

QUELS PROGRES DANS LE TRAITEMENT MEDICAL DES CHOLANGIOMES ?

Frédérique Maire

Hôpital Beaujon
100 boulevard du Général Leclerc 92118 Clichy Cedex

Le cholangiocarcinome est une tumeur rare mais dont l'incidence est en augmentation partout dans le monde. Son pronostic est mauvais car le diagnostic est souvent tardif à un stade où il existe déjà une extension locorégionale ou métastatique. Le seul traitement curatif est la résection chirurgicale, mais elle ne peut être envisagée que dans 20% des cas [1]. La survie médiane des patients ayant une tumeur non résecable est inférieure à 1 an. La prise en charge thérapeutique de ces patients a deux objectifs : assurer un drainage satisfaisant des voies biliaires et limiter la progression tumorale. Les progrès dans le traitement médical des cholangiocarcinomes viennent d'un regain d'intérêt pour la chimiothérapie (et notamment l'usage des thérapies ciblées) et du développement de la photothérapie dynamique.

1. Drainage biliaire

Le bénéfice du drainage biliaire est bien établi, en termes de survie et également de qualité de vie [2]. Il n'existe pas de consensus sur la meilleure technique de drainage (unilatéral vs bilatéral, prothèse plastique vs métallique). Cependant, un principe de base est de n'opacifier que ce que l'on peut drainer et de drainer tout territoire qui a été opacifié. C'est pourquoi la cholangio-IRM est indispensable pour réaliser le bilan lésionnel avant le drainage. Le choix de l'abord percutané ou endoscopique dépend de la localisation des sténoses tumorales.

2. Chimiothérapie

Les cholangiocarcinomes sont des tumeurs réputées peu chimiosensibles. De nombreux protocoles de chimiothérapie ont été testés. Il s'agit le plus souvent de petites séries dans des études de phase II. Aucune étude de phase III n'a démontré de manière convaincante le bénéfice de la chimiothérapie systémique sur la survie.

Monochimiothérapies

En monochimiothérapie, les principales molécules testées dans le cholangiocarcinome ont des résultats décevants : taux de réponse au 5-FU (10 à 25 %) à la capécitabine (20%) à la gemcitabine (15-35%), aux taxanes (0 à 20%), aux anthracyclines (0%), à l'irinotecan (< 10%) [3, 4].

Polychimiothérapies

Les associations de 5FU et de sels de platine (cisplatine ou oxaliplatine) permettent d'observer des taux de réponse de 20 à 35%. Les associations gemcitabine-5FU donnent des résultats similaires voire moins bons. En revanche, les associations de gemcitabine et de sels de platine permettent d'obtenir des taux de réponse un peu supérieurs de 30 à 50%. Ainsi, l'étude GEMOX menée par le GERCOR permettait d'observer un taux de réponse de 35% et une survie médiane de 14,3 mois [5]. Les associations à base d'irinotecan sont décevantes. Les associations de 3 cytotoxiques ou plus (par exemple, 5FU cisplatine et épirubicine) n'ont pas montré d'avantage en termes de survie et cela au prix d'une plus grande toxicité.

En France, les recommandations de la Fédération Française de Cancérologie Digestive sont de proposer chez les patients métastatiques et/ou inopérables, soit l'inclusion dans un protocole thérapeutique, soit une chimiothérapie par 5FU- cisplatine ou gemcitabine-oxaliplatine chez les patients jeunes et en bon état général. Il n'y aucune stratégie consensuelle sur une éventuelle deuxième ligne de chimiothérapie.

Chimiothérapie intra-artérielle hépatique

Quelques études ont rapporté des résultats intéressants avec la chimiothérapie intra-artérielle hépatique (40% de réponse avec de l'épirubicine et du cisplatine administré en intra-artériel hépatique avec du 5FU intraveineux en continu [6]. Ce type de protocole a l'avantage d'une moindre toxicité systémique mais l'inconvénient d'un taux relativement élevé (17%) de complications locales par thrombose du cathéter [11]. La chimioembolisation intraartérielle hépatique a également été récemment testée chez 17 patients permettant d'observer une survie médiane de 23 mois [7].

Thérapies ciblées

Sur des modèles expérimentaux de cholangiocarcinomes, il a été mis en évidence une expression de Cox2, de récepteurs de l'EGF et de erbB2/HER2. Ces 3 gènes représentent des

cibles thérapeutiques potentielles. L'erlotinib (Tarceva®), inhibiteur de l'EGFR, a permis d'observer un contrôle de la maladie (stabilité ou réponse partielle) chez 50% des 36 patients traités [8]. Des résultats très intéressants ont également été rapportés avec un autre anticorps anti-EGFR, le Cetuximab [9]. Une étude de phase II randomisée va débiter prochainement en France, comparant l'association Gemox + Cetuximab au Gemox seul.

3. Radiothérapie et radio-chimiothérapie

Dans les formes localement évoluées non résecables, la radiothérapie a été proposée mais la survie médiane ne dépassait jamais 10 mois. La radio-chimiothérapie a permis d'observer des survies médianes prolongées (12 à 30 mois) mais aucune étude randomisée n'a confirmé ces résultats.

4. La thérapie photodynamique (PDT)

La thérapie photodynamique (PDT) consiste à sensibiliser électivement une lésion néoplasique par l'administration d'un photosensibilisant puis à la détruire par une activation lumineuse. C'est une démarche en deux temps : 1) l'administration intraveineuse du photosensibilisant (le Photofrin®, dérivé de l'hématoporphirine) qui s'accumule en 48 heures dans la tumeur ; 2) la réalisation d'une cholangiographie rétrograde endoscopique avec passage d'une fibre laser dans le canal opérateur et éclairage de la sténose biliaire néoplasique par une lumière de faible intensité, sans effet thermique, dont la longueur d'onde est préférentiellement absorbée par le photosensibilisant. L'excitation du photosensibilisant initie alors par transfert d'énergie une cascade de réactions intra cellulaires cytotoxiques. La nécrose est obtenue sur une profondeur de 4-6 mm. Le principal effet secondaire de ce traitement est la photosensibilisation qui nécessite de prendre des mesures de photo-protection les 30 jours suivants l'injection. Des résultats préliminaires encourageants ont justifié 2 études randomisées prospectives qui ont confirmé une augmentation significative de la survie et une amélioration de la qualité de vie des patients [10, 11]. Dans ces travaux, les patients ne recevaient pas de chimiothérapie. Puisque la chimiothérapie systémique est actuellement recommandée chez les patients en bon état général, la question se pose alors de savoir si le bénéfice de la PDT se confirme voire s'amplifie chez les patients sous chimiothérapie. Le nombre optimal de séances de PDT n'est pas non plus encore bien défini. Une étude multicentrique randomisée française débutant en janvier 2007, va comparer la PDT associée à la chimiothérapie par Gemox à la chimiothérapie seule.

Références

1. Khan SA. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2005;366:1303-14.
2. Luman W, Cull A, Palmer KR. Quality of life in patients stented for malignant biliary obstructions. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:481-4.
3. Choi CW, Choi KI, Seo JH, *et al* Effects of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of pancreatic-biliary tract adenocarcinomas. *Am J Clin Oncol* 2000;23:425-8.
4. Dingle BH, Rumble RB, Brouwers MC; Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care's Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. The role of gemcitabine in the treatment of cholangiocarcinoma and gallbladder cancer : a systematic review. *Can J Gastroenterol* 2005;19:711-6.
5. André T, Tournigand C, Rosmordue O, *et al*. Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma : a GERCOR study. *Ann Oncol* 2004;15:1339-43.
6. Cantore M, Mambrini A, Fiorentini G, *et al*. Phase II study of hepatic intraarterial epirubicin and cisplatin, with systemic 5-Fluorouracil in patients with unresectable biliary tract tumors. *Cancer* 2005;103:1402-7.
7. Burger I, Hong K, Schulick R, *et al*. Transcatheter arterial chemoembolization in unresectable cholangiocarcinoma: initial experience in a single institution. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:353-61.
8. Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, *et al*. Phase II study of erlotinib in patients with advanced biliary cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3069-74.
9. Sprinzl MF, Schimanski CC, Moehler M, *et al*. Gemcitabine in combination with EGF-Receptor antibody (Cetuximab) as a treatment of cholangiocarcinome : a case report. *BMC Cancer*. 2006;6:190.
10. Ortner MEJ, Caca K, Berr F, *et al*. Successful photodynamic therapy for non respectable cholangiocarcinome : a randomised prospective study. *Gastroenterology* 2003;125:1355-63.
11. Zoepf T, Jakobs R, Arnold JC, *et al*. Photodynamic therapy for palliation of nonresectable bile duct cancer. Preliminary results with a new diode laser system. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2093-7.