante selon le protocole proposé par la Mayo Clinic [1]. Elle comprend 134 patients de 2014 à 2018 dont la majorité étaient atteints d'un CPH développé sur une cholangite sclérosante primitive. Les taux de drop-out étaient disponibles pour 4 de 17 centres et était estimé à 28%, principalement pour des raisons oncologiques (progression tumorale et métastases ganglionnaires). Tous les patients avaient reçu une thérapie néo-adjuvante, suivant le protocole de la Mayo Clinic (88%), ou une variante.

Les greffons provenaient dans 61% des cas de donneurs en mort encéphalique, et dans un tiers des cas de donneurs vivants. Les durées de séjour étaient de 1.4 [1 – 4] jours (médiane [IQR]) en unité de soins continus et 7 [6 – 13] jours au total. Le taux de ré-intervention était de 63%, le taux de R0 de 94%. La survie globale était de 92% à un an et de 55% à 5 ans.

Les valeurs seuils de la cohorte à bas risque (« benchmark cut-offs ») étaient comparables à celles obtenues dans une autre étude de benchmarking sur la transplantation hépatique pour d'autres indications [2].

En comparant avec les résultats des résections hépatiques pour CPH, la survie sans récurrence était supérieure après transplantation. La différence de survie globale quant à elle n'atteignait pas les seuils de significativité. Le bénéfice de la transplantation semblait s'amoiner une fois les cas de cholangite sclérosante primitive (CSP) – pour lesquels la transplantation est préférable – étaient exclus. La mortalité à 90 jours n'était pas significativement différente.

Les résultats de deux autres catégories de patients ont été comparés à la cohorte « benchmark » : les patients transplantés non-benchmark à « haut risque » (résultats dans les valeurs seuil, excepté un taux de ré-intervention plus élevé ; les patients transplantés sans traitement néo-adjuvant (n = 27, résultats inférieurs mais restant dans les valeurs seuil).

Les auteurs concluent en la supériorité de la transplantation en termes de résultats oncologiques par rapport à la résection pour les CPH, même chez les patients chez qui cette dernière est possible.

## Analyse

Cet article est publié par l'équipe de Zurich, bien connue pour ses travaux sur la morbi-mortalité post-chirurgicale et plus récemment ses travaux de benchmarking. Il a été présenté et débattu au congrès annuel de l'European Surgical Association en 2022. L'effectif est plus faible que dans d'autres études du même type mais est à mettre en rapport avec la relative rareté du CPH comme indication de transplantation. La conduite d'un traitement néo-adjuvant protocolaire dans 88% des cas est appréciable et contribue à la robustesse des résultats.

Le résultat principal de cette étude rétrospective est équivalent aux résultats de la transplantation hépatique dans d'autres indications. Le CPH et son traitement néo-adjuvant ne péjorent donc pas les résultats de la transplantation hépatique. Cette étude permet d'établir un socle sur lequel les centres de transplantation pourront évaluer leur performance. Néanmoins, le pronostic du CPH étant d'ordre oncologique, on ne peut que regretter l'absence de comparaison des données de survie au-delà d'un an post-transplantation.

Les auteurs rapportent avoir observé une meilleure survie sans récurrence en comparant avec une cohorte de patients réséqués classés Bismuth IV. Il n'y a pas d'information quant à la comparabilité des groupes en dehors du statut ganglionnaire. La comparaison semble hasardeuse par le choix arbitraire d'une sous-catégorie de CPH réséqués (Bismuth IV), par l'absence de traitement néo-adjuvant chez ceux-ci, et par l'inclusion des patients transplantés atteints de CSP. En outre, l'utilisation de la classification de Bismuth et Corlette laisse perplexe car elle ne prédit pas la résecabilité des CPH [3].

Vis-à-vis des CPH, comparer résection et transplantation est notoirement difficile car les traitements et le parcours clinique sont très différents : résection d'emblée éventuellement précédée d'une hypertrophie du futur foie restant, ou un traitement néo-adjuvant qui laisse la place à des échecs de traitement (« drop-out ») compliqués à recenser rétrospectivement de manière exhaustive. Dans le présent article, le taux de drop-out est estimé à 28% (données manquantes pour 13 des 17 centres). A titre de comparaison, le seul essai prospectif randomisé sur le sujet (TRANSPHIL, NCT02232932) rapportait un taux de drop-out de 55% dans le bras transplantation. Par ailleurs, la rareté des CPH a entravé le rythme des inclusions et conduit à un arrêt prématuré de l'essai.

La résecabilité des CPH est une question complexe pour laquelle les différentes classifications proposées ont toutes des lacunes ; les plus complètes sont aussi les plus difficiles à utiliser en pratique courante et aucune ne prédit avec fiabilité la résecabilité. De plus, l'hétérogénéité des techniques de résection et l'absence de standard accepté par tous rend difficile l'évaluation des résultats de la résection. Afin d'illustrer cette hétérogénéité, dans une étude de benchmarking axée sur la résection des CPH, on rapportait seulement 76% de résection du secteur dorsal, et seulement 33,4% d'hépatectomies élargies (H23458 et H45678) [4]. Ces deux méthodes de résection ont bien été décrites par l'équipe de Nagoya et ont montré non seulement un taux plus élevé de résection R0 mais aussi de meilleurs résultats oncologiques à long terme [5, 6, 7]. En termes de pronostic oncologique mais aussi de morbi-mortalité post-opératoire, les résultats du centre de Nagoya semblaient sortir du lot [1, 4, 7]. A l'inverse de ce qu'a été proposé dans le débat suivant le présent article (cf. réponse de P-A Clavien à A. Pinna, p. 853), plutôt que de préférer la résection dans certains centres et la transplantation dans d'autres, ne faudrait-il pas d'abord évaluer des techniques de résection standardisées?

En somme, les conclusions des auteurs dépassent la portée de cette étude de benchmarking. S'il y a bien des éléments provocateurs en faveur de la transplantation, ceux-ci ne sont pas inédits [8]. Comme l'a très bien énoncé M. Nagino « les chirurgiens hépato-biliaires doivent peaufiner leur technique pour ces résections difficiles. Il faut avancer sans hâte, mais sans relâche » [9].

#### Points faibles :

- Effectif faible (n = 134)
- Absence de comparaison des résultats au-delà d'un an post-transplantation
- Comparaison hasardeuse avec la résection des CPH
- Éléments « provocateurs » ni inédits, ni convaincants

#### Forces :

- Méthodologie standardisée et reproductible
- Seul benchmark existant sur la transplantation hépatique pour CPH
- Traitement néo-adjuvant « Mayo Clinic » suivi dans 88% des cas
- Procure un socle robuste pour évaluer la performance d'un centre

#### Lecture recommandée / Références

1. Breuer E, Mueller M, Doyle MB, et al. Liver Transplantation as a New Standard of Care in Patients With Perihilar Cholangiocarcinoma? Results From an International Benchmark Study. *Ann Surg.* 2022;276(5):846-853. doi:10.1097/SLA.0000000000005641
2. Muller X, Marcon F, Sapisochin G, Marquez M, Dondero F, Rayar M, et al. Defining Benchmarks in Liver Transplantation: A Multicenter Outcome Analysis Determining Best Achievable Results. *Ann Surg.* 2018 Mar;267(3):419-425. doi: 10.1097/SLA.0000000000002477. PMID: 28885508.
3. Paul A, Kaiser GM, Molmenti EP, Schroeder T, Vernadakis S, Oezcelik A, Baba HA, Cicinnati VR, Sotiropoulos GC. Klatskin tumors and the accuracy of the Bismuth-Corlette classification. *Am Surg.* 2011 Dec;77(12):1695-9. PMID: 22273233.
4. Mueller M, Breuer E, Mizuno T, et al. Perihilar Cholangiocarcinoma - Novel Benchmark Values for Surgical and Oncological Outcomes From 24 Expert Centers. *Ann Surg.* 2021;274(5):780-788. doi:10.1097/SLA.0000000000005103
5. Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Kondo S, Shionoya S. Hepatic segmentectomy with caudate lobe resection for bile duct carcinoma of the hepatic hilus. *World J Surg.* 1990;14(4):535-544. doi:10.1007/BF01658686
6. Nagino M, Kamiya J, Arai T, Nishio H, Ebata T, Nimura Y. "Anatomic" right hepatic trisectionectomy (extended right hepatectomy) with caudate lobectomy for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 2006;243(1):28-32. doi:10.1097/01.sla.0000193604.72436.63
7. Nagino M. Left Hepatic Trisectionectomy With Caudate Lobectomy: Demanding But Essential Routine Surgical Procedure for Perihilar Cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 2021 Dec 1;274(6):e638-e640. doi: 10.1097/SLA.0000000000005201. PMID: 34475321.
8. Ethun CG, Lopez-Aguilar AG, Anderson DJ, et al. Transplantation Versus Resection for Hilar Cholangiocarcinoma: An Argument for Shifting Treatment Paradigms for Resectable Disease. *Ann Surg.* 2018;267(5):797-805. doi:10.1097/SLA.0000000000002574
9. Nagino M. Surgical Treatment of Perihilar Cholangiocarcinoma: Resection or Transplant?. *Ann Surg.* 2018;267(5):806-807. doi:10.1097/SLA.0000000000002624