

CHOLANGIOMCARCINOME : OBSERVATION COMMENTEE

Dr Laetitia FARTOUX

Service d'Hépatologie

Hôpital Saint-Antoine

laetitia.fartoux@sat.aphp.fr

Le cholangiocarcinome (CCK) est la 2^{ème} tumeur primitive maligne du foie. C'est une **tumeur rare** issue de l'épithélium biliaire et de l'arbre biliaire dont **l'incidence augmente** progressivement dans les pays occidentaux depuis 30 ans (essentiellement dans **sa forme intra-hépatique**) sans que se dégage d'explication claire. Le CCK représente **5 à 30% des cancers primitifs du foie** avec une incidence moyenne de 1,5/10⁵, soit **2000 nouveaux cas par an en France**.

Les possibilités de traitement du cholangiocarcinome sont guidées par l'extension locale de la tumeur, l'invasion vasculaire loco-régionale et la présence de métastases. Le **seul traitement curatif** est **la résection de la tumeur**, mais ce traitement ne concerne qu'un **très faible pourcentage de patients (moins de 20%) en raison du diagnostic souvent tardif**. Aussi, la majorité des patients vont finalement bénéficier d'un **traitement palliatif** par drainage biliaire et chimiothérapie.

Chimiothérapie de première ligne des cancers avancés des voies biliaires

Les modalités de la chimiothérapie des cancers des voies biliaires avancés sont souvent « calqués » sur celles des adénocarcinomes pancréatiques compte tenu du peu d'études dédiées à ses localisations tumorales, et en particulier, de l'absence d'études de phase III.

C'est l'intérêt de **l'essai multicentrique britannique ABC (Advanced Biliary Cancer)** dont les résultats ont été récemment publiés dans le *New England Journal of Medicine* (Valle J, et al. Cisplatine plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. NEJM 2010 ; 362 :1273 – 81)

L'objectif de cette étude était de comparer une mono-chimiothérapie par gemcitabine à une association de gemcitabine et de cisplatine chez des patients porteurs de cancers des voies biliaires localement avancés ou métastatiques d'emblée ou en récurrence après un traitement chirurgical.

Au total, **410 patients** ont été randomisés et traités, soit par gemcitabine seule (n = 206), soit par une association de gemcitabine et cisplatine (n = 204). Il s'agissait majoritairement de patients atteints de cholangiocarcinomes des voies biliaires intra-

ou extra-hépatiques (n = 241, soit 59% de l'effectif), plus rarement de carcinomes de la vésicule biliaire (n = 149, soit 39% de l'effectif) ou de l'ampoule de Vater (n = 20, soit 5% de l'effectif). Les tumeurs étaient localement avancées ou métastatiques (25% et 75%, respectivement).

A l'issue d'un suivi médian de 8,2 mois (327 décès, soit 80% de l'effectif ; 362 cas de progression tumorale, soit 88,3% de l'effectif), il existait **une différence significative en faveur du groupe Gemcitabine + Cisplatine :**

- **Pour la survie médiane** : 11,7 mois versus 8,1 mois ; HR 0,65 (IC 95% : 0,52-0,80 ; p < 0,001)

- **Et pour la survie sans progression** : 8,0 mois versus 5,0 mois ; HR = 0,63 (IC 95% : 0,51-0,77 ; p < 0,001).

Le taux de survie sans progression à 6 mois était de **59,3% dans le groupe Gemcitabine et Cisplatine contre 42,5% dans le groupe Gemcitabine.**

Le taux de contrôle tumoral (réponses complètes + réponses partielles + stabilité) était **significativement supérieur** dans le groupe Gem-Cisplatine que dans le groupe Gemcitabine seul (81,4% versus 71,8% respectivement, p = 0,049).

Les effets secondaires étaient similaires dans les deux groupes, à l'exception de davantage de neutropénie dans le groupe Gem-Cisplatine (25,3% versus 16,6%, p = 0,03). Cependant, les épisodes infectieux associés à la neutropénie étaient similaires dans les deux groupes.

En conclusion, la combinaison Gemcitabine et Oxaliplatine est associée à une meilleure survie par rapport à la monothérapie Gemcitabine dans le traitement des cancers avancés des voies biliaires.

Traitement des cancers avancés des voies biliaires par Radio-embolisation

En cas de progression tumorale après une première ligne de chimiothérapie systémique, aucune donnée actuelle ne permet de définir des options thérapeutiques en deuxième ligne palliative dans cette pathologie tumorale des voies biliaires. Tout au plus, est-il suggéré, uniquement par analogie au cancer du pancréas **et sans aucun niveau de preuve,** une association fluoropyrimidine et inhibiteurs de la topoisomérase (protocole FOLFIRI) raisonnable en termes de toxicité et de possibilité de réponse objective ou de stabilisation tumorale.

La radio-embolisation est une **nouvelle technique endovasculaire de destruction tumorale** hépatique consistant en une administration de microsphères

contenant l'Yttrium⁹⁰ (Y90) par voie intra-artérielle intra-hépatique (SIR-SPHERES). Une fois injectées, ces particules sont captées préférentiellement par le flux sanguin tumoral pour aller se bloquer dans les capillaires de la tumeur. L'administration d'Yttrium conduit ainsi à une occlusion de la micro-vascularisation tumorale. Le rayonnement β^- de l'Yttrium⁹⁰ contenu dans les microsphères est **alors délivré directement au plus près des cellules tumorales et provoque sa destruction en préservant au maximum les tissus sains**. Ce traitement peut être réalisé au cours d'une hospitalisation de 2 à 3 jours.

L'intérêt de la radio-embolisation dans le traitement du cholangiocarcinome non résécable a seulement été rapporté **dans 2 études pilotes** (Etats Unis et Australie) portant sur un faible effectif de patients. **La première étude américaine de Salem et al** (*Cancer* 2008 ; 113 : 2119-28) évalue la RE chez 24 patients dont les caractéristiques sont les suivantes : âge médian 68 ans, 92% des patients avec un performance status entre 0 et 1, 71% des patients en première ligne thérapeutique et 29% en ligne thérapeutique ultérieure (sans autre précision), 33% des patients avec des métastases extra-hépatiques et 38% avec une thrombose portale complète. Au sein de cette population, le taux de réponse tumorale objective est de 86% et la survie globale médiane est de 14,9 mois, avec une SG à 31,8 mois en l'absence d'atteinte extra-hépatique et en cas d'état général conservé (PS 0). La tolérance est bonne avec une toxicité de grade 3 sur l'albuminémie (17%) et sur la bilirubinémie (4%). **La deuxième étude australienne de DL. Morris et al** (*Ann Surg Oncol* 2009) évalue la RE chez 25 patients avec un cholangiocarcinome intrahépatique non résécable avec un suivi médian de 8,1 mois et dont les caractéristiques sont les suivantes : âge moyen 57 ans, 88 % des patients avec un performance status entre 0 et 1, 68% des patients ont eu un traitement antérieur par chimiothérapie (sans précision), 48% des patients ont des métastases extra-hépatiques et 0% une thrombose portale. La survie médiane est de 9,3 mois avec une survie à 6 mois de 56%. De la même façon, chez les patients sans atteinte extra-hépatique, la survie médiane est de 16,3 mois avec une survie à 6 mois de 69%.

Les résultats publiés sur la radioembolisation sont **intéressants en termes de taux de réponse objective et de survie globale dans une pathologie orpheline de traitement thérapeutique validé**. Cependant, la population jusqu'à présent étudiée est très **hétérogène** avec plus de **la moitié des patients au stade métastatique et en différentes lignes thérapeutiques** (première à troisième ligne), ne permettant pas de préciser l'efficacité possible de ce traitement dans cette pathologie et en particulier en cas de progression documentée après une première ligne de chimiothérapie.

Aussi, ces données préliminaires justifient **d'évaluer l'intérêt de la radioembolisation dans une population homogène de patients avec cholangiocarcinome non résécable et non métastatique en échec d'une première ligne thérapeutique** (Protocole CHOLANGIOSIR, promotion APHP, ouverture à St-Antoine en Janvier 2011)