

## DOSSIER THÉMATIQUE : LE CHOLANGIOMCARCINOME

### La chimiothérapie adjuvante des cancers des voies biliaires

#### *Adjuvant chemotherapy for biliary tract cancer*

Jean-Marc Phelip<sup>1</sup>, Leslie Rinaldi<sup>1</sup>, Xavier Coulaud<sup>1</sup>, Côme Lepage<sup>2</sup>

1. CHU de Saint-Étienne, Service d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive, avenue Albert Raimond, F-42270 Saint-Priest-en-Jarez Cedex

2. CHU du Bocage, Service d'Hépatogastroentérologie, 2, boulevard du Maréchal de Lattre de Tassigny, F-21034 Dijon Cedex

[j.marc.phelip@chu-st-etienne.fr](mailto:j.marc.phelip@chu-st-etienne.fr)

#### ■ Résumé

Le niveau de preuve de l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante dans les tumeurs des voies biliaires reste faible et ne permet pas de proposer de recommandation en ce sens. La présence de facteurs de mauvais pronostic (et notamment une résection R1 ou un envahissement ganglionnaire) pourrait cependant constituer une indication de radiothérapie ou de radiochimiothérapie adjuvante. Ces stratégies doivent être discutées et validées dans des réunions de concertation multidisciplinaire.

Malgré l'absence de validation de ces traitements, les études de pratiques suggèrent que plus de la moitié des patients sont traités en France.

Seuls des essais prospectifs randomisés permettront de répondre à l'utilité de ces traitements adjuvants dans les cancers des voies biliaires résécables. Ils permettront en outre de déterminer des groupes à risque, peut-être plus susceptibles d'en bénéficier (localisation, statut R0 ou R1, statut ganglionnaire). Un essai français de phase III est en cours sous l'égide de la FFCD (Fédération Française de Cancérologie Digestive) et de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) (essai PRODIGE 12). Il évalue l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante associant la gemcitabine à l'oxaliplatine à une surveillance post-opératoire.

#### Mots-clés

Cholangiocarcinome, Cancer vésicule biliaire, Radiothérapie, Chimiothérapie, Adjuvant

#### ■ Abstract

The efficacy level of proof of adjuvant chemotherapy in bile duct tumours remains low and no recommendations are therefore retainable. Bad prognosis factors, including R1 resection or lymph node invasion, could enforce the indication of adjuvant radiotherapy or radio chemotherapy. These strategies must be discussed thoroughly and validated by multidisciplinary meetings. In spite of the absence of validation of these treatments, medical practice investigations in France suggest that more than half of these patients are in fact being treated.

Only prospective randomized trials would be able to answer the question of the effectiveness of these adjuvant treatments in resectable bile duct cancers. Moreover, they will allow to determine high risk groups (tumour localisation, R0 or R1 resection, lymph node involvement) of patients who could benefit from them. Under the aegis of both the French Digestive Cancer Federation (FFCD) and the Anti-Cancer Centers Federation (FNCLCC) a French phase III trial is ongoing (PRODIGE 12 trial) assessing the interest of a combined oxaliplatin and gemcitabin adjuvant regimen compared with only post operative monitoring.

#### Keywords

Cholangiocarcinoma, Gallbladder cancer, Radiotherapy, Chemotherapy, Adjuvant

## ■ Introduction

Les cancers des voies biliaires sont des tumeurs relativement rares, et de prise en charge complexe car mal codifiée. Elles représentent, en France, moins de 2 cas pour 100 000 habitants. Les difficultés de prise en charge tiennent à leur localisation hétérogène (vésicule, voies biliaires intra ou extra-hépatiques) et à la nécessité d'une véritable expertise multidisciplinaire (radiologique, endoscopique, chirurgicale et oncologique) pour ce qui concerne les possibilités de drainage ou de résection, les indications de chimiothérapie et/ou de radiothérapie palliative ou adjuvante.

Le pronostic de ces cancers reste sombre même si les données épidémiologiques suggèrent un recours plus fréquent à la chirurgie à visée curative. La survie relative rapportée récemment par une large étude épidémiologique de population française est de 25 % à 1 an, de 9 % à 3 ans et de 6,5 % à 5 ans. Après résection à visée curative, la survie relative à 5 ans n'excède pas 40 % [1,2]. Elle n'est plus que de 25 % en cas de résection palliative (R1 ou R2) et de 4 % en cas de traitement palliatif médical. La chirurgie de résection constitue donc le principal traitement de ces tumeurs. Son recours a augmenté au cours du temps mais ne concerne que 17 % des patients sur ces 10 dernières années [1].

Le développement de stratégies médicochirurgicales et notamment de traitements adjuvants ou néoadjuvants à la chirurgie est donc un enjeu majeur pour tenter d'améliorer le pronostic de ces patients.

## ■ Traitements adjuvants

### Facteurs pronostiques

La résection incomplète de la tumeur et, en particulier, la présence de marges limites avec résidus tumoraux microscopiques postopératoires (résection R1) ainsi que l'extension ganglionnaire au hile hépatique (N+) constituent des facteurs majeurs de mauvais pronostic largement admis [3-4] (Tableau 1).

Dans une série chirurgicale de 402 patients réséqués d'un cholangiocarcinome hilaire, Zhou *et al.* suggèrent également le caractère péjoratif d'une faible différenciation tumorale et confirment l'effet négatif sur le pronostic d'une résection incomplète et d'un envahissement ganglionnaire [2].

Une étude rétrospective récente démontre, de la même manière, l'effet pronostique péjoratif d'un envahissement ganglionnaire sur 449 cholangiocarcinomes opérés. La survie globale était de 30 mois chez les patients N0, et de 24 mois chez les patients N1 ( $p = 0,03$ ). Le nombre de tumeurs intrahépatiques et l'invasion vasculaire constituaient également des facteurs indépendants de mauvais pronostic. En revanche, la taille de la tumeur intrahépatique n'influait pas le pronostic [5].

Ces facteurs de mauvais pronostic et, en particulier l'envahissement ganglionnaire et le statut R1 de la résection, doivent être pris en compte dans l'interprétation des résultats des différentes séries de la littérature qui sont, le plus souvent, non randomisées. Ils devront également constituer des critères de stratification systématique des essais randomisés futurs.

### La chimiothérapie

Seul un essai de phase III a montré l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante (5FU + mitomycine C) uniquement pour les cancers de la vésicule biliaire (survie à 5 ans de 26 % vs 14 % ;  $p = 0,036$ ). Il n'y avait pas de bénéfice mais simplement une tendance à l'amélioration du pronostic dans le groupe des cholangiocarcinomes des voies biliaires (41 % vs 28 %, NS). L'interprétation était délicate car il s'agissait de tumeurs hétérogènes associées à des cancers ampullaires et à des cancers du pancréas. Il n'y avait pas non plus de bénéfice dans le sous-groupe des patients en résection R1 [6].

### La radiothérapie

Elle pourrait se justifier dans les cholangiocarcinomes extrahépatiques ou hilaires, ou les cancers de la vésicule réséqués, car la majorité des récurrences sont locorégionales.

**Tableau 1. Traitement adjuvant des tumeurs des voies biliaires**

	Radiothérapie (RT)	Radiochimiothérapie (RTCT)	Chimiothérapie (CT)
Résection R0	Rétrospectif (n = 31) SGm* : 18,4 mois (chir) vs 20,1 mois (chir + RT) (NS) (Pitt HA, <i>Ann Surg</i> 1995)	Rétrospectif (n = 28) SG 5 ans : 17 % (chir) vs 25 % (chir + RTCT) (NS) (Figueras J, <i>Liver Transpl</i> 2000)	Phase III (N = 139) CT = 5FU - MMC
Résection R1-2	Rétrospectif (n = 85) SG 5 ans : 2,9 % (chir) vs 8,9 % ( $p = 0,002$ ) (Todoroki T, <i>Hepatogastroenterol</i> 1999)	Prospectif non randomisé (n = 91) SG 5 ans : 36 % (R0) vs 35 % (R1) vs 0 % (R2) ( $p = 0,02$ ) (Kim S, <i>Int J Radiat Oncol</i> 2002)	CCK**, ampoule, pancréas SG 5 ans : 28 % (chir) vs 41 % (chir + CT) (NS) Vésicule SG 5 ans : 14 % (chir) vs 26 % (chir + CT), ( $p = 0,036$ )
Statut ganglionnaire N0-1	Rétrospectif (n = 69 CCK** hilaires) Bénéfice N1 ( $p = 0,04$ ) (Sagawa N, <i>Surg Today</i> 2005)		(Takada T, <i>Cancer</i> 2002)

\* SGm : Survie globale médiane

\*\* : CCK : Cholangiocarcinome

Il n'existe aucune étude prospective permettant de définir la place de la radiothérapie. Une étude rétrospective de faible effectif ne suggère pas de bénéfice de la radiothérapie chez les patients en résection R0 [7]. À l'inverse, dans une seconde étude rétrospective, les patients en résection R1 ou R2, traités par radiothérapie seule, présentaient une meilleure survie globale à 5 ans (2,9 % vs 8,9 % ;  $p = 0,02$ ) [8]. Il pourrait donc exister un effet de « rattrapage » de l'irradiation en cas de résection non carcinologiquement satisfaisante.

L'ajout d'une curiethérapie endobiliaire ne paraît pas bénéfique en termes de survie, et augmente le risque d'angiocholite [9].

### La radiochimiothérapie

Dans une étude prospective mais non randomisée, chez 91 patients réséqués d'un cholangiocarcinome extrahépatique, les auteurs montrent que la radiochimiothérapie (RCT) adjuvante permettrait d'obtenir des taux de survie à 5 ans identiques chez les patients en résection R1 (35 %) comparés à ceux ayant une résection complète (36 %). En analyse multivariée, le seul facteur pronostique retrouvé était l'envahissement ganglionnaire (NO vs N+ ;  $p = 0,02$ ). La présence de résidus microscopiques (résection R1) n'avait pas d'impact sur la survie chez les patients ayant reçu une RCT postopératoire [10]. Ces données méritent d'être validées dans une étude prospective randomisée car elles suggèrent, là encore, un effet « de rattrapage » de la RCT lorsque la résection est en marge limite. L'irradiation adjuvante permettrait ainsi d'élargir les indications opératoires. Une étude rétrospective n'a cependant pas montré de bénéfice de la radiochimiothérapie sur la radiothérapie seule [11].

La localisation de la tumeur pourrait également influencer l'efficacité de la radiochimiothérapie. Une étude rétrospective, sur 92 patients réséqués d'un cholangiocarcinome extrahépatique, suggère que la radiochimiothérapie améliorerait la survie globale ( $p = 0,07$ ) et cela de manière plus marquée pour les tumeurs distales (41 mois vs 25 mois ;  $p = 0,04$ ) [12].

### Traitements néoadjuvants

Très peu de données existent dans la littérature sur la place de la radiothérapie et/ou de la chimiothérapie dans cette situation. Sa réalisation est rendue très délicate en raison des impératifs de drainage biliaire et de la difficulté d'évaluation de l'extension locorégionale et d'obtention d'une preuve histologique préalable. Un bénéfice en termes de résection complète a été suggéré par une étude rétrospective [13].

### État des pratiques des traitements adjuvants en France

En l'absence de recommandation [14], il n'y a théoriquement pas lieu de proposer, hors essai thérapeutique, un traitement adjuvant ou néoadjuvant à la résection d'un cholangiocarcinome. En

présence de facteurs de mauvais pronostic tels qu'une extension ganglionnaire ou une résection R1, un traitement par radiothérapie et/ou chimiothérapie peut être discuté, au cas par cas, au sein d'une réunion de concertation multidisciplinaire.

Malgré cette absence de preuve formelle d'efficacité des traitements adjuvants, une enquête nationale (80 centres interrogés) a révélé des pratiques très variées. Plus de la moitié des patients sont traités principalement dans les centres experts prenant en charge le plus grand nombre de patients. Ces traitements se répartissent de manière à peu près égale entre chimiothérapie (majoritairement à base de gemcitabine seule ou en association à des sels de platine) et radiochimiothérapie. Pour 40 % des centres, la présence de facteurs de mauvais pronostic, notamment d'un résidu tumoral microscopique ou d'un envahissement ganglionnaire hilair, justifiait la réalisation d'un traitement adjuvant [15]. Les données de registres indiquent que la chimiothérapie adjuvante est prescrite depuis 1996 chez près de 16 % des patients [1].

### Essais en cours

Le groupe PRODIGE (FFCD et FNCLCC) a initié, en 2010, le premier essai randomisé de phase III comparant, chez des patients réséqués (R0 ou R1), une chimiothérapie adjuvante de type Gemox (gemcitabine + oxaliplatine) à une simple surveillance (essai PRODIGE 12-ACCORD 18). L'objectif principal est de démontrer une amélioration de 20 % de la survie sans récurrence à 2 ans (sans détérioration de la qualité de vie). Une stratification est effectuée sur le statut ganglionnaire, la résection R0 ou R1, le centre et le siège anatomique du cancer (intra ou extrahépatique, vésiculaire). Actuellement, 62 patients sont inclus sur les 180 prévus. Cet essai permettra de répondre à la question de l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante dans cette indication. L'association gemcitabine et oxaliplatine a été choisie car il s'agit de la chimiothérapie la plus adaptée aux standards de traitement des tumeurs des voies biliaires métastatiques (gemcitabine + cisplatine ou oxaliplatine) [16,17].

### Conclusion

Les différentes séries de la littérature, pour la grande majorité rétrospectives, ne permettent pas de valider de stratégie adjuvante à la résection d'un cholangiocarcinome. Malgré les insuffisances méthodologiques de ces études, l'envahissement ganglionnaire et le statut R1 de la résection semblent constituer les principaux critères de mauvais pronostic en présence desquels une radiothérapie plus ou moins associée à une chimiothérapie pourrait avoir un bénéfice. La validation d'un traitement adjuvant à la chirurgie doit être discutée, au cas par cas, en réunion de concertation multidisciplinaire. Ces traitements adjuvants doivent être réalisés, autant que possible, dans le cadre d'essais prospectifs dont un est actuellement en cours en France : PRODIGE 12 (chimiothérapie adjuvante de type Gemox vs surveillance).

## ■ Références

1. Lepage C, Cottet V, Chauvenet M, et al. Trends in the incidence and management of biliary tract cancer: a French population-based study. *J Hepatol* 2011;54:306-10.
2. Zhou NX, Huang ZQ, Zhang WZ, et al. Surgical treatment of 402 consecutive cases for hilar cholangiocarcinoma: Chinese single center experience. *ZhonghuaWai Ke Za Zhi* 2006;44:1599-603.
3. Pichlmayr R, Weimann A, Klempnauer J, et al. Surgical treatment in proximal bile duct cancer. A single-center experience. *Ann Surg* 1996;224:628-38.
4. Lillemoe KD, Cameron JL. Surgery for hilar cholangiocarcinoma: the Johns Hopkins approach. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000;7:115-21 / Nakeeb A, Tran KQ, Black MJ, Erickson BA, Ritch PS, Quebbeman EJ, Wilson SD, Demeure MJ, Rilling WS, Dua KS, Pitt HA. Improved survival in resected biliary malignancies. *Surgery* 2002;132:555-63.
5. De Jong MC, Nathan H, Sotiropoulos GC, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: An international Multi-institutional analysis of prognostic factors and lymph node assessment. *J Clin Oncol* 2011;29:3140-45.
6. Takada T, Amano H, Yasuda H, et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 2002;95:1685-95.
7. Pitt HA, Nakeeb A, Abrams RA, et al. Perihilar cholangiocarcinoma. Postoperative radiotherapy does not improve survival *Ann Surg* 1995;221:798-8.
8. Todoroki T, Kawamoto T, Otsuka M, et al. Benefits of combining radiotherapy with aggressive resection for stage IV gallbladder cancer. *Hepatogastroenterol* 1999;46:1585-91.
9. Gerhards MF, Van Gulik TM, Gonzales D, et al. Results of postoperative radiotherapy for resectable hilar cholangiocarcinoma. *World J Surg* 2003;27:173-9.
10. Kim S, Kim SW, Bang YJ, et al. Role of postoperative radiotherapy in the management of extrahepatic bile duct cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:414-9.
11. Figueras J, Llado L, Valls C, et al. Changing strategies in diagnosis and management of hilar cholangiocarcinoma. *Liver transplant* 2000;6:786-94.
12. Serafini FM, Sachs D, Bloomston M, et al. Location, not staging, of cholangiocarcinoma determines the role for adjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 2001;67:839-43.
13. McMasters KM, Tuttle TM, Leach SD, et al. Neoadjuvant chemoradiation for extrahepatic cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 1997;174:605-9.
14. Ducreux M, Maingon P, Phelip JM. Recommandations de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive : les tumeurs des voies biliaires. *Hepato-Gastro* 2005;5:353-55.
15. Phelip JM, Boucher E, Roblin X, et al. Nationale study of adjuvant treatments of resected cholangiocarcinoma. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:29-31.
16. Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer* 2007;96:896-902.
17. Valles J, Wasam H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1273-81.