

Dissection 007 - Juillet 2021, écrite par :

Nicolas Tabchouri (Tours), Petru Bucur (Tours), Ephrem Salamé (Tours, Poitiers)

Type : essai prospectif monocentrique

Journal: Hepatology, 2021 Jun.

Impact factor: 14.7

Etude prospective de la radiothérapie stéréotaxique dans le traitement d'attente du carcinome hépatocellulaire chez les patients inscrits sur liste de transplantation hépatique

Auteurs : TCL Wong, VHF Lee, ALY Law, HH Pang, KO Lam, V Lau, TY Cui, ASY Fong, SWM Lee, ECY Wong, JWC Dai, ACY Chan, TT Cheung, JYY Fung, RMW Yeung, MY Luk, TW Leung, CM Lo

Résumé de l'article

Les auteurs de cette équipe de Hong Kong ont comparé la radiothérapie stéréotaxique (SBRT) aux autres traitements d'attente de transplantation hépatique (TH) qu'ils utilisent (chimioembolisation artérielle, TACE et destruction par ultrasons focalisés de haute intensité, HIFU) pour carcinome hépatocellulaire (CHC) non résecable (3 groupes comparés). Il s'agit de la première étude prospective évaluant l'efficacité et la sécurité du SBRT. Si l'inclusion du groupe SBRT a été faite en prospectif entre 2015 et 2020, les groupes contrôles ont été recueillis de façon rétrospective à partir de 2010. Jusque là, seules des séries rétrospectives à faible effectifs ont été rapportées sur le sujet, avec des résultats prometteurs de la SBRT. Les critères de jugement étaient le contrôle local à 1 an (principal), l'incidence cumulée de sortie de liste, la réponse anatomopathologique, les complications post traitement d'attente et post TH, ainsi que les résultats à long-terme (secondaires). Au moment de l'inclusion, les 3 groupes étaient similaires en termes de nombre de nodules et taux d'AFP. Les nodules étaient plus petits dans le groupe TACE avec une meilleure fonction hépatocellulaire par rapport aux groupes SBRT et HIFU. Les auteurs retrouvent un meilleur contrôle local à 1 an dans le groupe SBRT (92% vs. 44% dans le groupe TACE et 33% dans groupe HIFU). La sortie de liste à 2 ans était de 20% dans le groupe SBRT, vs 35% TACE et 41% HIFU. 27/40 patients SBRT et 60/110 patients TACE/HIFU ont été transplantés. Au moment de la TH, il n'y avait pas de différence entre les 3 groupes en termes de stade tumoral, nombre et taille de nodules, et taux d'AFP, avec toujours une meilleure fonction hépatocellulaire dans le groupe TACE. Le taux de réponse complète anatomopathologique était de 48% dans le groupe SBRT, vs. 25% TACE et 18% HIFU. Les patients SBRT avaient une meilleure survie sans récurrence (SSR) sur liste d'attente. Les 3 groupes avaient une SSR et survie globale post TH similaires.

Commentaires

- Si on retrouve plusieurs séries prospectives dans la littérature analysant l'effet thérapeutique de la SBRT pour CHC hors contexte de TH, on ne retrouve que des séries rétrospectives avec de très faibles effectifs, l'analysant dans un contexte de traitement d'attente avant TH. Toutes les études analysant l'effet thérapeutique local de la SBRT (contrôle local) retrouvent des résultats favorables rendant ce traitement très prometteur pour les patients en attente de TH. Malgré un faible effectif (40 patients dans le groupe SBRT, parmi lesquels 27 accèdent à la TH), cette première étude prospective renforce la position de la radiothérapie stéréotaxique dans l'arsenal de traitements d'attente avant TH. Les auteurs ont cherché à répondre à beaucoup de questions concernant la SBRT dans ce contexte avec des critères de jugement pertinents (contrôle local lors de l'attente de TH, % de sortie de liste, complications post SBRT, difficultés opératoires rajoutées en lien avec la SBRT, Complications post TH, réponse anatomopathologique (% de nécrose tumorale et % de réponse totale), survie sans récurrence et survie globale post TH).

Néanmoins, plusieurs points méritent d'être analysés et discutés :

- Concernant la conception de l'étude, le groupe SBRT était inclus de façon prospective à partir de 2015, alors que les groupes contrôles (TACE et HIFU) ont été recueillis de façon rétrospective depuis 2010. Il existe donc au moins un biais temporel d'inclusion que les auteurs décrivent comme minime et à faible retentissement, étant donné que leur critères d'inclusion sur liste d'attente sont les mêmes depuis 2010. Alors que la TACE est préférée lorsqu'il y a plus d'un nodule

et la SBRT/HIFU/radiofréquence (RFA) lorsqu'il y a un seul nodule et un Child-Pugh B, il n'y avait pas de différence entre les groupes en termes de nombre et taille de nodules, et plus de 50% des patients TACE étaient Child-Pugh A. Ceci signifie qu'une partie importante des patients SBRT auraient pu être traités dans cette équipe par TACE. Une étude randomisée prospective aurait donc pu facilement être envisagée.

- Concernant la technique décrite de TACE, elle laisse penser qu'il n'y avait pas de TACE sélective dans leur étude (hémi foie droit ou gauche). Deuxièmement les résultats obtenus par la TACE en termes de contrôle local sont plus faibles (43.5% à 1 an) que les résultats rapportés dans la littérature (75-80% à 1 an). De plus Parmi ces patients, 60% étaient classés Child-Pugh A, 56% avaient un seul nodule, avec une taille médiane de 2.2 cm (0.8 – 6.3). Tous ces éléments remettent mériteraient plus d'explications et devraient rentrer en compte dans l'interprétation des résultats. Pourquoi la TACE semble moins efficace dans leur équipe ? Par ailleurs certains de ces patients n'auraient-ils pas pu être traités par RFA ?

- Malgré tout, si l'efficacité de la TACE dans leur équipe peut-être remise en question, celle de la SBRT ressort clairement. Les groupes comparés étaient homogènes sur le plan oncologique (nombre de nodules et taux d'AFP). La taille tumorale était plus importante dans le groupe SBRT par rapport au groupe TACE, donnant plus de poids à son effet thérapeutique (avec le meilleur contrôle local et % de réponse anatomopathologique complète dans le groupe SBRT). Par ailleurs, il y avait très peu de patients SBRT qui ont eu d'autres traitements d'attente (N=2 TACE), ce qui permet de faire ressortir de façon précise l'effet thérapeutique de la SBRT.

- Les auteurs n'ont pas comparé la SBRT à d'autres traitements d'attente tels que l'ablation par RFA ou radioembolisation (RE). Dans cette équipe, la RFA est considérée comme un traitement curatif de CHC et n'est donc pas utilisée comme traitement d'attente. Par ailleurs, la destruction par ultrasons focalisés de haute intensité n'est pas un traitement d'attente répandu dans beaucoup de pays occidentaux, ce qui rend cette comparaison-là moins intéressante. Un point supplémentaire qui n'est pas discuté est la durée d'attente avant TH, qui est deux fois plus long dans le groupe SBRT par rapport aux groupes TACE/HIFU. Par ailleurs 4 patients SBRT sont sortis de liste car considérés en rémission. La SBRT aurait-elle une place comme traitement curatif ?

Conclusion

En conclusion, malgré un faible effectif et de certains défauts de conception, il s'agit d'une importante étude qui permet de renforcer davantage la place de la SBRT dans l'arsenal des traitements d'attente avant TH. Des essais prospectifs randomisés sont indispensables pour confirmer cela.

Points faibles :

- Groupes de contrôle à inclusion rétrospective, n'incluant pas la RFA ou la Radioembolisation
- Faibles effectifs
- Validité externe des groupes de contrôle TACE et HIFU

Forces :

- Analyse prospective du groupe radiothérapie stéréotaxique
- Pertinence des critères de jugements
- Groupes homogènes
- Originalité et clarté de l'étude

Lecture recommandée / Références

- 1- TCL Wong, VHF Lee, ALY Law and al. Prospective study of stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma on waitlist for liver transplant. *Hepatology*, 2021 Jun 06. DOI: 10.1002/hep.31992. Online ahead of print.
- 2- EM Mannina, HR Cardenes, FD Lasley, et al. Role of stereotactic body radiotherapy prior to orthotopic liver transplantation: retrospective evaluation of pathologic response and outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Apr 1;97(5):931-938.
- 3- G. Sapisochin, A. Barry, M. Doherty, et al. Stereotactic body radiotherapy vs. TACE or RFA as a bridge to transplant in patients with hepatocellular carcinoma. An intention-to-treat analysis. *J Hepatol*. 2017 Jul;67(1):92-99.
- 4- A Bujold, CA Massey, JJ Kim, et al. Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2013 May 1;31(13):1631-9.
- 5- D Bettinger, E Gkika, M Schultheiss, et al. Comparison of local tumor control in patients with HCC treated with SBRT or TACE: a propensity score analysis. *BMC Cancer*. 2018 Aug 9;18(1):807.
- 6- HH Chu, DI Gwon, JH Kim, et al. Drug-Eluting Microsphere Versus Cisplatin-Based Transarterial Chemoembolization for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Propensity Score-Matched Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2020 Sep;215(3):745-752