

Hepatectomy Versus Sorafenib in Advanced Nonmetastatic Hepatocellular Carcinoma: A Real-life Multicentric Weighted Comparison.

JAnn Surg. 2022 Apr 1;275(4):743-752.doi: 10.1097/SLA.0000000000005373. PMID: 35081572.

Auteurs: Famularo S, Donadon M, Cipriani F, Giuliante F, Ferri S, Celsa C, Ferrero A, Foschi FG, Baiocchi GL, Biasini E, Campani C, Valle RD, Pelizzaro F, Baroni GS, Raimondo G, Mega A, Chiarelli M, Maestri M, Gasbarrini A, Jovine E, Grazi GL, Rapaccini GL, Ruzzenente A, Morisco F, Sacco R, Memeo R, Crespi M, Antonucci A, Bernasconi DP, Romano F, Griseri G, Aldrighetti L, Torzilli G, Trevisani F; ITA.LI.CA Group and HE.RC.O.LE.S. Group.

Résumé de l'article

Dans cette étude rétrospective multicentrique¹, les auteurs avaient pour objectif de comparer le traitement par Sorafenib (SOR) à la chirurgie (CHIR) chez les patients présentant un carcinome hépatocellulaire (CHC) évolué, non métastatique. Deux registres italiens ont été utilisés pour recueillir les données des patients pris en charge entre 2008 et 2019. Les patients opérés ou traités par Sorafenib pour un CHC avec envahissement portal et/ou un état général altéré (indice de performance de l'OMS entre 1 et 3) ont été inclus. Selon les critères de Barcelone, cela correspondait aux CHC évolués classés BCLC-C, en excluant les disséminations extra hépatiques et la thrombose tumorale du tronc porte. Le critère de jugement principal était la survie globale, et le critère secondaire la survie sans récurrence pour le groupe chirurgie (CHIR), et la survie sans progression pour le groupe Sorafenib (SOR). Un total de 478 patients ont été analysés : 175 patients traités par Sorafenib dont les données ont été extraites du registre ITALICA (23 centres), et 303 patients opérés dont les données ont été extraites du registre HERCULES (30 centres). Le choix thérapeutique entre CHIR et SOR était décidé au sein de chaque centre lors de réunions de concertation pluridisciplinaire. Les patients ayant des caractéristiques et comorbidités très différentes, les auteurs ont utilisé la pondération inverse pour rendre comparables ces deux cohortes. La survie globale à 1, 3 et 5 ans était de 83,6%, 68,1% et 55,9% pour CHIR, et de 42,3%, 17,8% et 12,8% pour SOR (HR 4,092, 95% CI : 3,197-5,286 ; P<0,001). La survie sans récurrence était de 24 mois pour CHIR et la survie sans progression de 5 mois pour SOR (HR 4,175, 95% CI : 2,282-7,641 ; P=0,006).

Ces analyses ont également été réalisées dans deux sous-groupes de patients : un sous-groupe de patients avec envahissement portal et statut OMS 0 et un sous-groupe de patients sans envahissement portal mais avec un statut OMS>0. Dans les deux cas, la chirurgie offrait la meilleure survie globale à 1, 3 et 5 ans. Après utilisation d'une analyse multivariée de Cox sur les 2 pseudo-populations, le traitement par Sorafenib et l'indice de comorbidités de Charlson étaient identifiés comme facteurs de mauvais pronostic pour la survie globale et seul le Sorafenib était identifié comme facteur de mauvais pronostic de survie sans progression.

Commentaires

Ce travail multicentrique avait pour objectif de montrer le bénéfice apporté par la chirurgie pour le traitement du CHC classé BCLC-C, théoriquement éligible uniquement au traitement systémique. Les implications en pratique clinique sont capitales avec une prise en charge passant d'une stratégie palliative à curative.

Selon les critères de Barcelone, le CHC avancé ou BCLC-C correspond au CHC avec envahissement portal et/ou une évolution métastatique et/ou un indice de performance de l'OMS 1-2 ; dont la prise en charge repose sur un traitement systémique palliatif selon les dernières recommandations européennes (EASL 2018)². La présence d'un de ces critères oriente donc le patient directement vers une stratégie de prise en charge palliative. Il regroupe pourtant des patients au pronostic très différent. Dans la pratique courante, certains de ces patients présentant un CHC classé BCLC-C se

verront proposer une résection chirurgicale si la fonction hépatique est préservée, et s'il n'existe pas d'évolution métastatique. La réalisation d'une étude prospective randomisant un groupe de patients vers une stratégie curative ou palliative est éthiquement discutable. Les auteurs ont donc réalisé une étude rétrospective sur des données recueillies de manière prospective dans deux registres italiens.

Malgré le recueil prospectif des données, les auteurs ont tout de même exclu 26 patients pour des données manquantes sur les résultats. Concernant les caractéristiques des patients, nous sommes surpris de retrouver 270 patients classés selon le score Child Pugh alors qu'il n'est mentionné que 162 patients avec le diagnostic de cirrhose et 80 patients présentant une stéatose hépatique. On retrouve aussi des incohérences dans la répartition des thromboses portales. Dans le groupe CHIR, 243 présenteraient une thrombose portale, mais lorsque l'on regarde plus en détail, 81 patients présentaient une thrombose de la branche portale droite ou gauche, 51 patients une thrombose d'une branche portale de second ordre, et 66 patients présentaient une thrombose segmentaire de troisième ordre, laissant 45 patients non classés.

Dans cette étude, les auteurs ont observé moins de comorbidité et une meilleure fonction hépatique dans le groupe CHIR que dans le groupe SOR, ce qui constitue le principal biais pour la comparaison de la survie globale. La période d'inclusion étant longue, les pratiques ont évolué, avec notamment une meilleure sélection des patients susceptibles de tirer un bénéfice du Sorafenib en excluant les patients Child Pugh > A voire B7, ainsi que la gestion de ses effets secondaires. Les auteurs ont ici rapporté 37,1% de patients Child-Pugh B dans le groupe SOR pour lesquels finalement le bénéfice attendu était moindre. Malgré la méthodologie statistique de pondération inverse bien menée afin de rendre comparable les deux cohortes, le biais de la longue période d'inclusion demeure.

En dépit des limites de l'étude (étude rétrospective, groupes peu comparables, longue période d'inclusion), la différence significative de survie globale à 5 ans dans le groupe CHIR comparé au groupe SOR (55,9% vs 12,8% respectivement), nous encourage à envisager la chirurgie dans la stratégie thérapeutique du CHC avancé non métastatique. Aujourd'hui, l'immunothérapie est venue remplacer le Sorafenib pour le traitement de première ligne des CHC avancés offrant une meilleure survie globale (19.2 vs 13.4 mois, HR 0.66, $p < 0.0009$) et une meilleure survie sans progression (6,9 contre 4,3 mois, HR 0,65, $p=0.0001$)³. Il serait alors intéressant de comparer le traitement par immunothérapie à la chirurgie qui semblent tous deux offrir un bénéfice de survie significatif en comparaison au Sorafenib.

Conclusion

Les auteurs ont démontré la faisabilité de la résection hépatique des CHC classés BCLC-C en excluant l'extension métastatique et la thrombose du tronc porte, pour des patients sélectionnés, avec un bénéfice de survie globale et de survie sans progression par rapport au traitement par Sorafenib. Ce bénéfice était observé pour les CHC classés BCLC-C sur le critère de l'envahissement portal ou sur l'état général (PS). En l'absence d'extension métastatique ou d'envahissement du tronc porte, et en l'absence de critère de non-résécabilité, une chirurgie de résection hépatique pourrait être proposée pour les patients sélectionnés, présentant un CHC classé BCLC-C.

Points faibles :

- Large effectif
- Etude multicentrique
- Méthodologie statistique adaptée

Forces :

- Longue période d'inclusion
- Hétérogénéité des caractéristiques des patients
- Comparaison au Sorafenib qui n'est plus le traitement de référence de première ligne du CHC non résécable

Lecture recommandée / Références

1. Famularo S, Donadon M, Cipriani F, Giuliani F, Ferri S, Celsa C, Ferrero A, Foschi FG, Baiocchi GL, Biasini E, Campani C, Valle RD, Pelizzaro F, Baroni GS, Raimondo G, Mega A, Chiarelli M, Maestri M, Gasbarrini A, Jovine E, Grazi GL, Rapaccini GL, Ruzzenente A, Morisco F, Sacco R, Memeo R, Crespi M, Antonucci A, Bernasconi DP, Romano F, Griseri G, Aldrighetti L, Torzilli G, Trevisani F; ITA.LI.CA Group and HE.RC.O.LE.S. Group. Hepatectomy Versus Sorafenib in Advanced Nonmetastatic Hepatocellular Carcinoma: A Real-life Multicentric Weighted Comparison. *Ann Surg.* 2022 Apr 1;275(4):743-752. doi: 10.1097/SLA.0000000000005373. PMID: 35081572.
2. European Association for the Study of the Liver. Peter R Galle, Alejandro Forner, Josep M Llovet, Vincenzo Mazzaferro, Fabio Piscaglia, Jean-Luc Raoul, Peter Schirmacher, Valérie Vilgrain. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018 Jul;69(1):182-236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019. Epub 2018 Apr 5. Erratum in: *J Hepatol.* 2019 Apr;70(4):817. PMID: 29628281.
3. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb AO, Li D, Verret W, Xu DZ, Hernandez S, Liu J, Huang C, Mulla S, Wang Y, Lim HY, Zhu AX, Cheng AL; IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020 May 14;382(20):1894-1905. doi: 10.1056/NEJMoa1915745. PMID: 32402160.