



Cholangiocarcinomes : Traitements oncologiques

Jean-Louis Legoux

Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, France

Jean-louis.legoux@chr-orleans.fr



Orléans



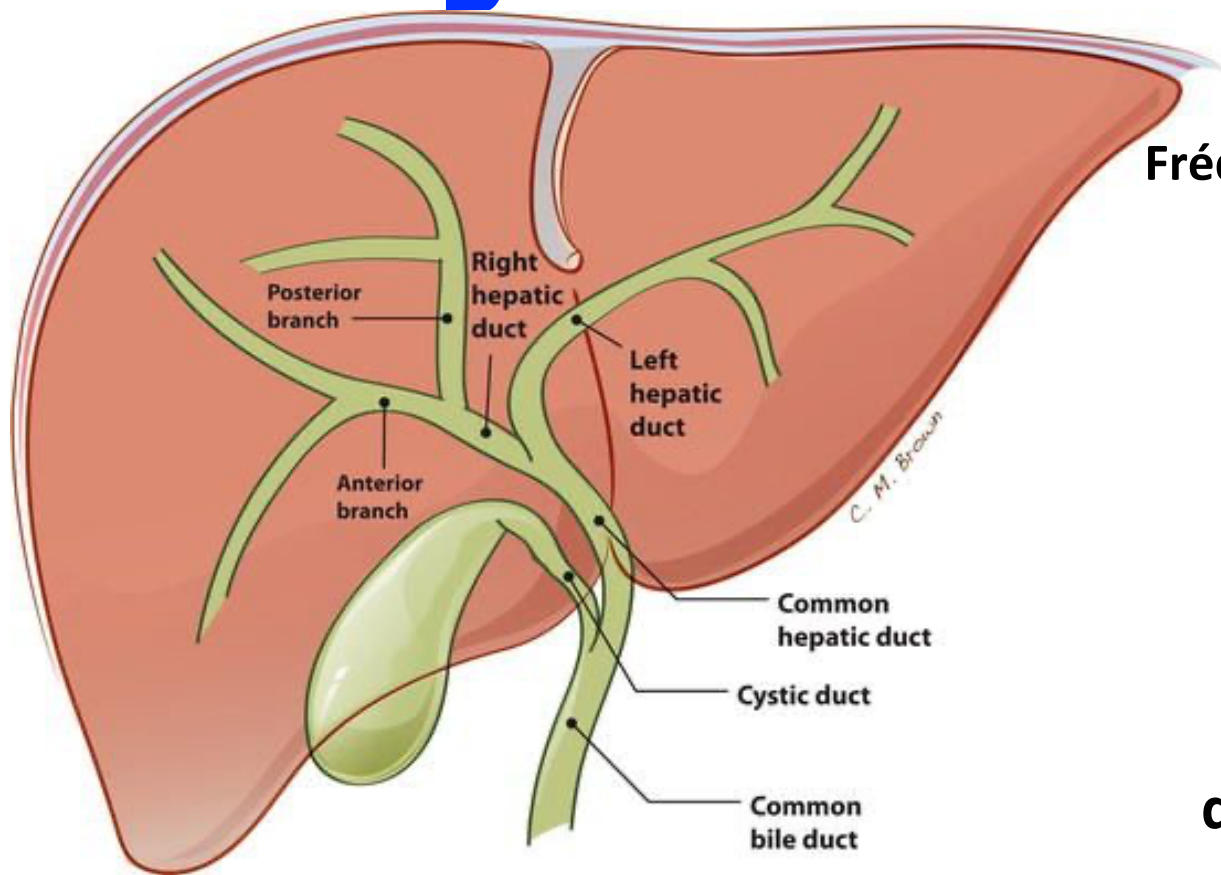
Tanger

Conflits d'intérêts

- Aucun concernant ce type de tumeurs

Cholangiocarcinomes

Rares en France : 3%
des cancers digestifs



Fréquence dans le dernier tiers :

**Cholangiocarcinomes
intra-hépatiques**

10-15 %

**Cholangiocarcinomes
péri-hilaires**

50-60 %

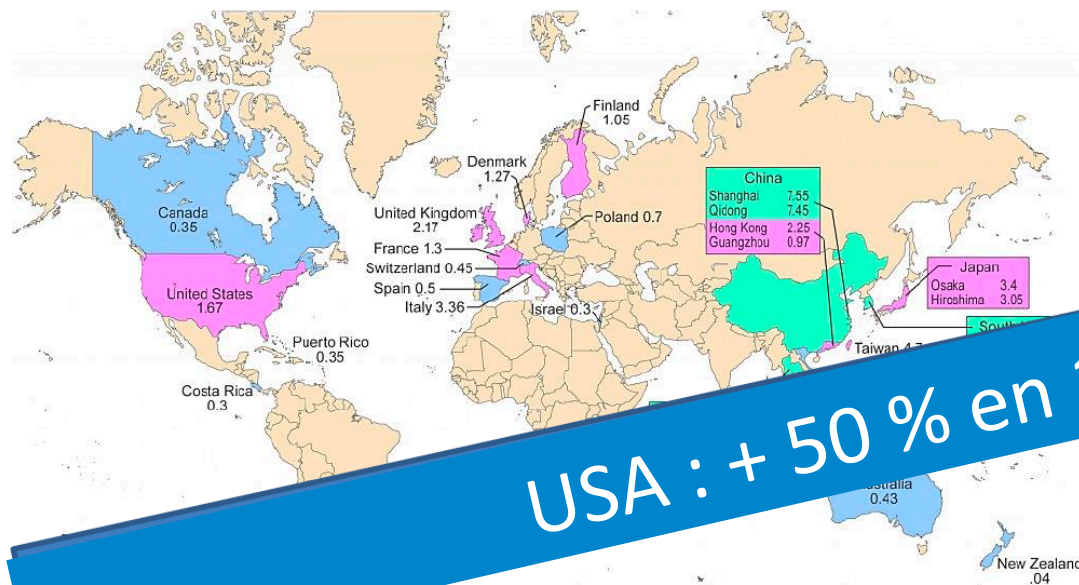
**Cholangiocarcinomes
distaux extra-hepatiques**

Ampullocarcinomes

35-40 %

Cholangiocarcinomes vésiculaires 66%

Epidémiologie



USA : + 50 % en 10 ans

USA : - 50 % métastases hépatiques d'origine inconnue

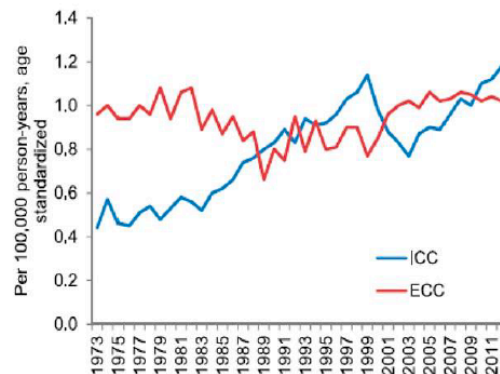
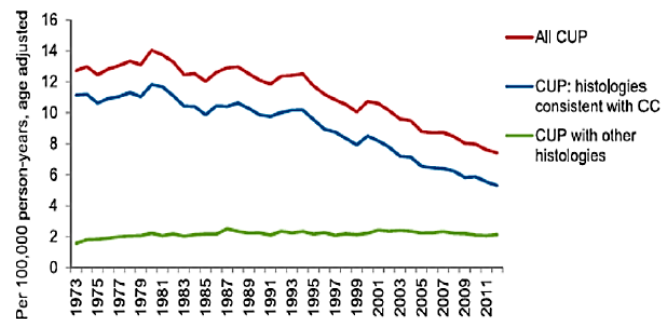


Figure 1. Age-adjusted incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma and extrahepatic cholangiocarcinoma. Abbreviations: ECC, extrahepatic cholangiocarcinoma; ICC, intrahepatic cholangiocarcinoma.



Deux grandes indications

- **Chimiothérapie adjuvante** : place de la chimiothérapie après résection ?
- **Chimiothérapie palliative** : situation localement avancée ou métastatique

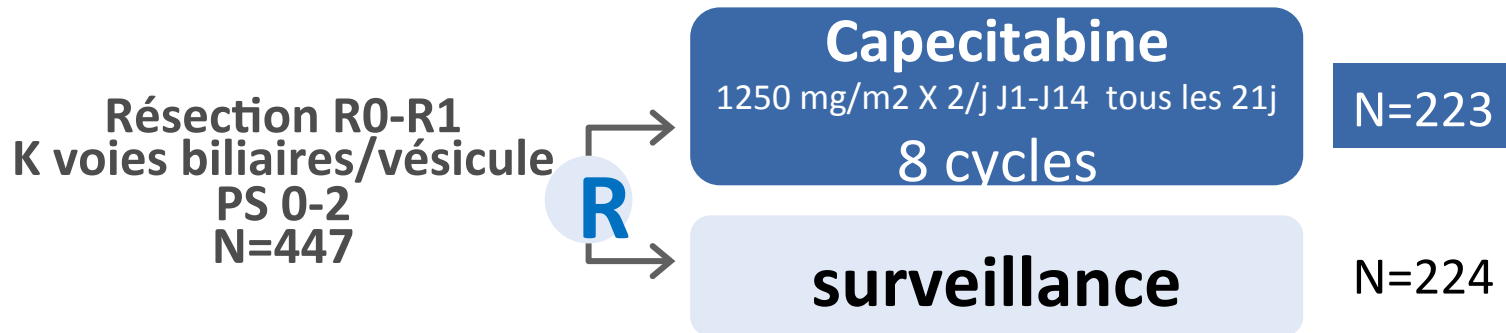
Chimiothérapie adjuvante

Pas d'essai randomisé de radiothérapie post-opératoire

Gemcitabine-oxaliplatine versus surveillance : étude négative

- **Après résection d'un cholangiocarcinome :**
 - Pas de ttt adjuvant recommandé jusqu'en 2017
- **Essai français de phase 2 PRODIGE 12** (*Edeline et al. ASCO GI 2017*)
 - **GEMOX vs surveillance** chez 193 pts
 - Objectif principal : survie sans rechute (SSR) et qualité de vie
 - **Essai négatif** bien que tendance en faveur du GEMOX :
 - **SSR médiane 30,4 vs 22 mois** HR = 0,83 [IC95% 0,58 – 1,19], P=0,31
 - pas d'effet délétère sur la qualité de vie

Essai BILCAP : capecitabine versus surveillance en adjuvant



- Phase III Royaume Uni
- 44 centres
- Stratification
 - R0 vs R1
 - PS 0-1 vs 2
 - centre

- **Objectif principal :**
Survie Globale (60% ->71% à 2 ans)
- **Objectifs secondaires :**
 - SSR
 - Toxicité
 - Qualité de vie

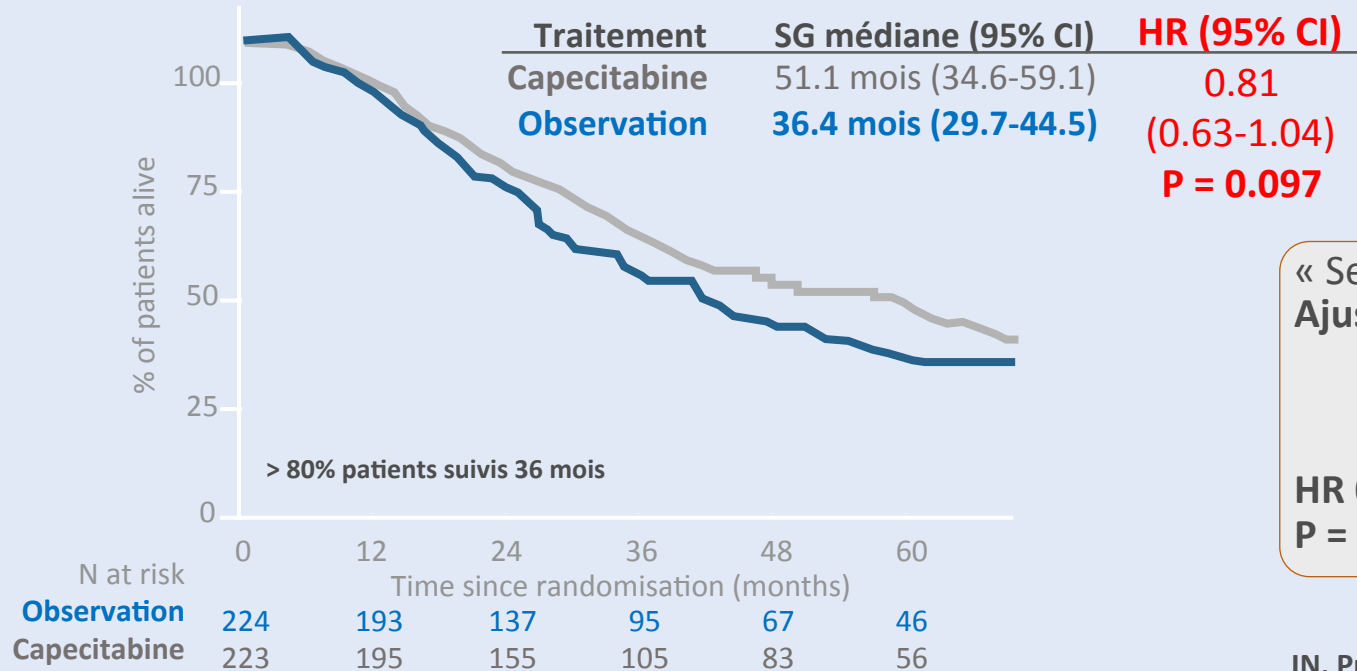
Essai BILCAP : capecitabine versus surveillance en adjuvant

Caractéristiques : bras bien équilibrés

	Capecitabine (n= 223)	Surveillance (n=224)
Age médian (extrêmes)	62	64
PS 0-1 (%)	97	97
Tumeur primitive n (%)		
Intra-hépatique	19	18
Périhilaire	29	28
Distale	34	36
Vésicule biliaire	17	18
N+ (%)	48	46
R1 (%)	38	38

Essai BILCAP : capecitabine versus surveillance en adjuvant

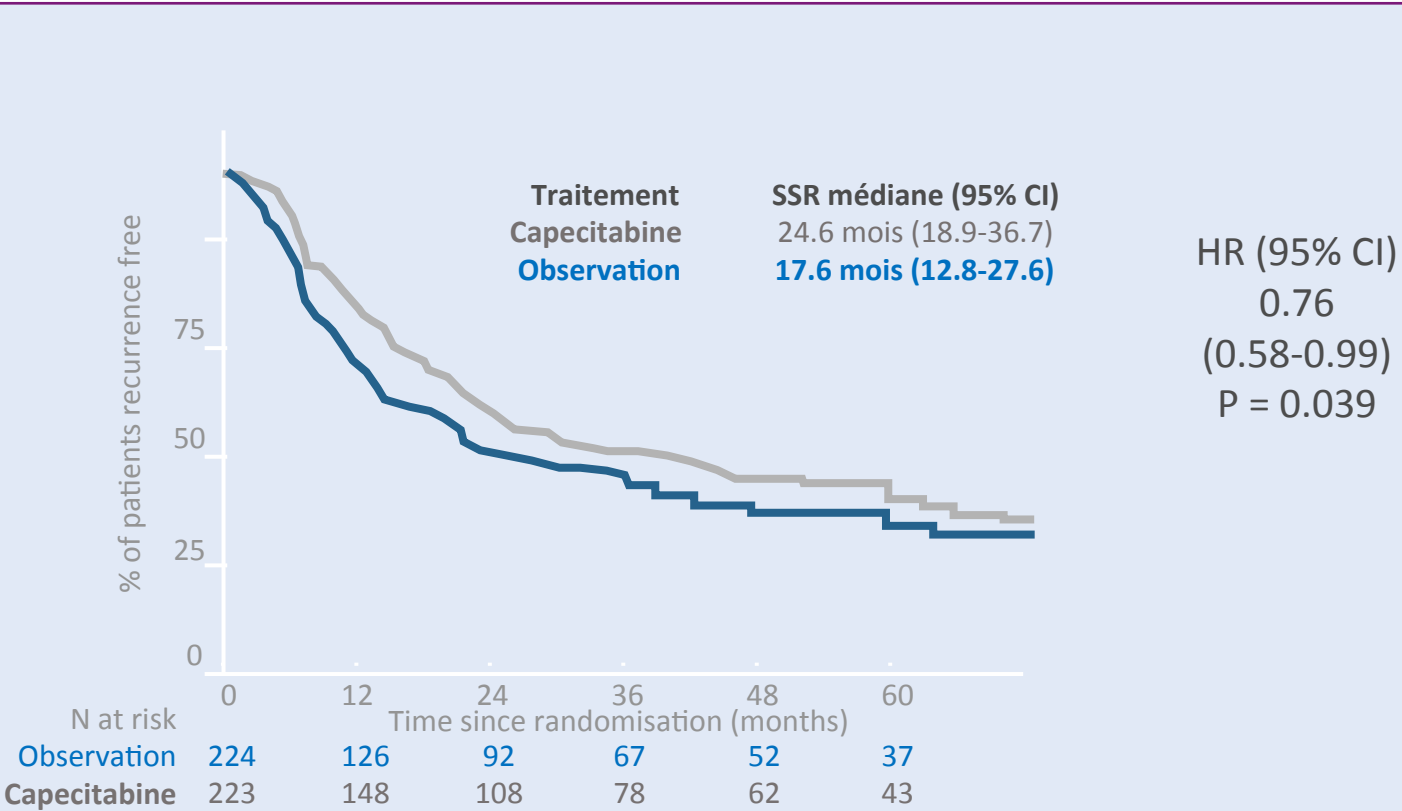
Survie globale (objectif principal)



« Sensitivity analyses »
Ajustement sur
 - statut ganglionnaire,
 - grade,
 - sexe
HR 0.70 (95% CI 0.55-0.91)
P = 0.007

Essai BILCAP : capecitabine versus surveillance en adjuvant

Survie sans récurrence



Essai BILCAP : capecitabine versus chirurgie seule en adjuvant

Profil de toxicité du bras capecitabine : attendu (grade 3-4)

- Syndrome mains-pieds 21%
- Diarrhée : 8%
- Fatigue : 8%

Qualité de vie identique dans les 2 bras

→ Résultats positifs seulement après ajustement sur des variables pronostiques...

→ Capecitabine : nouveau standard en adjuvant ?

1250 mg/m² X 2/j J1-J14 tous les 21j, 8 cycles

Recommandations



Adjuvant capecitabine in biliary tract cancer: a standard option?

Malka & Edeline, *Lancet Oncol* 2019

Adjuvant Therapy for Resected Biliary Tract Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline

ESSAIS EN COURS

Phase III ASCOT (Japon) : S-1 vs. Surveillance

Phase III ACTICCA : CISGEM vs. Surveillance/Capécitabine

Phase III TRANSPHIL (Néoadjuvant) : RCT puis TH vs. résection chirurgicale seule pour CCA hilairé résecable

Thésaurus National de Cancérologie Digestive®

Actualisation 2019

REFERENCE

*Une chimiothérapie adjuvante par capécitabine pendant 24 semaines **peut être proposée** chez les patients ayant récupéré après chirurgie R0 ou R1 d'un cancer biliaire (cholangiocarcinome intra- ou extra-hépatique, cancer vésiculaire avec envahissement de la musculouse [\geq pT1])*

Traitements palliatifs : cancer localement avancé ou métastatique

Traitements palliatifs : cancer localement avancé

- Radiothérapie ? Essai de phase III FFCD9902 fermé
Phelip JM et al., Eur J Cancer 2014
- Chimio-embolisation ? Chimiothérapie intra-artérielle ?
- Radio-embolisation par billes radio-actives ?
- Radiofréquence percutanée ? Petites tumeurs < 3 cm,
sur hépatopathie chronique.
- Photothérapie dynamique : essai de phase III négatif
Pereira et al., Esmo Open 2018

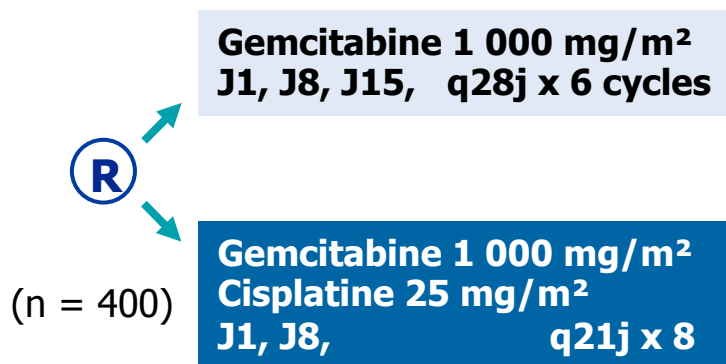
Chimiothérapie palliative : 2009

Premières études de phase III

- Tumeurs localement avancées et métastatiques
- **ABC-02 Royaume Uni** N = 410
 - gemcitabine J1,J8,J15 /28j versus
 - gemcitabine 1000mg/m² + cisplatine 25mg/m² J1, J8, / 21 J
- **Survie globale : 11,7 vs 8,2 mois** p = 0,002
HR 0,68 (0,53-0,86)

Tumeurs localement avancées et métastatiques

Essai ABC-02 : gemcitabine ± cisplatine



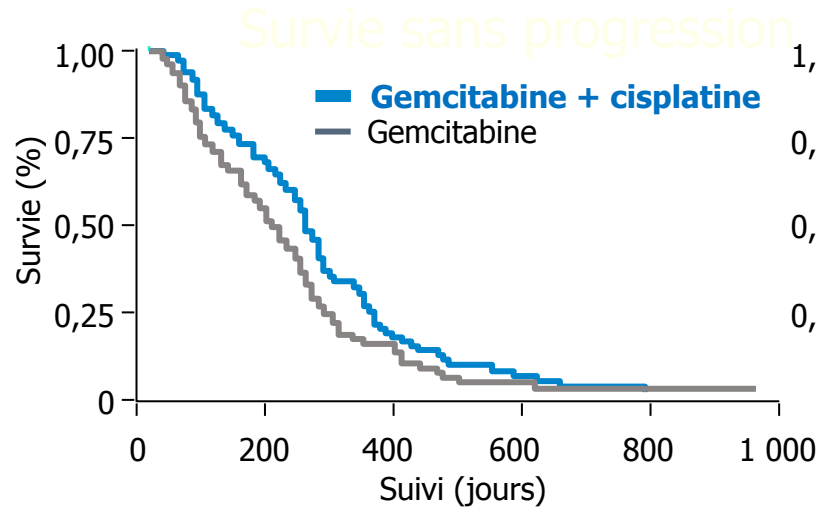
- Cholangiocarcinome, vésicule biliaire, ampullome
- Drainage adéquat
- IP 0-2
- Bilirubine $\leq 1,5N$,
- SGOT/SGPT/Ph alc $\leq 3N$

Tolérance	Gemcitabine	Gemcitabine-cisplatine
Au moins 1 toxicité grade 3 (%)	65,5	64,2
Vomissements grade 3-4 (%)	3,0	5,1
Neutropénie grade 3-4 (%)	17,9	22,6
Insuffisance rénale grade 3-4 (%)	1,2	1,9

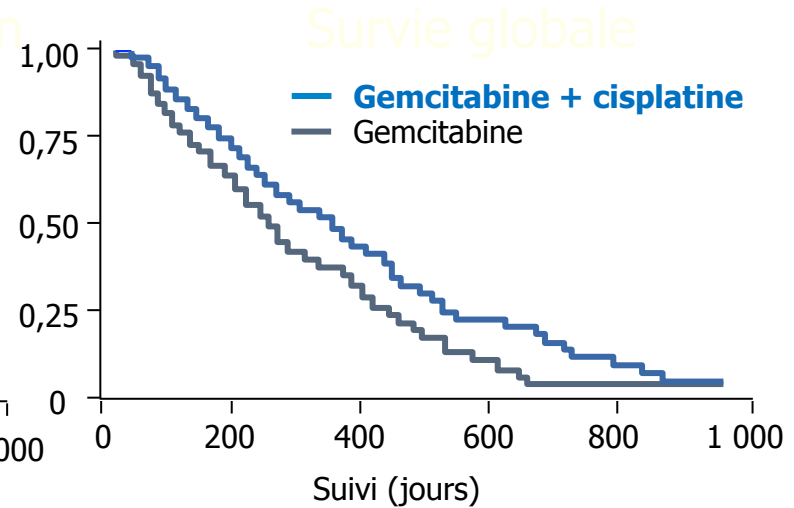
Très bonne tolérance

Tumeurs localement avancées et métastatiques

Essai ABC-02 : gemcitabine \pm cisplatine



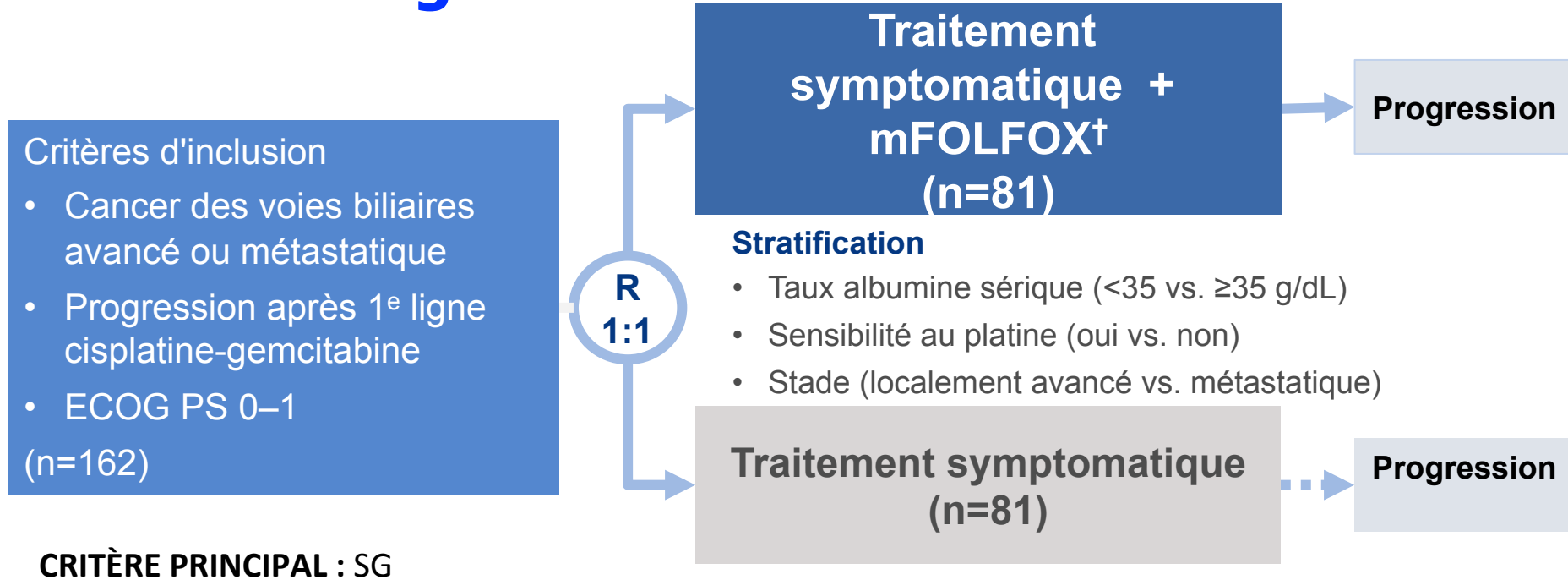
Bras de traitement	Gem	Gem + Cis
Nombre de patients	204	206
SSP médiane (mois)	6,5	8,4
p	0,003	
Hazard-ratio (IC ₉₅)	0,72 (0,57-0,90)	



Bras de traitement	Gem	Gem + Cis
Nombre de patients	204	206
SG médiane (mois)	8,3	11,7
p	0,002	
Hazard-ratio (IC ₉₅)	0,70 (0,54-0,89)	

Gemcitabine + cisplatine : nouveau standard de traitement des cancers des voies biliaires avancés

Tumeurs localement avancées et métastatiques en seconde ligne ? ABC-06



Traitement symptomatique : drainage biliaire, antibiotiques, antalgiques, stéroïdes, antiémétiques, etc.

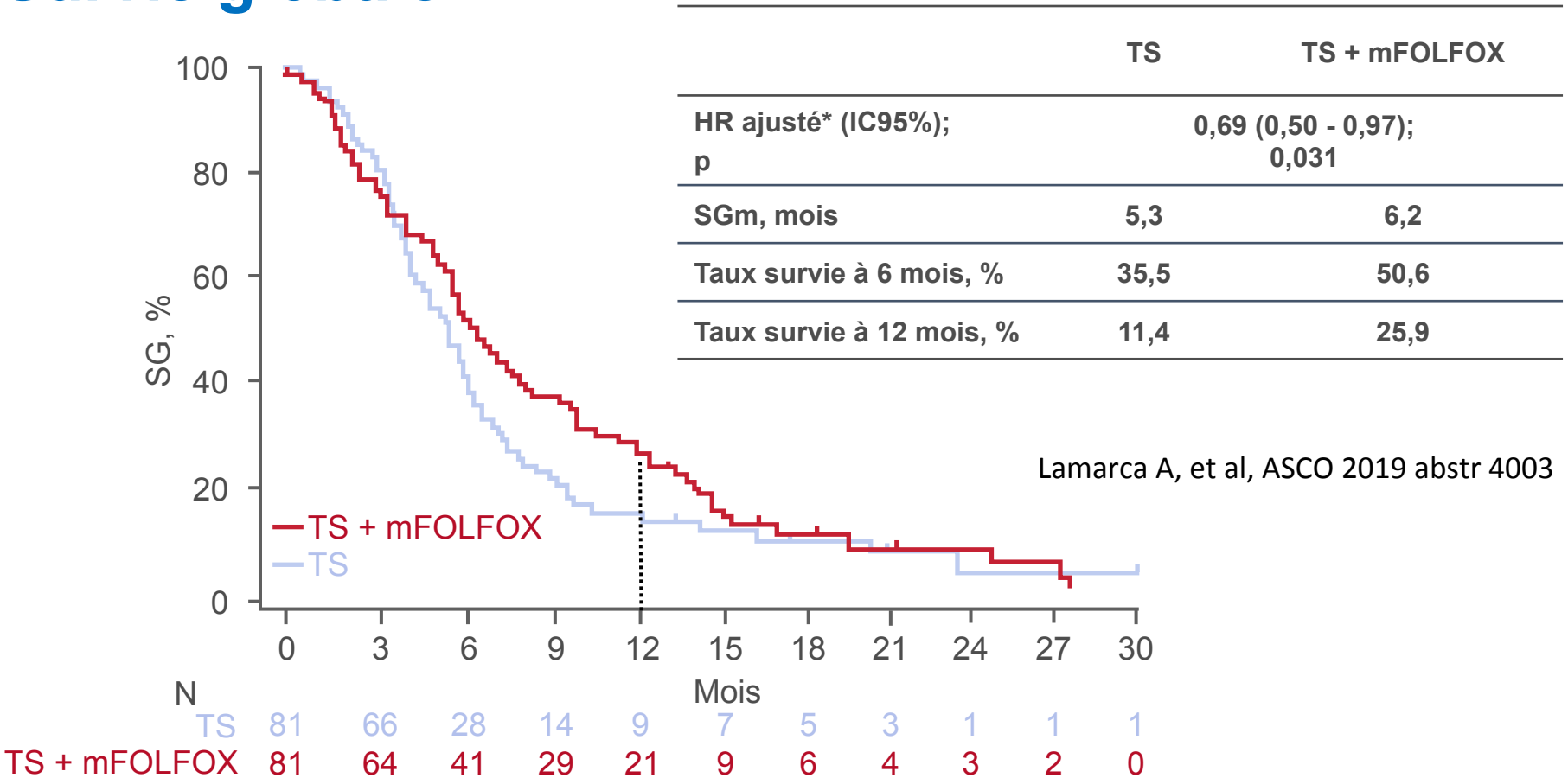
FOLFOX = oxaliplatine 85 mg/m², L-acide folinique 175 mg (ou acide folinique 350 mg), 5FU 400 mg/mg² (bolus), 5FU 2400 mg/m² perfusion continue /2S jusqu'à 12 cycles

CRITÈRES SECONDAIRES : SSP, taux de réponse, tolérance

Tumeurs localement avancées et métastatiques

Seconde ligne ? ABC-06

Survie globale



Tumeurs localement avancées et métastatiques : seconde ligne ? ABC-06

Toxicité

Els grade 3–4 chez $\geq 2\%$, n (%)	ASC (n=81)	ASC + mFOLFOX (n=81)
Fatigue/léthargie	6 (7)	15 (19)
Diminution neutrophiles	0 (0)	10 (12)
Infection (pulmonaire/urinaire/fièvre/non spécifiée)	1 (1)	11 (14)
Evènement biliaire (obstruction/infection/ autres)	12 (15)	15 (19)
Anorexie	6 (7)	1 (1)
Nausées et vomissements	1 et 3 (1 et 4, respectivement)	1 et 3 (1 et 3, respectivement)
Evènements thromboemboliques	4 (5)	0 (0)
Constipation	1 (1)	2 (2)
Diarrhée	2 (2)	2 (2)
Anémie	1 (1)	2 (2)
Infection liée au cathéter	0 (0)	3 (4)

Chimiothérapie palliative des cholangiocarcinomes

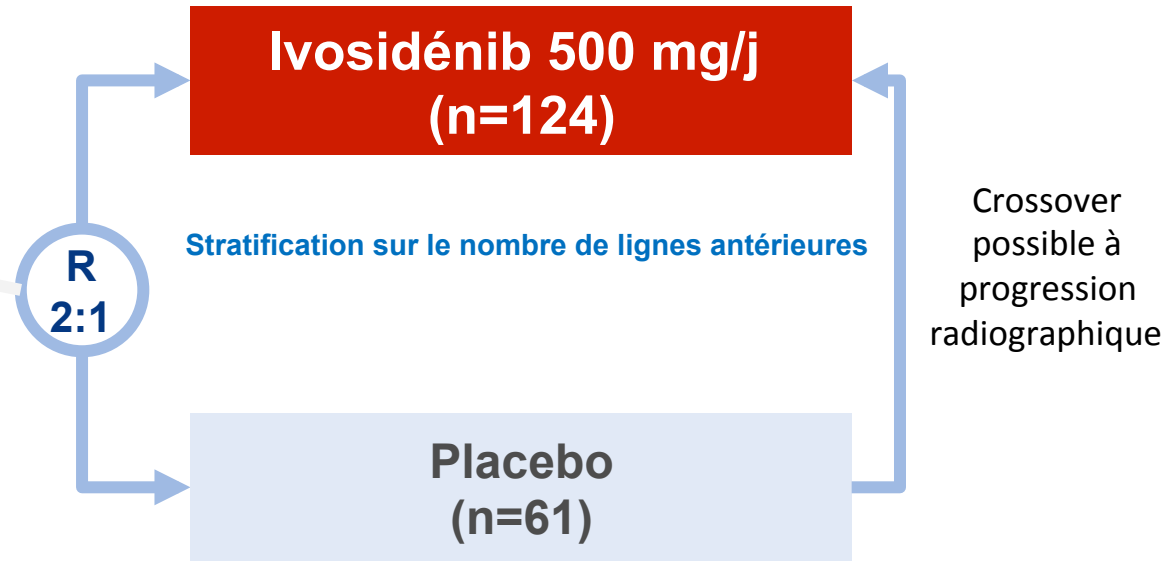
- **Première ligne : Gemcis**
- **Seconde ligne : FOLFOX**

Chimiothérapie palliative des cholangiocarcinomes : demain est déjà là (ESMO 2019)

Ivosidénib : cholangiocarcinome avancé avec mutation IDH1
(isocitrate déshydrogénase 1)

Critères d'inclusion

- Cholangiocarcinome avancé
 - Statut mutationnel IDH1 par NGS
 - 1–2 lignes antérieures (au moins 1 ligne contenant gemcitabine ou 5FU)
 - ECOG PS 0–1
- (n=185)

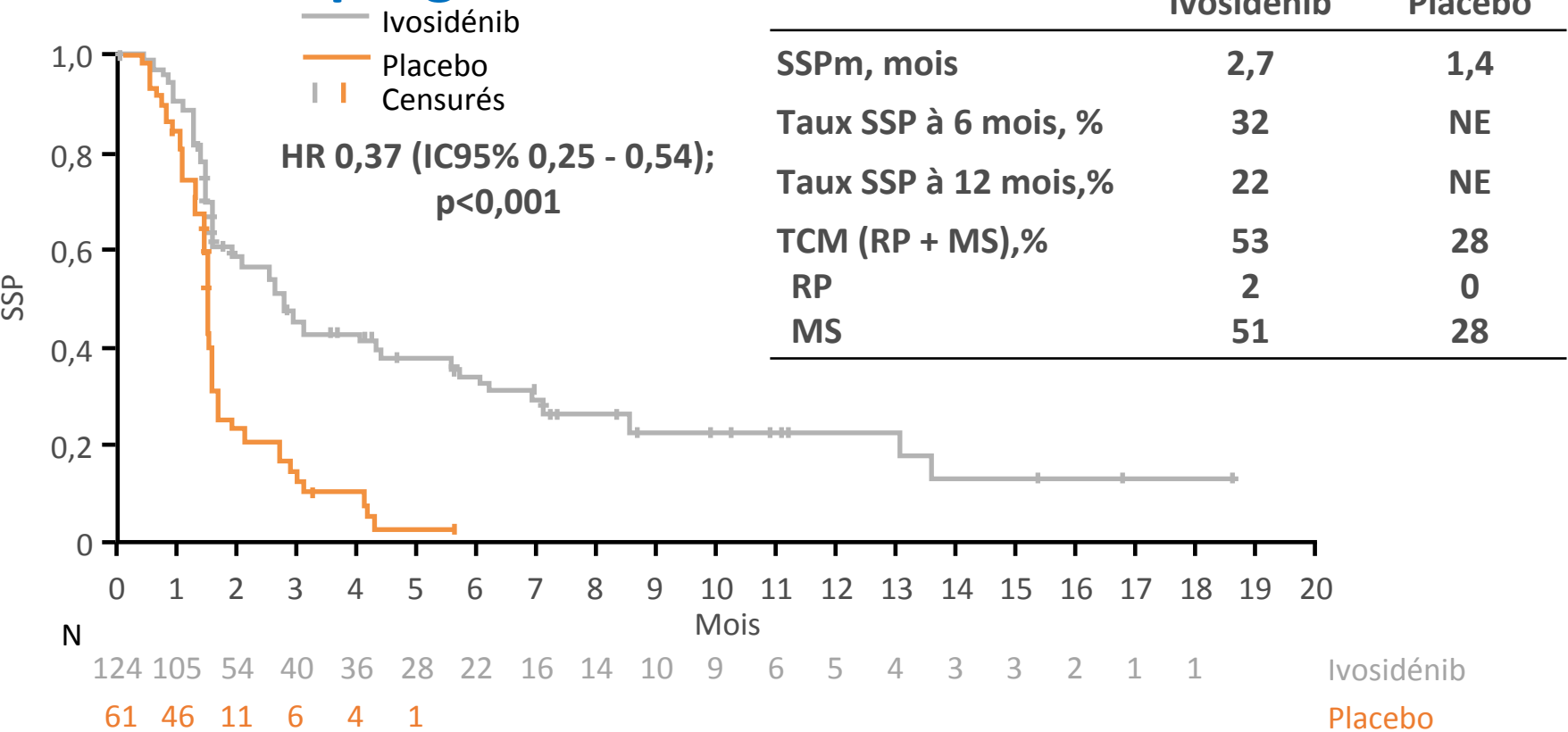


CRITÈRE PRINCIPAL : SSP

CRITÈRES SECONDAIRES : SG, TRO, QoL, tolérance

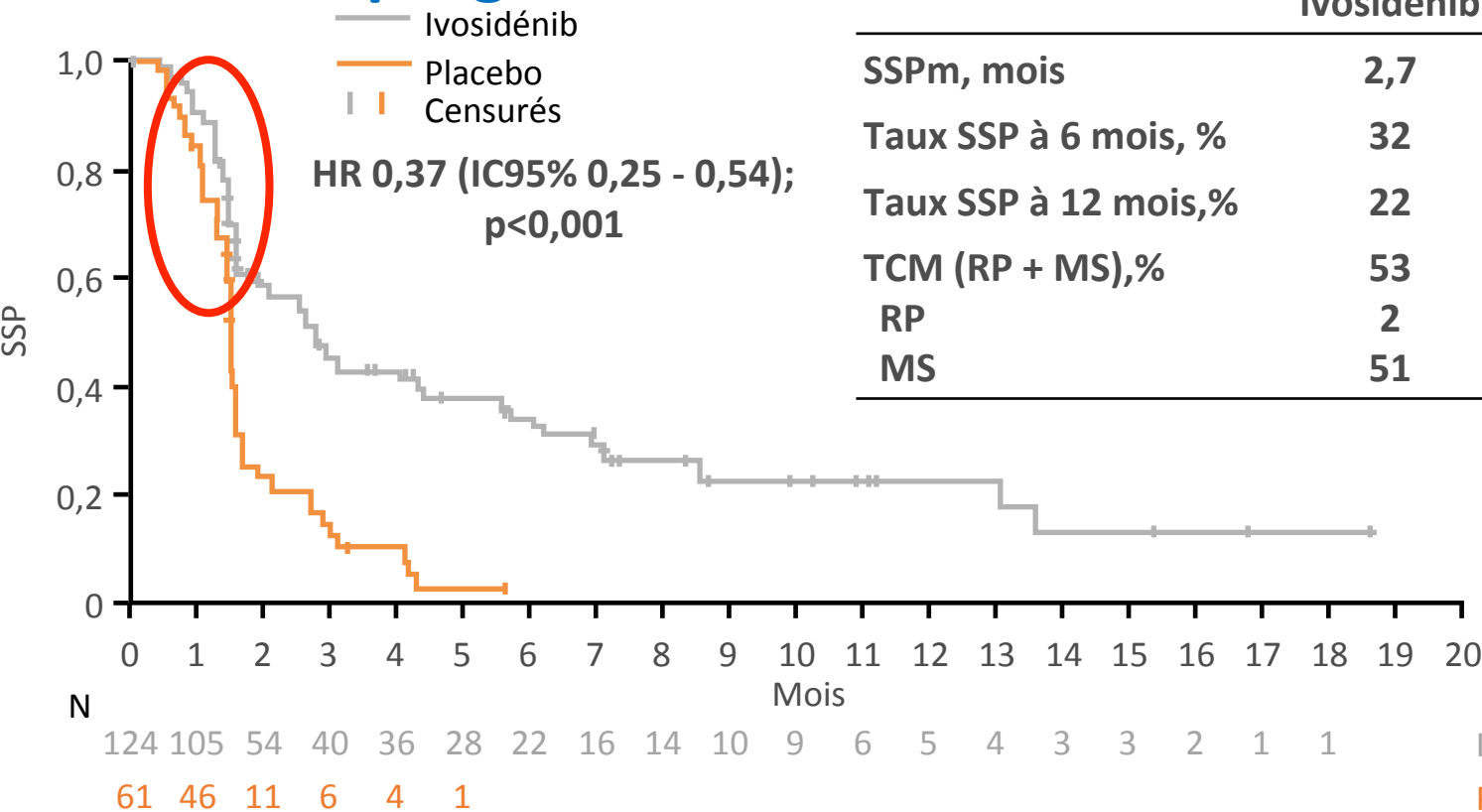
Ivosidénib : cholangiocarcinome avancé avec mutation IDH1 – Phase III

Survie sans progression



Ivosidénib : cholangiocarcinome avancé avec mutation IDH1 – Phase III

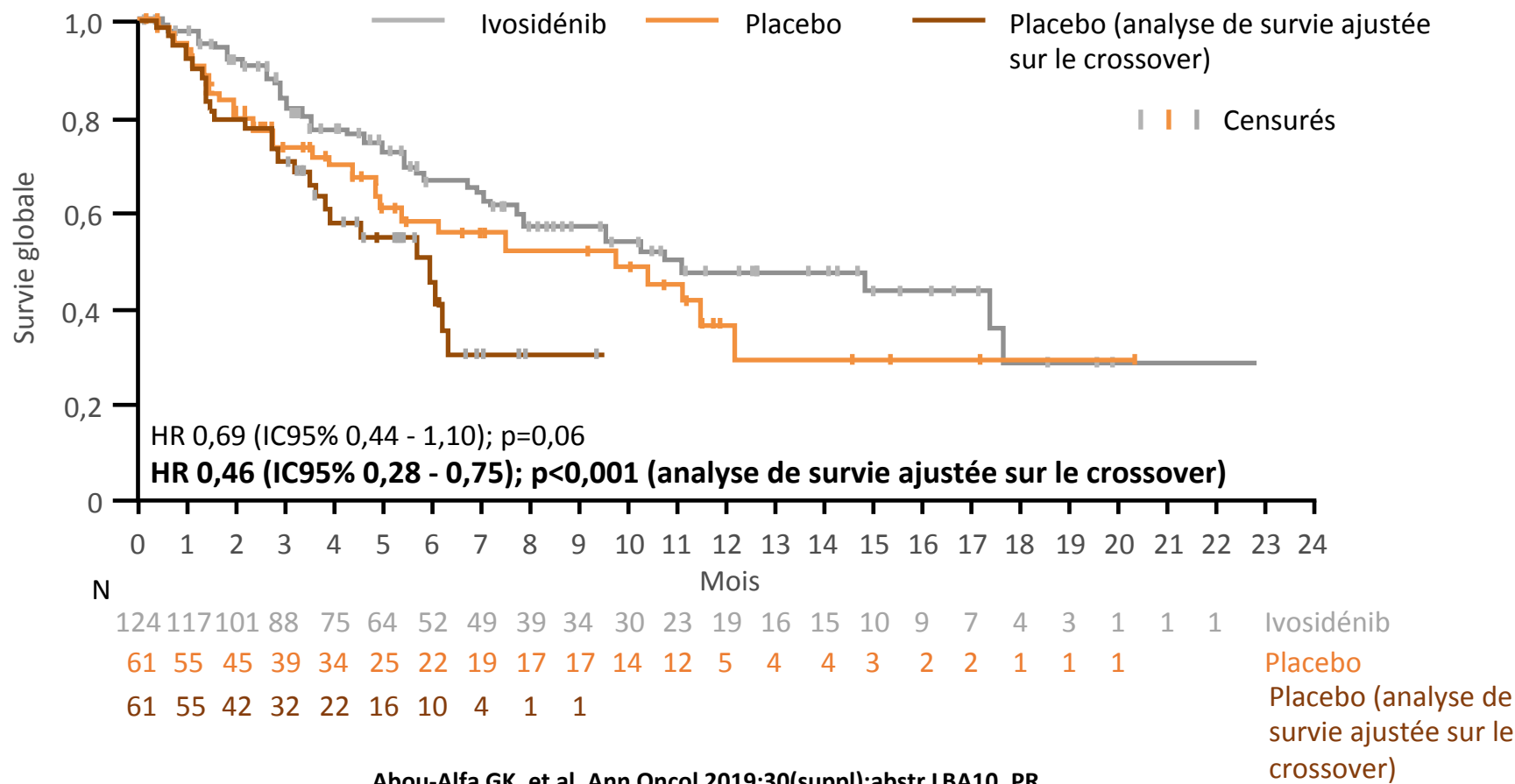
Survie sans progression



	Ivosidénib	Placebo
SSPm, mois	2,7	1,4
Taux SSP à 6 mois, %	32	NE
Taux SSP à 12 mois,%	22	NE
TCM (RP + MS),%	53	28
RP	2	0
MS	51	28

Ivosidénib : cholangiocarcinome avancé avec mutation IDH1 – Phase III

Survie globale



Ivosidénib : cholangiocarcinome avancé avec mutation IDH1

Toxicité

Els les plus fréquents, n (%)	Ivosidénib (n=121)	Placebo (n=59)
Nausées	43 (35,5)	15 (25,4)
Diarrhée	37 (30,6)	9 (15,3)
Fatigue	32 (26,4)	10 (16,9)
Toux	25 (20,7)	5 (8,5)
Douleurs abdominales	26 (21,5)	8 (13,6)
Ascite	25 (20,7)	9 (15,3)
Diminution appétit	23 (19,0)	11 (18,6)
Anémie	18 (14,9)	3 (5,1)
Vomissements	23 (19,0)	10 (16,9)

Pemigatinib : cholangiocarcinome avancé avec anomalie de FGF/FGFR – Phase II

(Fibroblast Growth Factor)

Critères d'inclusion

- Cholangiocarcinome avancé ou métastatique
- Statut FGF/FGFR connu
- ECOG PS ≤ 2

(n=146)

Cohorte A: fusions/
réarrangements de FGFR2
(n=107)

Cohorte B: autres altérations
génétiques de FGF/FGFR
(n=20)

Cohorte C: pas d'altérations
génétiques de FGF/FGFR
(n=18)

Pemigatinib
13,5 mg/j
(2
semaines /
3)

CRITÈRE PRINCIPAL : taux de réponse
objective

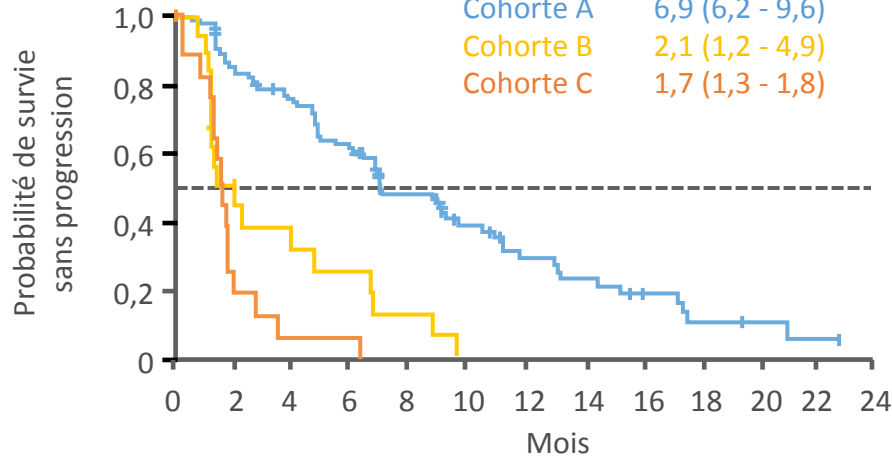
CRITÈRES SECONDAIRES : Durée de réponse,
TCM, SSP, SG, tolérance

Pemigatinib : cholangiocarcinome avancé avec anomalie de FGF/FGFR – Phase II

SSP

SSPm, mois (IC95%)

Cohorte A 6,9 (6,2 - 9,6)
Cohorte B 2,1 (1,2 - 4,9)
Cohorte C 1,7 (1,3 - 1,8)

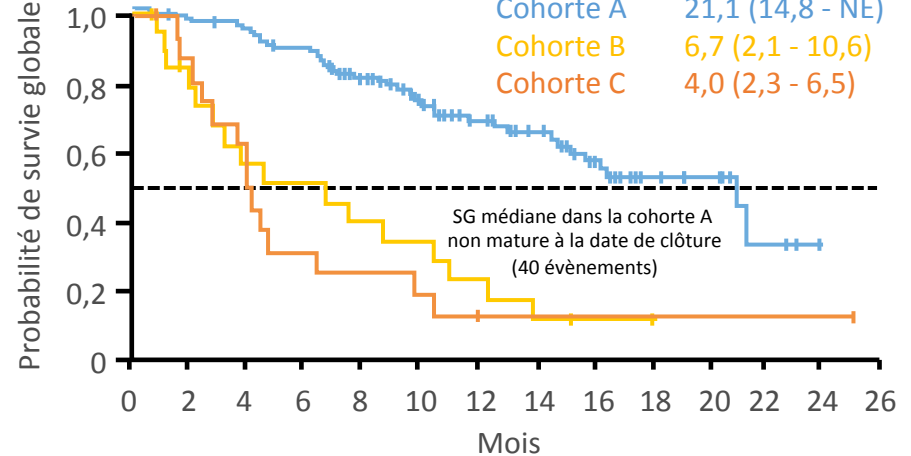


A	107	88	76	61	37	22	14	11	7	4	2	1	0
B	20	9	6	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0
C	18	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

SG

SGm, mois (IC95%)

Cohorte A 21,1 (14,8 - NE)
Cohorte B 6,7 (2,1 - 10,6)
Cohorte C 4,0 (2,3 - 6,5)



A	107	102	99	92	73	52	41	34	24	12	9	3	0	0
B	20	14	10	9	7	6	4	2	1	1	0	0	0	0
C	18	13	8	5	4	3	1	1	1	1	1	1	1	0

	Cohorte A (n=107)	Cohorte B (n=20)	Cohorte C (n=18)
RO, % (IC95%)	35,5 (26,50 - 45,35)	0	0

Les études en cours

- **Cholangiocarcinomes intra-hépatiques** : IDH, FGFR, VEGF, NTRK
 - **Cholangiocarcinomes pédiculaires et distaux** : HER, NTRK
 - **MSI** : immunothérapie
-
- **Etudes randomisées** nécessaires pour distinguer l'impact thérapeutique versus seulement pronostique
 - **Sous-populations** réduites : essais multicentriques internationaux
 - **Difficulté d'accès au tissu tumoral** : ADN tumoral circulant, VEC (vésicules extra-cellulaires)



Merci