

La transplantation hépatique dans le cadre du cancer hépatocellulaire : place de l'immunosuppression et du traitement du rejet à propos de la récurrence cancéreuse. Résultats d'une étude pluricentrique

Maxime Foguette, Samuele Iesari, Jan Lerut

Promoteur : Pr Jan Lerut

Co-promoteur : Dr Samuele Iesari



INTRODUCTION

Dévolue initialement au traitement des patients cirrhotiques, la transplantation hépatique (TRH) ne cesse de prendre une part de plus en plus importante dans le traitement du cancer hépatocellulaire (CHC). La chirurgie représente l'unique traitement curatif d'une telle pathologie. Il ne faut néanmoins pas perdre de vue qu'un patient atteint de cette maladie souffre en fait de deux affections : la cirrhose et le cancer. La TRH traite les deux ... Il est dès lors compréhensible que cette thérapie soit d'une part particulièrement prometteuse mais demeure néanmoins complexe.

Suite au manque de greffons, les indications doivent être posées rigoureusement : la récurrence de la maladie et le décès précoce représentant un échec. Au départ, ce traitement ne montrait que très peu de réussite en terme de survie globale et de survie sans récurrence de la maladie. Tout changea en 1996 avec l'introduction des critères de Milan par Mazzaferro. En respectant ces derniers, la TRH pour CHC montre pratiquement les mêmes résultats à long terme par rapport à une transplantation réalisée pour pathologie bénigne.

Il est apparu rapidement que ces critères, purement morphologiques, étaient trop restrictifs. Ce constat a mené au développement de scores élargissant les indications de TRH pour CHC. Ces derniers prennent en compte, à l'heure actuelle, des critères morphologiques et biologiques aussi bien statiques que dynamiques. Dans ce contexte, il est très peu fait état du rôle joué par l'immunosuppression (IS) dans l'incidence de la récurrence tumorale. Cette information est étonnante quand on connaît le rôle crucial joué par le système immunitaire en tant que barrière anti-cancer.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Cette étude observationnelle rétrospective tente de combler en partie cette lacune. Elle analyse l'impact du traitement d'un rejet cellulaire aigu (RCA) sur la survenue d'une récurrence cancéreuse dans une large population pluri-centrique européenne de 781 patients transplantés pour CHC entre février 1985 et juin 2016. Après appariement via le score de propension, 116 patients ayant été traités pour RCA par bolus de corticostéroïdes ont été comparés à 115 patients ayant présenté un rejet (histologiquement prouvé) non-traité car sans répercussion clinique ou n'ayant pas eu du tout de rejet.

RÉSULTATS

Le groupe traité a présenté un taux de récurrence cancéreuse 18 fois supérieur au groupe contrôle (16.4 % vs. 0.9 % ; $p < 0.0001$). Toutes les récurrences sont survenues après traitement du rejet. Après analyse par une régression multivariée selon Cox, l'usage de corticostéroïdes comme traitement d'un RCA apparaît être un facteur de risque indépendant de rechute (HR = 14.2 ; $p = 0.01$). En outre, la poursuite des stéroïdes durant plus de 12 mois ainsi que le renforcement de l'IS après RCA sont des facteurs associés à un taux plus élevé de récurrence : 57.6 % vs. 32.0 % ($p = 0.04$) et 68.4 % vs. 37.1 % ($p = 0.02$).

CONCLUSION

Il semble donc que le traitement du rejet par corticostéroïdes est un facteur de risque de rechute cancéreuse. Il en est de même en ce qui concerne l'intensification du traitement immunosuppresseur dans le décours du rejet. D'autres études, prospectives, seront néanmoins nécessaires afin de non seulement confirmer l'impact de l'IS sur la récurrence de CHC mais aussi d'étudier ce phénomène plus en profondeur.

MOTS-CLÉS

Transplantation hépatique, cancer hépatocellulaire, récurrence cancéreuse, rejet cellulaire aigu, immunosuppression

Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: role of immunosuppression and rejection treatment in cancer recurrence - results of a multicenter study

INTRODUCTION

Liver transplantation (LT) was initially dedicated to the treatment of cirrhosis. Nowadays, it is playing an increasingly important role in the treatment of hepatocellular carcinoma (HCC). Surgery, in the form of partial or total (*i.e.*, transplantation) liver resection, represents the only curative treatment of HCC. It is important to keep in mind that a patient affected by HCC has in fact two diseases: the cancer itself and the underlying cirrhosis. LT thus represents a very interesting approach that treats both of them, but is really challenging.

Due to liver allograft shortage, graft allocations must be cautiously selected. HCC recurrence must indeed be considered as a failure of the selection process. In the 1980's, LT for HCC was not popular due to poor long-term results, but the situation changed in 1996, when Mazzaferro introduced the Milan criteria. When following these criteria, LT for HCC was associated to an almost similar overall and disease-free survival compared to LT for benign diseases.

However, these morphologic criteria rapidly appeared to be too restrictive, which led to the development of numerous prediction scores in order to widen the eligibility criteria for LT in HCC. These scores currently include morphological as well as biological parameters, both of static and dynamic nature. Notwithstanding, the role of immunosuppression (IS) remains unclear and has not been thoroughly investigated. This is surprising, since it is well known that the immune system plays a key role in the defense against cancer.

MATERIAL AND METHODS

This retrospective observational study sought to fill this gap of knowledge by analyzing the impact of acute cellular rejection (ACR) treatment on HCC recurrence in a large cohort of 781 European patients transplanted for HCC between February 1985 and June 2016. After propensity score matching (PSM), 116 patients treated with corticosteroid boluses for ACR were compared to 115 patients who were not treated for (histologically proven) ACR or did not present ACR at all.

RESULTS

The treated group presented an 18-fold higher risk of HCC recurrence (16.4% vs. 0.9%; $p < 0.0001$), all recurrences having occurred after treatment. Following multivariate Cox regression analysis, corticosteroid use as ACR treatment appeared to be an independent risk factor for HCC recurrence (HR = 14.2; $p = 0.01$). Continuation of corticosteroid therapy for more than 12 months after rejection as well as high IS load were also associated with a higher recurrence rate (57.6% vs. 32.0% [$p = 0.04$] and 68.4% vs. 37.1% [$p = 0.02$], respectively).

CONCLUSION

ACR treatment using corticosteroids appears to be a risk factor for HCC recurrence. The intensification of immunosuppressive treatment after ACR also tends to be associated with a higher risk of cancer recurrence. More studies – especially prospective ones – are however needed to confirm these results and analyze the phenomenon more deeply.

KEY WORDS

Liver transplantation, hepatocellular carcinoma, cancer recurrence, acute cellular rejection, immunosuppression

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, Service de Transplantation Abdominale, avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles