



HAL
open science

Place de la radiothérapie des cholangiocarcinomes intra- et extrahépatiques

J. Moreau, M. Lapeyre, C. Benoit, D. Pezet, J. Biau

► **To cite this version:**

J. Moreau, M. Lapeyre, C. Benoit, D. Pezet, J. Biau. Place de la radiothérapie des cholangiocarcinomes intra- et extrahépatiques. *Cancer/Radiothérapie*, 2021, 10.1016/j.canrad.2020.06.039 . hal-03138573

HAL Id: hal-03138573

<https://hal.science/hal-03138573>

Submitted on 22 Mar 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Place de la Radiothérapie des cholangiocarcinomes intra- et extrahépatiques

Intra and extra hepatic cholangiocarcinomas radiation therapy

J. Moreau^a, M.Lapeyre^a, C.Benoit^a, D. Pezet^b, J. Biau^a

^a Département de Radiothérapie, Centre Jean Perrin, 58 rue Montalembert, BP 5026, 63011 Clermont Ferrand Cedex 1, France

^b Département de Chirurgie Digestive et hépatobiliaire, Centre Hospitalier Universitaire Hôpital Estaing, 63003 Clermont Ferrand Cedex 1, France

Correspondance : Juliette Moreau,
Département de Radiothérapie, Centre Jean Perrin, 58 rue Montalembert, BP 5026, 63011 Clermont Ferrand Cedex 1, France,
E.mail : juliette.moreau@clermont.unicancer.fr,
Téléphone : 04 73 27 81 42, Fax : 04 73 27 81 25
Conflit d'intérêt : aucun

Titre courant : Radiothérapie des cholangiocarcinomes

Résumé

Les cholangiocarcinomes sont des tumeurs digestives dont l'incidence reste faible et le pronostic sombre. Le bénéfice de la chimioradiothérapie adjuvante et de la radiothérapie n'a jamais été démontré dans un essai contrôlé randomisé de phase III. La chimiothérapie par capecitabine 6 mois est le traitement standard en situation adjuvante. La chimioradiothérapie est validée après exérèse R1. Elle n'est pas recommandée en situation néoadjuvante compte tenu du manque de données disponibles. La chimiothérapie et la chimioradiothérapie sont validées en situation adjuvante ou localement évoluée. La radiothérapie en conditions stéréotaxiques offre une perspective intéressante, au prix d'une toxicité digestive importante, nécessitant une évaluation dans le cadre d'essais randomisés.

Summary

Cholangiocarcinomas are digestive tumors whose incidence remains low and have poor prognosis. The benefit of adjuvant radiochemotherapy and radiotherapy has never been demonstrated in any phase III randomized controlled trial. Chemotherapy with capecitabine 6 months is the standard of care in adjuvant setting. Radiochemotherapy is validated in R1 patients. It is not recommended in neoadjuvant situations given the lack of evidence. Chemotherapy and radiochemotherapy are validated in adjuvant or locally advanced diseases. Stereotactic radiation therapy offers an interesting perspective, at the cost of significant digestive toxicities, requiring evaluation in randomized trials.

Introduction

Avec une incidence de 0.3-3.5 cas pour 100 000 habitants, le cholangiocarcinome est une tumeur épithéliale rare représentant 3% de l'ensemble des tumeurs gastro intestinales [1–3]. Il constitue la deuxième histologie la plus fréquente des tumeurs primaires du foie après le carcinome hépatocellulaire, soit environ 5 à 10% des tumeurs hépatiques primaires [4]. Dans plus de 90 % des cas il s'agit d'un adénocarcinome. Bien que restant minoritaire, de récentes études mettent en évidence une tendance à l'augmentation de l'incidence du cholangiocarcinome intra-hépatique [5,6]. L'âge, la cholangite sclérosante primitive [7,8] et les anomalies congénitales de l'arbre biliaire (eg syndrome de Caroli) sont des facteurs de risque de développer des cholangiocarcinomes avec notamment pour ces dernières un risque de 5 à 15% [9]. Les patients présentant des lithiases biliaires, intra hépatiques mais également vésiculaires sont également considérés comme étant une population à risque [10,11] tout comme les patients atteints d'une cirrhose secondaire à une infection par le virus de l'hépatite C, qui ont un risque de 3.5% à 10 ans de voir se développer un cholangiocarcinome [12,13]. D'autres facteurs de risque ont été mis en évidence notamment les maladies génétiques telles que le syndrome de Lynch [14–16].

L'AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) a publié en 2017 une nouvelle classification des tumeurs des voies biliaires [17]. Les ampullomes de Vater ainsi que les tumeurs de la vésicule biliaire ne sont pas pris en compte. Les cholangiocarcinomes sont regroupés en tumeur des voies biliaires extrahépatiques (**figure 1**), et des voies biliaires intrahépatiques (**figure 2**). Les tumeurs des voies biliaires extrahépatiques sont elles-mêmes divisées en deux sous-groupes : les tumeurs périhilaires comprenant le canal hépatique commun jusqu'à la division du cholédoque et du canal cystique, et les tumeurs extrahépatiques distales situées de la bifurcation du cholédoque en canal cystique et canal hépatique commun jusqu'à l'embouchure du duodénum. La forme la plus répandue est extra

hépatique représentant 90% des localisations contre 10% pour les tumeurs intrahépatiques. Bien qu'étant la forme la moins répandue les tumeurs intrahépatiques sont en progression ces dernières années [18].

La chirurgie est le traitement de choix de ces tumeurs. Néanmoins, celle-ci est souvent inaccessible du fait des rapports de la tumeur avec les vaisseaux et de l'envahissement locorégional. Les facteurs déterminant le pronostic sont le statut ganglionnaire et la marge de résection. La probabilité de survie moyenne à 5 ans est évaluée à 5 à 10 % en cas d'atteinte ganglionnaire. Les cholangiocarcinomes distaux restent les plus accessibles au traitement chirurgical. Dans une étude menée sur 294 patients, la résécabilité de cholangiocarcinomes distaux (27%), intrahépatiques (6%), et périhilaires (67%) étaient respectivement de 91%, 60% et 56 %[19]. Une étude rétrospective a mis en évidence, chez 137 patients opérés d'un cholangiocarcinome extrahépatique, une probabilité de survie globale à 5 ans de respectivement 10% et 38% selon qu'il y avait une atteinte ganglionnaire ou non [20]. D'autres études ont clairement mis en évidence le bénéfice d'une résection R0 comparée à une résection avec des berges envahies avec une probabilité de survie globale à 5 ans passant de 19 à 47 % à 0 à 12 %[21–27].

Le bénéfice des traitements adjuvants n'a jamais été démontré dans de larges essais de phase 3[28,29]. Cependant, la récurrence locale est fréquente dans les cholangiocarcinomes extra hépatiques distaux et périhilaires alors qu'elle est plutôt sous forme métastatique dans les formes hilaires [30,31]. Une chimioradiothérapie ou une chimiothérapie seule pourrait donc être envisagé.

Chimiothérapie ou chimioradiothérapie adjuvante ?

Les marges de résections et le statut ganglionnaire conditionnent les résultats de survie globale après chirurgie. A l'heure actuelle, les études portant sur le bénéfice de la

radiothérapie adjuvante après chirurgie après résection R0 ont des résultats mitigées. Il faut toutefois mettre en balance qu'il s'agit d'études rétrospectives et que les populations étudiées étaient très diverses (cholangiocarcinomes intra- et extrahépatiques) du fait de la faible incidence de la pathologie.

Quelques études de phase 2 et des séries rétrospectives ont mis en évidence une tendance au bénéfice de la radiothérapie après chirurgie R1. La plupart des études étaient réalisées avec du 5-fluoro-uracile concomitant. **Aucun essai randomisé ne démontre le bénéfice ni de la radiothérapie seule ni de la chimioradiothérapie adjuvante.**

Une étude portant sur 34 patients atteints d'un cholangiocarcinome de la voie biliaire principale traités par **chirurgie avec marges positives R1** pour 26% des patients et 82% d'atteintes ganglionnaire suivie de chimioradiothérapie à base de 5-fluoro-uracile a montré une survie médiane de 37 mois, et une probabilité de survie à 5 ans de 35%. Un bras contrôle a été comparé correspondant aux patients traités antérieurement dans le même centre par chirurgie seule sans radiothérapie postopératoire et montrait un bénéfice significatif de survie **pour les patients ayant reçu une chimioradiothérapie adjuvante** (37 contre 22 mois)[32]. Dans une autre étude portant sur 38 patients atteints d'un cholangiocarcinome intrahépatique opéré R1, 14 avaient reçu une radiothérapie postopératoire de 50 à 60 Gy avec modulation d'intensité (RCMI). La médiane de survie globale était respectivement de 21.8 mois (95% CI [intervalle de confiance à 95 %] : 15.5-28.1) et de 15.0 mois (95% CI : 9.2-20.9) ($p = 0.04$) **pour le groupe pris en charge par RCMI** par comparaison à celui seulement opéré et la médiane de survie sans récurrence était respectivement de 12.5 mois (95% CI : 6.8-18.2) contre 5.5 mois (95% CI : 0.7-12.3)($p=0.08$). Les auteurs concluaient que la RCMI était une technique sûre et efficace dans le traitement des cholangiocarcinomes intrahépatique[33].

Une méta-analyse portant sur 6712 patients dont 1797 ayant reçu un traitement adjuvant, a évalué le bénéfice des différentes modalités de thérapeutiques adjuvantes : radiothérapie, chimiothérapie ou chimioradiothérapie. Les bénéfices du traitement adjuvant sur la survie globale, analysés sur les tumeurs des voies biliaires et de la vésicule biliaire, étaient retrouvés pour la chimioradiothérapie (OR [Odds Ratio] ; 0.61, 95% CI 0.38-0.99) et la chimiothérapie seule (OR: 0.39, 95% CI:0.23-0.66) mais non retrouvés pour la radiothérapie seule (OR : 0.98, 95% CI 0.67-1.43). **Néanmoins, il faut toutefois remarquer que l'analyse de l'ensemble des traitements adjuvants a mis en évidence un OR global à la limite de la signification de 0.74 ($p = 0,06$) avec notamment un intervalle haut de 0.99 pour la chimioradiothérapie alors que l'OR de la chimiothérapie est plus favorable à 0.39.** De plus, cette étude semblait confirmer que le sous-groupe atteint de tumeur envahissant les ganglions résectionnés incomplètement ou était celui dont le bénéfice était le plus clairement démontré, respectivement avec un OR de 0.49 (95% CI : 0.30-0.80) et de 0.36 (95% CI ; 0.19-0.68) [34]. La radiothérapie, lorsqu'elle était réalisée, délivrait 45Gy par 25 fractions de 1.8Gy.

Deux études prospectives **de phase II américaines publiées en 2015** ont évalué une chimiothérapie adjuvante par gemcitabine suivie de chimioradiothérapie potentialisée par du 5-fluoro-uracile. L'étude du SWOG (Southwest Oncology Group) S0809, menée sur 79 patients atteints de tumeur envahissant les ganglions résectionnés incomplètement, a montré une probabilité de survie globale à 2 ans de 65% (95% CI : 53% - 74%), respectivement de 67% et 60% en cas d'exérèses R0 et R1. Il était délivré 45 Gy dans les aires ganglionnaires et 54 à 59.4 Gy dans le lit tumoral en association à de la capecitabine à la dose de 1330mg/m²/jour [35]. L'étude de Cho et al, a évalué la chimioradiothérapie potentialisée par du 5-fluoro-uracile après chimiothérapie adjuvante par gemcitabine et docétaxel. Sur les 21 patients atteints d'une tumeur des voies biliaires, la survie sans récurrence et la survie globale étaient respectivement de 12 et 23 mois [36].

En revanche, le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante seule a été évalué dans deux études prospectives de phase III. L'essai français PRODIGE 12 a inclus 196 patients opérés (avec résection R0 ou R1) dans les trois mois précédants d'un cholangiocarcinome intra-biliaires (45%) ou extrabiliaire ou de la vésicule (20 %) et randomisés entre Gemox (gemcitabine-oxaliplatine) et surveillance. L'objectif principal était double : améliorer la probabilité de survie sans récurrence et la qualité de vie. Il n'a pas été atteint, la différence de probabilité de survie sans récurrence n'atteignant pas le niveau de signification requis : 30,4 mois (bras Gemox) contre 18,5 mois (HR : 0,88 [0,62 - 1,25], $p = 0,47$), après une durée de suivi médiane de 46,5 mois, sans différence de qualité de vie. L'analyse en sous-groupes ne montrait pas, non plus, d'effet dans les groupes à risque connus de rechute : excrèse R1 (13 % de la population) et atteinte ganglionnaire (35 %). **La survie globale n'était pas différente entre les deux groupes : la médiane était à 75.8 mois dans le bras chimiothérapie et 50.8 mois dans le bras surveillance (HR : 1.08; IC95% : 0.70 - 1.66; $p = 0,74$) [28]**

L'essai anglais de phase III BILCAP a comparé la capecitabine (1250 mg/m² x 2 / j - 8 cycles) et la surveillance chez 447 patients opérés, avec pour objectif principal la survie globale. L'étude était négative sur son critère de jugement principal (HR : 0.81, 95% CI : 0.63–1.04; $p = 0,097$). Cependant, en per protocole, il était observé un gain de 15 mois de survie globale (51,1 contre 36.4mois) et un gain de 8 mois de survie sans progression (25.9 contre 17.6 mois) avec une toxicité modeste [29]. **Les auteurs ont conclu que la capécitabine pourrait allonger la survie globale après chirurgie, aux vues des données per protocole et peut être considéré comme un nouveau standard dans la prise en charge adjuvante.**

- *L'ASCO (American society of medical oncology) et la FFCD (Fédération francophone de cancérologie) placent la capécitabine comme le standard en adjuvant des cancers des voies biliaires pour une durée de 6 mois[37].*
- *L'ASCO propose la réalisation d'une chimioradiothérapie pour les patients atteints d'un cholangiocarcinome extrahépatique R1 [37].*
- *Le NCCN (National Comprehensive Cancer Network) suggère pour les patients atteints d'un cholangiocarcinome extra hépatique R0/N0 de réaliser une surveillance ou une chimiothérapie par 5-fluoro-uracile ou gemcitabine, pour ceux atteints d'un cancer R1 une chimioradiothérapie à base de 5-fluoro-uracile, en cas d'atteinte ganglionnaire une chimiothérapie à base de 5-fluoro-uracile. Pour les cholangiocarcinomes intra hépatique R0, il ne serait pas retenu d'indication de traitement adjuvant. Pour les patients atteints de cancer R1, on peut proposer une chimioradiothérapie à base de 5-fluoro-uracile ou une chimiothérapie seule.*
- *L'ESMO (European society of medical oncology) retient en option les traitements adjuvants, radiothérapie, chimiothérapie, chimioradiothérapie après discussion de la balance-bénéfice risque [38].*
- *Le TNCD (Thésaurus National de Cancérologie Digestive) propose la possibilité après 24 semaines de chimiothérapie adjuvante par capécitabine d'une chimioradiothérapie adjuvante de clôture avec capécitabine , en cas de résection R1 pour les cholangiocarcinomes extrahépatiques et les cancers de la vésicule biliaire (avis d'experts)[39]*

Recommandations des sociétés savantes

Chimioradiothérapie néoadjuvante

L'utilisation de la chimioradiothérapie néoadjuvante pourrait présenter certains avantages stratégiques. En différant la résection chirurgicale par la réalisation d'une chimioradiothérapie, les patients présentant une maladie rapidement évolutive pourraient éviter une chirurgie lourde. Chez les patients opérables, le traitement néoadjuvant pourrait faciliter la résection chirurgicale en permettant un *downstaging* tumoral mais également permettre à des tumeurs initialement non opérables de le devenir avec résection R0. Enfin, compte tenu de la morbidité péri-opératoire et du délai long de récupération les traitements adjuvants sont parfois réalisés avec retard ou sont impossible à mettre en œuvre contrairement au traitement néoadjuvant.

Très peu d'études ont évalué l'impact d'un traitement néoadjuvant, mais quelques études rétrospectives suggèrent un bénéfice de la chimioradiothérapie pour des patients sélectionnés atteints d'un cholangiocarcinome extrahépatique initialement inopérable dont le traitement néoadjuvant a permis une résection chirurgicale secondairement. Aucune étude de phase III n'a été conduite évaluant la chimioradiothérapie préopératoire.

Dans une série américaine du MD Anderson Cancer Center de 1997, sur 91 patients atteints d'un cholangiocarcinome extrahépatique, beud d'entre eux ont reçu une chimioradiothérapie préopératoire 45Gy à 50.4 Gy (1.8Gy/fraction) (n-7) ou 30Gy (3Gy/fraction)(n-2) associé à du 5-fluoro-uracile en concomitance à la dose de 300mg/m² par jour . Après chirurgie, il a été mis en évidence une réponse complète chez trois patients, et tous les patients étaient en situationn de marges saines après traitement néoadjuvant contre seulement la moitié pour ceux ayant été traité de première intention par chirurgie [40]. Dans une série rétrospective anglaise publiée en 2008 de 45 patients traités par chirurgie pour des cholangiocarcinomes extrahépatiques, 12 avaient reçu une chimioradiothérapie pr opératoire de 50.4 Gy (1.8 Gy/fraction) associée à du 5-fluoro-uracile en perfusion continue, en bolus, ou *per os*. Il

n'y avait pas de différence significative de complications postopératoires pour les patients ayant reçu un traitement néoadjuvant. Une réponse histologique complète a été obtenue chez trois patients, et des marges R0 chez 11 patients. Les patients ayant reçu une chimioradiothérapie préopératoire avaient une probabilité de survie à 5 ans de 53% contre 23% pour ceux seulement opérés [41].

- *Actuellement, la chimioradiothérapie préopératoire n'est pas recommandée dans la prise en charge des cholangiocarcinomes. La participation dans des essais cliniques est recommandée.(ESMO, NCCN, TNCD)[38].*

Chimioradiothérapie exclusive des cancers localement évolués

Chez les patients atteints d'une tumeur non résécable plusieurs options sont possibles : chimiothérapie, chimioradiothérapie, et embolisation. L'étude de la FFCD 9902 de phase II a randomisé la chimioradiothérapie (50 Gy avec 5-fluoro-uracile et cisplatine) contre la chimiothérapie seule par gemcitabine et oxaliplatine. **Suite à un défaut de recrutement (34 patients sur les 72 prévus initialement)** l'étude a été fermée prématurément. Les résultats étaient plutôt en faveur de la chimiothérapie par Gemox sans toutefois de résultats statistiquement significatif. La survie sans récurrence était de 11 mois dans le bras chimiothérapie seule contre 5.8 mois (HR :0,65 [0,32-1,33]) dans le bras chimioradiothérapie et respectivement de 19.9 mois contre 13.5 mois (HR: 0,69 [0,31-1,55]) pour la survie globale [42] . Les auteurs concluaient que la chimiothérapie seule semblait au moins aussi efficace que la chimioradiothérapie dans les cancers localement évolués des voies biliaires. **Néanmoins le manque d'effectif et donc de puissance de cette étude ne permet pas de conclure quant à la place de la chimioradiothérapie dans cette indication et, bien que les résultats tendent plutôt vers un bénéfice de la chimiothérapie, ceux-ci doivent être analysés au regard du faible effectif de l'essai.** À notre connaissance, il n'existe pas d'autres études randomisées prospectives ayant comparées les deux traitements.

Les données de l'étude française sont à mettre en balance avec des études rétrospectives dont les résultats seraient plutôt en faveur d'une chimioradiothérapie. Une série coréenne publiée en 2014, sur 92 patients, a mis en évidence une survie sans récurrence de 4.3 mois pour les patients ayant reçu une chimioradiothérapie à base de 5-fluoro-uracile et de cisplatine (n=25), contre 1.9 mois pour ceux ayant reçu une chimiothérapie seule (n=67). La dose moyenne reçue était de 44.7 Gy. Le bénéfice était également retrouvé pour la survie globale avec 9.3 mois pour le bras chimioradiothérapie contre 6.3 mois pour le bras chimiothérapie seule [44]. Les auteurs soulignaient également que la toxicité restait similaire entre les deux traitements avec toutefois plus de neutropénie dans le bras chimiothérapie (48% contre 9%, $p < 0.001$).

L'escalade de dose avec ou sans chimiothérapie associée pourrait permettre des meilleurs taux de contrôle local et de survie chez les patients atteints d'un cholangiocarcinome intra hépatique. Une étude a porté sur 79 patients atteints d'un cholangiocarcinome intrahépatique traités par irradiation entre 2002 et 2014, avec des doses d'irradiation allant de 35 à 100 Gy en trois à 30 fractions pour une BED [Biologically effective dose] médiane de 80.5 Gy. La majorité des patients (63%) avaient reçu une radiothérapie potentialisée par une chimiothérapie et quasiment tous les patients une chimiothérapie de première intention (n=79). La probabilité de survie globale à 3 ans était de 44% pour un suivi médian de 33 mois. L'augmentation de la dose de radiothérapie était corrélée avec une meilleure probabilité de survie pour les patients ayant reçus une BED de plus de 80.5 Gy de 73% contre 38%. Les résultats étaient similaires pour le taux de contrôle local respectivement de 78% contre 45 % [45]. Ces résultats constituent la base de réflexion de l'étude de phase III NCT02200042, en cours aux Etats-Unis, qui évalue une chimiothérapie seule contre une chimioradiothérapie par cisplatine et gemcitabine dans les cholangiocarcinomes localement évolués. Le tableau 1 résume ces données.

- *Le NCCN propose pour la prise en charge des cholangiocarcinomes intrahépatiques localement évolués plusieurs options : chimiothérapie par gemcitabine- cisplatine, chimiothérapie par 5-fluoro-uracile, traitement local par chimioradiothérapie potentialisé par 5-fluoro-uracile, ou soins de support.*
- *L'ESMO considère que la chimiothérapie est le traitement de référence mais que la radiothérapie est à considérer chez les patients atteints d'une tumeur localisée après une première ligne de chimiothérapie. La participation à des essais thérapeutiques est recommandée.*

Recommandations des sociétés savantes

Pour les patients atteints d'un cholangiocarcinome extrahépatique localement avoué ou une récurrence, la réalisation d'une chimioradiothérapie classique potentialisée par du 5-fluoro-uracile, pourrait diminuer la compression biliaire et la douleur. Deux études rétrospectives ont évalué une radiothérapie comprise entre 30 Gy et 58 Gy, dans une population hétérogène de patients. La survie médiane était de 7 à 12 mois [46,47]. La récurrence locale représentait le premier site de récurrence pour 50 à 75% des patients. Une étude parue en 2006, menée sur 19 patients ayant reçu une radiothérapie de 45 Gy associée à une chimiothérapie par doxifluridine et paclitaxel retrouvait un taux de réponse locale de 89.5% et une réponse complète chez 6 patients. La survie médiane était de 14 mois. Les probabilités de survie à 1 et 2 ans étaient respectivement de 84.2% et 31.6 % [48].

Radiothérapie stéréotaxique et cholangiocarcinomes

L'amélioration de la précision des traitements, le perfectionnement des nouvelles techniques avec une meilleure épargne des organes à risques, permettent d'augmenter la dose délivrée. La radiothérapie en conditions stéréotaxiques hypofractionnée (SBRT) permet de délivrer de fortes doses de rayons en peu de fractions. Bien que les données de la littérature soient limitées, celles-ci suggèrent

néanmoins une potentielle place de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques hypofractionnée dans les cholangiocarcinomes intrahépatiques.

Une série rétrospective de 58 patients dont 28 atteints d'une tumeur primitive et 30 une récurrence ont été traités par irradiation en conditions stéréotaxiques hypofractionnée en trois fractions, délivrant 45 Gy. Les médianes de la survie sans récurrence et de la survie globale étaient respectivement de 6,7 et 10,6 mois. Le taux de contrôle local était de 84% à un an au prix d'une toxicité non négligeable puisque six patients étaient atteints d'une ulcération importante du pylore ou du duodénum et trois d'une sténose pylorique[49]. Une autre étude portant sur 34 patients en situation d'atteinte des berges chirurgicales, ou atteints d'un cholangiocarcinome intrahépatiques ou hilaires et ayant reçu une dose de 30 Gy en 3 fractions montrait un taux de contrôle local de 79 %, une médiane de survie de 17 mois avec 12% de cas de toxicité de grade 3, dont ulcération duodénale, cholangite et abcès hépatique [50]. Une série de 10 patients atteints d'un cholangiocarcinome hilaraire traité par irradiation en conditions stéréotaxiques hypofractionnée 30 Gy en trois fractions associées à de la gemcitabine a montré un taux de contrôle local de 80% et une probabilité de survie globale à 2 ans également de 80 %.. **Ces résultats sont intéressants puisque la survie médiane était de 35.5 mois et la médiane de survie sans progression de 30 mois. De plus, la tolérance semblait acceptable car aucune toxicité de grade III n'était rapportée.**[51]. Une étude portant sur 37 patients traités par irradiation en conditions stéréotaxiques hypofractionnée de 45 Gy en 3 à 12 fractions avec un EQD₂₁₀ (dose équivalente délivrée par fractions de 2 Gy avec un rapport α/β de 10 Gy) de 56 Gy a montré des résultats encourageants avec une probabilité de survie globale à 1 an de 56% et un taux de contrôle local de 78%. La radiothérapie en conditions stéréotaxiques hypofractionnée était bien tolérée avec cependant trois patients (n= 9%) ayant souffert de saignements de grade 3[52]. Hong et al. ont évalué dans une étude de phase 2 multicentrique de 92 patients atteints de cholangiocarcinomes intra- et extra-hépatiques pris en charge par une protonthérapie en conditions stéréotaxiques hypofractionnée de 5 fractions pour une EQD₂ de 67.5 Gy. Le taux de contrôle local à 2 ans était de 94.8 % pour les patients atteints de cholangiocarcinome extrahépatique et 94.1% pour ceux atteints de cholangiocarcinome intrahépatique.

Les probabilités de survie globale à 2 ans étaient respectivement de 63.2% et 46.5%[53]. **Le tableau 2 résume l'ensemble de ces études.**

- *La place de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques hypofractionnée dans le traitement des cholangiocarcinomes intra- et extrahépatiques ne fait actuellement pas l'objet de recommandations, elle nécessite des essais de phases III. Elle pourrait présenter un intérêt au prix, néanmoins, d'une toxicité digestive non négligeable.*

Conclusion

Les cholangiocarcinomes sont des tumeurs peu fréquentes au pronostic sombre. Leur prise en charge curative repose sur la chirurgie. Un traitement néoadjuvant ne se conçoit que dans le cadre d'essais. La chimiothérapie ou chimioradiothérapie est validée dans les traitements adjuvants ainsi que pour les formes localement évoluées. La radiothérapie en conditions stéréotaxiques offre une perspective thérapeutique intéressante qui doit être évaluée par des essais randomisés. La toxicité digestive ne sembl cependant pas négligeable.

Conflit d'intérêt : aucun

- [1] Bergquist A, von Seth E. Epidemiology of cholangiocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015;29:221–32. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2015.02.003>.
- [2] Patel N, Benipal B. Incidence of Cholangiocarcinoma in the USA from 2001 to 2015: A US Cancer Statistics Analysis of 50 States. *Cureus* n.d.;11. <https://doi.org/10.7759/cureus.3962>.
- [3] Bragazzi MC, Cardinale V, Carpino G, Venere R, Semeraro R, Gentile R, et al. Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors. *Translational Gastrointestinal Cancer* 2011;1:21-32–32.
- [4] Dhanasekaran R, Hemming AW, Zendejas I, George T, Nelson DR, Soldevila-Pico C, et al. Treatment outcomes and prognostic factors of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Oncol Rep* 2013;29:1259–67. <https://doi.org/10.3892/or.2013.2290>.
- [5] Massarweh NN, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer Control* 2017;24. <https://doi.org/10.1177/1073274817729245>.
- [6] Shaib YH, Davila JA, McGlynn K, El-Serag HB. Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a true increase? *Journal of Hepatology* 2004;40:472–7. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2003.11.030>.
- [7] Bergquist A, Ekblom A, Olsson R, Kornfeldt D, Lööf L, Danielsson Å, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *Journal of Hepatology* 2002;36:321–7. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(01\)00288-4](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(01)00288-4).
- [8] Burak K, Angulo P, Pasha TM, Egan K, Petz J, Lindor KD. Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:523–6. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.04067.x>.
- [9] Scott J, Shousha S, Thomas HC, Sherlock S. Bile duct carcinoma: a late complication of congenital hepatic fibrosis. Case report and review of literature. *Am J Gastroenterol* 1980;73:113–9.
- [10] Ahrens W, Timmer A, Vyberg M, Fletcher T, Guénel P, Merler E, et al. Risk factors for extrahepatic biliary tract carcinoma in men: medical conditions and lifestyle: results from a European multicentre case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:623–30. <https://doi.org/10.1097/01.meg.0000243876.79325.a1>.
- [11] Hsing AW, Gao Y-T, Han T-Q, Rashid A, Sakoda LC, Wang B-S, et al. Gallstones and the risk of biliary tract cancer: a population-based study in China. *Br J Cancer* 2007;97:1577–82. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604047>.
- [12] Donato F, Gelatti U, Tagger A, Favret M, Ribero ML, Callea F, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatitis C and B virus infection, alcohol intake, and hepatolithiasis: a case-control study in Italy. *Cancer Causes Control* 2001;12:959–64.
- [13] Shin HR, Lee CU, Park HJ, Seol SY, Chung JM, Choi HC, et al. Hepatitis B and C virus, *Clonorchis sinensis* for the risk of liver cancer: a case-control study in Pusan, Korea. *Int J Epidemiol* 1996;25:933–40.
- [14] Shaib YH, El-Serag HB, Davila JA, Morgan R, McGlynn KA. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: A case-control study. *Gastroenterology* 2005;128:620–6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.12.048>.
- [15] Jepsen P, Vilstrup H, Tarone RE, Friis S, Sørensen HT. Incidence Rates of Intra- and Extrahepatic Cholangiocarcinomas in Denmark From 1978 Through 2002. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:895–7. <https://doi.org/10.1093/jnci/djk201>.
- [16] Chapman RW. Risk factors for biliary tract carcinogenesis. *Ann Oncol* 1999;10 Suppl 4:308–11.
- [17] Lee AJ, Chun YS. Intrahepatic cholangiocarcinoma: the AJCC/UICC 8th edition updates. *Chin Clin Oncol* 2018;7:52. <https://doi.org/10.21037/cco.2018.07.03>.

- [18] Henson DE, Albores-Saavedra J, Corle D. Carcinoma of the extrahepatic bile ducts. Histologic types, stage of disease, grade, and survival rates. *Cancer* 1992;70:1498–501. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19920915\)70:6<1498::aid-cnrcr2820700609>3.0.co;2-c](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19920915)70:6<1498::aid-cnrcr2820700609>3.0.co;2-c).
- [19] Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, Coleman J, Abrams RA, Piantadosi S, et al. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg* 1996;224:463–73; discussion 473–475.
- [20] Klempnauer J, Ridder GJ, von Wasielewski R, Werner M, Weimann A, Pichlmayr R. Resectional surgery of hilar cholangiocarcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 1997;15:947–54. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.3.947>.
- [21] Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, Gonen M, Burke EC, Bodniewicz BS J, et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2001;234:507–17; discussion 517–519.
- [22] Shirabe K, Mano Y, Taketomi A, Soejima Y, Uchiyama H, Aishima S, et al. Clinicopathological prognostic factors after hepatectomy for patients with mass-forming type intrahepatic cholangiocarcinoma: relevance of the lymphatic invasion index. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1816–22. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-0929-z>.
- [23] Lillemoe KD, Cameron JL. Surgery for hilar cholangiocarcinoma: the Johns Hopkins approach. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000;7:115–21. <https://doi.org/10.1007/s005340000070115.534>.
- [24] Wakai T, Shirai Y, Moroda T, Yokoyama N, Hatakeyama K. Impact of ductal resection margin status on long-term survival in patients undergoing resection for extrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer* 2005;103:1210–6. <https://doi.org/10.1002/cncr.20906>.
- [25] Su CH, Tsay SH, Wu CC, Shyr YM, King KL, Lee CH, et al. Factors influencing postoperative morbidity, mortality, and survival after resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1996;223:384–94.
- [26] Pichlmayr R, Weimann A, Klempnauer J, Oldhafer KJ, Maschek H, Tusch G, et al. Surgical treatment in proximal bile duct cancer. A single-center experience. *Ann Surg* 1996;224:628–38.
- [27] Hadjis NS, Blenkharn JI, Alexander N, Benjamin IS, Blumgart LH. Outcome of radical surgery in hilar cholangiocarcinoma. *Surgery* 1990;107:597–604.
- [28] Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, Watelet J, Hammel P, Joly J-P, et al. Gemcitabine and Oxaliplatin Chemotherapy or Surveillance in Resected Biliary Tract Cancer (PRODIGE 12- ACCORD 18-UNICANCER GI): A Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol* 2019;37:658–67. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00050>.
- [29] Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, Malik HZ, Prasad R, Mirza D, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20:663–73. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30915-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30915-X).
- [30] Jarnagin WR, Ruo L, Little SA, Klimstra D, D'Angelica M, DeMatteo RP, et al. Patterns of initial disease recurrence after resection of gallbladder carcinoma and hilar cholangiocarcinoma: implications for adjuvant therapeutic strategies. *Cancer* 2003;98:1689–700. <https://doi.org/10.1002/cncr.11699>.
- [31] Hasegawa S, Ikai I, Fujii H, Hatano E, Shimahara Y. Surgical resection of hilar cholangiocarcinoma: analysis of survival and postoperative complications. *World J Surg* 2007;31:1256–63. <https://doi.org/10.1007/s00268-007-9001-y>.
- [32] Hughes MA, Frassica DA, Yeo CJ, Riall TS, Lillemoe KD, Cameron JL, et al. Adjuvant concurrent chemoradiation for adenocarcinoma of the distal common bile duct. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:178–82. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.11.048>.
- [33] Jia AY, Wu J-X, Zhao Y-T, Li Y-X, Wang Z, Rong W-Q, et al. Intensity-modulated radiotherapy following null-margin resection is associated with improved survival in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Oncol* 2015;6:126–33. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2078-6891.2014.102>.
- [34] Horgan AM, Amir E, Walter T, Knox JJ. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30:1934–40. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.5381>.

- [35] Ben-Josef E, Guthrie KA, El-Khoueiry AB, Corless CL, Zalupski MM, Lowy AM, et al. SWOG S0809: A Phase II Intergroup Trial of Adjuvant Capecitabine and Gemcitabine Followed by Radiotherapy and Concurrent Capecitabine in Extrahepatic Cholangiocarcinoma and Gallbladder Carcinoma. *J Clin Oncol* 2015;33:2617–22. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.60.2219>.
- [36] Cho M, Wang-Gillam A, Myerson R, Gao F, Strasberg S, Picus J, et al. A phase II study of adjuvant gemcitabine plus docetaxel followed by concurrent chemoradiation in resected pancreaticobiliary carcinoma. *HPB (Oxford)* 2015;17:587–93. <https://doi.org/10.1111/hpb.12413>.
- [37] Shroff RT, Kennedy EB, Bachini M, Bekaii-Saab T, Crane C, Edeline J, et al. Adjuvant Therapy for Resected Biliary Tract Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 2019. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.02178>.
- [38] Valle JW, Borbath I, Khan SA, Huguet F, Gruenberger T, Arnold D, et al. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27:v28–37. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw324>.
- [39] 8. Cancer des voies biliaires | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive n.d. <https://www.snfge.org/content/8-cancer-des-voies-biliaires#ancre3263> (accessed June 4, 2020).
- [40] McMasters KM, Tuttle TM, Leach SD, Rich T, Cleary KR, Evans DB, et al. Neoadjuvant chemoradiation for extrahepatic cholangiocarcinoma. *The American Journal of Surgery* 1997;174:605–9. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(97\)00203-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(97)00203-1).
- [41] Nelson JW, Ghafoori AP, Willett CG, Tyler DS, Pappas TN, Clary BM, et al. Concurrent chemoradiotherapy in resected extrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:148–53. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.07.008>.
- [42] Phelip J-M, Vendrely V, Rostain F, Subtil F, Jouve J-L, Gasmi M, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus chemoradiotherapy in locally advanced biliary tract cancer: Fédération Francophone de Cancérologie Digestive 9902 phase II randomised study. *Eur J Cancer* 2014;50:2975–82. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.08.013>.
- [43] JFHOD | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive n.d. <https://www.snfge.org/content/essai-de-phase-ii-multicentrique-randomise-comp> (accessed May 13, 2019).
- [44] Kim Y-I, Park J-W, Kim BH, Woo SM, Kim TH, Koh YH, et al. Outcomes of concurrent chemoradiotherapy versus chemotherapy alone for advanced-stage unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Radiat Oncol* 2013;8:292. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-8-292>.
- [45] Tao R, Krishnan S, Bhosale PR, Javle MM, Aloia TA, Shroff RT, et al. Ablative Radiotherapy Doses Lead to a Substantial Prolongation of Survival in Patients With Inoperable Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Retrospective Dose Response Analysis. *J Clin Oncol* 2016;34:219–26. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.3778>.
- [46] Crane CH, Macdonald KO, Vauthey JN, Yehuda P, Brown T, Curley S, et al. Limitations of conventional doses of chemoradiation for unresectable biliary cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:969–74.
- [47] Ben-David MA, Griffith KA, Abu-Isa E, Lawrence TS, Knol J, Zalupski M, et al. External-beam radiotherapy for localized extrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:772–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.05.061>.
- [48] Park JY, Park SW, Chung JB, Seong J, Kim KS, Lee WJ, et al. Concurrent chemoradiotherapy with doxifluridine and paclitaxel for extrahepatic bile duct cancer. *Am J Clin Oncol* 2006;29:240–5. <https://doi.org/10.1097/01.coc.0000217829.77404.22>.
- [49] Jung DH, Kim M-S, Cho CK, Yoo HJ, Jang WI, Seo YS, et al. Outcomes of stereotactic body radiotherapy for unresectable primary or recurrent cholangiocarcinoma. *Radiat Oncol J* 2014;32:163–9. <https://doi.org/10.3857/roj.2014.32.3.163>.

- [50] Mahadevan A, Dagoglu N, Mancias J, Raven K, Khwaja K, Tseng JF, et al. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for Intrahepatic and Hilar Cholangiocarcinoma. *J Cancer* 2015;6:1099–104. <https://doi.org/10.7150/jca.13032>.
- [51] Polistina FA, Guglielmi R, Baiocchi C, Francescon P, Scalchi P, Febbraro A, et al. Chemoradiation treatment with gemcitabine plus stereotactic body radiotherapy for unresectable, non-metastatic, locally advanced hilar cholangiocarcinoma. Results of a five year experience. *Radiother Oncol* 2011;99:120–3. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.05.016>.
- [52] Gkika E, Hallauer L, Kirste S, Adebahr S, Bartl N, Neeff HP, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for locally advanced intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *BMC Cancer* 2017;17:781. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3788-1>.
- [53] Hong TS, Wo JY, Yeap BY, Ben-Josef E, McDonnell EI, Blaszkowsky LS, et al. Multi-Institutional Phase II Study of High-Dose Hypofractionated Proton Beam Therapy in Patients With Localized, Unresectable Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2016;34:460–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.2710>.



Figure 1. Cholangiocarcinome extra hépatique



Figure 2. Cholangiocarcinome intra hépatique

Etude	Protocole	Patients(n)	Fractionnement	Survie globale	Survie sans progression	Contrôle local	Toxicités \geq grade 3
Jung et al., 2014	Rétrospectif	58	3 x15 Gy	Médiane : 10.6 mois	Médiane : 6.7 mois	84% à un an	6 : ulcérations 3 : sténoses
Mahadevan et al., 2015	Rétrospectif	34	3x10Gy	Médiane : 17 mois 58% à 1 an 31% à 2 ans 19% à 4 ans	Médiane : 10 mois	88% à un an 79% à 4 ans	12% : abcès, cholangite, ulcération
Polistina et al., 2011	Phase I/II	10	3x10Gy + gemcitabine	Médiane : 35.5 mois 80% à 2 ans 30% à 4 ans	Médiane : 30 mois	80% à 6 mois	Aigues : 2 grade II Tardive : 1 grade II
Gkika et al., 2017	Phase I/II	37	45Gy : 3 à 12 fractions	Médiane : 10 mois 56% à 1 an 25% à 2 ans	-	78% à un an 58% à 2 ans	9% : saignement
Hong et al., 2016	Phase II	92	67.5 Gy en 15 fractions (proton)	A 2 ans : 63.2% 46.5%	-	A 2 ans : 94.8% CCEH 94.2% CCIH	4.8% : ulcération, ascite

Tableau 2. Études concernant les cholangiocarcinomes traités par irradiation stéréotaxique

Étude	Protocole	Patients (n)	Schéma d'étude	Survie globale	Survie sans progression	Contrôle local	Toxicités ≥grade 3
FFCD 9902	Phase II	34 sur 74 prévus	RCT : 50 Gy+ 5FU CDDP	13.5 mois	5.8 mois	-	Hémétalogique -Digestif
			vs CT : gemcitabine + oxaliplatine	19.9 mois (HR: 0,69 [0,31-1,55])	11 mois (HR: 0,65 [0,32-1,33])	-	23% 11% 25% 6%
Kim et al. , 2013	Rétrospective	92	RCT : 44.7 Gy (moyenne) + 5FU CDDP	9.3mois	4.3mois	-	9%
			Vs CT seule : 5FU CDDP	6.3 mois (p = 0.048)	1.9 mois (p = 0.001)	-	48% (p < 0.001)
Tao et al. , 2016		79	RT : 35 à 100Gy en 3 à 30 fractions Chimiothérapie concomitante 66%	87% à 1 an 61% à 2 ans 44% à 3 ans Médiane : 30 mois	88% à 1 an 61% à 2 ans 39% à 3 ans Médiane : 30 mois	81% à 1 an 45% à 2 ans 27% à 3 ans Médiane : 23 mois	
NCT02200042	Phase III		RCT vs CT : gemcitabine CDDP	En cours	En cours		

Tableau 1. Études concernant la radiochimiothérapie exclusive versus chimiothérapie des cholangiocarcinomes localement avancés ; RCT : radiochimiothérapie, CT : chimiothérapie