

Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com

LETTRES À LA RÉDACTION

Enquête nationale de pratiques sur les traitements adjuvants du cholangiocarcinome réséqué

National study of adjuvant treatments of resected cholangiocarcinoma

Les tumeurs cancéreuses des voies biliaires sont rares. Elles se situent au sixième rang des tumeurs digestives, avec une incidence de 0,5/100 000 pour les cancers des voies biliaires extrahépatiques et de 0,5 à 2/100 000 pour les cancers de la vésicule biliaire. Leur diagnostic est souvent tardif à un stade localement avancé ou métastatique. Le pronostic tout stade confondu est sombre avec une survie médiane de six mois à un an et une survie relative pour les adénocarcinomes de la vésicule biliaire inférieure à 10% à cinq ans [1]. Seule la résection chirurgicale permet des survies à long terme. Il n'existe actuellement aucune recommandation de traitement adjuvant à la résection d'un cholangiocarcinome intra- ou extrahépatique ou d'une tumeur de la vésicule biliaire [2].

La Fédération francophone de cancérologie digestive (FFCD) et la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) dans le cadre du groupe Prodigé souhaitent proposer un essai randomisé de phase III, comparant une chimiothérapie adjuvante (gemcitabine plus oxaliplatine) à une simple surveillance post-réséction. La faisabilité de ce projet apparaît fortement dépendante de la participation du plus grand nombre et a nécessité la réalisation d'une enquête nationale de pratiques. Cette enquête a été réalisée par envoi postal d'un questionnaire aux 453 centres français investigateurs de la FFCD ou de la Fédération des centres. Chaque centre a été interrogé sur ses pratiques durant l'année écoulée. Les informations collectées correspondaient aux nombres de patients pris en charge par an et par centre pour un cholangiocarcinome intra- ou extrahépatique réséqué, la réalisation ou non d'un traitement adjuvant systématique, le type de traitement adjuvant délivré (radiochimiothérapie ou chimiothérapie seule), les modalités et la durée de ces traitements, ainsi que les facteurs pronostiques pris en compte dans la décision thérapeutique (résection avec résidu microscopique R1 ou envahissement ganglionnaire). En outre, chaque centre devait donner son avis sur l'intérêt d'un essai national de

phase III, comparant une chimiothérapie à une simple surveillance et son adhésion éventuelle. En cas de refus, le motif était demandé. Les questionnaires ont été recueillis et centralisés par la FFCD.

Au total, 80 centres, rendus anonyme, ont répondu à l'ensemble du questionnaire (17,6%). Le nombre moyen de patients pris en charge par centre annuellement était de 4,77, avec des extrêmes variant de zéro à 30. Dix centres ne voyaient aucun patient réséqué d'une tumeur maligne des voies biliaires. Les 70 centres restants ont été séparés en trois groupes : le groupe 1 concernait ceux prenant en charge moins de quatre patients par an (33 centres), le groupe 2 prenant en charge entre quatre et neuf patients par an (25 centres) et le groupe 3 voyant plus de neuf patients par an (12 centres).

Parmi les 70 centres prenant en charge plus d'un patient par an, 31 (44,3%) ne réalisaient jamais de traitement adjuvant, 28 (40%) préconisaient un traitement adjuvant uniquement en cas d'envahissement ganglionnaire ou de résection R1. Il s'agissait dans 57,1% des cas d'une radiochimiothérapie et dans 42,9% des cas d'une chimiothérapie. Les 11 centres restants (15,7%) réalisaient toujours un traitement adjuvant. Il s'agissait dans 27,3% des cas d'une radiochimiothérapie et dans 72,7% des cas une chimiothérapie (Fig. 1).

Les centres de groupe 3 réalisaient plus souvent un traitement adjuvant que les centres du groupe 1 : 66,7% versus 48,5% ($p=0,02$) (Fig. 1).

Pour les centres du groupe 1, lorsqu'un traitement adjuvant était réalisé, il s'agissait plus souvent d'une chimiothérapie que d'une radiochimiothérapie (30,3% versus 18,2%). À l'inverse, les centres du groupe 2 réalisaient plus souvent une radiochimiothérapie qu'une chimiothérapie seule (36% versus 24%). Les centres du groupe 3 réalisaient aussi souvent une radiochimiothérapie qu'une chimiothérapie (33,3% dans les deux cas) (Tableau 1). La chimiothérapie comportait dans la quasi-totalité des cas (90%) de la gemcitabine (seule ou en association avec de l'oxaliplatine ou du cisplatine) (Tableau 1). La radiothérapie était le plus souvent potentialisée par une chimiothérapie (84,2%). Les modalités de l'irradiation n'étaient pas connues.

Au total, 65,7% des centres ont déclaré être intéressés par un essai de phase III, correspondant au design proposé, c'est-à-dire une chimiothérapie adjuvante associant gemci-

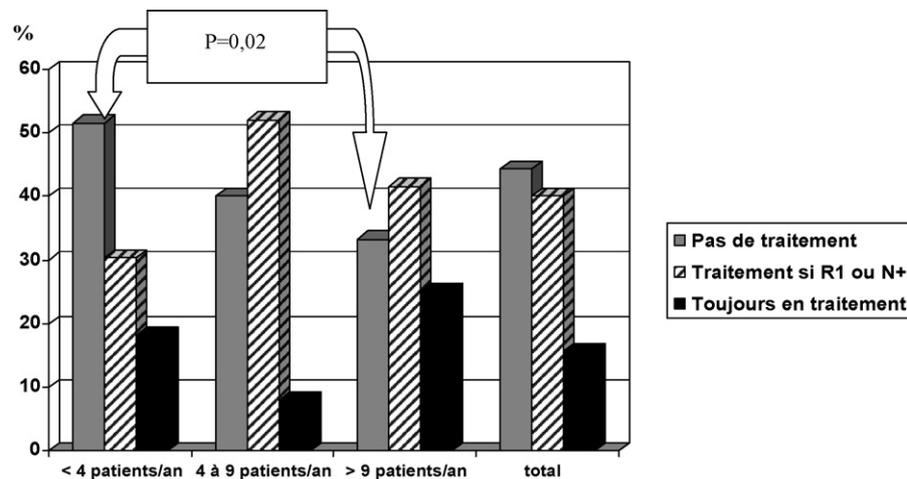


Figure 1 État des pratiques du traitement adjuvant pour un cholangiocarcinome réséqué en France (parmi les 70 centres répondant prenant en charge plus d'un cholangiocarcinome réséqué par an).

Adjuvant treatment for resected cholangiocarcinoma in France (70 centers responded that manage more than one cholangiocarcinoma per year).

tabine et oxaliplatine comparée à une simple surveillance. Les motifs de refus de participation étaient liés à l'absence d'un nombre suffisant de patients pris en charge (67,2%), à la pratique systématique d'un traitement adjuvant (26,3%) et à l'absence d'intérêt porté à un tel essai (6,5%).

Le pronostic du cancer des voies biliaires après résection carcinologiquement complète reste sombre avec une survie à cinq ans inférieure à 40% [3]. Un essai de phase III a montré l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante (versus abstention thérapeutique) uniquement pour les cancers de la vésicule biliaire (survie à cinq ans de 41% versus 14%; $p=0,036$). Il n'y avait pas de bénéfice dans le groupe des cholangiocarcinomes mais ils étaient associés à des tumeurs ampullaires et à des cancers du pancréas [4]. Il n'existe actuellement aucune recommandation de traitement adjuvant après résection « à visée curative » d'un cancer des voies biliaires [2]. Les résultats de cette enquête mettent en évidence des pratiques très disparates. Malgré l'absence de preuve d'efficacité des thérapeutiques adjuvantes, plus de la moitié des patients reçoivent un traitement adjuvant. Les équipes qui prennent en charge le plus grand nombre de patients sont celles qui réalisent le plus souvent un traitement adjuvant. Ces traitements correspondent à part égale à une radiochimiothérapie et à une chimiothérapie seule. La chimiothérapie comporte dans la majorité des cas de la gemcitabine (seule ou en association avec des sels de platine). Il s'agit en effet des chimiothérapies les plus validées en situation métastatique des cancers des voies biliaires [5–7].

Kim et al. ont montré, dans une étude prospective mais non randomisée, chez 91 patients réséqués d'un cholangiocarcinome extra-hépatique, qu'une radiochimiothérapie adjuvante permettait d'obtenir des taux de survie à cinq ans identiques pour les patients en résection complète (36%) ou en résection R1 (35%). En analyse multivariée, le seul facteur pronostique trouvé était l'envahissement ganglionnaire (N0 versus 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 radiochimiothérapie postopéra-

toire [8]. Dans notre enquête, la présence de ces facteurs (R1 et N+) justifiait pour 40% des centres la réalisation d'un traitement adjuvant.

Cette enquête de pratiques doit être interprétée avec précautions puisqu'il s'agit uniquement de déclarations de centres. Les données fournies ne sont pas basées sur une activité chiffrée (PMSI par exemple) mais simplement sur une estimation moyenne d'activité. Par ailleurs, seulement 17,6% de centres interrogés ont répondu. Enfin, 54% des centres déclarent prendre en charge moins de quatre patients par an. Cette faible activité, reflet de la rareté de ces tumeurs, ne permet pas au plus grand nombre de centres de décrire leurs pratiques de manière totalement standardisée. Elle ne permet pas non plus d'interpréter les variations de pratiques en fonction de la localisation tumorale (intra-ou extra-hépatiques, voies biliaires ou vésicule biliaire).

En France, les pratiques dans le traitement adjuvant des cholangiocarcinomes apparaissent très variées. Malgré l'absence de référentiel, 55,7% des centres préconisent un traitement postopératoire (chimiothérapie seule ou radiochimiothérapie). La majorité de ces centres déclare être partie prenante d'un essai thérapeutique comparant, pour les patients réséqués d'un cancer des voies biliaires, une chimiothérapie seule adjuvante à une surveillance simple. La FFCD et la FNCLCC (groupe Prodigé) souhaitent proposer un essai de phase III comparant chez les patients réséqués à visée curative d'un cholangiocarcinome intra- ou extra-hépatique une simple surveillance à une chimiothérapie associant la gemcitabine et oxaliplatine pendant six mois postopératoire. Une stratification sur le centre, le stade ganglionnaire et la résection (R0 et R1) sera faite. Pour montrer une amélioration de 20% de la survie sans récurrence à deux ans des patients ayant reçu la chimiothérapie adjuvante, le nombre de patients nécessaires sera de 93 par bras soit 186 patients au total. La FFCD et FNCLCC vont concrétiser ce projet et espèrent que la mobilisation de tous les acteurs prenant en charge ces patients le rendra viable. Il permettra d'établir des recommandations indispensables à l'avancée des pratiques pour ces tumeurs relativement rares.

Tableau 1 Type de traitement adjuvant proposés pour un cholangiocarcinome résecqué en France (parmi les 70 centres répondeurs prenant en charge plus d'un cholangiocarcinome résecqué par an).
Type of adjuvant treatment proposed for resected cholangiocarcinoma in France (70 centers responded that manage more than one cholangiocarcinoma per year).

	Type de traitement adjuvant		Type de traitement adjuvant				
	Pas de traitement adjuvant (%)	Traitement adjuvant si R1 ou N+ ou traitement adjuvant systématique	Radiothérapie	Chimiothérapie			
			Radiothérapie seule (%) (5FU ± CDDP) (%)	Radiochimiothérapie Inconnu (%)	Gemcitabine seule (%)	Gemcitabine + oxaliplatine ou CDDP (%)	Autre (%)
Groupe 1 33 centres	51,5	15,1	3,0	15,1	9,1	6,1	
Groupe 2 25 centres	40,0	28,0	8,0	12,0	12,0		
Groupe 3 12 centres	33,3	16,6	8,3	16,6	8,3	8,3	
Total 70 centres	44,3	27,1				28,6	

CDDP : cisplatine ; groupe 1 : moins de quatre patients par an ; groupe 2 : de quatre à neuf patients par an ; groupe 3 : plus de neuf patients par an.

Références

- [1] Manfredi S, Benhamiche AM, Isambert N, Prost P, Jouve JL, Faivre J. Trends in incidence and management of gallbladder carcinoma: a population-based study in France. *Cancer* 2000;89:757–62.
- [2] Ducreux M, Maingon P, Phelip JM. Recommandations de la Fédération francophone de cancérologie digestive : les tumeurs des voies biliaires. *Hepatogastroenterology* 2005;5:353–5.
- [3] Zhou NX, Huang ZQ, Zhang WZ, Huang XQ, Wang J, Liu R, et al. Surgical treatment of 402 consecutive cases for hilar cholangiocarcinoma: Chinese single-center experience. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2006;44:1599–603 [in Chinese].
- [4] Takada T, Amano H, Yasuda H, Nimura Y, Matsushiro T, Kato 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.
- [5] Gallardo JO, Rubio B, Fodor M, Orlandi L, Yanez M, Gamarco C, et al. A phase II study of Gemcitabine in gallbladder carcinoma. *Ann Oncol* 2001;12:1403–6.
- [6] Dobrila-Dintinjana R, Kovac D, Depolo A, Uravic M, Dintinjana M, et al. Gemcitabine in patients with nonresectable cancer of the biliary system or advanced gallbladder cancer. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2476 [abstract].
- [7] Taieb J, Mitry E, Boige V, Artru P, Ezenfis J, Lecomte T, et al. Optimization of 5-fluoro-uracil/cisplatin combination chemotherapy with a new schedule of leucovorin, 5-FU and cisplatin (LV5FU2-P regimen) in patients with biliary tract carcinoma. *Ann Oncol* 2002;13:1192–6.
- [8] Kim S, Kim SW, Bang YJ, Heo DS, Ha SW. Role of postoperative radiotherapy in the management of extrahepatic bile duct cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:414–9.

J.-M. Phelip*

Unité d'oncologie digestive, département
d'hépatogastroentérologie, CHU de Grenoble, B.P. 217,
38043 Grenoble, France

E. Boucher

Département d'oncologie médicale,
centre Eugène-Marquis, Rennes, France

X. Roblin

M. Baconnier

Unité d'oncologie digestive, département
d'hépatogastroentérologie, CHU de Grenoble, B.P. 217,
38043 Grenoble, France

C. Girault

L. Bedenne

Fédération francophone de cancérologie digestive,
Dijon, France

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : JMPhelip@chu-grenoble.fr
(J.-M. Phelip)