

Dissection 008 - Août 2021, écrite par :
Pauline Georges, Alexandre Doussot (Besançon)

Type : étude rétrospective comparative

Journal: Ann Surg 2021 Jul 16. doi:10.1097/SLA.0000000000005080. Online ahead of print.

Impact factor: 10.13

Local Control and Survival after Induction Chemotherapy and Ablative Radiation Versus Resection for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma with Vascular Involvement

Auteurs : Joshua S Jolissaint 1, Marsha Reyngold, Jared Bassmann, Kenneth P Seier, Mithat Gönen, Anna M Varghese, Kenneth H Yu, Wungki Park, Eileen M O'Reilly, Vinod P Balachandran, Michael I D'Angelica, Jeffrey A Drebin, T Peter Kingham, Kevin C Soares, William R Jarnagin, Christopher H Crane, Alice C Wei

Résumé de l'article

Cette étude comparait les résultats oncologiques de la pancréatectomie (n=105) à ceux de la radiothérapie-ablation haute dose (A-RT), correspondant à 75 Gy en 25 fractions soit une dose totale équivalente à 96 Gy, pour l'adénocarcinome pancréatique avec envahissement vasculaire. Il s'agissait d'une étude rétrospective monocentrique menée dans une cohorte récente (2014-2018) de patients ayant tous reçu une chimiothérapie d'induction. Les patients du groupe A-RT étaient significativement plus fragiles (index de Charlson et score ECOG), présentaient des tumeurs plus larges, plus souvent situées dans le pancréas gauche et avec plus d'envahissement artériel. Ainsi, 70% des patients du groupe A-RT avaient une maladie jugée localement avancée contre 19% dans le groupe pancréatectomie. Il n'y avait pas de différence en termes de mortalité ou morbidité sévère entre les 2 groupes. Concernant les résultats oncologiques, en dépit d'une survie sans récurrence/progression locale comparable, les patients du groupe A-RT présentaient une survie sans récurrence à distance significativement moins favorable, ce qui résultait en une différence de survie en faveur du groupe pancréatectomie (survie globale à 2 ans : 38% vs. 62%, p<0.001).

Commentaires

Le caractère rétrospectif de l'étude constitue en lui-même une limite mais le point le plus discutable reste la comparaison de deux traitements appliqués à deux groupes non comparables (opérabilité sur le plan médical, résécabilité sur le plan chirurgical) qui influent sur l'allocation du traitement. Ces différences sont d'ailleurs suffisamment importantes et un appariement correct des deux groupes ait été jugé inapproprié. Surtout, ce biais d'allocation rend délicat la comparaison des résultats oncologiques de ces deux traitements. En effet, la proportion significativement plus importante de maladie localement avancée dans le groupe A-RT traduisant une biologie tumorale plus agressive peut expliquer la survie sans récurrence/progression à distance et survie globale plus courte de ce groupe. A l'inverse, ce pronostic plus sombre dans le groupe A-RT peut aussi être imputé à l'absence de résection dans le groupe A-RT.

Du fait de son caractère rétrospectif et l'absence de protocolisation, la prise en charge pouvait varier entre et au sein des groupes. D'une part, tous les patients ont reçu une chimiothérapie d'induction mais aucune donnée comparative entre les 2 groupes n'est disponible (dose, nombre de cycles, tolérance) alors qu'elle peut avoir différé, notamment du fait de la différence entre les 2 groupes en termes d'état général et de comorbidité. D'autre part, dans le groupe pancréatectomie, environ un tiers (n=32) a reçu une radiothérapie après la chimiothérapie d'induction et avant la chirurgie. L'ajout de ce traitement dans la séquence thérapeutique peut avoir conduit à une surestimation de la survie dans ce sous-groupe de patients, car ils ne pouvaient ni mourir ni avoir une progression pendant la radiothérapie puisque tous les patients du groupe pancréatectomie devaient, par définition, être ensuite opérés. Ce biais dit « de temps immortel » induit donc une surestimation de la survie de ce sous-groupe, bien que cette durée soit limitée à quelques semaines. Néanmoins, une deuxième analyse dite « de sensibilité » excluant les 32 patients ayant reçu une radiothérapie de complément avant pancréatectomie, a confirmé la différence significative de survie en faveur du groupe pancréatectomie.

Conclusion

Au total, cette étude rétrospective compare deux traitements qui ne s'adressent pas à la même catégorie de patients. La pancréatectomie reste le seul traitement curatif, au sein d'une stratégie multimodale, même en cas de maladie localement avancée chez des patients sélectionnés. L'A-RT représente plutôt une nouvelle option dans la prise en charge des patients non opérables pour raison médicale ou en cas de maladie non métastatique jugée non résécable. Il serait donc plus approprié de la comparer aux autres modalités actuellement utilisées dans ces situations (chimiothérapie d'entretien, radiothérapie de clôture). Pour autant, l'A-RT semble intéressante en termes de contrôle local et pourrait permettre d'augmenter la probabilité de résection R0 en cas de lésion borderline ou localement avancé. Les études prospectives en cours et à venir permettront d'apporter ces données de résécabilité et de sécurité.

Points faibles :

- Design rétrospectif
- Comparaison de deux groupes non comparables : biais d'allocation
- Biais de temps immortel

Forces :

- Originalité

Lecture recommandée / Références

- 1- Jolissaint JS, Reynold M, Bassmann J, et al. Local Control and Survival after Induction Chemotherapy and Ablative Radiation Versus Resection for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma with Vascular Involvement. *Ann Surg* 2021 Jul 16. doi:10.1097/SLA.0000000000005080. Online ahead of print.
- 2- Raptis DA, Sanchez-Velazquez P, Machairas N, et al. Defining Benchmark Outcomes for Pancreatoduodenectomy With Portomesenteric Venous Resection. *Ann Surg* 2020; 272(5):731-737.
- 3- Bachellier P, Addeo P, Faitot F, et al. Pancreatectomy With Arterial Resection for Pancreatic Adenocarcinoma: How Can It Be Done Safely and With Which Outcomes? A Single Institution's Experience With 118 Patients. *Ann Surg* 2020; 271(5):932-940.
- 4- Pietrasz D, Turrini O, Vendrely V, et al. How Does Chemoradiotherapy Following Induction FOLFIRINOX Improve the Results in Resected Borderline or Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma? An AGEO-FRENCH Multicentric Cohort. *Ann Surg Oncol* 2019; 26(1):109-117.
- 5- Murphy JE, Wo JY, Ryan DP, et al. Total Neoadjuvant Therapy With FOLFIRINOX Followed by Individualized Chemoradiotherapy for Borderline Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018; 4(7):963-969.
- 6- Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315(17):1844-53.
- 7- Janssen QP, van Dam JL, Kivits IG, et al. Added Value of Radiotherapy Following Neoadjuvant FOLFIRINOX for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol* 2021 Jun 17. doi: 10.1245/s10434-021-10276-8. Online ahead of print.
- 8- Levesque LE, Hanley JA, Kezouh A, Suissa S. Problem of immortal time bias in cohort studies: example using statins for preventing progression of diabetes. *BMJ* 2010 Mar 12;340:b5087.
- 9- Goldsmith C, Plowman PN, Green MM, et al. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) as primary, adjuvant, consolidation and re-treatment option in pancreatic cancer: scope for dose escalation and lessons for toxicity. *Radiat Oncol* 2018; 13(1):204.
- 10- Harrison JM, Wo JY, Ferrone CR, et al. Intraoperative Radiation Therapy (IORT) for Borderline Resectable and Locally Advanced Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (BR/LA PDAC) in the Era of Modern Neoadjuvant Treatment: Short-Term and Long-Term Outcomes. *Ann Surg Oncol* 2020; 27(5):1400-1406.
- 11- Reynold M, O'Reilly EM, Varghese AM, et al. Association of Ablative Radiation Therapy With Survival Among Patients With Inoperable Pancreatic Cancer. *JAMA Oncol* 2021; 7(5):735-738.