

Place de la transplantation hépatique dans la prise en charge des métastases hépatiques non résécables

Role of liver transplantation in treatment of unresectable liver metastases

Lucile Moga^{1,2}

Manon Allaire^{2,3}

Olivier Roux¹

Olivier Scatton³

¹ Hôpital Beaujon, Service d'hépatologie, 100, boulevard du Général Leclerc, 92110 Clichy

² Inserm UMR 1149, Centre de Recherche sur l'Inflammation, Université Paris-Diderot, 75018 Paris

³ Hôpital Pitié Salpêtrière, Sorbonne Université, Service de chirurgie digestive, hépato-biliopancréatique et transplantation hépatique, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris



Correspondance : L. Moga
lucile.moga@gmail.com

▼ Résumé

Les métastases hépatiques sont classiquement une contre-indication à la transplantation hépatique (TH). Cependant, les tumeurs neuroendocrines ont une croissance lente, et plusieurs études de registre ont montré que la TH était associée à une survie globale prolongée chez les patients avec des métastases hépatiques non résécables de tumeur neuroendocrine digestive. Par conséquent, la TH a été validée dans cette indication comme exception au MELD. Les patients doivent répondre aux critères de sélection suivants : tumeur primitive réséquée au moment de la TH, tumeur de bas grade (Ki67 < 10 %), maladie symptomatique sans hépatomégalie massive, stabilisation des métastases avant la TH, et absence de métastases extra-hépatiques. Le délai optimal à respecter entre la résection de la tumeur primitive et la TH pour évaluer la progression de la tumeur reste débattu. La TH a également été proposée comme option thérapeutique pour les métastases hépatiques de cancer colorectal non résécables. Des études récentes ont montré des résultats encourageants concernant la survie globale à cinq ans chez des patients sans atteinte extra-hépatique. Le diamètre de la plus grosse métastase, le délai entre la résection de la tumeur primitive et la TH, le taux d'antigène carcino-embryonnaire et l'évolution des métastases au cours du temps semblent être les facteurs associés à la survie. La survie sans récurrence est cependant très faible, et le petit nombre de patients greffés pour cette indication ne permet pas de soutenir son application plus large. Dans le contexte actuel de pénurie de greffons, nous avons besoin de critères fiables de sélection pour identifier les patients qui pourraient réellement bénéficier de la TH. Les essais en cours devraient nous aider à définir la place de la TH dans la prise en charge de ces patients.

• **Mots clés** : transplantation hépatique, métastases hépatiques, tumeur neuroendocrine, cancer colorectal

▼ Abstract

Liver metastases are a classical contraindication for liver transplantation (LT). However, neuroendocrine tumors are slow-growing, and several registry studies have shown that LT was associated with prolonged overall survival in patients with unresectable liver metastases of gastrointestinal endocrine tumors. Therefore, LT has been validated in this indication as a MELD exception. Patients should meet the following selection criteria: A primary tumor resected at the time of LT, a low-grade tumor (Ki67 <10%), symptomatic disease without massive hepatomegaly, stabilization of metastases before LT, and absence of extrahepatic metastases. The optimal delay to respect between the resection of primary tumor and LT to assess tumor progression is still a debate. LT has also been proposed as therapeutic option for unresectable liver

Pour citer cet article : Moga L, Allaire M, Roux O, Scatton O. Place de la transplantation hépatique dans la prise en charge des métastases hépatiques non résécables. Hépatogastro et Oncologie Digestive 2019 ; 26 : 591-597. doi : 10.1684/hpg.2019.1790

metastases of colorectal cancer. Recent studies have shown encouraging results regarding to 5-year overall survival in patients with no extrahepatic involvement. The largest metastasis diameter, time from primary tumor resection to LT, carcinoembryonic antigen level, and evolution of metastases over time seem to be factors associated with survival. On the other hand, disease-free survival is very low, and the small number of patients who undergone LT in this indication preclude to support its broader application. In the current context of organ shortage, we need strong selection criteria to identify patients who would really benefit from LT. Ongoing trials should help us to define the place of LT in the management of these patients.

• **Key words:** liver transplantation, liver metastases, neuroendocrine tumor, colorectal cancer

Abréviations

| | |
|------|---|
| ACE | antigène carcino-embryonnaire |
| CCR | cancer colorectal |
| ELTR | European Liver Transplantation Registry |
| TH | transplantation hépatique |
| TNE | tumeur neuroendocrine |
| UNOS | United Network for Organ Sharing |

Introduction

La transplantation hépatique (TH) est le traitement de choix de nombreuses maladies chroniques du foie au stade terminal. En France, la cirrhose décompensée et le carcinome hépato-cellulaire en sont les deux principales indications, et représentaient 85 % des 1 374 transplantations de foie réalisées en 2017. Les greffons hépatiques constituent une ressource limitée et précieuse, et l'inadéquation entre le nombre de receveurs potentiels et le nombre de greffons s'élève actuellement à 2,4 candidats pour un greffon disponible [1]. Les métastases hépatiques représentent habituellement une contre-indication à la TH, à deux exceptions près : les métastases hépatiques de tumeur neuroendocrine (TNE) non résécables chez des patients sélectionnés, et les métastases hépatiques de cancer colorectal (CCR) dans le cadre d'essais thérapeutiques.

/// Les métastases hépatiques sont habituellement une contre-indication à la transplantation à quelques exceptions près ///

Métastases hépatiques de tumeur neuroendocrine

Les TNE sont relativement rares mais leur incidence est en augmentation ; elles sont essentiellement représentées par les TNE du tube digestif et du pancréas (3,6 cas par an/100 000 individus). Quelle que soit la localisation de la TNE, sa dissémination métastatique grève lourdement le pronostic : la survie globale à 10 ans est de 68 % en l'absence de métastase, contre 17,5 % lorsqu'il existe des métastases synchrones, et 19 % si les métastases sont métachrones [2]. À l'exclusion des localisations gastriques, appendiculaires et rectales, qui restent le plus souvent localisées, les métastases hépatiques sont présentes lors du diagnostic dans 65 à 95 % des cas.

La prise en charge des métastases hépatiques de TNE est bien codifiée. Leur exérèse chirurgicale peut être proposée lorsqu'elles sont de grade histologique 1 ou 2 (indice de prolifération Ki67 inférieur ou égal à 20 %), résécables en totalité (pas d'atteinte bilobaire diffuse), et qu'il n'existe pas de métastases extrahépatiques non résécables concomitantes. Les techniques de destruction percutanée ne sont pas recommandées dans cette indication du fait d'un taux de récurrence plus élevé qu'après résection chirurgicale [3]. Lorsque la tumeur primitive ou les métastases ne sont pas résécables, le traitement de première ligne repose sur les analogues de la somatostatine, une chimioembolisation, une chimiothérapie systémique ou une thérapie ciblée selon l'objectif thérapeutique [4].

En raison de la faible agressivité et de la progression lente de la plupart des TNE, la TH a été proposée comme traitement chez des patients avec des métastases hépatiques non résécables. Les résultats des principales études publiées à ce jour sont présentés dans le **tableau 1** [5-7]. Ces études de registre s'étendent sur de longues périodes, et ont inclus des patients avec des caractéristiques tumorales variables (localisation et nombre de lésions, degré de différenciation tumorale, exérèse préalable ou non de la tumeur primitive, autres traitements préalables). La survie globale est à interpréter en tenant compte de cette hétérogénéité, et également des progrès faits dans les domaines de la chirurgie, de la réanimation et de l'immunosuppression au cours des trente dernières années. Ainsi, dans l'étude de Nguyen *et al.* [5], en considérant uniquement les patients transplantés après 2002, la survie globale était de 85 %, 65 % et 58 % à un an, trois ans et cinq ans respectivement, similaires à celle après TH pour carcinome hépato-cellulaire sur la même période. Pour Le Treut *et al.*, l'augmentation de la survie globale au cours du temps (46 % à cinq ans lorsque la TH avait lieu avant 2000 vs. 59 % après 2000) est surtout le fait d'une meilleure sélection des patients : tumeur primitive plus fréquemment réséquée avant la TH, allongement du temps entre le diagnostic de TNE et la greffe, et extension extrahépatique moins fréquente [6]. En analyse multivariée, différents facteurs impactaient la survie globale après TH dans ces études : l'albuminémie et la bilirubinémie au moment de la greffe, une résection chirurgicale extra-hépatique majeure en même temps que la TH (pour la tumeur primitive ou pour des métastases extra-hépatiques), une faible différenciation tumorale (Ki67 > 20 %), et une hépatomégalie. La survie sans récurrence

TABEAU 1 • Transplantation hépatique pour métastases de tumeur neuroendocrine : résultats des études de registre.

| Référence | Registre étudié | Période | Nombre de patients | Différenciation tumorale | Prise en charge avant la TH | Survie globale | Survie sans récurrence |
|------------------------|-----------------|-----------|--------------------|--|--|---|---|
| NT Nguyen et al. [5] | UNOS | 1988-2011 | 184 | - | - | 1 an : 80 % 3 ans : 61 % 5 ans : 49 % | - |
| YP Le Treut et al. [6] | ELTR | 1982-2009 | 213 | Ki67 ≤ 20 % : 90 % Ki67 > 20 % : 10 % | - Chirurgie* : 74 % - Chimioembolisation : 36 % - Analogues de la somatostatine : 30 % | 1 an : 81 % 3 ans : 65 % 5 ans : 52 % | 1 an : 65 % 3 ans : 40 % 5 ans : 30 % |
| YR Nobel et al. [7] | UNOS | 2002-2014 | 128 | - | - | 1 an : 87 % 3 ans : 69 % 5 ans : 63 % | - |

*Pour exérèse de la tumeur primitive. N.B. : Les séries rétrospectives mono- ou multicentriques publiées par ailleurs sont comprises dans ces registres, nous ne les présentons pas afin d'éviter toute redondance.

n'était rapportée que dans l'une de ces études, et les facteurs associés n'étaient pas précisés.

/// L'augmentation de la survie globale après transplantation hépatique serait surtout liée à une meilleure sélection des patients ///

Après avoir établi de manière rétrospective des critères d'éligibilité à la TH dans cette indication (tumeur primitive de localisation gastro-entéropancréatique déjà réséquée, envahissement de moins de 50 % du volume hépatique, lésions stables depuis au moins six mois, et Ki67 ≤ 20 %) [8], l'équipe de Milan a confirmé le bénéfice de la TH chez des patients sélectionnés. Dans cette étude prospective, entre 1995 et 2010, parmi 88 patients éligibles à la greffe, 46 patients ont été transplantés, majoritairement avec des greffons marginaux, et 42 patients

traités par analogues de la somatostatine, associés à d'autres traitements en cas de progression hépatique [9]. La décision de TH était prise par un comité pluridisciplinaire selon l'âge et le choix du patient. Les patients transplantés étaient significativement plus jeunes (âge médian 40 ans vs. 55 ans, $p < 0,001$) ; il n'y avait en revanche pas de différence entre les groupes pour les caractéristiques tumorales. La survie globale était de 97 % à cinq ans et 89 % à dix ans dans le groupe TH, contre 51 % et 22 % respectivement dans le groupe de patients traité médicalement (HR 14,5 ; IC 95 % 5,1-41,4 ; $p < 0,001$) (figure 1). L'analyse par score de propension, faite pour s'affranchir du biais lié à l'absence de randomisation, mettait également en évidence un bénéfice de la TH sur la survie (HR 7,4 ; IC 95 % 2,4-23,0 ; $p < 0,05$). La survie sans récurrence était de 87 % à cinq ans et dix ans chez les patients transplantés. Ces résultats excellents sont le fait de critères de sélection hautement restrictifs ; à l'échelon individuel,

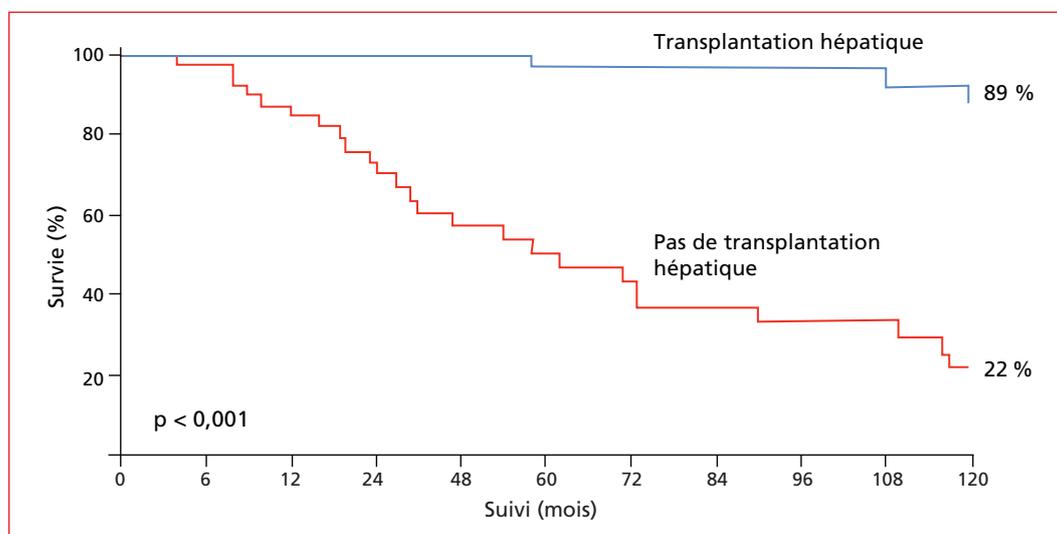


Figure 1 • Survie globale chez des patients avec des métastases hépatiques d'une tumeur neuroendocrine, adaptée d'après V Mazzaferro et al. [9].

il est probable que la TH aurait également bénéficié à des patients avec une TNE un peu plus agressive ou avancée.

Les analogues de la somatostatine ont montré leur efficacité pour ralentir la progression tumorale chez les patients avec une TNE digestive métastatique [10] ; il n'y a en revanche pas suffisamment de données pour recommander leur utilisation adjuvante après résection de la tumeur primitive chez des patients potentiellement éligibles à une TH. Dans l'ensemble des études rétrospectives citées, certains patients étaient traités par analogues de la somatostatine avant la TH, d'autres avaient eu une ou plusieurs chimioembolisations intra-artérielles, et pour certains aucun traitement. Une relative stabilité des métastases hépatiques est nécessaire avant la greffe afin de ne pas transplanter des patients dont la maladie est trop agressive. Inversement, le bénéfice de la TH doit être remis en question lorsque la maladie tumorale est non évolutive. D'autres études sont nécessaires pour établir le délai optimal entre l'exérèse de la tumeur primitive et la TH, et la croissance tumorale tolérable avant la greffe [11]. La rareté des greffons nécessite également que l'on se questionne au sujet de l'objectif de survie à atteindre après la greffe. Pour le carcinome hépatocellulaire, on considérerait il y a quelques années que la TH apportait un réel bénéfice lorsque la survie sans récurrence à cinq ans dépassait 50 %. Pour les TNE, certains auteurs proposent d'élever l'objectif à 70 % en raison du meilleur pronostic de ces tumeurs [8].

Une évaluation de l'évolutivité tumorale est nécessaire avant la greffe

En France, les patients qui présentent une TNE associée à des métastases hépatiques symptomatiques peuvent accéder à la TH dans le cadre d'une exception au score MELD si leur tumeur est considérée comme de bon pronostic : absence d'atteinte extrahépatique (attestée par imagerie conventionnelle et par imagerie fonctionnelle), après résection chirurgicale de la tumeur primitive, tumeur bien différenciée (indice de prolifération Ki67 inférieur à 10 %, et idéalement

inférieur à 5 %), stabilisation des lésions hépatiques avant la TH et absence d'hépatomégalie massive [12]. L'attribution des points au score Foie se fait alors sur avis d'expert au cas par cas.

Métastases hépatiques de cancer colorectal

Le cancer colorectal (CCR) est le troisième cancer en France par ordre d'incidence. L'existence de métastases hépatiques, synchrones ou métachrones, concerne près de la moitié des patients. La résection chirurgicale des métastases, effectuée d'emblée ou après thérapie systémique ou locale pour diminuer leur taille, est le seul traitement curatif [13]. Elle n'est possible que chez une minorité de patients, et la récurrence tumorale après résection survient chez plus de 70 % des patients à deux ans [14]. Lorsque les métastases hépatiques ne sont pas résecables, une chimiothérapie palliative est indiquée ; la survie de ces patients est inférieure à 10 % à trois ans [15].

La résection chirurgicale des métastases n'est possible que chez une minorité de patients

Parce qu'elle permet l'exérèse de l'ensemble des lésions avec des marges saines, la TH a été proposée comme traitement curatif chez des patients avec des métastases hépatiques de CCR non résecables (tableau 2). La première série rapportée dans la littérature provient de l'équipe de Vienne ; la survie à long terme était alors très faible : 12 % à cinq ans [16]. Plus récemment, une étude multicentrique a rapporté les résultats de la TH dans cette indication chez 12 patients dont la tumeur primitive avait préalablement été réséquée [17]. Le nombre médian de métastases hépatiques au moment de la greffe était de neuf ; tous avaient reçu une chimiothérapie systémique ou locale adjuvante, et les métastases étaient stables en taille au moment de la TH. La survie globale était nettement meilleure que dans la première série : 83 % à un an, 62 % à trois ans et 50 % à cinq ans. Les facteurs associés à la récurrence tumorale étaient l'absence de résection chirurgicale de métastases hépatiques préalable

TABLEAU 2 • Transplantation hépatique pour métastases de cancer colorectal : résultats des principales études.

| Référence | Schéma de l'étude | Période | Nombre de patients | Survie globale | Survie sans récurrence |
|--------------------------|------------------------------|-----------|--------------------|---|---|
| F Mühlbacher et al. [16] | Rétrospective monocentrique | 1983-1994 | 25 | 1 an : 76 % 3 ans : 32 % 5 ans : 12 % | - |
| C Toso et al. [17] | Rétrospective multicentrique | 1995-2015 | 12 | 1 an : 83 % 3 ans : 62 % 5 ans : 50 % | 1 an : 56 % 3 ans : 38 % 5 ans : 38 % |
| M Hagness et al. [19] | Prospective monocentrique | 2006-2011 | 21 | 1 an : 95 % 3 ans : 68 % 5 ans : 60 % | 1 an : 35 % 3 ans : 0 % |

et un délai entre l'exérèse de la tumeur primitive et la TH supérieur ou égal à 24 mois ($p < 0,05$).

Les pays scandinaves bénéficient d'une situation tout à fait exceptionnelle concernant le nombre de receveurs potentiels et de greffons disponibles, qui leur permet de n'avoir aucun score d'allocation des greffons : super-urgences mises à part, le délai médian d'attente sur liste est de 39 jours [18]. Forts de cet avantage, Hagness *et al.* ont pu mener la première étude prospective, et 21 patients avec des métastases hépatiques de CCR non résécables ont été transplantés entre 2006 et 2011 [19]. La tumeur primitive avait été réséquée en totalité avant la TH, les patients devaient avoir reçu au moins six semaines de chimiothérapie adjuvante, ne pas avoir d'extension extrahépatique (dont pas d'atteinte ganglionnaire attestée au cours d'une laparotomie exploratrice), et être en bon état général (score OMS 0 ou 1). Le nombre médian de métastases au moment de la greffe était de huit. Après la TH, le traitement immunosuppresseur reposait sur l'association sirolimus, mycophénolate mofétil et corticoïdes. La survie sans récurrence n'était que de 35 % à un an et 0 % à trois ans, mais la survie globale était de 95 % à un an, 68 % à trois ans et 56 % à cinq ans. Plusieurs facteurs étaient significativement associés à la mortalité à cinq ans : un diamètre de la plus grosse métastase supérieur à 5,5 cm, un délai entre l'exérèse de la tumeur primitive et la TH inférieur à deux ans, un taux d'antigène carcino-embryonnaire (ACE) supérieur à 80 $\mu\text{g/L}$ avant la TH, et des métastases hépatiques progressant au moment de la TH ($p < 0,05$). Lorsque ces quatre facteurs étaient associés, la survie était nulle à cinq ans, alors qu'elle était de 100 % chez les patients ne présentant aucun ou un seul de ces facteurs. Au cours du suivi, 19 patients ont présenté une récurrence, majoritairement pulmonaire ou hépatique. Une ablation chirurgicale ou par radiofréquence a permis d'obtenir la rémission chez un tiers des patients.

/// Plusieurs facteurs pronostiques ont été identifiés ///

L'équipe norvégienne a ensuite comparé ces résultats à ceux obtenus chez 47 patients avec des métastases hépatiques de CCR non résécables issus d'une étude de phase III, qui étaient traités en première ligne par fluorouracile, leucovorine et oxaliplatine \pm cétuximab jusqu'à progression de la maladie ou pendant 16 semaines [20]. La tumeur primitive avait été réséquée dans les deux groupes. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables, hormis un taux d'ACE plus bas dans le groupe TH (médiane de 15 $\mu\text{g/L}$, vs. 42 $\mu\text{g/L}$ dans le groupe chimiothérapie). La médiane de survie sans récurrence était de 10 mois dans le groupe TH, et la médiane de survie sans progression de 8 mois dans le groupe chimiothérapie ($p = 0,46$). En revanche, la survie globale était supérieure chez les patients transplantés : 56 % à

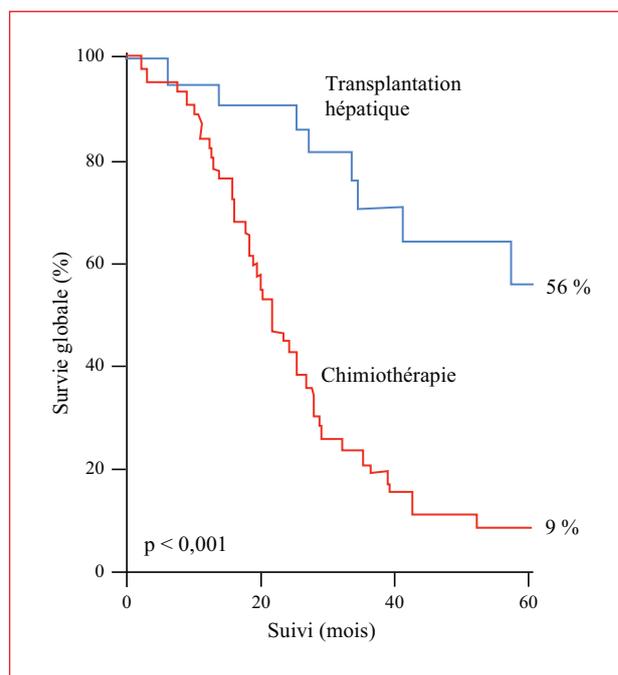


Figure 2 • Survie globale chez des patients avec des métastases hépatiques d'un cancer colorectal, adaptée d'après S. Dueland *et al.* [20].

cinq ans, contre 9 % chez les patients traités par chimiothérapie ($p < 0,001$) (figure 2).

/// Dans une étude comparative, la survie globale des patients transplantés était supérieure à celle des patients traités par chimiothérapie ///

Ces résultats encourageants ont donné naissance à deux essais prospectifs randomisés. Le premier, TRANSMET (NCT02597348), coordonné par l'équipe du Centre Hépatobiliaire Paul Brousse, a pour objectif de comparer la survie à cinq ans chez des patients traités par TH puis chimiothérapie et des patients traités uniquement par chimiothérapie. Les patients inclus doivent avoir eu une résection complète de leur tumeur primitive, un statut B-RAF sauvage, des métastases hépatiques non résécables stables en taille au cours de la dernière ligne de chimiothérapie, maximum deux lignes de chimiothérapie, pas de lésions secondaires extra-hépatiques, et un taux d'ACE inférieur à 80 $\mu\text{g/L}$ ou qui a diminué d'au moins 50 % par rapport à sa valeur maximale sous chimiothérapie. Le deuxième est un essai norvégien, SECA III (NCT03494946), dont l'objectif est de comparer la survie à deux ans de la randomisation entre un groupe de patients traité par TH, et un groupe traité par chimiothérapie, chimio-embolisation artérielle ou radiothérapie interne sélective. Les critères d'inclusion sont sensiblement les mêmes que dans l'étude française, à l'exception de l'atteinte hépatique exclusive puisque les métastases

pulmonaires résécables de moins de 15 mm sont ici tolérées. L'association des trois facteurs pronostiques péjoratifs précédemment mis en évidence (taux d'ACE supérieur à 80 µg/L, délai depuis le diagnostic inférieur à deux ans, diamètre de la plus grosse métastase supérieur à 5,5 cm) constitue un critère d'exclusion supplémentaire. Le recrutement des patients est en cours, et ces deux essais devraient se terminer en 2027.

L'équipe norvégienne a également proposé la TH auxiliaire dans cette indication [21]. En utilisant le lobe gauche issu d'un foie partagé, cette technique permet d'éviter la concurrence avec d'autres indications de TH. Le principe est d'effectuer une chirurgie en deux temps : une hépatectomie des segments I, II et III est réalisée chez le receveur, et le lobe gauche d'un greffon est implanté en lieu et place, en modulant le flux porte vers le greffon ; dans un second temps, une lobectomie droite est effectuée lorsque le greffon a atteint un volume suffisant. Cette technique a été un succès chez un premier patient, avec une lobectomie droite faite 23 jours après la première étape, et une étude est en cours pour l'évaluer à plus grande échelle (NCT02215889). La même technique a été proposée en utilisant le lobe gauche d'un donneur vivant [22], elle est également en cours d'évaluation au sein d'une étude prospective (NCT03488953). En France, ce type de transplantation a déjà été effectué dans d'autres indications avec des greffons issus de donneurs cadavériques [23] ou de donneurs vivants prélevés par cœlioscopie [24]. Cette dernière approche permet de diminuer la morbidité chez le donneur [25].

Conclusion

Les patients qui présentent des métastases hépatiques de TNE non résécables peuvent avoir accès à la transplantation hépatique, grâce à une exception au score MELD, s'ils satisfont aux critères de sélection relativement bien établis maintenant. Ils ont ainsi un net gain de survie par rapport aux patients traités médicalement. Le délai optimal entre

l'exérèse de la tumeur primitive et la TH reste à établir. Pour les métastases hépatiques de CCR non résécables, la TH semble être associée à un meilleur pronostic que la chimiothérapie palliative chez certains patients. Toutefois, la récurrence tumorale quasi-systématique après la greffe impose une sélection rigoureuse des patients, et les données sont encore trop peu nombreuses pour pouvoir établir des recommandations claires. Les études prospectives en cours devraient nous apporter des éléments de réponse. Le contexte actuel de pénurie de greffons doit bien entendu faire considérer le bénéfice collectif et pas seulement le bénéfice individuel dans ces indications.



Liens d'intérêts :

les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1 • Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2017 [Internet]. Disponible sur : <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/organes/05-foie/synthese.htm>.
- 2 • Hallet J, Law CHL, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors : a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer* 2015 ; 121(4) : 589-97.
- 3 • Frilling A, Modlin IM, Kidd M, *et al.* Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol* 2014 ; 15(1) : e8-21.
- 4 • Pavel M, de Herder WW. ENETS Consensus Guidelines for the Standard of Care in Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2017 ; 105(3) : 193-5.
- 5 • Nguyen NTT, Harring TR, Goss JA, O'Mahony CA. Neuroendocrine Liver Metastases and Orthotopic Liver Transplantation : The US Experience. *Int J Hepatol* 2011 ; 2011:742890.
- 6 • Le Treut YP, Grégoire E, Klempnauer J, *et al.* Liver transplantation for neuroendocrine tumors in Europe—results and trends in patient selection : a 213-case European liver transplant registry study. *Ann Surg* 2013 ; 257(5) : 807-15.
- 7 • Nobel YR, Goldberg DS. Variable Use of Model for End-Stage Liver Disease Exception Points in Patients With Neuroendocrine Tumors Metastatic to the Liver and Its Impact on Patient Outcomes. *Transplantation* 2015 ; 99(11) : 2341-6.
- 8 • Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver : how to select patients for liver transplantation? *J Hepatol* 2007 ; 47(4) : 460-6.
- 9 • Mazzaferro V, Sposito C, Coppa J, *et al.* The Long-Term Benefit of Liver Transplantation for Hepatic Metastases From Neuroendocrine Tumors. *Am J Transplant* 2016 ; 16(10) : 2892-902.
- 10 • Caplin ME, Pavel M, Ówika JB, *et al.* Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014 ; 371(3) : 224-33.
- 11 • Lim C, Lahat E, Osseis M, Sotirov D, Salloum C, Azoulay D. Liver Transplantation for Neuroendocrine Tumors : What Have We Learned? *Semin Liver Dis* 2018 ; 38(4) : 351-6.
- 12 • Francoz C, Belghiti J, Castaing D, *et al.* Model for end-stage liver disease exceptions in the context of the French model for end-stage liver disease score-based liver allocation system. *Liver Transpl* 2011 ; 17(10) : 1137-51.
- 13 • Adam R, de Gramont A, Figueras J, *et al.* Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer : a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev* 2015 ; 41(9) : 729-41.
- 14 • Oba M, Hasegawa K, Shindoh J, *et al.* Survival benefit of repeat resection of successive recurrences after the initial hepatic resection for colorectal liver metastases. *Surgery* 2016 ; 159(2) : 632-40.
- 15 • Landreau P, Drouillard A, Launoy G, *et al.* Incidence and survival in late liver metastases of colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2015 ; 30(1) : 82-5.



TAKE HOME MESSAGES

- La transplantation hépatique permet un gain de survie chez les patients avec des métastases hépatiques non résécables de tumeur neuroendocrine de bon pronostic.
- La place de la transplantation hépatique dans la prise en charge des patients avec des métastases hépatiques non résécables de cancer colorectal reste à préciser.
- La pénurie de greffons impose une sélection rigoureuse des patients dans ces indications non conventionnelles de transplantation hépatique.

- 16** • Mühlbacher F, Huk I, Steininger 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.
- 17** • Toso C, Pinto Marques H, Andres A, *et al.* Liver transplantation for colorectal liver metastasis : Survival without recurrence can be achieved. *Liver Transpl* 2017 ; 23 (8) : 1073-6.
- 18** • Fosby B, Melum E, Bjørø K, *et al.* Liver transplantation in the Nordic countries - An intention to treat and post-transplant analysis from The Nordic Liver Transplant Registry 1982-2013. *Scand J Gastroenterol* 2015 ; 50(6) : 797-808.
- 19** • Hagness M, Foss A, Line P-D, *et al.* Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2013 ; 257 (5) : 800-6.
- 20** • 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.
- 21** • Line P-D, Hagness M, Berstad AE, Foss A, Dueland S. A Novel Concept for Partial Liver Transplantation in Nonresectable Colorectal Liver Metastases : The RAPID Concept. *Ann Surg* 2015 ; 262(1) : e5-9.
- 22** • Königsrainer A, Templin S, Capobianco I, *et al.* Paradigm Shift in the Management of Irresectable Colorectal Liver Metastases : Living Donor Auxiliary Partial Orthotopic Liver Transplantation in Combination With Two-stage Hepatectomy (LD-RAPID). *Ann Surg*. 18 juin 2018.
- 23** • Scatton O, Azoulay D, Castaing D, *et al.* Auxiliary partial orthotopic liver transplantation using small grafts. A way to avoid small-for-size syndrome? *Gastroenterol Clin Biol* 2005 ; 29(1) : 76-9.
- 24** • Scatton O, Cauchy F, Conti F, *et al.* Two-stage liver transplantation using auxiliary laparoscopically harvested grafts in adults : Emphasizing the concept of "hypersmall graft nursing". *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016 ; 40(5) : 5714.
- 25** • Scatton O, Katsanos G, Boillot O, *et al.* Pure laparoscopic left lateral sectionectomy in living donors : from innovation to development in France. *Ann Surg* 2015 ; 261(3) : 50612.