Évaluation d'une cohorte de 175 patients traités à Rennes pour une tumeur avancée des voies biliaires entre 2003 et 2015 : évaluation du mode de décès et impact de la radio-embolisation sur l'histoire tumorale

Romain Kokorian

▶ **To cite this version:**

Romain Kokorian. Évaluation d'une cohorte de 175 patients traités à Rennes pour une tumeur avancée des voies biliaires entre 2003 et 2015 : évaluation du mode de décès et impact de la radio-embolisation sur l'histoire tumorale. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02557162

HAL Id: dumas-02557162
https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02557162

Submitted on 7 May 2021

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.

N° d'ordre : **ANNÉE 2019**

UNIVERSITÉ DE RENNES 1

UNIVERSITE BRETAGNE LOIRE

THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1

sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée par

Romain Kokorian

Né le 21 juin 1989 à Equemauville (14)

Evaluation d'une cohorte de 175 patients traités à Rennes pour une tumeur avancée des voies biliaires entre 2003 et 2015: évaluation du mode de décès et impact de la radio-embolisation sur l'histoire tumorale.

Thèse soutenue à Rennes le 24 mai 2019
devant le jury composé de :

Pr Astrid LIEVRE
PU-PH – Service de gastro-entérologie CHU Rennes / *Président du jury*

Dr Julien EDELINE
MCU-PH – Oncologie – Centre Eugène Marquis Rennes / *Directeur de thèse*

Pr Etienne GARIN
PU-PH – Biophysique et Médecine nucléaire – Centre Eugène Marquis – CHU Rennes / *Juge*

Pr Laurent SULPICE
PU-PH – Chirurgie digestive et oncologique – CHU Rennes / Juge

Dr Samuel LE SOURD
Médecin - Oncologie digestive - Centre Eugène Marquis Rennes/ *Juge*

Professeur des Universités – Praticiens Hospitaliers

Nom – Prénom	Sous-section CNU
ANNE-GALIBERT Marie-Dominique	Biochimie et biologie moléculaire
BARDOU-JACQUET Edouard	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
BELAUD-ROTUREAU Marc-Antoine	Histologie; embryologie et cytogénétique
BELLISSANT Eric	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
BELOEIL Hélène	Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence
BENDAVID Claude	Biochimie et biologie moléculaire
BENSALAH Karim	Urologie
BEUCHEE Alain	Pédiatrie
BONAN Isabelle	Médecine Physique et de réadaptation
BONNET Fabrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
BOUDJEMA Karim	Chirurgie générale
BOUGET Jacques	Professeur des Universités en surnombre Thérapeutique; médecine d'urgence; addictologie
BOUGUEN Guillaume	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
BOURGUET Patrick	Professeur des Universités Emérite Biophysique et médecine nucléaire
BRASSIER Gilles	Neurochirurgie
BRETAGNE Jean-François	Professeur des Universités Emérite Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
BRISSOT Pierre	Professeur des Universités Emérite Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
CARRE François	Physiologie
CATROS Véronique	Biologie cellulaire
CATTOIR Vincent	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
CHALES Gérard	Professeur des Universités Emérite Rhumatologie
CORBINEAU Hervé	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers
CUGGIA Marc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
DARNAULT Pierre	Anatomie
DAUBERT Jean-Claude	Professeur des Universités Emérite Cardiologie
DAVID Véronique	Biochimie et biologie moléculaire

DAYAN Jacques	(Professeur associé) Pédopsychiatrie; addictologie
DE CREVOISIER Renaud	Cancérologie; radiothérapie
DECAUX Olivier	Médecine interne; gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
DESRUES Benoît	Pneumologie; addictologie
DEUGNIER Yves	Professeur des Universités en surnombre + Consultanat Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
DONAL Erwan	Cardiologie
DRAPIER Dominique	Psychiatrie d'adultes; addictologie
DUPUY Alain	Dermato-vénéréologie
ECOFFEY Claude	Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence
EDAN Gilles	Neurologie
FERRE Jean Christophe	Radiologie et imagerie Médecine
FEST Thierry	Hématologie; transfusion
FLECHER Erwan	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
FREMOND Benjamin	Chirurgie infantile
GANDEMER Virginie	Pédiatrie
GANDON Yves	Radiologie et imagerie Médecine
GANGNEUX Jean-Pierre	Parasitologie et mycologie
GARIN Etienne	Biophysique et médecine nucléaire
GAUVRIT Jean-Yves	Radiologie et imagerie Médecine
GODEY Benoit	Oto-rhino-laryngologie
GUGGENBUHL Pascal	Rhumatologie
GUIGUEN Claude	Professeur des Universités Emérite Parasitologie et mycologie
GUILLÉ François	Urologie
GUYADER Dominique	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
HAEGELEN Claire	Anatomie
HOUOT Roch	Hématologie; transfusion
HUSSON Jean-Louis	Professeur des Universités Emérite Chirurgie orthopédique et traumatologique
HUTEN Denis	Professeur des Universités Emérite Chirurgie orthopédique et traumatologique
JEGO Patrick	Médecine interne; gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
JEGOUX Franck	Oto-rhino-laryngologie
JOUNEAU Stéphane	Pneumologie; addictologie
KAYAL Samer	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière

KERBRAT Pierre	RETRAITE Cancérologie; radiothérapie
LAMY DE LA CHAPELLE Thierry	Hématologie; transfusion
LAVIOLLE Bruno	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
LAVOUE Vincent	Gynécologie-obstétrique; gynécologie médicale
LE BRETON Hervé	Cardiologie
LE GUEUT Mariannick	Professeur des Universités en surnombre + consultanat Médecine légale et droit de la santé
LE TULZO Yves	Réanimation; médecine d'urgence
LECLERCQ Christophe	Cardiologie
LEDERLIN Mathieu	Radiologie et imagerie Médecine
LEGUERRIER Alain	Professeur des Universités Emérite Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
LEJEUNE Florence	Biophysique et médecine nucléaire
LEVEQUE Jean	Gynécologie-obstétrique; gynécologie médicale
LIEVRE Astrid	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
MABO Philippe	Cardiologie
MAHE Guillaume	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MALLEDANT Yannick	Professeur des Universités Emérite Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence
MENER Eric	(Professeur associé) Médecine générale
MEUNIER Bernard	Chirurgie digestive
MICHELET Christian	Professeur des Universités en surnombre Maladies infectieuses; maladies tropicales
MOIRAND Romain	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
MORANDI Xavier	Anatomie
MOREL Vincent	(Professeur associé) Epistémologie clinique
MOSSER Jean	Biochimie et biologie moléculaire
MOURIAUX Frédéric	Ophtalmologie
MYHIE Didier	(Professeur associé) Médecine générale
ODENT Sylvie	Génétique
OGER Emmanuel	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
PARIS Christophe	Médecine et santé au travail
PERDRIGER Aleth	Rhumatologie
PLADYS Patrick	Pédiatrie

RAVEL Célia	Histologie; embryologie et cytogénétique
REVEST Matthieu	Maladies infectieuses; maladies tropicales
RICHARD de LATOUR Bertrand	(Professeur associé) Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
RIFFAUD Laurent	Neurochirurgie
RIOUX-LECLERCQ Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
ROBERT-GANGNEUX Florence	Parasitologie et mycologie
ROPARS Mickaël	Chirurgie orthopédique et traumatologique
SAINT-JALMES Hervé	Biophysique et médecine nucléaire
SAULEAU Paul	Physiologie
SEGUIN Philippe	Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence
SEMANA Gilbert	Immunologie
SIPROUDHIS Laurent	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
SOMME Dominique	Médecine interne; gériatrie et biologie du vieillisement; addictologie
SOULAT Louis	(Professeur associé) Thérapeutique; médecine d'urgence; addictologie
SULPICE Laurent	Chirurgie générale
TADIÉ Jean Marc	Réanimation; médecine d'urgence
TARTE Karin	Immunologie
TATTEVIN Pierre	Maladies infectieuses; maladies tropicales
TATTEVIN-FABLET Françoise	(Professeur associé) Médecine générale
THIBAULT Ronan	Nutrition
THIBAULT Vincent	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
THOMAZEAU Hervé	Chirurgie orthopédique et traumatologique
TORDJMAN Sylvie	Pédopsychiatrie; addictologie
VERHOYE Jean-Philippe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
VERIN Marc	Neurologie
VIEL Jean-François	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
VIGNEAU Cécile	Néphrologie
VIOLAS Philippe	Chirurgie infantile
WATIER Eric	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique; brûlologie
WODEY Eric	Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence

Maitres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers

Nom-Prénom	Sous-section CNU
ALLORY Emmanuel	(Maître de conférences associé des universités de MG) Médecine générale
AME-THOMAS Patricia	Immunologie
AMIOT Laurence (Baruch)	Hématologie; transfusion
ANSELMI Amédéo	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BEGUE Jean-Marc	Physiologie
BERTHEUIL Nicolas	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
BOUSSEMART Lise	Dermato-vénéréologie
CABILLIC Florian	Biologie cellulaire
CAUBET Alain	Médecine et santé au travail
CHHOR-QUENIART Sidonie	(Maître de conférences associé des universités de MG) Médecine générale
DAMERON Olivier	Informatique
DE TAYRAC Marie	Biochimie et biologie moléculaire
DEGEILH Brigitte	Parasitologie et mycologie
DROITCOURT Catherine	Dermato-vénéréologie
DUBOURG Christèle	Biochimie et biologie moléculaire
DUGAY Frédéric	Histologie; embryologie et cytogénétique
EDELINE Julien	Cancérologie; radiothérapie
FIQUET Laure	(Maître de conférence associé des universités de MG) Médecine générale
GARLANTEZEC Ronan	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GOUIN Isabelle épouse THIBAULT	Hématologie; transfusion
GUILLET Benoit	Hématologie; transfusion
JAILLARD Sylvie	Histologie; embryologie et cytogénétique
KALADJI Adrien	Chirurgie vasculaire; médecine vasculaire
LAVENU Audrey	Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
LE GALL François	Anatomie et cytologie pathologiques
LEMAITRE Florian	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
MARTINS Pédro Raphaël	Cardiologie
MATHIEU-SANQUER Romain	Urologie
MENARD Cédric	Immunologie

MOREAU Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
MOUSSOUNI Fouzia	Informatique
NAUDET Florian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
PANGAULT Céline	Hématologie; transfusion
RENAUT Pierric	(maître de conférence associé des universités de MG) Médecine générale
ROBERT Gabriel	Psychiatrie d'adultes; addictologie
SCHNELL Frédéric	Physiologie
THEAUDIN Marie épouse SALIOU	Neurologie
TURLIN Bruno	Anatomie et cytologie pathologiques
VERDIER Marie-Clémence (Lorne)	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
ZIELINSKI Agata	Philosophie

Remerciements :

Au Président du jury,

Madame le Professeur Astrid LIEVRE,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider le jury de thèse. Veuillez accepter ma sincère reconnaissance.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Etienne GARIN,

Vous me faîtes l'honneur de participer au jury de thèse. Je vous remercie de votre présence et veuillez accepter mon profond respect.

Monsieur le Professeur Laurent SULPICE,

Vous me faites l'honneur d'accepter de participer au jury de thèse. Je vous prie d'agréer mes sincères remerciements.

Monsieur le Docteur Samuel LE SOURD,

Merci d'avoir accepté de faire parti du jury. J'ai pu apprécier au cours de l'internat ce que je considère un modèle d'exercice de l'oncologie moderne et la pédagogie qui est la tienne envers les internes.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Julien EDELINE,

Je te remercie pour ton sérieux, ton professionnalisme, ton expertise sur le sujet, ta bienveillance, ta disponibilité. Un plaisir, je l'espère, partagé, d'avoir pu travailler ensemble.

Remerciements :

A Fanny, celle qui partage ma vie, grande professionnelle de la mise en page. J'espère t'apporter autant que ce que je reçois de toi

A ma famille, parents et grands parents, pour l'éducation reçue, l'amour donné, les valeurs inculquées, d'avoir été toujours présente y compris dans les moments de doute

Ma sœur, cadette de 3 ans, qui s'étonne toujours que je possède la carte étudiant à 29 ans

Mon frère, le benjamin, qui commence ses études supérieures quand je termine les miennes

A mes amis, qui ont su me distraire et me changer les idées, les vacances passées ensemble, les moments de rigolade

A mon grand père parti trop tôt d'une « maladie des ganglions »

Aux médecins du Centre Eugène Marquis et du CHU de Rennes

Aux co-internes de 5 ans d'internat

Aux nombreux enseignants que j'ai côtoyé jusqu'à ce jour synonyme de fin de cursus

Aux personnels paramédical et administratif qui combattent le cancer

Aux patients qui sont la source de ma motivation contre le crabe

Aux situations difficiles que j'ai pu rencontrer et qui font devenir médecin

Au stade Rennais pour la fin de saison qui a égayé mes week-ends de labeur…

Table des matières :

I. Introduction : 12
II. Matériel et méthode : 15
III. Résultats : 18
a) Description de la cohorte : 18
b) La radioembolisation : 18
c) Réponse et toxicité à la chimiothérapie : 19
d) Facteurs pronostiques en analyse univariée 19
e) Analyse multivariée 20
f) Causes de décès 21
IV. Discussion : 22
V. Bibliographie : 26

Liste des documents annexés :

Tableau 1 : Caractéristiques de la cohorte de 175 patients traités pour une tumeur avancée des voies biliaires 31
Tableau 2 : Caractéristiques des traitements reçus 32
Figure 1 : Survie cumulée en fonction du temps en mois (LA vs M+) 33
Figure 2A : Survie cumulée en fonction du temps en mois chez les patients atteints d'une tumeur des voies biliaires localement avancée (patients radioembolisés versus absence de radioembolisation) 34
Figure 2B : Survie cumulée en fonction du temps en mois chez les patients atteints d'une tumeur des voies biliaires métastatique (patients radioembolisés versus absence de radioembolisation) 34
Figure 3A : Survie cumulée en fonction du temps en mois chez les patients atteints d'une tumeur des voies biliaires : patients opérés en intention curatrice versus non opérés après traitement néo-adjuvant ayant comporté une radioembolisation 35
Figure 3B : Survie cumulée en fonction du temps en mois chez les patients atteints d'une tumeur des voies biliaires : patients opérés en intention curatrice versus non opérés après traitement néo-adjuvant n'ayant pas comporté de radioembolisation 35
Figure 4 : Survie cumulée en fonction du temps en mois (Cholangiocarinome intra-hépatique versus cholangiocarcinome extra-hépatique versus carcinome de vésicule biliaire) 36
Figure 5 : Survie cumulée en fonction du temps en mois chez les patients atteints d'un Cholangiocarinome intra-hépatique (patients cirrhotiques versus patients indemnes de cirrhose) 37
Figure 6 : Survie cumulée en fonction du temps en mois chez les patients atteints d'une tumeur des voies biliaires métastatique (métastases hépatiques seules versus présence de métastases extra-hépatiques) 38
Tableau 3 : Facteurs pronostiques en analyse univariée 39
Figure 6A : Causes de décès tous patients 40
Figure 6B : Causes de décès patients radioembolisés 40
Figure 7A: Forest plot de l'analyse multivariée des facteurs pronostiques [IC 95%] 41
Figure 7B : Forest plot de l'analyse multivariée du modèle thérapeutique [IC 95%] 41

I. Introduction :

Les tumeurs des voies biliaires représentent un groupe hétérogène (1) (sur le plan de l'oncogénèse, de la biologie moléculaire, des facteurs de risque…) de tumeurs rares dont l'incidence est de 1.3/100 000 habitants en France, soit environ 2000 cas par an (2), comprenant les cholangiocarcinomes et les carcinomes de la vésicule biliaire.

On note ces dernières décennies une incidence croissante y compris standardisée de ce type de tumeur dans les pays développés (2-3), malgré l'identification récente de facteurs de risque clairement établis (4-5): distomatoses hépatiques, cholangite chronique, éthylisme chronique, hépatopathies virales B ou C, syndrome métabolique ou plus généralement la présence d'une cirrhose constituée (Risque Relatif de 23). (4)

Cette dernière étant responsable majoritairement des formes intra-hépatiques de cholangiocarcinome en inflation (6), incidence en augmentation également en partie, du fait d'une incidence moindre et diminuée de moitié en 20 ans de carcinome de primitif inconnu CUP (7) requalifiés en partie en cancer des voies biliaires par l'amélioration des techniques d'imagerie et de l'immunohistochimie dont l'apport permettrait un diagnostic jusque dans 30% des cas. (8-9)

Les formes résécables d'emblée sont minoritaires environ 30%. La prise en charge des formes localisées est fortement dépendante d'une chirurgie d'exérèse complète R0, qui apparait comme un facteur pronostic majeur.

Une méta-analyse a suggéré le bénéfice potentiel d'un traitement adjuvant par RT, CT ou RCT chez des patients opérés avec un curage ganglionnaire positif ou une marge chirurgicale positive R1. (10) L'essai BILCAP a récemment fait modifier les pratiques et introduit un nouveau traitement standard adjuvant par CAPECITABINE pendant 6 mois conférant un bénéfice en survie globale dans l'analyse per-protocole. (11)

L'essai français randomisant $GEMOX_{85}$ versus surveillance est quant à lui négatif (12).

On note un taux de résection R1 autour de 25% selon plusieurs séries chirurgicales (13) chez des patients considérés comme résécables d'emblée.

Le recours à des techniques innovantes mais jusqu'alors non validées, a pour objectif dans les tumeurs localement avancées un down-staging pouvant permettre une résécabilité secondaire complète, d'accroitre le taux de chirurgie complète R0 (14) et d'améliorer secondairement la survie globale des patients opérés. Un traitement néo-adjuvant par radio-embolisation pourrait être envisagé dans les formes infiltrantes difficilement mesurables dont la résécabilité secondaire R0 est incertaine. Les essais cliniques sont en cours mais quelques données préliminaires semblent intéressantes.

Les tumeurs des voies biliaires à un stade avancé sont particulièrement de mauvais pronostic, la survie globale des formes métastatiques reste souvent décevante et inférieure à un an, les progrès en termes d'amélioration en survie globale ces 30 dernières années étant très modestes. (15)

La prise en charge de ces tumeurs rares était très hétérogène d'un centre à un autre et non standardisée basée sur plusieurs essais thérapeutiques rétrospectifs, de faibles effectifs, non dédiés, avec des populations très hétérogènes comprenant les tumeurs pancréatiques, et avec clairement des difficultés de recrutement des rares essais prospectifs débutés.
Aucun essai randomisé n'a démontré de bénéfice pour la radiothérapie dans les formes localement avancées non opérables y compris associée à la chimiothérapie. (16)
Les données de 2 études prospectives, une étude britannique de phase 3 ABC-02 et une étude japonaise de phase 2 randomisée BT-22 (17-18), ont défini le standard de traitement de première ligne des formes localement avancées ou métastatiques. Ces tumeurs justifient le recours à une chimiothérapie de première ligne, désormais validée au niveau international associant la Gemcitabine au Cisplatine, chimiothérapie le plus souvent palliative. Schéma GEMCIS toutes les 3 semaines (Cisplatine 25 mg/m2 J1-J8, Gemcitabine 1000 mg/m2 J1-J8)
Par analogie on considère la chimiothérapie par GEMOX comme une option possible même si le niveau de preuve semble moindre. (19) L'essai thérapeutique en cours AMEBICA- PRODIGE 38 (20) pourrait modifier la première ligne, puisqu'il s'agit d'une étude de phase II/III randomisée, évaluant la tolérance et l'efficacité du FOLFIRINOX modifié versus GEMCIS dans les tumeurs des voies biliaires localement évoluées non résécables ou métastatiques. Nous sommes en attente de l'analyse de la phase II.

Les patients opérés après chimiothérapie néo-adjuvante auraient une survie comparable aux patients opérables d'emblée. Ceci suggère l'intérêt d'un traitement néo-adjuvant optimal permettant un down-staging maximal en vue d'une chirurgie secondaire. (21) Dans les formes localement avancées et non résécables, la radioembolisation s'avère être une option possible chez des patients réfractaires à une chimiothérapie première et sélectionnés avec des données favorables en termes de réponse objective, de sécurité d'emploi et d'efficacité. (22-23) D'autres traitements intra-artériels comme la chimio-embolisation ont apporté des taux de réponse intéressants dans les formes localement avancées non opérables. (24)

Aucune étude randomisée n'a pu démontrer un bénéfice chez les patients au-delà de la première ligne, y compris chez des patients dont l'état général était conservé. La 2ème ligne thérapeutique est actuellement basée sur des essais rétrospectifs, et semble reposer sur une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, soit en monothérapie, soit en association (25).
Les espoirs thérapeutiques semblent venir davantage du démembrement de tumeurs hétérogènes d'un point de vu de la biologie moléculaire à la recherche de mutation actionnables.

L'objectif primaire de cette étude est d'étudier les causes de décès de ces patients, chose assez peu décrite dans ce type de tumeur, pour mieux appréhender leurs prises en charge et améliorer la survie globale.

Notre étude évalue également l'apport de la radioembolisation par microsphères chargées à l'Yttrium 90 dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de cholangiocarcinomes non résécables d'emblée, l'impact de celle-ci sur l'histoire tumorale de ces patients et la survie globale de ces formes de pronostic intermédiaire.

II. Matériel et méthode :

Cette étude rétrospective, monocentrique, a inclus tous les patients suivi au centre Eugène-Marquis à Rennes de février 2003 à septembre 2015, ayant reçu une chimiothérapie durant cette période, en traitement d'une tumeur des voies biliaires de type cholangiocarcinome ou adénocarcinome de la vésicule biliaire, histologiquement prouvé, en situation localement avancée ou métastatique. Nous avons exclu les patients dont l'indication de chimiothérapie avait été retenue mais chez lesquels elle n'a pu être réalisée pour diverses raisons.

Le caractère localement avancé était défini par l'absence de lésions à distance après bilan d'extension et incluant la possibilité de présence de nodules filles à proximité immédiate de la tumeur primitive (même segment ou segment juxtaposé sans atteinte du lobe controlatéral), le caractère métastatique a été défini par la présence de lésions à distance comme dans la 8ème édition de la classification AJCC. (26-27-28) Chaque dossier a été discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire dédiée aux tumeurs hépatiques, afin de valider la meilleure stratégie thérapeutique possible, réunion comprenant des chirurgiens, oncologues, hépatologues et radiologues experts.

La radioembolisation ou radiothérapie interne sélective est une technique qui combine un vecteur, microbilles de verre de 20-30 um de diamètre chargées d'un agent radioactif l'Yttrium 90, injectés par voie sélective intra-artérielle hépatique dans le territoire vascularisé par la tumeur et donc destinée dans ce cas précis à traiter un cholangiocarcinome intra-hépatique ou une lésion hépatique secondaire d'une tumeur des voies biliaires.
Un bilan pré thérapeutique était réalisé. Une artériographie diagnostique première pour cartographier l'arbre artériel hépatique et guider le traitement de manière sélective, couplée à une scintigraphie de perfusion hépatique avec injection de macro agrégats d'albumine marqué au Tc99m pour confirmation de la faisabilité du geste en termes de captation digestive et de shunt pulmonaire. Dans un second temps l'artériographie thérapeutique était programmée avec une imagerie post thérapeutique systématique. Les critères d'inéligibilité à cette technique étaient classiques (Cirrhose Child sup à A, PS > ou =2, Bilirubine T>35 mM). L'activité administrée était calculée dans le but d'administrer une dose comprise entre 80 et 150 Gy au volume cible hépatique sans excéder une dose cumulée de 30 Gy sur le tissu pulmonaire.

Les schémas de chimiothérapie réalisés étaient les suivants, et le choix de celle-ci se faisait suivant l'état des connaissances au moment du traitement du patient, l'état général, les fonctions biologiques et les comorbidités de ce-dernier.

(1) LV5FU2-Cisplatine modifié: Cisplatine 50 mg/m2 J1, 5FU bolus 400 mg/m2 J1, 5FU continu 2400 mg/m2 pendant 46 h, cycles répétés toutes les 2 semaines;
(2) Schéma GEMOX Gemcitabine 1000 mg/m2 J1 + Oxaliplatine 100 mg/m2 J1 ou J2, cycles répétés toutes les 2 semaines;
(3) Schéma GEMCIS Cisplatine 25 mg/m2 J1 et J8 + Gemcitabine 1000 mg/m2 J1-J8, cycles répétés toutes les 3 semaines
(4) Gemcitabine 1250 mg/m2 J1-J8-J15 toutes les 4 semaines
(5) FOLFOX Oxaliplatine 85 mg/m2 J1, 5FU bolus 400 mg/m2 J1, 5FU continu 2400 mg/m2 pendant 46 h, cycles répétés toutes les 2 semaines;

L'évaluation tumorale à la chimiothérapie reposait sur un faisceau d'arguments à la fois cliniques, morphologique (par TDM-TAP majoritairement selon les critères RECIST tous les 2 à 3 mois) et biologique (marqueurs tumoraux Ca 19.9 AFP, bilan hépatique ASAT/ALAT/PAL/yGT/Bilirubine).
Concernant l'évaluation de la réponse tumorale à la radio embolisation celle-ci reposait sur les critères de Choi sur la région traitée par cette technique intra-artérielle sélective, prenant à la fois en compte la taille des lésions et l'évolution de la densité de celles-ci. Une évolution vers une lésion hypodense témoignait d'une lésion nécrotique et était considérée comme une réponse tumorale partielle.
Le recueil des effets indésirables significatifs survenus sous traitement était codifié selon les critères CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) de l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer).

Les causes de décès des patients ont été relevées comme suit.
Les patients considérés comme décédés d'une progression hépatique présentaient au moment du décès un tableau clinique et/ou biologique évoquant une insuffisance hépatique terminale. Les patients décédés d'une progression globale dont le foie avait une maladie avec une atteinte extra-hépatique et en évolutivité générale. On répertoriait également comme modes de décès : la progression tumorale sans atteinte hépatique et les autres causes (lorsqu'un évènement aigu et inattendu expliquait le décès sans rapport avec une progression tumorale). Les patients étaient comptabilisés comme décédés d'un sepsis biliaire lorsque le sepsis dominait le tableau clinique et que ce sepsis n'était pas la conséquence directe d'une progression tumorale franche locale. Une note complémentaire concernant le contrôle tumoral au moment du décès était apporté.

Cette étude est actuellement soumise à la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) en vu d'une publication, afin de respecter la règle de la non-opposition relative aux droits des patients.

L’analyse statistique a été réalisée par la méthode du Chi-2 pour la comparaison des fréquences. La survie globale était analysée selon la méthode de Kaplan-Meier, le test du Log-Rank et le modèle de régression de Cox. Chaque analyse statistique a été réalisée avec un risque alpha bilatéral de 5%.

III. Résultats :

a) Description de la cohorte :

Les caractéristiques des patients au diagnostic sont présentées dans le tableau 1.

La population analysée comporte une majorité d'hommes, avec un âge médian de 63 ans. Les formes localement avancées versus métastatiques étaient équilibrées. La moitié des patients étaient porteurs d'un cholangiocarcinome intra-hépatique.

Une hépatopathie au stade de cirrhose constituée était associée au diagnostic chez 30 patients (17.1%) mais concernait majoritairement les patients atteints d'un cholangiocarcinome intra-hépatique (83.3%) contre 16.7% pour les cholangiocarcinomes extra-hépatiques.

26,3 % des cholangiocarcinomes intra-hépatiques étaient développés sur un foie de cirrhose.

62 patients avaient bénéficié, avant rechute jugée non résécable, d'une chirurgie biliaire en intention curatrice dont 51 patients une chirurgie R0 (29.1%), 10 chirurgies R1 (5,7%)

42 patients ont bénéficié d'un traitement par radio-embolisation : 12 patients pris en charge pour une forme métastatique et 30 pour une forme localement avancée.

Avec un suivi médian de 60 mois, la survie globale médiane est de 12,4 mois, [IC 95% : 9.16-15.61], et statistiquement différente entre les patients localement avancés au diagnostic 17.21 mois [IC 95% : 13.95;20.48], contre 7.85 mois dans le sou0s-groupe des patients d'emblée métastatiques [IC 95% : 4.93;10.77] (p=0.01). (cf figure 1)

b) La radioembolisation :

L'activité injectée par voie intra-artérielle médiane est de 2.31 GBq pour une dose reçue par la tumeur de 259 Gy après contrôle scintigraphique.

Cette technique apparait comme une technique relativement bien tolérée, compliquée dans 14% des cas seulement d'une toxicité de grade 3-4. La meilleure réponse locale induite par celle-ci selon les critères de CHOI est également satisfaisante car l'on constate un taux de contrôle local des régions traitées de 97% au moment de l'évaluation (19% de réponses complètes, 71% de réponses partielles, 7% de stabilité et 2.5 % de maladie progressive). L'apport de la radioembolisation apparait en survie globale à la fois dans les formes localement avancées et métastatiques, chez des patients certes sélectionnés.

30 (34.9%) des 86 patients entrés dans la maladie dans une forme localement avancée ont été traités par RE OS= 23.36 mois versus 15.05 dans le sous-groupe de patients non traités par RE. (p=0.002).

Ces données sont confirmées en situation métastatique où la survie globale des patients non traités par RE est estimée à 6.73 mois contre 22.57 mois chez les patients traités par cette technique (p=0.002).

(cf figure 2A-2B)

Parmi les 30 patients traités par radioembolisation pour une maladie localement avancée, le taux de résécabilité secondaire est de 43% puisque 13 patients ont pu être opérés alors qu'ils avaient une maladie considérée comme non résécable d'emblée.

Le bénéfice de la séquence RE-chirurgie apparait majeur puisque la survie globale de ces patients atteint 61.6 mois contre 11.5 mois chez les 5 patients qu'on a considéré résécables après un traitement néo-adjuvant sans radioembolisation.

(cf figure 3A-3B)

c) Réponse et toxicité à la chimiothérapie :

Le résumé des traitements reçus figure dans le tableau 2.

En 1ère ligne de chimiothérapie pour une maladie jugée non résécable, 88% des patients avaient reçu une chimiothérapie à base de platine (31% GEMCIS, 58% de GEMOX, 6% GEMZAR seul, 4% de FU-CDDP). La 2ème ligne a majoritairement comporté une chimio à base de 5 FU (38% FOLFIRI, 16 % FOLFOX, 12% 5 FU seul, 9 % GEMZAR).

Certains patients avaient reçu une chimiothérapie adjuvante dans le cadre d'un essai thérapeutique, et ceci pouvait influer sur le choix de la première ligne métastatique.

La meilleure réponse à la première ligne de chimiothérapie fait état de 4.6% de réponses complètes, 33% de réponses partielles, 33% de maladies stables et 29% de maladies progressives. 84% des patients ont progressé après une chimiothérapie de première ligne dont 46% avaient progressé en cours de première ligne. Le taux de toxicités de grade 3-4 est de 40% dont 56% de toxicités hématologiques. Ces toxicités avaient motivé un arrêt précoce de la chimiothérapie de première ligne chez 11% des patients.

La survie sans progression médiane PFS après évaluation selon critères RECIST est de 7.0 mois IC 95% [5.70;8.23] sans différence observée selon la localisation tumorale primitive.

74 patients (43%) ont reçu une 2ème ligne thérapeutique, le taux de réponse observé est de 12%, et la médiane de survie sans progression PFS 2 : 2.99 mois IC95% [1.95;4.03]. Dans 51% des cas on observe une maladie progressive comme meilleure réponse. On note 29% de toxicités de grade 3-4.

Enfin 36 patients ont reçu une 3ème ligne thérapeutique (21%), majoritairement une taxane ou de la capécitabine.

Comme rapporté ci-dessus, 5 patients seulement ont pu être opérés et considérés comme résécables secondairement après un traitement néo adjuvant ayant comporté une chimiothérapie exclusive.

d) Facteurs pronostiques en analyse univariée: Tableau 3

On note une différence en survie globale selon le sexe avec une médiane de survie de 10.8 mois chez l'homme et 14.8 mois chez la femme (p=0.003).

Le mode de découverte au diagnostic : présence ou non d'un ictère, de douleurs abdominales ou d'une AEG ne semblent pas corrélés à une modification du pronostic.

Les tumeurs vésiculaires apparaissent de plus mauvais pronostic, avec une médiane d'OS 9.92 mois contre 13.11 mois pour les formes extra-vésiculaires. (p=0.006) On ne note pas de différence significative en survie globale entre les formes intra et extra-hépatiques des cholangiocarcinomes. (cf Figure 4)

La présence d'une cirrhose constituée est associée à un pronostic péjoratif en terme de survie globale avec une différence significative observée dans les formes intra-hépatiques. OS patient cirrhotique 6.30 mois contre 14.09 patient non cirrhotique. (p=0.009) (cf Figure 5)

Chez les patients métastatiques, la médiane de survie apparait meilleure, dans le sous-groupe de patients ayant une atteinte métastatique hépatique seule 17.7 mois, IC 95% [5.77-29.7] versus 11.3 mois dans le sous-groupe de patient ayant une atteinte extra-hépatique IC95% [8.49 ;13.98] p=0.026. (cf Figure 6)

Ces résultats sont confirmés parmi les patients qui n'ont jamais pu être opérés (OS 13.07 mois versus 10.77, p=0.042)

La présence d'une atteinte métastatique ganglionnaire était significativement associée à un plus mauvais pronostic (OS 8.6 mois versus 14.9 mois sans atteinte ganglionnaire p=0.010) tout comme une atteinte péritonéale (OS 11.2 versus 13.2 mois sans atteinte péritonéale p=0.042).

Les localisations pulmonaires, osseuses ou autres ne semblent quant à elles pas modifier le devenir des patients.

La survie globale des patients localement avancés au diagnostic et rendus opérables après traitement préalable est significativement différente puisqu'elle est de 16.3 mois chez les patients non opérés versus 28.9 mois chez les patients qu'on a considéré résécables secondairement et opérés en intention curatrice (p=0.016).

Parmi les patients qui n'ont pas eu de radioembolisation le pronostic des cholangiocarcinomes intra-hépatique semble moins bon, à la limite de la significativité. Il n'existe pas de différence évidente de pronostic en situation métastatique du cholangiocarcinome intra-hépatique versus extra-hépatique (OS 7.8 mois versus 10.8 mois, p=0.258). A l'inverse il semble de meilleur pronostic en localement avancé (OS: 22.3 mois versus 17.2 pour formes extra-hépatiques, p=0.06)

e) Analyse multivariée : (cf Figures 7A-7B)

Nous avons développé un modèle pronostique de la survie globale. Lorsque l'on s'intéresse aux données de départ associées significativement à la survie globale en analyse univariée, les facteurs pronostiques associés indépendamment en survie globale en analyse multivariée sont : le caractère métastatique (HR=1.77 IC 95% [1.28;2.43] p<0.001), la présence d'une cirrhose (HR=1.52 IC 95% [0.98;2.34] p=0.07), le sexe féminin (HR=0.63 IC 95% [0.44;0.90] p=0.010), la localisation vésiculaire (HR=2.52 IC 95% [1.49;4.27] p=0.002).

Nous avons également développé un modèle pronostique concernant les patients traités pour atteintes hépatiques. Les facteurs associés indépendamment en survie globale en analyse multivariée sont : le caractère métastatique (HR=1.69 IC 95% [1.19;2.40] p=0.003), la présence d'une cirrhose (HR=1.95 IC 95% [1.25;3.04] p=0.006), le recours à une radioembolisation (HR=0.54 IC 95% [0.34;0.85] p=0.005), une chirurgie en intention curatrice après traitement néoadjuvant (HR=0.37 IC 95% [0.14;0.99] p=0.03) et la localisation vésiculaire (HR=2.20 IC 95% [1.26;3.83] p=0.01).

f) Causes de décès : (cf Figure 6A-6B)

Concernant les causes de décès, 53 patients parmi les 157 patients décédés, sont décédés d'une progression tumorale hépatique (33%), 48 (31%) d'une progression globale dont foie, 19 (12%) d'une progression tumorale sans atteinte hépatique et 37 (24%) d'autres causes (décompensations de cirrhoses, sepsis biliaires, embolie pulmonaire…) Les décès par sepsis biliaires tels que définis précédemment représentaient 15% des patients.

Les formes histologiques indifférenciées (n=15) décèdent davantage d'une défaillance hépatique (67%) alors que les causes de décès sont plus équilibrées parmi les patients atteints de formes histologiques différenciées ou moyennement différenciées. Il n'existe pas de différence significative des survies globales comparées en fonction de la cause de décès selon que le décès soit lié à une des causes mentionnées ci-dessus. Il n'existe pas de différence de mode de décès selon que le patient soit atteint d'une cirrhose ou indemne.

Le recours à la radioembolisation ni la réponse à celle-ci n'influent sur le mode de décès. Parmi les 42 patients traités par radioembolisation, 29 sont décédés dont 11 d'une progression tumorale hépatique (38%), 8 (28%) d'une progression globale dont foie, 1 (3%) d'une progression tumorale sans atteinte hépatique et 9 (31%) d'autres causes.

IV. Discussion :

Les causes de décès des cholangiocarcinomes sont finalement relativement homogènes et peu impactées par le type de traitement reçu. L'atteinte hépatique est comme on pouvait s'y attendre un facteur causal direct de décès important, ce qui peut faire poser la question de l'intérêt des traitements loco-régionaux. Cependant, malgré les résultats encourageants de la radioembolisation dans notre série, celle-ci ne semble pas modifier le risque de décès par dysfonction hépatique. La radioembolisation pourrait retarder la progression hépatique mais le décès par progression hépatique semble inéluctable. Ceci est d'abord expliqué par une prévalence très élevée d'atteinte hépatique 87%, qu'elle soit primitive ou secondaire. Il est intéressant de noter ensuite les fréquences plus rares des atteintes péritonéale 43%, pulmonaire 34% et osseuse 18%.

Cette étude de cohorte rétrospective retrouve dans notre centre une prévalence élevée des formes intra-hépatiques de cholangiocarcinome survenant sur hépatopathie chronique jusqu'au stade cirrhotique (20%) en lien possible avec l'incidence croissante des syndromes métaboliques et l'amélioration des techniques diagnostiques.

En termes de pronostic nous retrouvons les données pronostiques de l'ABC-02 qui retrouvait un pronostic péjoratif en cas de sexe masculin et de caractère métastatique (29), et y apportons des éléments nouveaux puisque la localisation vésiculaire et la présence d'une cirrhose associée sont des facteurs indépendants de mauvais pronostic dans les modèles multivariés développés.

Une donnée intéressante et qui nécessite d'être approfondie est le pronostic des cholangiocarcinomes intra-hépatique. Il n'existe pas de différence évidente de pronostic du cholangiocarcinome intra-hépatique en situation métastatique (p=0.258), alors que celui-ci semble meilleur en situation localement avancée dans cette étude sans atteindre la significativité (p=0,06). Le recours à la radioembolisation pourrait en partie expliquer l'amélioration relative du pronostic en situation localement avancée comparativement aux autres types de cholangiocarcinomes, comme le suggère le modèle multivarié dans les situations avec atteinte hépatique.
Le modèle multivarié développé dans cette étude retrouve une réduction relative du risque de décès de 46% (HR 0.54, p=0.005) chez les patients traités par radioembolisation. Ces résultats doivent bien sûr être validés dans d'autres études. La dose moyenne reçue par la tumeur dans cette étude est de 259 Gy, en accord avec la dosimétrie supposée induire une réponse tumorale en cas de combinaison avec de la chimiothérapie. (32)

Dans une population sélectionnée, cette étude suggère également la place de traitements combinés, avec une approche associant chimiothérapie, radioembolisation et chirurgie dans une stratégie de prise en

charge des tumeurs localement avancées jugées non résécables d'emblée en comité pluridisciplinaire (comme déjà suggéré dans d'autres études (30-31)) et même en situation métastatique dans des populations extrêmement sélectionnées avec prédominance de maladie hépatique. La sélection des patients pour ces traitements locorégionaux doit être motivée par un certain nombre de critères comme suggérés dans cette étude : les formes localement avancées pour un down-staging rendant potentiellement accessible à une chirurgie d'exérèse complète secondaire, les formes intra-hépatiques de cholangiocarcinome, le caractère peu différencié, la présence de métastases hépatiques seules et l'absence d'atteinte péritonéale ou pulmonaire.

Cette étude confirme par ailleurs le pronostic très décevant des formes métastatiques y compris sur des cohortes récentes et malgré la standardisation de prise en charge de première ligne métastatique.
L'apport futur de thérapies adaptées à la biologie moléculaire tumorale (33-34) pourrait modifier ces données (FGFR, IDH, ERBB2, MET, ALK...) (35) avec des taux de contrôle jusqu'à 75% en cas de mutation actionnable (36-37) et des survies globales qui pourraient dépasser 12 voire 18 mois. La compréhension des mécanismes épigénétiques (38) est une autre cible intéressante avec le développement des inhibiteurs de la méthylation de l'ADN. L'immunothérapie par Pembrolizumab, anticorps anti PD-1 en monothérapie ne semble pas pertinente pour la population en échappement à la chimiothérapie, avec des taux de réponse objective très modestes d'environ 6%, bien que les données en survie globale ne soient pas matures. (39)

Cette étude d'une cohorte conséquente pour ce type de tumeurs rares a néanmoins des limites. Le caractère monocentrique nécessite une validation dans d'autres centres du fait d'une proportion de formes intra-hépatiques et de cirrhose au diagnostic supérieures à la moyenne. Cela pourrait être en lien avec un biais de sélection ou d'adressage dans notre centre de référence à la fois pour les traitements chirurgicaux et pour la radioembolisation. Nous n'avons pas pu dans cette étude comparer la survie sans progression hépatique de la radioembolisation versus la survie sans progression de la chimiothérapie. Cette donnée serait intéressante particulièrement chez les patients ayant une maladie avec atteinte hépatique prédominante avec la supposition que la radioembolisation est une option supplémentaire et pourrait retarder le recours à la chimiothérapie chez des patients bien sélectionnés.

Ces résultats sont à confirmer dans le cadre d'une étude prospective randomisée. Nous sommes en attente de la publication de l'essai français prospectif MISPHEC (40), phase II combinant en première ligne des cholangiocarcinomes non résécables, une chimiothérapie par Cisplatine-Gemcitabine encadrant la SIRT et qui montre des survies globales OS et sans progression PFS prolongées et des taux intéressants de downstaging rendant accessible à une chirurgie R0 dans 20% des cas. Par ailleurs, l'essai SIRCCA est un essai international s'intéressant aux cholangiocarcinomes intra-hépatiques non résécables, et comparant la chimiothérapie seule par GEMCIS à l'association radioembolisation puis chimiothérapie. (41)

En conclusion, notre étude retrouve dans une cohorte conséquente de tumeur des voies biliaires, une prévalence très élevée d'atteinte hépatique dans 87% des cas. Concernant les modes de décès on retrouve dans un tiers des cas un décès par progression hépatique, un tiers des cas un décès par progression globale dont foie, et plus rarement dans 10% des cas une progression globale sans atteinte hépatique et dans un quart des cas d'autre causes non tumorales. Le mode de décès ne semble pas impacté par le traitement reçu.

On note toutefois des résultats intéressants chez les patients dont le traitement a comporté une radioembolisation permettant un downstaging rendant même accessible à une chirurgie en intention curatrice secondaire avec des survies prolongées, proches des patients d'emblée opérés.

V. Bibliographie :

(1) Cholangiocarcinoma : controversies and challenges
T.Patel
Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2011 Apr;8(4):189-200

(2) Incidence of gastrointestinal cancers in France.
Bouvier AM, Remontet L, Jougla E, Launoy G, Grosclaude P, Buémi A, et al
Gastroenterol Clin Biol 2004;28:877-81

(3) Intrahepatic cholangiocarcinoma in a low endemic area: rising incidence and improved survival
Caroline D. M. Witjes , Henrike E. Karim-Kos , Otto Visser, Esther de Vries , Jan N. M. IJzermans , Robert A. de Man et al.
HPB (Oxford). 2012 Nov;14(11):777-81.

(4) Palmer WC, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma.
J Hepatol 2012;57:69-76.

(5) Cholangiocarcinoma
Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD.
Lancet. 2005 Oct 8;366(9493):1303-14.

(6) Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the united States
Patel T.
Hepatology. 2001 Jun;33(6):1353-7

(7) Cancer of unknown primary-Epidemiological trends and relevance of comprehensive genomic profiling
Binder C, Matthes KL, Korol D, Rohrmann S, Moch H.
Cancer Med. 2018 Sep;7(9):4814-4824.

(8) Forty-year trends in cholangiocarcinoma incidence in the United States: intrahepatic disease on the rise.
Saha SK, Zhu AX, Fuchs CS, Brooks GA.
Oncologist. 2016;21:594–599

(9) Cancer of unknown primary site
Pavlidis N, Pentheroudakis G.
Lancet. 2012 Apr 14;379(9824):1428-35.

(10) Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis.
Horgan AM, Amir E, Walter T, Knox JJ.
J Clin Oncol. 2012 Jun 1;30(16):1934-40.

(11) Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study.
Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, Malik HZ, Prasad R, Mirza D et al.
Lancet Oncol. 2019 Mar 25. pii: S1470-2045(18)30915-X

(12) Gemcitabine and Oxaliplatin Chemotherapy or Surveillance in Resected Biliary Tract Cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): A Randomized Phase III Study.
Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, Watelet J, Hammel P, Joly JP et al.

J Clin Oncol. 2019 Mar 10;37(8):658-667.

(13) Influence of surgical margins on outcome in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter study by the AFC-IHCC-2009 study group
Farges O, Fuks D, Boleslawski E, Le Treut YP, Castaing D, Laurent A et al.
Ann Surg. 2011 Nov;254(5):824-29; discussion 830.

(14) Intra-arterial yttrium-90 radioembolization combined with systemic chemotherapy is a promising method for downstadging unresectable huge intrahepatic cholangiocarcinoma tu surgical treatment.
Rayar M, Sulpice L, Edeline J, Garin E, Levi Sandri GB, Meunier B, Boucher E, Boudjema K.
Ann Surg Oncol. 2015 Sep;22(9):3102-8.

(15) Trends in the incidence ant management of biliary tract cancer: a French population-based study
Lepage C, Cottet V, Chauvenet M, Phelip JM, Bedenne L, Faivre J, Bouvier AM.
J Hepatol. 2011 Feb;54(2):306-10.

(16) Essai de phase II multicentrique randomisé comparant une radiochimiothérapie (RTCT) à une chimiothérapie seule (CT) associant la gemcitabine et l'oxaliplatine dans les cancers des voies biliaires localement avancés non résécables (FFCD9902).
Balosso J, Bartolomeu A, Bedenne L, et al.

(17) Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer.
Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthoney A, Maraveyas A, ABC-02 Trial Investigators.
N Engl J Med. 2010 Apr 8;362(14):1273-81.

(18) Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of two randomised trials
J. W. Valle, J. Furuse, M. Jitlal, S. Beare, N. Mizuno, H. Wasan, J. Bridgewater & T. Okusaka
Annals of Oncology 25: 391–398, 2014

(19) Gemcitabine and oxaliplatin in advanced biliary tract carcinoma: a phase II study.
André T, Reyes-Vidal JM, Fartoux L, Ross P, Leslie M, Rosmorduc O et al.
Br J Cancer. 2008 Sep 16;99(6):862-7.

(20) Safety and efficacy of modified FOLFIRINOX versus GEMCIS in bile duct tumor AMEBICA ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02591030

(21) Neoadjuvant chemotherapy for initially unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma
B. Le Roy, M. Gelli, G. Pittau, M.-A. Allard, B. Pereira, B. Serji, E. Vibert, D. Castaing, R. Adam, D. Cherqui and A. Sa Cunha
Wiley Online Library August 2017 (www.bjs.co.uk)

(22) Yttrium-90 radioembolization for unresectable standard-chemorefractory intrahepatic cholangiocarcinoma: survival, efficacy, and safety study.
Rafi S, Piduru SM, El-Rayes B, Kauh JS, Kooby DA, Sarmiento JM et al.
Cardiovasc Intervent Radiol. 2013 Apr;36(2):440-8.

(23) Transarterial hepatic yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: factors associated with prolonged survival.
Hoffmann RT, Paprottka PM, Schön A, Bamberg F, Haug A, Dürr EM, et al.
Cardiovasc Intervent Radiol. 2012 Feb;35(1):105-16.

(24) Intra-arterial Therapy for Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Multi-institutional Analysis
Omar Hyder, MD , J. Wallis Marsh, MD , Riad Salem, MD, Elena N. Petre, MD, Sanjeeva Kalva, MD, Eleni Liapi, MD , David Cosgrove, MD et al.

Ann Surg Oncol (2013) 20:3779–3786

(25) Second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer after failure of the gemcitabine-platinum combination: A large multicenter study by the Association des Gastro-Entérologues Oncologues.
Brieau B, Dahan L, De Rycke Y, Boussaha T, Vasseur P, Tougeron D, Lecomte T, Coriat R, Bachet JB, Claudez P, Zaanan A, Soibinet P, Desrame J, Thirot-Bidault A, Trouilloud I, Mary F, Marthey L, Taieb J, Cacheux W, Lièvre A.
Cancer. 2015 Sep 15;121(18):3290-7.

(26) Comparison of the sixth and the seventh editions of the UICC classification for intrahepatic cholangiocarcinoma.
Juntermanns B, Kaiser GM, Orth L, Reis H, Jaradat D, Sydor S, Buechter M, Kasper S, Mathé Z, Sotiropoulos GC, Baba HA, Canbay A, Paul A, Fingas CD.
Eur J Med Res. 2018 Jun 1;23(1):29.

(27) Evaluation of the New American Joint Committee on Cancer Staging Manual 8th Edition for Perihilar Cholangiocarcinoma.
Gaspersz MP, Buettner S, van Vugt JLA, de Jonge J, Polak WG, Doukas M, Ijzermans JNM, Koerkamp BG, Willemssen FEJA.
J Gastrointest Surg. 2019 Feb 12.

(28) Intrahepatic cholangiocarcinoma: the AJCC/UICC 8th edition updates.
Lee AJ, Chun YS.
Chin Clin Oncol. 2018 Oct;7(5):52.

(29) Prognostic factors for progression-free and overall survival in advanced biliary tract cancer. Bridgewater J, Lopes A, Wasan H, Malka D, Jensen L, Okusaka T, et al.
Ann Oncol. 2016 Jan;27(1):134-40.

(30) Treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with yttrium-90 radioembolization: a systematic review and pooled analysis.
Al-Adra DP, Gill RS, Axford SJ, Shi X, Kneteman N, Liau SS.
Eur J Surg Oncol. 2015 Jan;41(1):120-7.

(31) Yttrium-90 glass microspheres radioembolization (RE) for biliary tract cancer: a large single-center experience.
Bourien H, Palard X, Rolland Y, Le Du F, Beuzit L, Uguen T, Le Sourd S, Pracht M, Manceau V, Lièvre A, Boudjema K, Garin E, Edeline J.
Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019 Mar;46(3):669-676

(32) A MAA-based dosimetric study in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma treated with a combination of chemotherapy and 90Y-loaded glass microsphere selective internal radiation therapy.
Manceau V, Palard X, Rolland Y, Pracht M, Le Sourd S, Laffont S, Boudjema K, Lievre A, Mesbah H, Haumont LA, Lenoir L, Brun V, Uguen T, Edeline J, Garin E.
Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018 Sep;45(10):1731-1741.

(33) Matching genomic molecular aberrations with molecular targeted agents: Are biliary tract cancers an ideal playground?
Verlingue L, Hollebecque A, Boige V, Ducreux M, Malka D, Ferté C.
Eur J Cancer. 2017 Aug;81:161-173.

(34) Wainberg Zev A. et al. Congrès ASCO GI, 17 au 19 janvier 2019, San Francisco, USA

(35) Intrahepatic cholangiocarcinoma: current management and emerging therapies.
Rahnemai-Azar AA, Weisbrod AB, Dillhoff M, Schmidt C, Pawlik TM.

Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2017 May;11(5):439-449.

(36) Phase II Study of BGJ398 in Patients With FGFR-Altered Advanced Cholangiocarcinoma.
Javle M, Lowery M, Shroff RT, Weiss KH, Springfeld C, Borad MJ et al.
J Clin Oncol. 2018 Jan 20;36(3):276-282.

(37) Isocitrate Dehydrogenase Mutations Confer Dasatinib Hypersensitivity and SRC Dependence in Intrahepatic Cholangiocarcinoma.
Saha SK, Gordan JD, Kleinstiver BP, Vu P, Najem MS, Yeo JC, Shi L et al.
Cancer Discov. 2016 Jul;6(7):727-39.

(38) Aberrant DNA Methylation as a Biomarker and a Therapeutic Target of Cholangiocarcinoma.
Nakaoka T, Saito Y, Saito H
Int J Mol Sci. 2017 May 23;18(6). pii: E1111.

(39) M. Ueno et al, KEYNOTE-158, ESMO congress, 19-23 october 2018, Munich, Germany

(40) J. Edeline, MISPHEC trial, ESMO congress, 8-12 september 2017, Madrid, Spain

(41) SIRT followed by CISGEM chemotherapy versus CISGEM alone as 1st line treatment of patients with unresectable intrahepatic Cholangiocarcinoma (SIRCCA)
ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02807181

VI. Annexes

Caractéristiques patients n=175	N (%)
Age médian	64 ans
Sexe :	
– Homme	115 (65%)
– Femme	60 (35%)
Mode de découverte :	
– Ictère /	58 (33%)
Dont drainage biliaire initial	50 (86%)
– Douleurs	72 (41%)
– AEG	54 (30%)
Chirurgie avant rechute	62 (35%)
Localement avancé	86 (49%)
Métastases	89 (51%)
Types :	
– Intra-hépatique	95 (54%)
– Hilaire	35 (20%)
– Extra-hépatique	28 (16%)
– Vésicule biliaire	17 (9%)
Cirrhose	30
– sur CholangioK intra-hépatique	25 (26%)
– sur CholangioK extra-hépatique	5 (18%)
Causes de cirrhose :	
-Ethylisme chronique	18%
-Sd métabolique	24%
-Causes mixtes	21%
-Autres causes	37%
Différenciation cellulaire :	

Bien/Moyennement/Peu différenciée	38%/42%/20%
Thrombose porte :	49 (28%)
Sites métastatiques :	
– Hépatique	126 (72%)
Dont métastases hépatiques seules	39 (22%)
– Péritonéale	75 (43%)
– Poumon	60 (34%)
– Os	32 (18%)
– Ganglionnaire	65 (27%)
– Autre	43 (24%)
Distribution atteinte hépatique :	153 (87%)
– Nodule unique	25 (16%)
– Multiple unilobaire	16 (11%)
– Bilobaire	112 (73%)
Bilirubine totale (mM)	15.9
Ca 19.9 kUI/L	108

Tableau 1 : Caractéristiques de la cohorte de 175 patients traités pour une tumeur avancée des voies biliaires

Caractéristiques traitements reçus	n = 175 (%)
Chimiothérapie 1ère ligne n(%)	
– GEMCIS	54 (30,8%)
– GEMOX	100 (57,8%)
– LV5FU2-CDDP / FOLFOX	7 (4,0%)
– GEMZAR	11 (6,4%)
– 5FU	1 (0,6%)
– FOLFIRI	2 (1,2%)
PFS 1 (mois)	7,0 [5,70;8,23]
Toxicités Grade 3-4	40%
Chimiothérapie 2ème ligne n(%)	
– GEMCIS	2 (2,7%)
– GEMOX	11 (14,9%)
– LV5FU2-CDDP / FOLFOX	12 (16,2%)
– 5FU	9 (12,2%)
– GEMZAR	7 (9,5%)
– FOLFIRI	28 (37,8%)
– Others	6 (6,8%)
PFS 2 (mois)	2.99 [1.95;4.03]
Toxicités Grade 3-4	29%
Radioembolisation	
– Dose médiane (Gy)	259
– Toxicités Grade 3-4	14%
Chirurgie après traitement néoadjuvant	18
– Avec radioembolisation	13
– Sans radioembolisation	5

Tableau 2 : Caractéristiques des traitements reçus

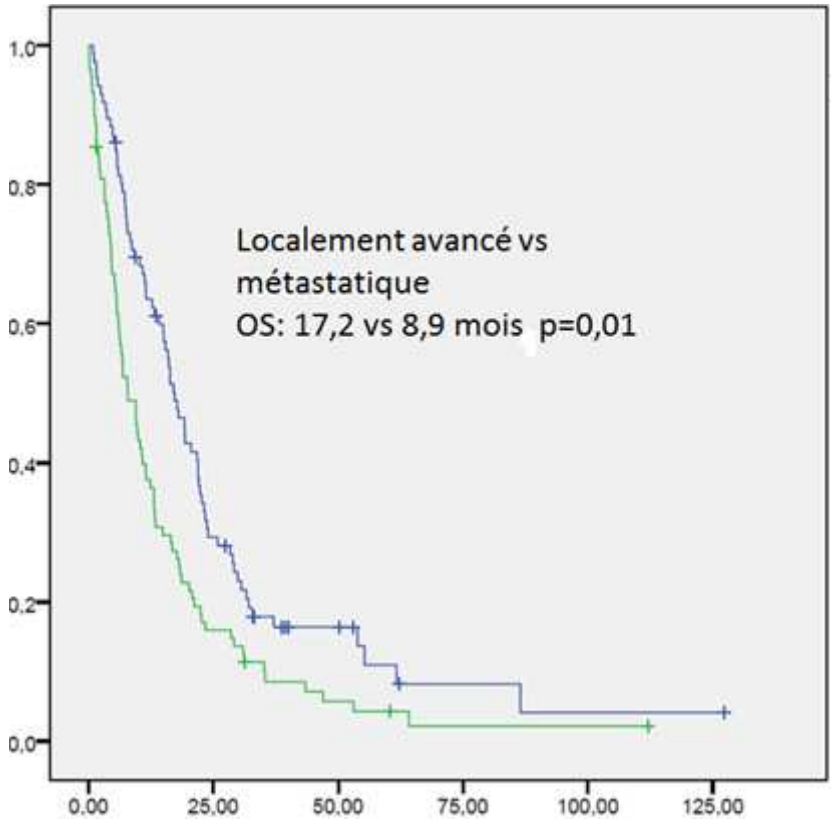

Figure 1 : Survie cumulée en fonction du temps en mois (LA vs M+)

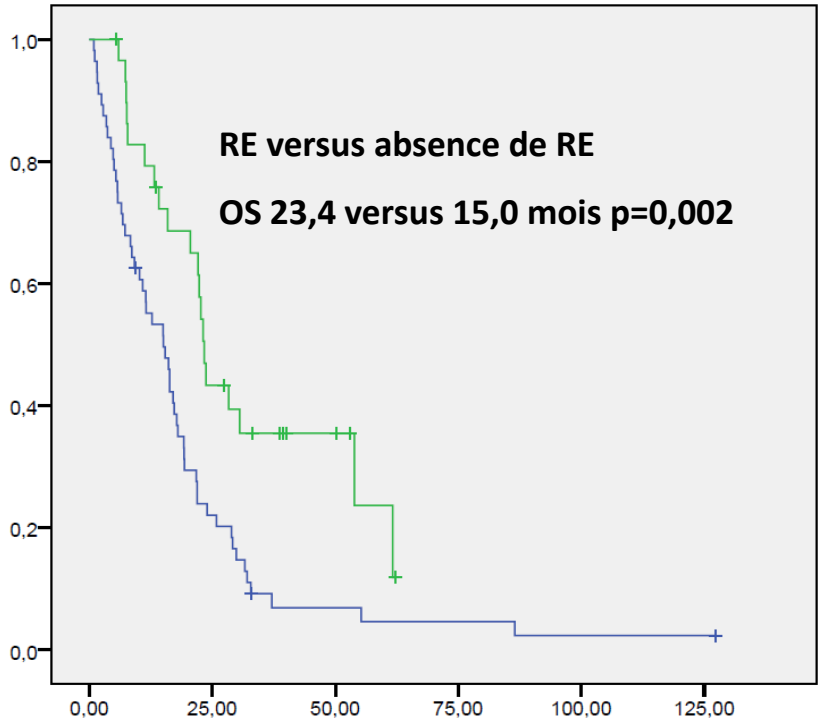

Figure 2A : Survie cumulée en fonction du temps en mois chez les patients atteints d'une tumeur des voies biliaires localement avancée (patients radioembolisés versus absence de radioembolisation)

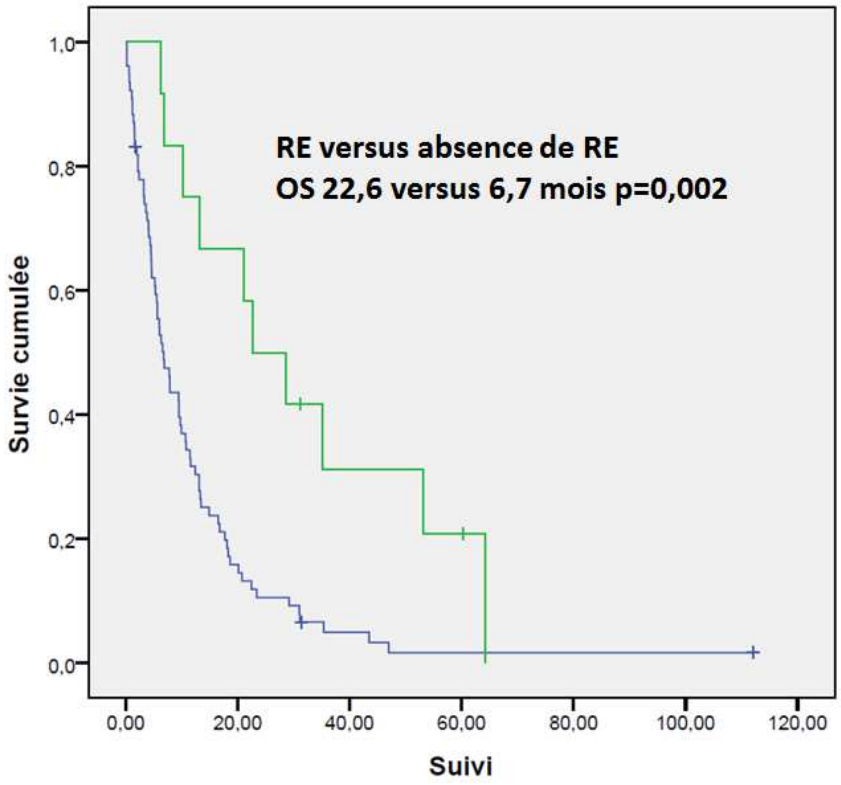

Figure 2B : Survie cumulée en fonction du temps en mois chez les patients atteints d'une tumeur des voies biliaires métastatique (patients radioembolisés versus absence de radioembolisation)

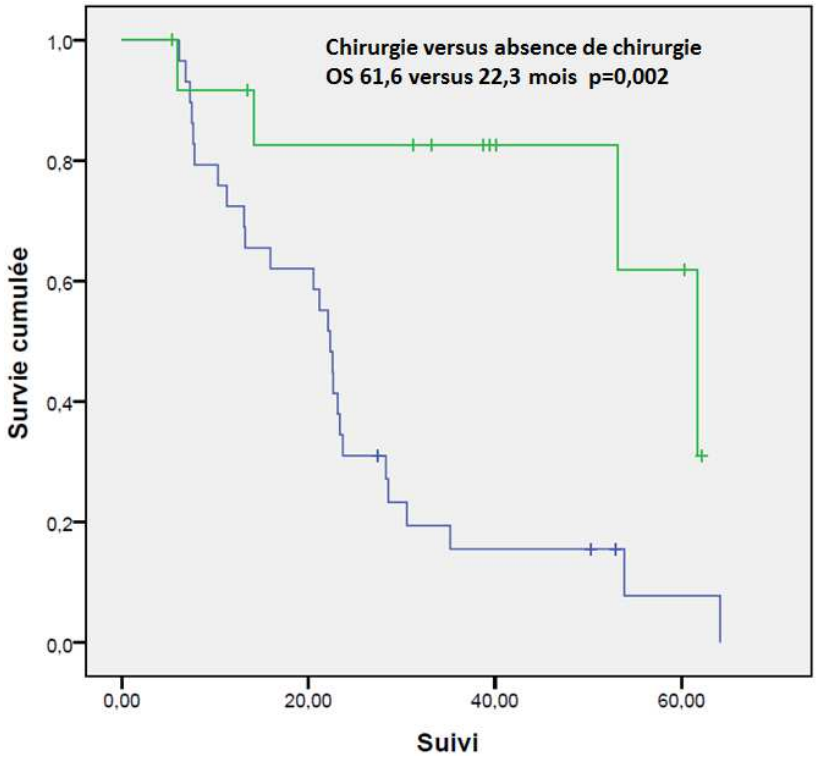

Figure 3A : Survie cumulée en fonction du temps en mois chez les patients atteints d'une tumeur des voies biliaires : patients opérés en intention curatrice versus non opérés après traitement néo-adjuvant ayant comporté une radioembolisation

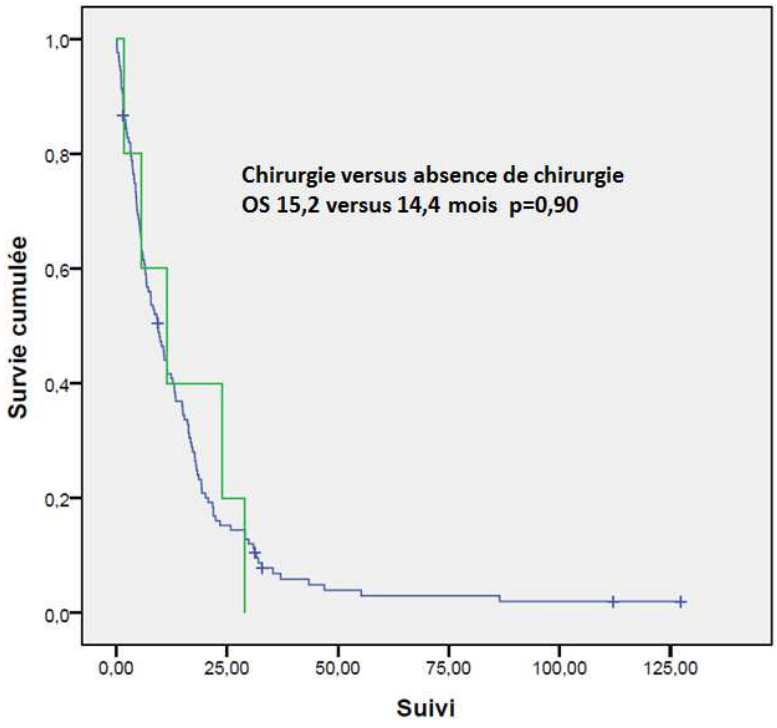

Figure 3B : Survie cumulée en fonction du temps en mois chez les patients atteints d'une tumeur des voies biliaires : patients opérés en intention curatrice versus non opérés après traitement néo-adjuvant n'ayant pas comporté de radioembolisation

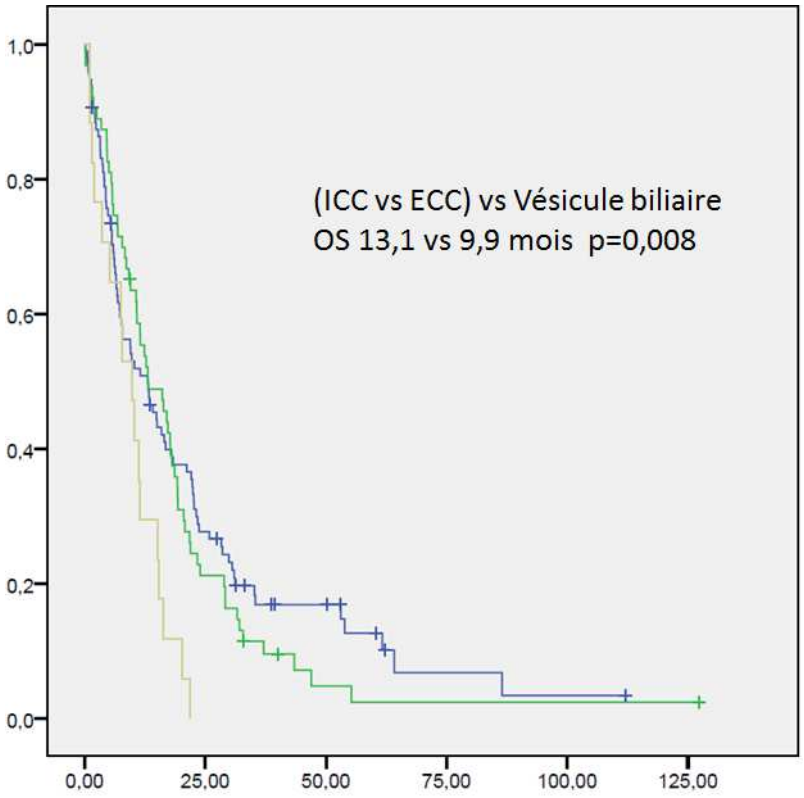

Figure 4 : Survie cumulée en fonction du temps en mois (Cholangiocarinome intra-hépatique versus cholangiocarcinome extra-hépatique versus carcinome de vésicule biliaire)

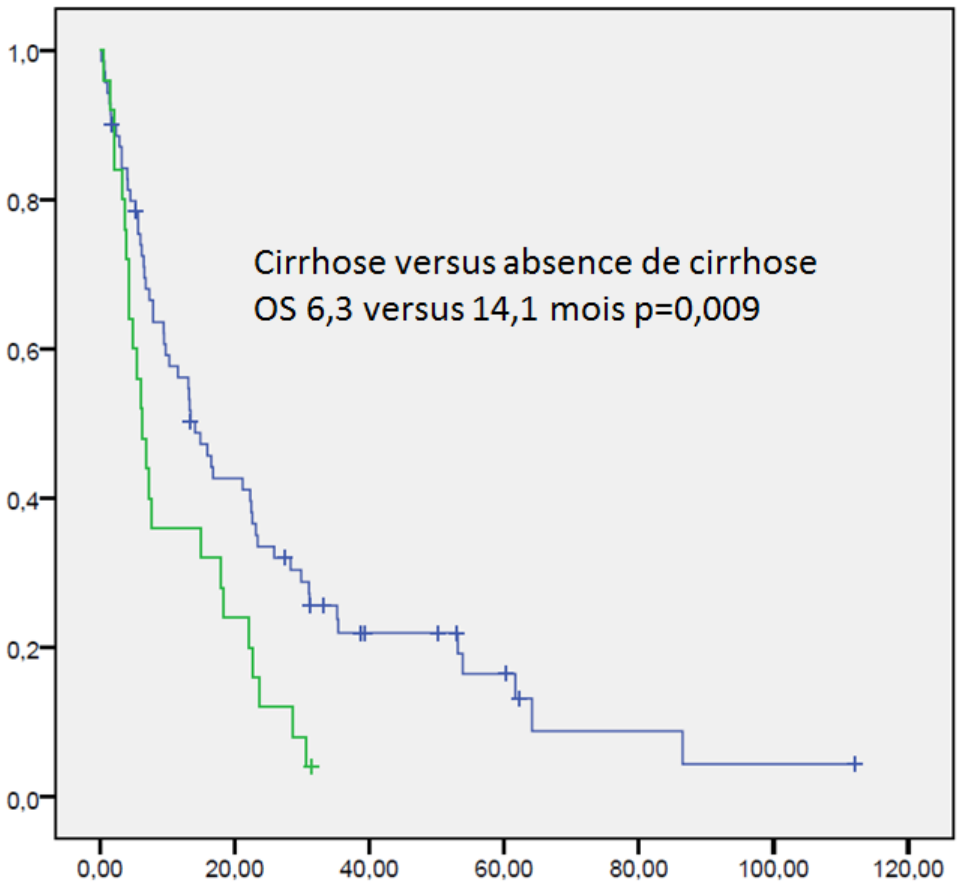

Figure 5 : Survie cumulée en fonction du temps en mois chez les patients atteints d'un Cholangiocarinome intra-hépatique (patients cirrhotiques versus patients indemnes de cirrhose)

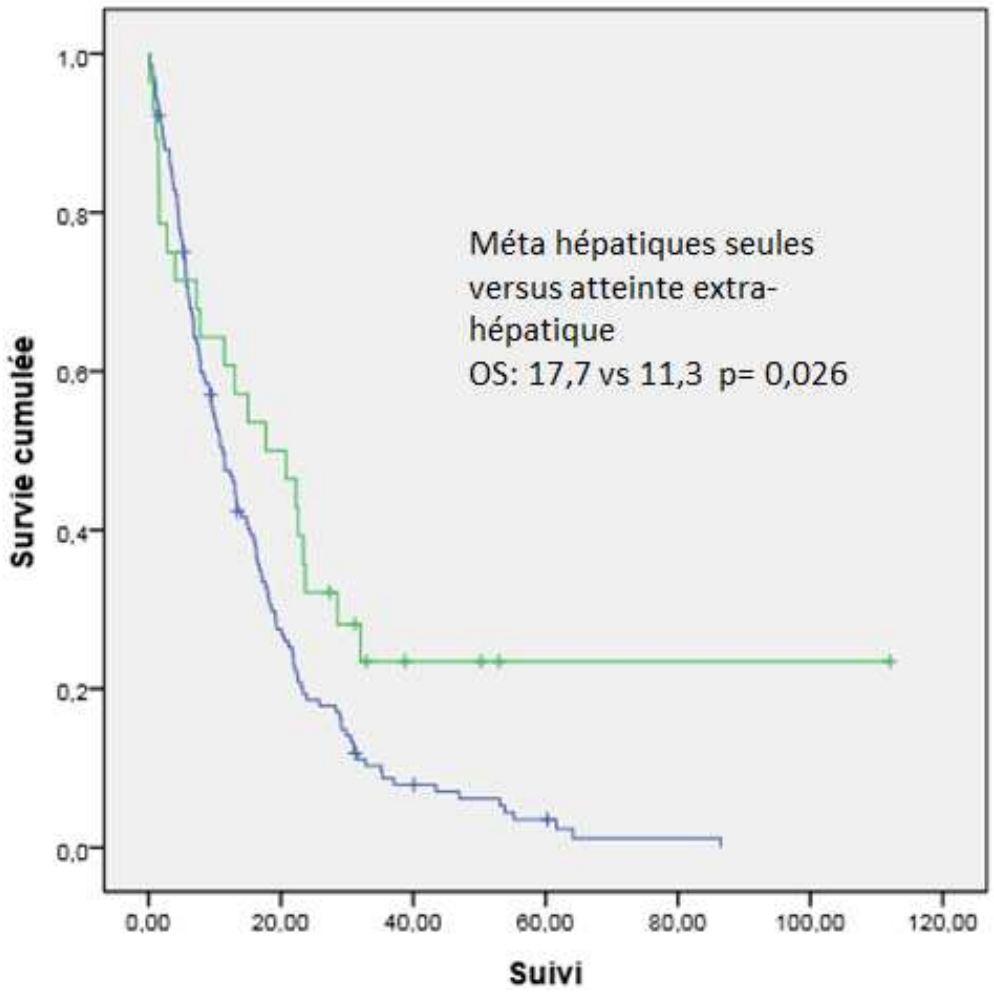

Figure 6 : Survie cumulée en fonction du temps en mois chez les patients atteints d'une tumeur des voies biliaires métastatique (métastases hépatiques seules versus présence de métastases extra-hépatiques)

Facteurs pronostics univariés	Hasard Ratio	IC 95%	p	OS (mois)
Sexe F	0,591	[0,419;0,835]	0,003	14.8 vs 10.8
Vésicule biliaire	2.022	[1,207 ; 3,888]	0,008	9.9 vs 13.1
Cirrhose	1,524	[1,007;2,305]	0,046	6.3 vs 14.1
Métastases	1,671	[1,219;2,290]	0,01	7.8 vs 17.2
Métastases ganglionnaires	1,519	[1,102;2,094]	0,012	8.6 vs 14.9
Métastases péritonéales	1,387	[1,011;1,904]	0,044	11.2 vs 13.2
Chirurgie après traitement néoadj	0,288	[0,176;0,567]	< 0,001	28.9 vs 16.3
Radioembolisation	0,384	[0,256;0,574]	< 0,01	23.4 vs 15.1
Atteinte hépatique seule	0,545	[0,359;0,829]	0,003	17.7 vs 11.3

Tableau 3 : Facteurs pronostiques en analyse univariée

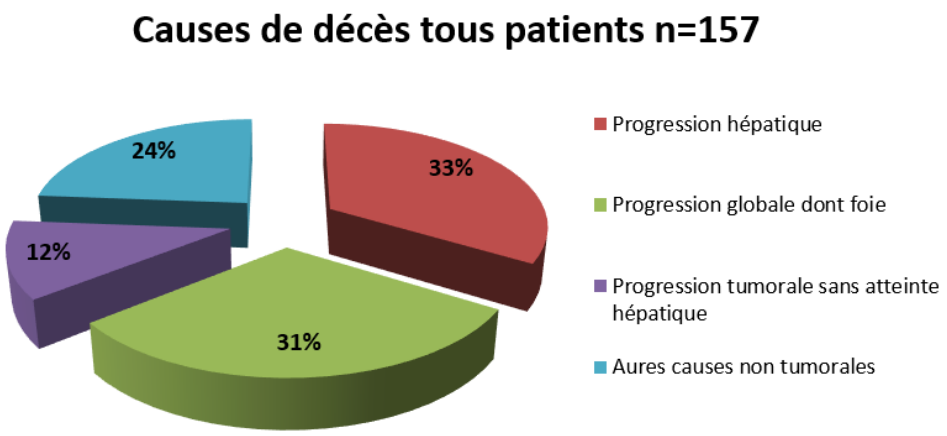

Figure 6A : Causes de décès tous patients

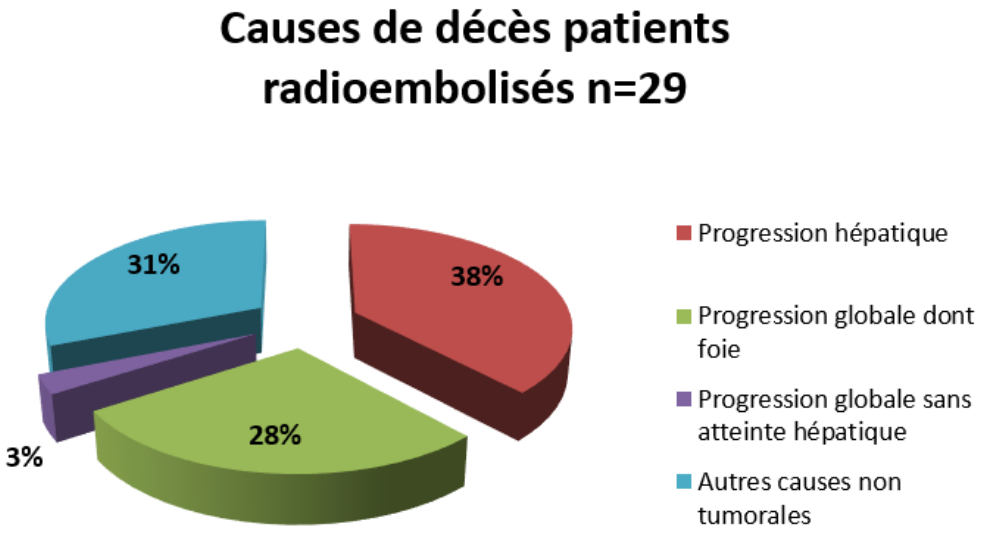

Figure 6B : Causes de décès patients radioembolisés

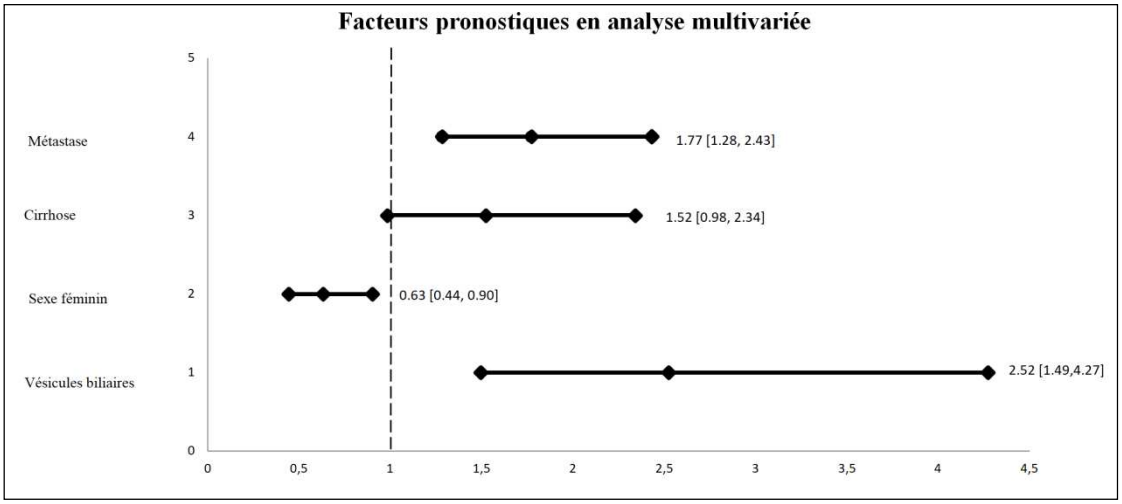

Figure 7A: Forest plot de l'analyse multivariée des facteurs pronostiques [IC 95%]

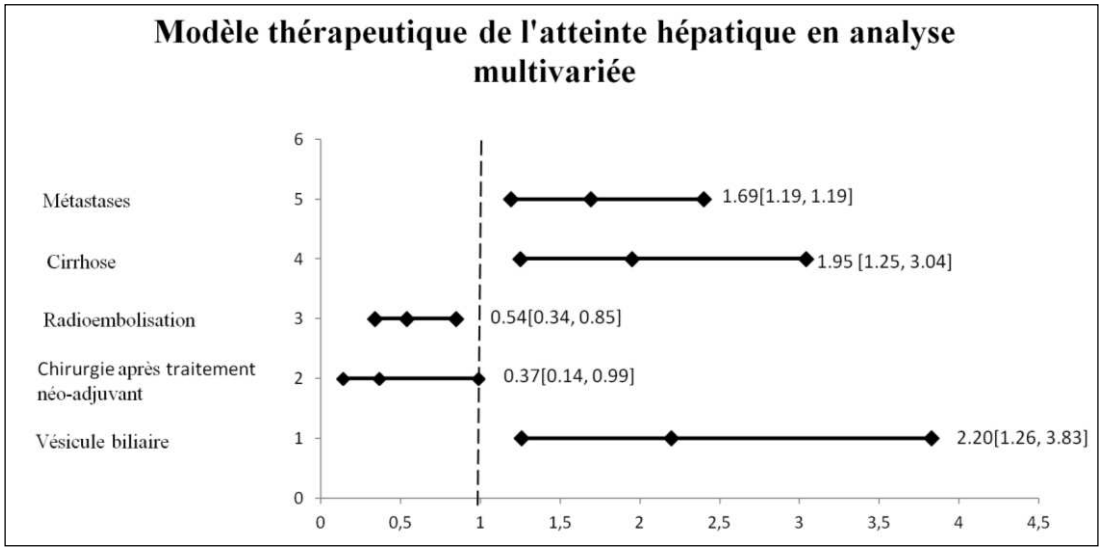

Figure 7B : Forest plot de l'analyse multivariée du modèle thérapeutique [IC 95%]

U.F.R. DE **MEDECINE** DE RENNES

KOKORIAN, Romain - Evaluation d'une cohorte de 175 patients traités à Rennes pour une tumeur avancée des voies biliaires entre 2003 et 2015: évaluation du mode de décès et impact de la radio-embolisation sur l'histoire tumorale.

42 feuilles., 8 courbes, 4 graphiques., 3 tableaux, 30 cm.-
Thèse : Médecine ; Rennes 1; 2019 ; N° .

Résumé français :
Introduction : On note ces dernières décennies une incidence croissante y compris standardisée des tumeurs biliaires dans les pays développés. Ces tumeurs à un stade avancé sont particulièrement de mauvais pronostic et le seul traitement validé est le recours à une chimiothérapie de type Gemcitabine-Cisplatine. Les causes de décès de ces patients ont été peu étudiées et nous rapportons les résultats d'une technique intra-artérielle hépatique par radioembolisation. *Méthodes :* Nous avons analysé une cohorte rétrospective de 175 patients traités à Rennes entre 2003 et 2015 ayant reçu au moins une chimiothérapie, en traitement d'une tumeur des voies biliaires histologiquement prouvée, en situation localement avancée ou métastatique. *Résultats :* Concernant les modes de décès on retrouve dans un tiers des cas un décès par progression hépatique, un tiers des cas un décès par progression globale dont foie, et plus rarement dans 10% des cas une progression globale sans atteinte hépatique et dans un quart des cas une autre cause. *Conclusion :* Notre étude retrouve une prévalence très élevée d'atteinte hépatique dans 87% des cas faisant poser la question d'un traitement loco-régional. On note des résultats intéressants chez les patients dont le traitement a comporté une radioembolisation permettant un downstaging rendant même accessible à une chirurgie secondaire en intention curatrice avec des survies prolongées, proches des patients d'emblée opérés.

Rubrique de classement :	ONCOLOGIE
Mots-clés :	Tumeurs biliaires, voies biliaires, vésicule biliaire, radioembolisation, causes de décès

JURY :	Président :	Madame Astrid LIEVRE
	Assesseurs :	Monsieur Julien EDELINE (directeur de thèse) Monsieur Etienne GARIN Monsieur Laurent SULPICE Monsieur Samuel LE SOURD