

## PERSPECTIVE TERAPEUTICE ÎN TUMORILE AVANSATE DE CĂI BILIARE – EXPERIENȚA DEPARTAMENTULUI DE ONCOLOGIE DIGESTIVĂ FUNDENI

Adina Croitoru<sup>1</sup>, Florina Pătrașcu<sup>1</sup>, Iulia Gramaticu<sup>2</sup>,  
M. Andrei<sup>3</sup>, Adriana Stoicescu<sup>3</sup>, M. Diculescu<sup>2</sup>

1. Compartimentul de Oncologie Medicală, Institutul Clinic de Boli Digestive și Transplant Hepatic Fundeni (ICBDTHF)
2. Clinica de Gastroenterologie și Hepatologie, ICBDTH Fundeni
3. Clinica de Gastroenterologie și Hepatologie, SUU Elias

***THERAPEUTIC APPROACHES IN ADVANCED BILIARY TRACT CANCER – EXPERIENCE OF FUNDENI DIGESTIVE ONCOLOGY DEPARTMENT (ABSTRACT):*** Cholangiocarcinoma is a rare malignancy, difficult to diagnose, associated with a high mortality. Diagnosis and treatment of these tumors are complex and require a multidisciplinary team. The prognosis is infaust, about 80% of patients being in unresectable stage at the moment of diagnosis. The incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma is increasing worldwide, not very well explained, probably by improving diagnostic methods. A complete surgical resection with histologically negative resection margins is the only cure for cholangiocarcinoma, the results depending on technique used and the careful selection of patients. Chemotherapy, radiotherapy and biliary drainage are palliative methods of treatment. Liver transplantation for unresectable cholangiocarcinoma is currently contraindicated because of a high recurrence rate. Photodynamic treatment might improve quality of life. In the following, we will describe the results of a retrospective study which took place during the period 06.01.2004 – 01.01.2005, in the Department of Digestive Oncology - Fundeni Clinical Institute, including the patients with locally advanced and metastatic cholangiocarcinoma, treated by systemic chemotherapy. The results were compared with a similar study from our department during 2002-2003.

KEY WORDS: BILIARY TRACT CANCER, CHEMOTHERAPY, DESCRIPTIVE STUDY.

Correspondență: Prof. dr. Mircea Diculescu, Clinica de Gastroenterologie și Hepatologie, Institutul Clinic de Boli Digestive și Transplant Hepatic Fundeni (ICBDTHF), Soseaua *Fundeni* 258, Sector 2 022328, Bucuresti, Romania\*.

### INTRODUCERE

Colangiocarcinoamele (CC) au fost raportate pentru prima dată de către Durand-Fardel în anul 1840 [1,2]. Sunt tumori ce își au originea în celulele epitelului care tapetează tractul biliar, putându-se dezvolta la orice nivel [2-5].

În funcție de locul anatomic în care se dezvoltă, se clasifică în următoarele categorii: (a) *intrahepatice sau periferice* - 5 -10%, apar din ductele biliare intrahepatice și sunt încadrate conform CIM10, împreună cu hepatocarcinoamele, în tumori hepatice primitive. (b) *perihilare sau tumori Klatskin* – 60-70%; iau naștere la nivelul confluenței ductului hepatic comun și sunt împărțite conform clasificării Bismuth-Corlette în 4 tipuri: I - sub confluența celor 2 ducte hepatice; II - ating confluența fără a invada ductul drept/stâng; III - tumoră care invadează confluența și unul din ducte: drept (IIIA) sau stâng (IIIB) [6-9]; IV - tumori multicentrice care invadează atât confluența

---

\* received date: 05.12.2010

accepted date: 05.05.2011

cât și cele două ducte hepatice. (c) *extrahepatice sau distale* – 20-30%; se dezvoltă în porțiunea distală a ductului biliar comun, fără să cuprindă confluentul hepatic [3,8].

Din cauza diferențelor epidemiologice, etiologice și terapeutice, tumorile de veziculă biliară ar trebui prezentate separat, deși în trialurile internaționale desfășurate până în prezent au fost studiate împreună cu celelalte colangiocarcinoame.

CC reprezintă mai puțin de 2% din totalul malignităților, incidența fiind în creștere în ultimele 3 decade. În SUA, incidența este în medie de 1 caz la 100.000 de locuitori/an, fiind introduse de către Institutul Național de Sănătate pe lista de boli rare, întrucât afectează mai puțin de 2000 de oameni. Raportul B/F este de 1/2,5 (60-70 ani) și de 1/15 (sub 40 ani) [10].

În marea majoritate a cazurilor etiologia CC este obscură. Mai mulți factori de risc au fost identificați ca fiind asociați cu inflamația și colestaza. Aceștia sunt: *colangita sclerozantă primară* (risc de 0,5-1,5%/an după diagnostic), *infecții parazitare* (*Opisthorcis viverrin*, *Clonorchis sinensis*), *anomalii congenitale ale arborelui biliar* (chisturi coledociene, boala Caroli), *hepatolitiaza*, *litiataz biliară* (20-30%), *hepatita cronică virală C și ciroza hepatică*, *expunerea la carcinogeni chimici* (torotrast, nitrozamine, dioxină, fumat). Inflamația generează condițiile necesare transformării maligne a celulelor ductelor biliare (colangiocite, celule stem biliare sau celule epiteliale) [3]. Există mai multe trepte ale carcinogenezei: hiperplazia epiteliului biliar, metaplazie, displazie, carcinom in situ, urmat de apariția carcinomului invaziv. Progresia se datorează mutațiilor genomice [4].

Din punct de vedere macroscopic, CC pot fi divizate în: *sclerozante* (carcinoame proximale), *nodulare* (tumorile din treimea medie) și *papilare* (regiunea distală) [11].

Majoritatea neoplaziilor de căi biliare (peste 90%) sunt adenocarcinoame bine sau moderat diferențiate, cu variate histologii: papilare, de tip intestinal, mucoase, chistadenocarcinoame. Alte tipuri (5-10%) pot fi: carcinoame cu celule scuamoase, cu celule mici, sarcoame, limfoame, melanom malign, carcinoide [11]. Caracteristică pentru CC este prezența unei strome fibroase abundente care domină și invadează vasele limfatice, vasele sangvine, nervii, spațiile periductale și spațiile porte. Celulele tumorale provoacă reacții desmoplastice variate, motiv pentru care citologia prin periaj de la nivelul ductelor biliare în colangita sclerozantă este negativă și, uneori, chiar biopsia este foarte greu de efectuat. Colorația imunohistochimică pentru citokeratina 20, prezentă doar focal în CC, poate diferenția CC de metastazele de adenocarcinom de colon, unde este comună și difuzia [10], iar cea pentru citokeratina 7 poate diferenția hepatocarcinomul de CC [11-13]. Biologia moleculară nu este pe deplin elucidată. Mutații ale oncogenelor sau genelor supresoare au fost identificate în CC. Expresia oncogenelor c-myc, k-ras, c-erbB-2 poate reprezenta un marker imunohistochimic care diferențiază CC de leziunile benigne. Prezența mutațiilor genelor k-ras și p53 s-a asociat cu un tip mai agresiv de boală. Creșterea expresiei c-met și c-erbB-2 determină comportamentul metastatic al CC intrahepatice [4].

## MATERIAL ȘI METODĂ

În cadrul Departamentului de Oncologie Digestivă din Institutul Clinic Fundeni (în prezent Institutul Clinic de Boli Digestive și Transplant Hepatic Fundeni) am efectuat un studiu retrospectiv, comparativ între rezultatele obținute de-a lungul a 2 intervale de timp la pacienți cu tumori de căi biliare local avansate și metastazate, tratați cu chimioterapie sistemică.

În perioada 2002-2003 (lotul 1) au fost tratați paliativ 12 pacienți (B/F=9/3), iar în perioada 2004-2005 (lotul 2) au fost tratați paliativ 40 pacienți (B/F=20/20).

Ne-am propus să urmărim caracteristicile pacienților, particularitățile tumorale, ratele de supraviețuire, precum și toxicitatea schemelor chimioterapice utilizate.

## REZULTATE

Vârsta medie a fost mai mare în lotul 2 (55,9 ani vs. 46,6 ani în lotul 1). Statusul de performanță ECOG 0, 1 s-a întâlnit la 33,3% din pacienții lotului 1 vs. 50% în lotul 2, iar ECOG 2 la 66,6% din pacienții din lotul 1 comparativ cu 50% în lotul 2 (Tabel 1).

**Tabel 1**  
Caracteristicile generale ale pacienților din cele 2 loturi.

Caracteristici pacienți	2002-2003	2004-2005
Număr	12	40
Vârsta medie (min-max) - ani	46,6 (36-63)	55,9 (32-85)
B/F	9/3	20/20
Mediu urban/rural	8/4	28/12
ECOG 0-1/2	4/8	20/20

În ceea ce privește localizarea tumorii, au predominat tumorile intrahepatice în ambele perioade. Cele mai multe tumori Klatskin au fost în perioada 2004-2005, 6 pacienți cu tumori de coledoc distal și 3 pacienți cu tumori de veziculă biliară (Tabel 2). În loturile noastre nu au fost incluși pacienți cu tumori periampulare, așa cum au fost introduși în alte studii.

**Tabel 2**  
Caracteristicile tumorale ale pacienților.

Caracteristici	2002-2003	2004-2005
<b>Localizarea tumorală</b>		
- Klatskin	3	15
- Intrahepatic	7	16
- Veziculă biliară	2	3
- Duct biliar comun	0	6
<b>Chirurgie</b>		
- curativă	6	15
- paliativă	1	7
- diagnostic	3	7
<b>Intervenții radiologice – drenaj percutan</b>	1	4
<b>Probe histopatologice +/-</b>	8/4	35/5
<b>Stadiul la prezentare</b>		
- local avansată	5	12
- recurentă	4	10
- metastatică	8	2
- local avansată + metastatică	5	11
- recurentă + metastatică	2	5

În ceea ce privește intervențiile chirurgicale cu viză curativă acestea au fost efectuate la 6 pacienți în prima perioadă și la 15 pacienți între 2004-2005. Puncțiile biopsii hepatice s-au efectuat la 3 pacienți din lotul 1 și la 7 pacienți din lotul 2.

Pacienții operați cu viză curativă au recidivat locoregional ori au dezvoltat metastaze sau au avut și recidivă locală și metastaze la distanță în momentul începerii chimioterapiei sistemice, așa cum se vede în tabelul 2. La un pacient din lotul 1, respectiv 4 pacienți din lotul 2 s-au făcut drenaje biliare percutane, interiorizate în al doilea timp, care au determinat scăderea obstrucției biliare, făcând astfel posibilă administrarea chimioterapiei la valori ale BT < 3mg/dl, FA, GGT, transaminaze sub 5 ori valorile normale.

Au predominat metastazele hepatice, urmate de cele ganglionare abdominale și peritoneale.

Examenul histopatologic (HP) a fost pozitiv la 66,6% din pacienții din lotul 1, la 87,5% din pacienții din lotul 2. La pacienții fără examen histopatologic diagnosticul a fost stabilit intraoperator prin descrierea tumorii (care nu s-a putut biopsia) și, în același timp imagistica a dovedit o tumoră de căi biliare (ecografia abdominală, tomografia computerizată cu substanță de contrast sau rezonanță magnetică abdominală).

Examenul histopatologic pozitiv a arătat la majoritatea pacienților adenocarcinoame, în 2 cazuri carcinoame nediferențiate, și într-un caz carcinom adenoscuamos. La pacienții cu CC intrahepatice biopsiate (metastază de adenocarcinom), diagnosticul a fost stabilit după ce au fost excluse imagistic și clinic alte adenocarcinoame care ar fi putut metastaza hepatic.

Pacienților li s-au administrat ca tratament de primă linie 5 tipuri de chimioterapie care asociază 5FU sau gemcitabină (asociere de 5FU la 10 pacienți din lotul 1, respectiv 20 pacienți din lotul 2). S-a preferat această schemă din cauza costurilor mai mici ale 5FU comparativ cu ale gemcitabinei și cantităților insuficiente existente în țară în acele perioade.

Din cei 40 pacienți din al doilea lot, 8 pacienți au primit și linia a 2-a de chimioterapie, și anume 6 pacienți au primit gemcitabină în monochimioterapie, iar 2 au primit 5FU și cisplatin, întrucât au avut status de performanță (ECOG) 0,1 și 2 (Tabel 3).

**Tabel 3**  
**Schemele de chimioterapie folosite.**

Schema de chimioterapie	2002-2003	2004-2005
<b>FAM:</b> 5FU 600 mg/m <sup>2</sup> z 1,8,29,36 ADB 50 mg/m <sup>2</sup> z 1,29 Mit C 10 mg/m <sup>2</sup> z1 la 8s	4	2
<b>5-FU + CDDP:</b> CDDP 100 mg/m <sup>2</sup> z 1 5FU 1g/m <sup>2</sup> z 1-4 la 4s	4	10
<b>5-FU + LV:</b> 5-FU 425 mg/m <sup>2</sup> z1-5 LV 20 mg/m <sup>2</sup> z 1-5 la 4s	2	10
<b>Gemcitabină</b> 1000 mg/m <sup>2</sup> z 1,8,15 la 4s	0	10
<b>Gem + cisplatin</b> Gem 1g/m <sup>2</sup> z 1,8 CDDP 70 mg/m <sup>2</sup> z 2 la 3s	2	8

Analiza efectelor adverse ale medicației chimioterapice a relevat aspectele cunoscute: toxicitatea medulară (anemia, trombopenia, leucopenia) mai frecventă la pacienții tratați cu gemcitabină și toxicitate digestivă mai mare la pacienții în tratament cu 5FU (Tabel 4).

Dintre reacțiile secundare digestive, au fost întâlnite în special greața și vărsăturile (de grade scăzute); diareea de gr 3,4 a fost prezentă la un număr 8 pacienți,

respectiv 10 pacienți, iar stomatita de grad 3,4 la 3 pacienți în lotul 1, respectiv 6 pacienți în lotul 2, ceea ce a determinat întârzierea administrării ciclului următor și scăderea cu 25% a dozelor seriilor următoare.

În ceea ce privește eficacitatea tratamentului, în lotul 1 de pacienți s-a obținut 1 remisiune parțială (RP) care s-a menținut 9 luni; stabilizările de boală (BS) au durat în medie 6,7 luni. În lotul 2 au fost chiar 2 remisiuni complete, ce s-au menținut 11 luni și 15p cu BS pentru 7,6 luni.

Rata de răspuns la tratament a fost mică, de 8% în lotul 1, 5% în lotul 2, dar cu o stabilizare a bolii la un procent mult mai mare de pacienți (41,6% în lotul 1, respectiv 37,5% în lotul 2 (Tabel 5).

**Tabel 4**  
**Toxicitatea chimioterapiei.**

	2002-2003		2004-2005	
	5FU+/- alți derivați	Gem+/-alți derivați	5FU+/- alți derivați	Gem+/-alți derivați
<b>Medulară</b>				
anemie	3	5	5	2
grd 3/4	1	-	2	-
leucopenie	2	4	3	4
grd 3/4	-	1	1	2
trombocitopenie	-	2	8	6
grd 3/4	-	1	3	4
<b>Digestivă</b>				
grețuri + vărsături	4	5	12	1
grd 3/4	-	-	3	-
diaree	4	-	15	2
grd 3/4	3	-	10	-
stomatită	5	1	16	1
grd 3/4	3	-	6	-
constipație	1	2	3	3

**Tabel 5**  
**Ratele de răspuns terapeutic.**

Eficacitate tratament	2002-2003	2004-2005
<b>RC</b>	0	2 (11 luni)
<b>RP</b>	1 (9 luni)	9 (6,5 luni)
<b>BS</b>	5 (6,7 luni)	15 (7,6 luni)
<b>BP</b>	6 (după<2luni)	13 (după<2luni)

Supraviețuirea mediană a fost de 8,12 luni la lotul 1 și de 11,2 luni în lotul 2, fiind comparabilă cu cea din trialurile internaționale. Rata de răspuns (8% și 5%) a fost mică, dar rata de control a bolii, adică de stabilizare, a fost mai mare.

## DISCUȚII

CC sunt asimptomatice pentru o lungă perioadă de timp. Manifestările clinice depind de localizarea tumorală. Leziunile situate la bifurcația ductului hepatic sau în regiunea proximală a canalului coledoc produc simptome de obstrucție biliară.

Astfel, pacientul prezintă: icter (persistent și progresiv), urini colorice, scaune hipo/acolice, prurit (cronologic secundar icterului), scădere ponderală. CC intrahepatice dau simptome nespecifice: dureri abdominale, scădere ponderală, astenie.

Angiocolita este indusă îndeosebi de manoperele intervenționale asupra căilor biliare și de obicei lipsește în momentul diagnosticării [3].

Din punct de vedere biologic se întâlnesc: hiperbilirubinemie (predominant fracțiunea conjugată), sindrom de coleastă, hepatocitoliză moderată. Printre investigațiile umorale se numără și dozarea markerilor tumorali: CA19-9 (sensibilitate și specificitate mari la o valoare peste 100 U/ml), CEA (crește doar la o treime din pacienți) și CA125 [3]. CA 19-9 are aceeași sensibilitate și specificitate ca în cancerul pancreatic, dar este crescut și în colangite, motiv pentru care utilitatea sa clinică reală este încă controversată [14,15]. S-au încercat și alți markeri, dar fără rezultate reproductibile, precum: CA50, CA242, CA195, RCAS1 și DU-Pan2 [3]. CC exprimă receptorul pentru IL6 și, pornind de la acesta s-a încercat să se găsească un potențial marker de diagnostic și prognostic. Se încearcă să se găsească markeri moleculari pentru fiecare localizare de CC [14].

Dintre investigațiile paraclinice, ecografia abdominală este foarte sensibilă pentru confirmarea dilatației căilor biliare, localizarea obstrucției și excluderea litiarei biliare (3), dar cu o sensibilitate care nu depășește 50%. Tomografia computerizată abdominală trifazică detectează CC intrahepatice mai mari de 1 cm, localizarea obstrucției, prezența adenopatiilor, având o sensibilitate de 70%. Colangiografia este esențială pentru diagnostic, putând fi utilizate: THC (colangiografie percutană transhepatică), ERCP (colangiopancreatografie endoscopică retrogradă), MRCP (colangiopancreatografie RM) [3].

Mai pot fi utilizate: PET-CT cu 18 FD glucoză pentru detecția CC nodulare, chiar mai mici de 1 cm, dar nu pentru detecția leziunilor infiltrative și nici a leziunilor metastatice [14]. Ecoendoscopia poate vizualiza adenopatii, care pot fi biopsiate prin această metodă, având o sensibilitate mai mare în detectarea leziunilor maligne decât ERCP [14]. Uneori obținerea unei biopsii este foarte dificilă și chiar imposibilă, ceea ce face ca în unele situații clinice să se înceapă un tratament înaintea obținerii unui examen histopatologic [14]. Biopsiile pot fi obținute ecoendoscopic, percutan ghidat tomografic, ecografic sau chirurgical (laparoscopic ori clasic).

Stadializarea pentru CC intrahepatice este diferită de cea a CC extrahepatice.

Pentru CC intrahepatice stadializarea este asemănătoare cu cea pentru hepatocarcinoame, deși destul de criticată, întrucât nu poate fi folosită pentru definirea rezecabilității. Pentru tumorile hilare, clasificarea Bismuth-Corlette (Tabel 6), poate defini rezecabilitatea sau extensia acesteia pentru eradicare.

Stadializarea TNM pentru CC extrahepatice (Tabel 7) se bazează pe examenul histopatologic, dar nu determină preoperator rezecabilitatea/ nerezecabilitatea tumorii [16-18].

**Tabel 6**  
**Clasificarea Bismuth-Corlette**

Tipul	
I	tumoră limitată la canalul hepatic comun
II	tumora interesează convergența
IIIA	tumora interesează convergența și canalul hepatic drept
IIIB	tumora interesează convergența și canalul hepatic stâng
IV	tumora interesează convergența și ambele canale hepatice

### Tratamentul chirurgical

O rezecție chirurgicală completă cu margini de rezecție histologic negative reprezintă singurul tratament curativ al CC. Pentru CC intrahepatice, rezecția este posibilă la un număr mic de pacienți.

CC extrahepatice care afectează ductul biliar comun necesită rezecția arborelui biliar și a limfaticelor hilare ( $\pm$  hepatectomie parțială în caz de afectare a ductelor biliare). Tumorile Klatskin necesită rezecția tumorii împreună cu bifurcația ductului biliar, a lobului caudat (locul unde apar cel mai des recidivele) și a segmentului 1 hepatic [9,19]. CC distale impun aceeași procedură chirurgicală ca pentru cancerule de cap de pancreas, anume duodeno-cefalo-pancreatectomia tip Whipple.

**Tabel 7**  
**Stadializarea TNM a CC extrahepatice**

Tumora primară (T)		Limfonodulii regionali (N)	Metastazele la distanță (M)
Tx - tumora primară nu poate fi evaluată		Nx - limfonodulii regionali nu pot fi identificați	Mx - metastazele la distanță nu pot fi evaluate
T0 - tumora primară nu este evidentă		N0 - fără metastaze în limfonodulii regionali	M0 - nu există metastaze la distanță
Tis - Carcinom <i>in situ</i>		N1 - metastaze în limfonodulii cistici, pericoledocieni, hilari	M1 - metastaze la distanță prezente
T1 - tumoră limitată la peretele ductal - T1a limitată la mucoasă și T1b limitată la musculară		N2 - metastaze în limfonodulii peripancreatici cefalici, periportali, periduodenali, celiaci, mezenterici superiori	
T2 - tumora depășește peretele ductal			
T3 - tumora invadează organele vecine			
Stadiul	T(tumora)	N (limfonoduli)	M(metastaze)
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>I</b>	T1	N0	M0
<b>II</b>	T2	N0	M0
<b>III</b>	T1	N1-2	M0
	T2	N1-2	M0
<b>IV A</b>	T3	N0-2	M0
<b>IV B</b>	T1-3	N0-2	M1

Asocierea tratamentelor adjuvante a influențat supraviețuirea pacienților doar într-o mică măsură. O analiză retrospectivă a pacienților aflați în baza de date a Institutului Național de Cancer din SUA, a arătat o creștere a supraviețuirii la pacienții cu CC intrahepatice operate curative, care postoperator au primit chimioradioterapie adjuvantă [20].

Într-un studiu cu un număr mic de pacienți s-a dovedit că pacienții cu tratament chirurgical cu viză radicală ce au primit și radioterapie cu iridium 192 postoperator au avut o rată de supraviețuire la 5 ani mai mare decât cei care nu au primit (34% vs. 13,5%) [20,21].

Chimioterapia adjuvantă utilizată constă în 5-FU singur sau în combinație cu alți agenți precum: methotrexat, cisplatin, mitomycin C, leucovorin, în administrare sistemică sau în perfuzie în artera hepatică.

Pentru leziunile proximale, după intervenția chirurgicală radicală supraviețuirea la 5 ani este de 9-18%, în timp ce pentru leziunile distale este de 20-30% [3].

Transplantul hepatic pentru CC nerezecabile este contraindicat, datorită ratei mari de recurență (90% la 2 ani), dar se încearcă în centre specializate pentru pacienți înalt selectați [3,22].

Urmărirea pacienților după o intervenție cu viză curativă nu este standardizată; se recomandă a se face printr-o metodă imagistică la 6 luni în primii 2 ani postoperator [3].

În **boala local avansată/ metastazată**, tratamentul paliativ este necesar pentru a ameliora simptomele, a trata complicațiile sau a scădea valorile bilirubinei înaintea radio-chimioterapiei.

*Drenajul biliar chirurgical* – poate fi obținut prin crearea unui by-pass biliointestinal. *Drenajul biliar endoscopic* – constă în montarea de stenturi biliare uni/bilaterale din plastic (polietilenă) sau metal (cu o membrană non-poroasă poliuretanică la suprafață) [23,24]. *Radioterapia paliativă* – poate fi folosită iradierea externă cu sau fără brahiterapie intraluminală cu Ir192 (beneficiu de supraviețuire de 3 luni). Îmbunătățește ușor calitatea vieții și supraviețuirea, dar crește toxicitatea locală și sistemică. *Terapia fotodinamică* – trebuie repetată de 2 ori pe an, întrucât rata de dublare tumorală este de cca. 6 luni. Într-un studiu prospectiv, pe 39 pacienți cu CC Bismuth III/IV, pacienții cărora li s-a făcut stentare biliară + terapie fotodinamică au avut o supraviețuire mediană de 493 zile comparativ cu 98 zile - cei care au beneficiat numai de stentare biliară. Sunt însă necesare studii suplimentare [25].

#### **Chimioterapia neoadjuvantă/paliativă**

5-FU și gemcitabina, singure sau în combinație cu alte chimioterapice au fost studiate extensiv în tratamentul CC. Ghidurile de tratament NCCN [18] recomandă ca primă linie de chimioterapie în cancerul de căi biliare avansate o chimioterapie pe bază de 5FU sau gemcitabină, și anume regimuri combinate gemcitabina/cisplatin, gemcitabină/oxaliplatin, capecitabină/cisplatin, capecitabină/oxaliplatin, 5FU/cisplatin, 5FU/oxaliplatin și în monochimioterapie: gemcitabina, capecitabina, 5FU (Tabel 8) [26-30].

În 2009 a fost prezentat la congresul Societății Americane de Oncologie primul studiu de fază III (ABC-02), ulterior publicat în NEJM - 2010, pe pacienți cu cancer de căi biliare avansate. A început ca un studiu de fază II, dar datorită rezultatelor bune obținute în supraviețuirea fără progresie de boală a pacienților incluși, s-a extins într-un studiu de fază III, ceea ce a determinat o obținere mai rapidă a rezultatelor. Au fost randomizați 410 pacienți cu tumori ale căilor biliare, veziculei biliare și carcinom al ampulei Vater local avansate sau metastazate pentru a primi fie cisplatin (25 mg/m<sup>2</sup>) și gemcitabină 1000 mg/m<sup>2</sup> în ziua 1,8, repetat la 3 săptămâni, fie gemcitabină 1000 mg/m<sup>2</sup>, z1,8,15 la 4 săptămâni până la progresia bolii/cel puțin 24 săptămâni/până la toxicitate inacceptabilă sau până la decizia pacientului sau a doctorului de a întrerupe tratamentul. Răspunsul obiectiv a fost măsurat la 303 pacienți și a constat din boală controlată la 131 din cei 161 pacienți din brațul cu gemcitabină și cisplatin (81,4%) versus 102 din 142 pacienți aflați în tratament cu gemcitabină. Un singur pacient în fiecare braț a avut remisiune completă.



Supraviețuirea fără progresie a fost de 8 luni la pacienții tratați cu combinație versus 5 luni în brațul cu gemcitabină (95% CI, 4.0 - 5.9 luni). După o urmărire mediană de 8,2 luni și 327 decese, supraviețuirea mediană în brațul cu gemcitabină și cisplatin a fost de 11.7 luni versus 8,2 luni la cei cu gemcitabină (HR:0,64, 95% CI 0,52-0,8,  $p < 0.001$ ).

**Tabel 8**  
**Scheme de chimioterapie utilizate în tratamentul CC.**

Chimioterapie	Nr. pac.	RR	Suprav. medie	Referințe
5-FU	30	10%	6,1 luni	Falkson et al
5-FU + cisplatin	25	24%	10 luni	Ducreux et al [42]
5FU (De Gramont) + cisplatin fracționat (LV5FU2-P) <i>LV200mg/m<sup>2</sup>2h+5FU400mg/m<sup>2</sup>ivbolus + 5FU 600mg/ m<sup>2</sup>i.c. 22h z1,z2,+ CDDP50mg/m<sup>2</sup> z2, la 2sapt</i>	29	34%	9,5 luni	Mitry et al.
5-FU + epirubicin + cisplatin	20	40%	11 luni	Ellis et al.
Capecitabină și cisplatin	41	21%	3,7 luni	Kim et al [43]
Capecitabină, cisplatin și epirubicin	43	40%	8 luni	Park et al
Capecitabină și cisplatin	32	41%	12,4 luni	Hong et al
Gemcitabină 1g/m <sup>2</sup> z 1,8,15 repetat la 4 săpt.	39	36%	6,3 luni	Arroyo et al. [32]
Gemcitabină 1g/m <sup>2</sup> z 1,8 + cisplatin 70 mg/m <sup>2</sup> z1 și 8, la 3 săpt	24	21%	9,3 luni	Lee et al.
Gemcitabina 1g/m <sup>2</sup> z1,8 + cisplatin 30mg/m <sup>2</sup> z1 și 8, la 3 săpt	33	21%	9,7 luni	Meyerhardt et al.
Gemcitabină 1 g/m <sup>2</sup> z1,8 + Oxaliplatin 100 mg/m <sup>2</sup> z 1 , la 3 săpt	24	50%	14 luni	Gebia et al.

Efectele adverse au fost similare în ambele grupe, cu excepția neutropeniei mai mare la pacienții cu tratament combinat. Deși plusul de supraviețuire obținut a fost modest, reprezintă totuși un pas înainte într-o localizare de boală cu un prognostic foarte grav [31,32].

În 2007, a fost publicată în British Journal of Cancer, o analiză combinată a 104 trialuri publicate în perioada 1985-2006 în legătură cu cancerul căilor biliare local avansat sau metastazat. Din acestea, doar 3 au fost randomizate și doar 2 au fost de fază II. Au inclus 2810 pacienți (în medie 25 pacienți/trial). Timpul mediu până la progresia bolii a fost de 4,4 luni, iar supraviețuirea mediană a fost de 8,2 luni. Analiza pe subgrupe a arătat o rată de răspuns mai mare pentru pacienții cu cancer de veziculă biliară (36% vs ceilalți 18%), în timp ce supraviețuirea globală a fost mai mare pentru pacienții cu CC versus cei cu tumori de veziculă biliară (9,3 luni, respectiv 7,2 luni). Această analiză a arătat că regimurile care conțin gemcitabină și cisplatin au fost asociate cu o rată de răspuns și timp până la progresie mai mari, ceea ce a făcut ca aceste regimuri să fie tot mai des folosite în practica de zi cu zi [33].

Într-un studiu multicentric randomizat de fază II (T Ciuleanu, M Diculescu et al, 2007) a fost urmărită eficiența unui nou inhibitor lipozomal de timidilat-sintetaza (OSI-7904L) comparativ cu regimul Gramont 5-FU/ LV. Activitatea OSI-7904L a fost sub relevanța clinică, oferind doar un mic grad de stabilizare tumorală [34].

Testarea terapiilor țintite este la început. Mutații ale receptorului de creștere epidermal (EGFR-epidermal growth factor receptor) au fost găsite la 13,6-15% din tumorile de căi biliare, ceea ce a determinat testarea atât a cetuximabul, cât și

erlotinibului. Cetuximabul s-a asociat cu GEMOX într-un studiu publicat la ASCO 2009 pe 101 pacienți (trial BINGO), la care supraviețuirea fără progresie a bolii a fost la 4 luni de 61% în brațul care asocia și cetuximab, versus 50% fără cetuximab, dar totuși mai mică decât cea cu gemcitabină și cisplatin: 70% din studiul ABC-02 [35-37].

Lapatinibul, un inhibitor dublu atât de EGFR1 cât și de her2neu a fost încercat atât în CC cât și în hepatocarcinoame, observându-se doar boala stabilă la 5 pacienți cu CC din 17 evaluabili, cu o supraviețuire până la progresie de doar 1,8 luni, dar fără să atingă un nivel de eficacitate [38].

Asocierea gemcitabină + cisplatin este considerată cea mai bună schemă chimioterapică pentru CC local avansate/metastazate, după publicarea studiului de fază III ABC-02. Asocierea acestora cu inhibitori de VEGF/EGFR va face obiectul altor studii [39,40].

De asemenea, calitatea vieții pacienților este foarte importantă în aceste stadii avansate, când creșterea supraviețuirii reprezintă de fapt un scop foarte greu de obținut [41].

## CONCLUZII

Deși studiul nostru are multiple limite, totuși reprezintă o experiență importantă pentru un singur centru, într-o boală atât de rară și care apare la pacienți în vârstă, cu multiple comorbidități. Eficacitatea fiecărei scheme de chimioterapie nu s-a putut compara din cauza numărului mic de pacienți. Probabil că alegerea tratamentului în funcție de localizarea tumorii primitive și de caracteristicile pacientului ar determina obținerea de rezultate superioare. Rolul tratamentului adjuvant, al tratamentului de menținere, precum și al terapiei de linia a 2-a nu au fost încă dovedite, necesitând o muncă multidisciplinară, multicentrică în trialuri bine organizate.

În concluzie putem spune despre chimioterapie că este eficace la pacienții cu CC local avansat/metastazant. Schemele utilizate de noi (combinații cu 5-FU / combinații cu gemcitabină) sunt scheme mult folosite în lume și care și-au dovedit eficiența.

## BIBLIOGRAFIE

1. Wolpin B, Mayer R. A step forward in the treatment of advanced biliary tract cancer *N Engl J Med*. 2010; 362(14): 1335-1337.
2. Olnes MJ, Erlich R. A review and update on cholangiocarcinoma. *Oncology* 2004; 66: 167–179.
3. Khan SA, Davidson BR, Goldin R, Pereira SP, Rosenberg WM, Taylor-Robinson SD, Thillainayagam AV, Thomas HC, Thursz MR, Wasan H; British Society of Gastroenterology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut* 2002; 51(suppl 6): vi1-vi9.
4. Bartlett DL, Ramanathan RK, Ben-Josef E. Cancer of the Biliary Tree. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2008: 1156-86
5. Blechacz B, Gores G. Tumors of the bile ducts, gallbladder, and ampulla In: *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 9th edition, 2010: 1171-1176.
6. Bismuth H, Castaing D. *Hepatobiliary malignancy*. London: Edward Arnold, 1994. 416–424
7. Cholangiocarcinoma - <http://emedicine.medscape.com/article/277393-overview>.
8. Khan S A, Miras A, Pelling M, Taylor Robinson SD. Cholangiocarcinoma and its management. *Gut* 2007; 56(12): 1755–1756.
9. Patel T, Singh P. Cholangiocarcinoma: emerging approaches to a challenging cancer. *Curr Opin Gastroenterol*. 2007; 23: 317-323.
10. Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 115–125
11. Reynes M. Groupe Metavir. *Pathologie tumorale du foie*. 2004; p. 83-85.

12. Ishak KG, Anthony PP, Sobin LH. *Histological typing of tumours of the liver. WHO International Histological Classification of Tumours*. Berlin, Springer Verlag, 1994.
13. Kakar S, Burgart LJ. Tumours of the biliary system. *Curr Diagn Pathol*. 2005; 11: 34–43.
14. Tucek S, Tomasek J, Halamkova J, Kiss Iandrasina T, et al. Bile Duct Malignancies. *Klin Onkol* 2010;23(4)231-241
15. Patel AH, Harnois DM, Klee GG, et al. The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:204-210.
16. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer-Verlag; 2010.
17. Vasilescu A, Strat V. Principii actuale de tratament în obstrucțiile biliare prin tumori maligne ale căii biliare principale, *Jurnalul de chirurgie* 2009; 5(1): 5-25.
18. Benson AB, Curley SA, Langnas AN. Hepatobiliary Cancers. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. 2005.
19. Jarnagin WR, Shoup M. Surgical management of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 189–99.
20. Shinohara ET, Mitra N, Guo M, Metz JM. Radiation therapy is associated with improved survival in the adjuvant and definitive treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Phys* 2008; 72(5): 1495-501
21. Todoroki T, Ohara K, Kawamoto T, et al. Benefits of adjuvant radiotherapy after radical resection of locally advanced main hepatic duct carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 581–587.
22. Meyer CG, Penn I, James L. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: results in 207 patients. *Transplantation* 2000; 69: 1633–1637.
23. Chang WH, Kortan P, Haber GB. Outcome in patients with bifurcation tumors who undergo unilateral versus bilateral hepatic duct drainage. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 354–362
24. Mansfield SD, Barakat O, Charnley RM, Jaques BC, O’Suilleabhain CB, Atherton PJ, Manas D. Management of hilar cholangiocarcinoma in the North of England: Pathology, treatment, and outcome. *World J Gastroenterol* 2005; 11(48): 7625-7630.
25. Berr F. Photodynamic therapy for cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24:177-187.
26. Thongprasert S. The role of chemotherapy in cholangiocarcinoma. *Annals of Oncology* 2005;16 (Suppl2): ii93–ii96.
27. Chari RS, Anderson CA, Saverese DMF. Treatment of cholangiocarcinoma. I. In: Rose BD, editor. *UpToDate*. Wellesley MA, 2003.
28. Taieb J, Mitry E, Boige V, Artru P, Ezenfıs J, Lecomte T, Clavero-Fabri MC, Vaillant JN, Rougier P, Ducreux M. Optimization of 5FU/cisplatin combination chemotherapy with a new schedule of LV, 5FU and cisplatin in pts with biliary tract carcinoma. *Annals of Oncology* 2002; 13(8): 1192-1196.
29. Duck L, Humblet Y, Gigot J, Lonneux M, Baurain JF, Machiels JP. Gemcitabine in advanced colangiocarcinoma. *Proceedings of ASCO* 2002; 21: 125b.
30. Kuhn R, Ridwelski K, Rudolph S, Schimdt C, Fahlke J, Lippert H. Phase II study of weekly gemcitabine and docetaxel in advanced or metastatic gallbladder carcinoma. *Annals of Oncology* 2003; 14 (1): 87-90.
31. Valle J, Wasan H, Palmer D, Cunningham D, Anthoney A, Mareveyas A, Madhusudan S, Iveson T, Hughes S, Pereira S, Roughton M, Bridgewater J. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *NEJM* 2010; 362(14): 1273-1281.
32. Arroyo G, Gallardo J, Rubio B. Gemcitabine (GEM) in advanced biliary tract cancer (ABTC). Experience from Chile and Argentina in phase II trials. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 157a.
33. Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma-a pooled analysis of clinical trials. *BJC* 2007; 96: 896-902.
34. Ciuleanu T, Diclescu M, Hoepffner NM, Trojan J, Sailer V, Zalupski M, Herrmann T, Roth A, Chick J, Brock K, Albert D, Philip PA. A randomised phase II study of OSI-7904L versus 5-fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) as first-line treatment in patients with advanced biliary cancers. *Invest New Drugs* 2007; 25(4): 385-390.
35. André T, Tournigand C, Rosmorduc O, Provent S, et al. Gemox in advanced biliary tract adenocarcinoma:a GERCOR study. *Ann.Oncol* 2004; 15: 1339-1343.

36. Hollebecque A, Bouché O, Romano O, Scaglia E, Cattan S, Zerbib P, Heurgue A, Lagarde S, Mariette C, Triboulet JP, Pruvot FR, Hebbar M. Experience of Gemcitabine plus Oxaliplatin Chemotherapy in Patients with Advanced Biliary Tract Carcinoma. *Chemotherapy* 2010; 56: 234-238.
37. Malka D, Trarbach L, Fartoux J, Mendiboure J, Fouchardiere C, Viret F, Assenat E, Boucher E, Rosmorduc O, Greten T. A multicenter randomized phaseII trial of gemcitabine and oxaliplatin(GEMOX)alone or in combination with beweekly cetuximab in the first line treatment of advanced biliary cancer-interim analysis. *ASCO Annual Meeting Proceedings* 2009; 27(15S): 4520
38. Ramathan R, Belani C, Singh D, Tanaka M, Lenz HJ, Yen Y, Kindler H, Iqbal S, Longmate J, MackP, Lurje G, Gandour R, Dancey J, Gandara D. A phase II study of lapatinib in patients with advanced biliary tree and hepatocellular cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;64:777-783
39. Kim M, Oh DY, Lee SH, Kim DW, Im S, Kim TY, Heo DS, Bang YJ Gemcitabine-based versus fluropirimidine-based chemotherapy with or without platinum in unresectable biliary tract cancer:a retrospective study. *BMC Cancer*. 2008; 8: 374.
40. Hezel AF, Zhu A. Systemic therapy for biliary tract cancer. *Oncologist* 2008; 13: 415-423.
41. Mihalache F, Tantau M, Diaconu B, Acalovski M. 290 Survival and quality of life of cholangiocarcinoma patients:a prospective study over a 4year period. *J Gastrointestin Liver Dis* 2010; 19(3): 285-290.