

# Cholangiocarcinome intra-hépatique

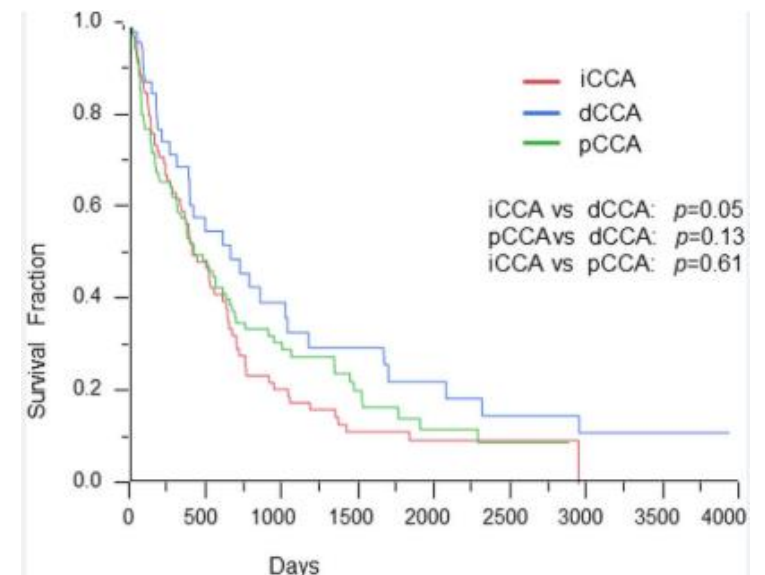
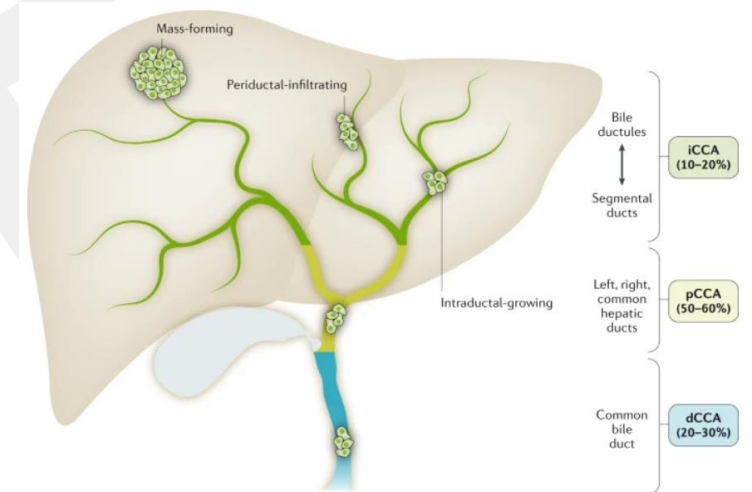
Dr Taieb Jomni  
Hôpital des FSI –La Marsa

# Objectifs

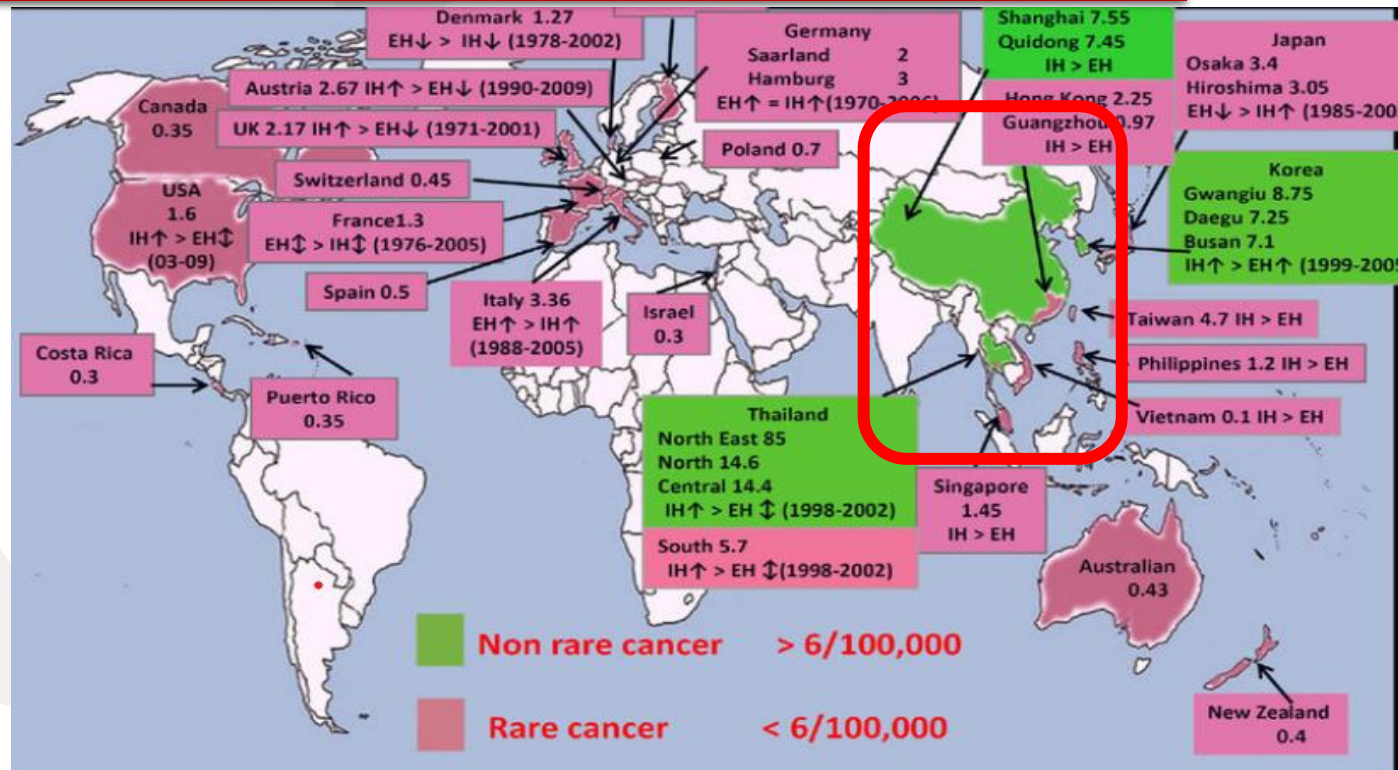
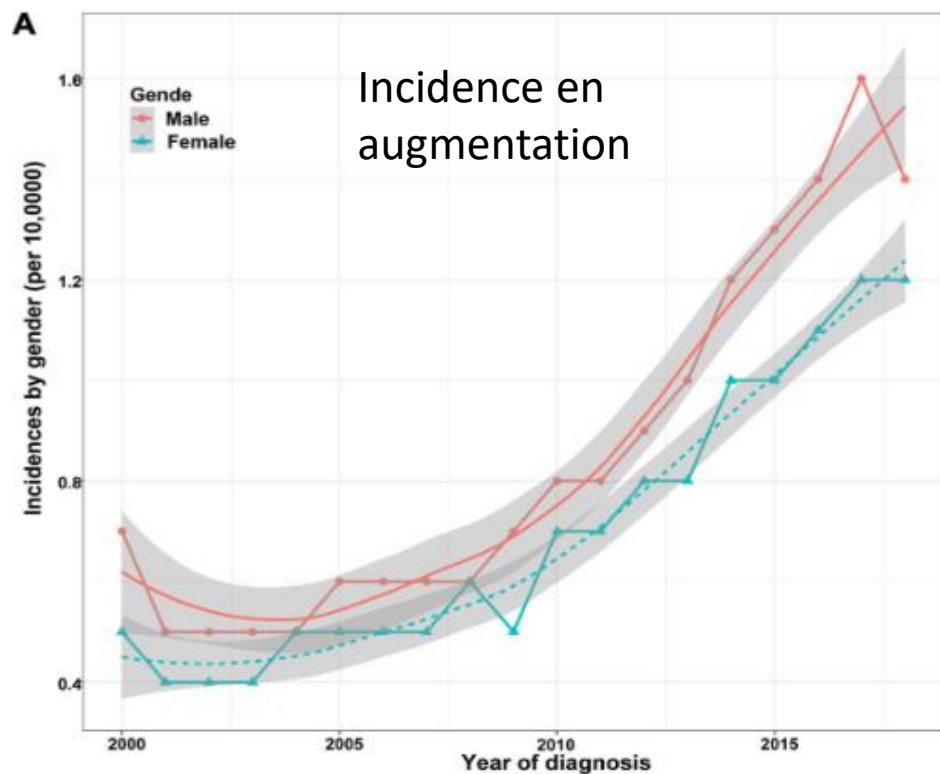
- Reconnaître **l'épidémiologie et les facteurs de risque** des cholangiocarcinomes intra-hépatiques (CCi)
- Elaborer une **stratégie diagnostique** devant une suspicion de CCi
- Proposer une **prise en charge thérapeutique** devant un CCi

# Introduction

- **Développé à partir des cholangiocytes**
  - **3% des Tm malignes digestives**
  - **10-20% des Tm primitives du foie, → 2 ème tumeur après le CHC**
  - **Survie médiane à 5ans <20%**
- **Pronostic sombre** en raison :
- ✓ **Agressivité biologique**
  - ✓ **Présentation d'emblée à un stade avancé**
  - ✓ **Taux de récurrence élevé après traitement**



# Epidémiologie



## Variabilité géographique

Incidence annuelle : 0,3-6/ 100000

Mortalité: 1-6/100000/ an

Incidence élevée sup à 6/ 100000:

chine , thaïlande, Asie du sud est, Corée du sud



72 ans



75 ans

Sex Ratio  
H/F=2

# Facteurs de risque du CCI

## Maladie chronique du foie

**Cirrhose ++**

MASLD

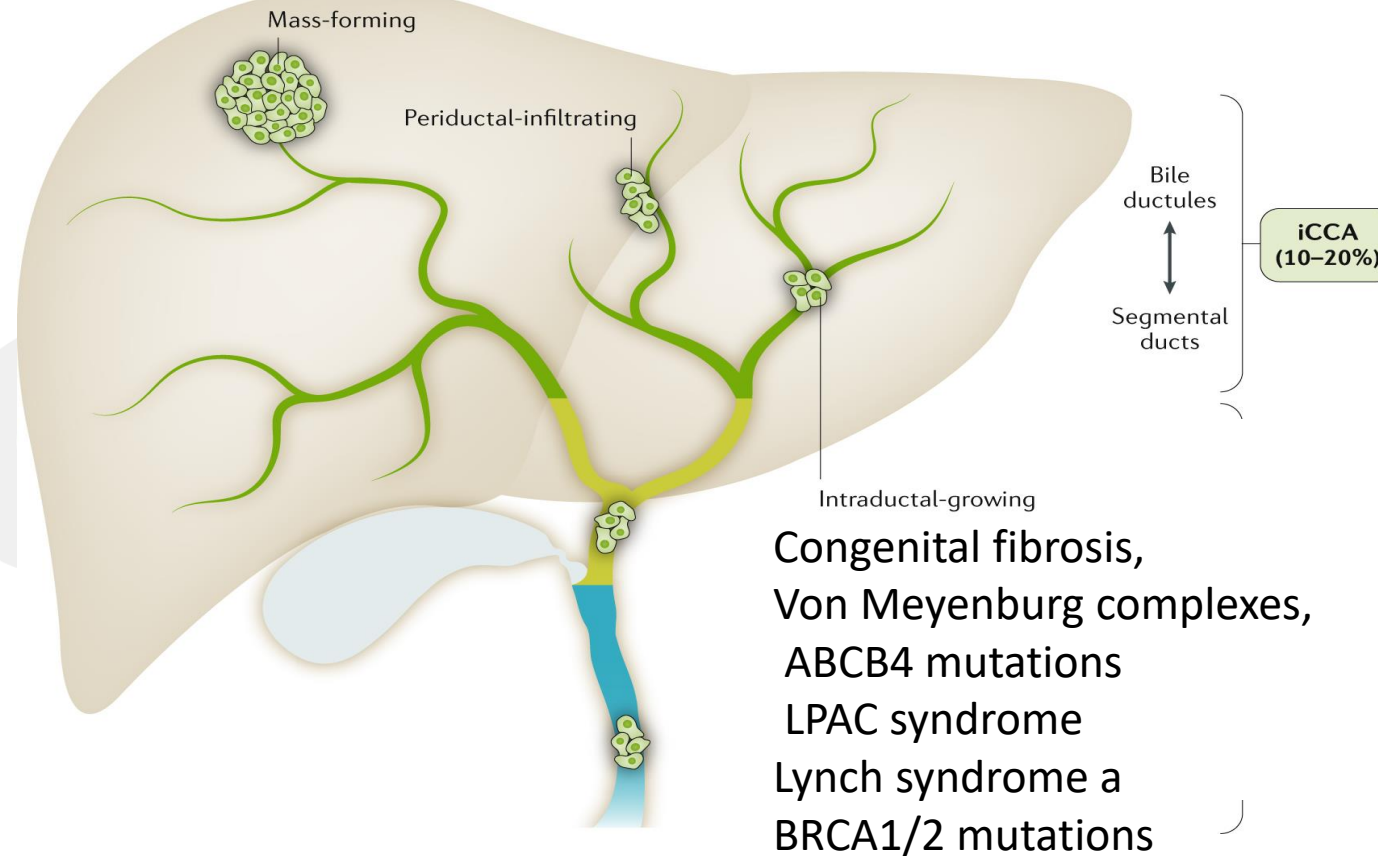
Hépatite chronique B

Hépatite chronique C

## Maladie inflammatoire biliaire

Syndrome de Caroli

Lithiase intrahepatique



**Alcool  
Tabac  
Diabète  
Obésité**

**Parasitose biliaire** : distomatoses à *Opisthorchis viverrini* ou *Clonorchis sinensis*

# Facteurs de risque: qui dépister

- **Distomatose biliaire: Echo abdominale/6 mois**
- **Cirrhose : Echo abdominale / 6 mois**
- **Cholangite sclérosante primitive : Bili IRM /an**
- **Maladie de Caroli : surveillance recommandée**  
**mais pas de schéma clair**



# Tableau clinico-biologique

- **Diagnostic : difficile, tardif, longtemps asymptomatique**
- **Perturbations du bilan hépatique : cholestase – cytolyse -IHC -**
- ✓ **CA 19-9 :**
  - **Se 62%, Sp 63%**
  - **Taux variables en cas de cholestase**
  - **Valeur pronostique: > à 1000 UI/ml : maladie d'emblée métastatique**  
> à 100 UI/ml : récurrence après résection chirurgicale
- ✓ **AFP : ↑ dans 20% des cas**
- ✓ **ACE : intérêt pour le suivi**
- ✓ **Biomarqueurs émergents : CYFRA 21-1 et l'ostéopontine :**  
**valeur diagnostique > CA19-9 Se: 71%, Sp: 90%**



# Imagerie du CCI

## Echographie abdominale

- 1<sup>er</sup> examen à faire en général
- ✓ Masse hypoéchogène à bord irréguliers sans caractéristiques spécifique
- ✓ Zones centrales hypoéchogènes
- ✓ Dilatation biliaire segmentaire



## Scanner TAP

- Pour la caractérisation et le bilan d'extension: locale, ganglionnaire et à distance
- Etude de la résécabilité
- Précision diagnostique de 70%
- Types de croissance tumorale :



Masse

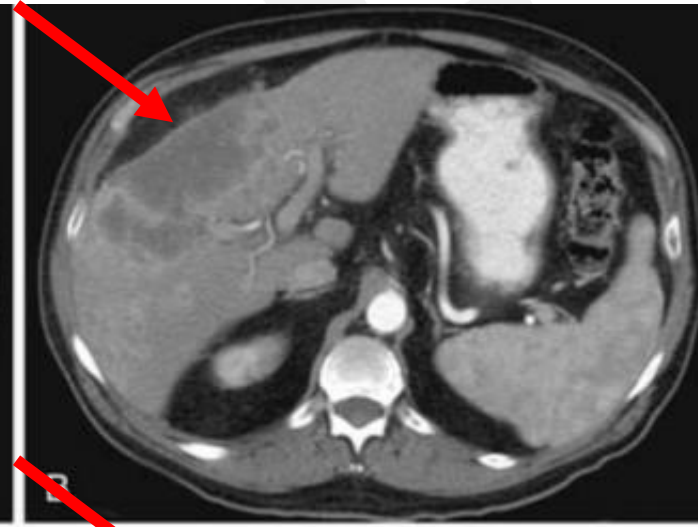


Infiltrant

# Imagerie du CCI

✓ Rétraction capsulaire, dilatation segmentaire des VB

Avant injection de PDC : lésion hypodense hétérogène du seg V



Temps artériel : Réhaussement en périphérie

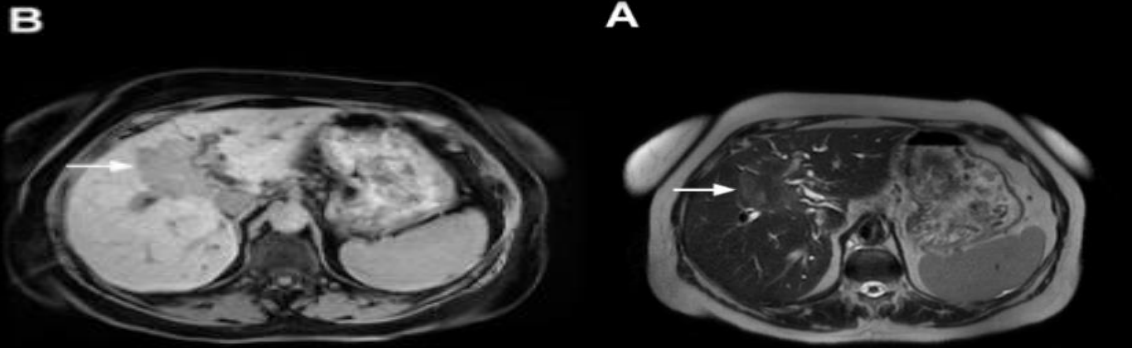
Temps portal: réhaussement progressif centripète



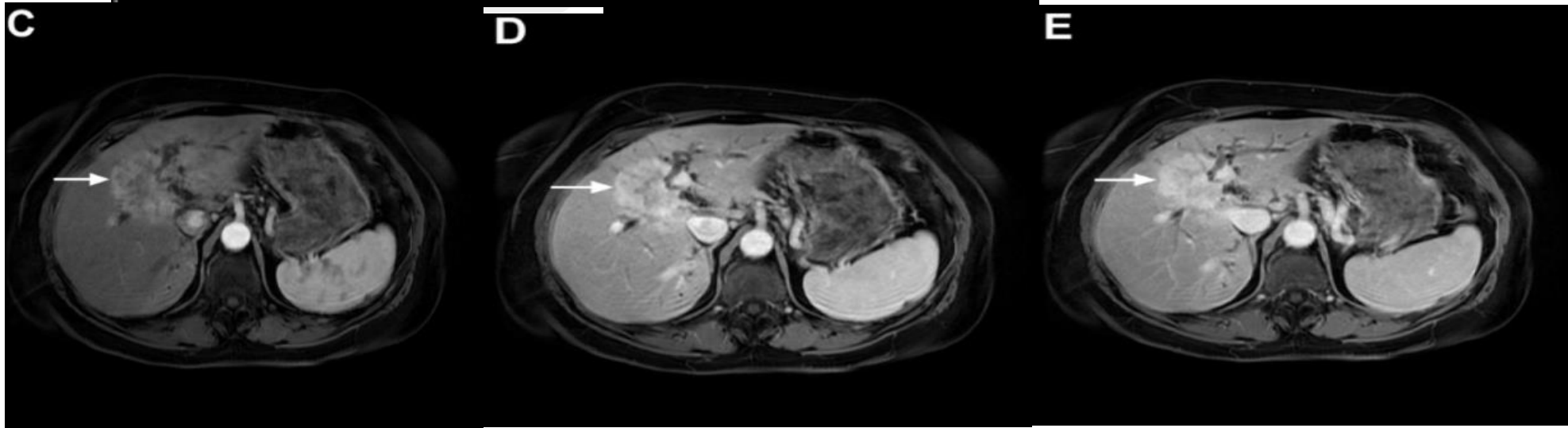
Temps tardif: réhaussement diffus

# Imagerie du CCl: apport de l'IRM

T1: image hypointense



T2: image hyperintense avec un réhaussement central



Temps artériel: réhaussement en couronne

portal: réhaussement progressif

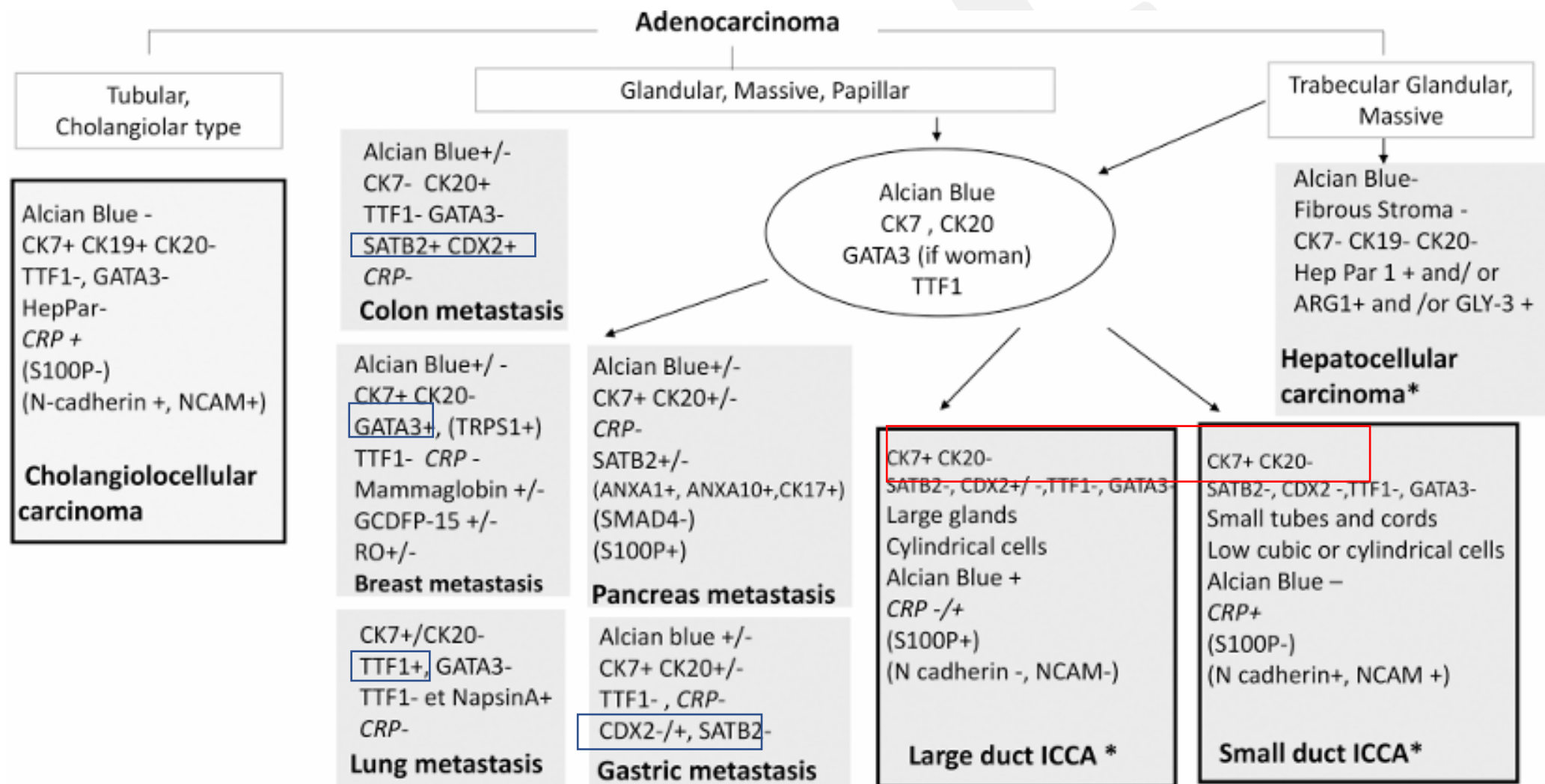
tardif : réhaussement complet

Sensibilité élevée pour la détection de lésions multiples dans le foie (séquences de diffusion)  
→ recommandées pour améliorer le bilan d'extention locale

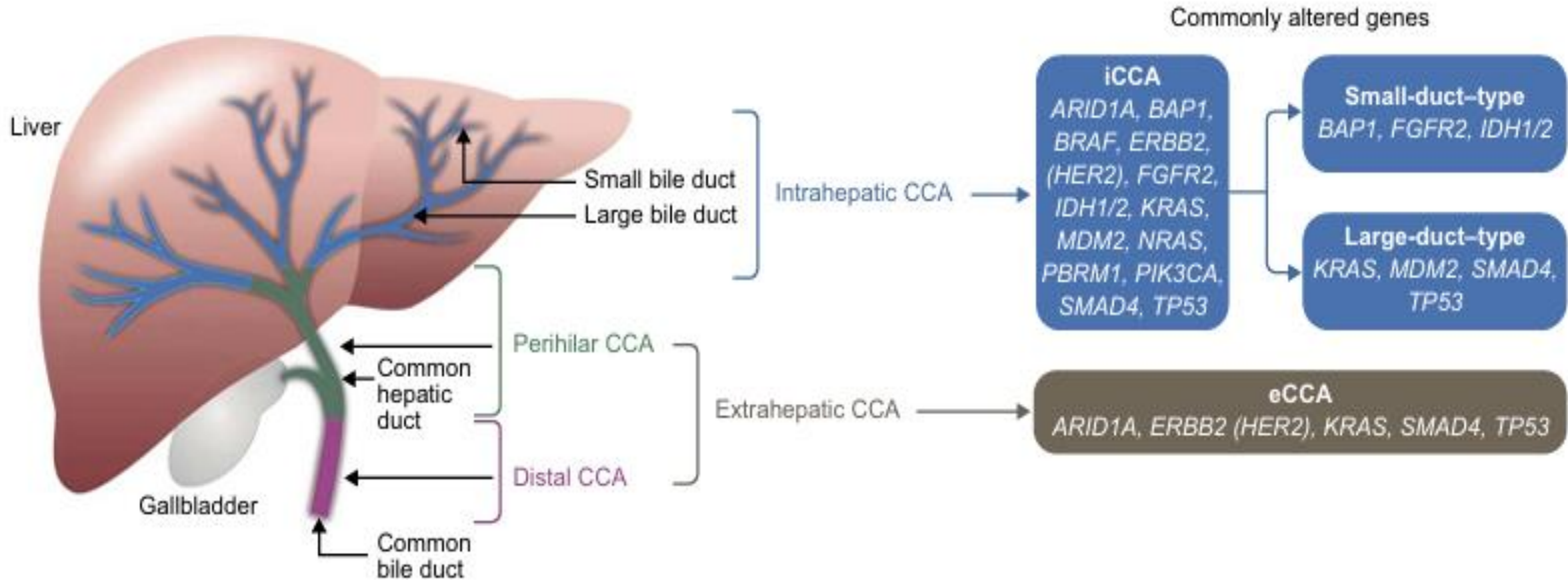
# Biopsie pour examen anapath

- Indispensable avant un traitement néoadjuvant ou palliatif
- Fortement recommandée avant un traitement chirurgical
- En cas de maladie hépatique chronique : biopsie du foie non tumoral
- Percutanée sous contrôle radiologique
- Résultat négatif n'élimine pas le diagnostic, erreurs d'échantillonnage
- Triple intérêt:
  - ✓ Diagnostique
  - ✓ Pronostique ( différenciation et grade tumoral)
  - ✓ Thérapeutique : altérations moléculaires en vue de thérapie ciblée

# Intérêt des marqueurs IHC



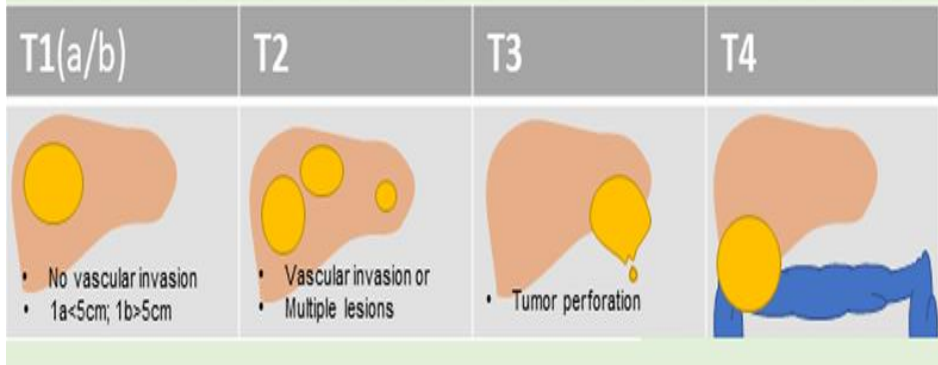
# Recherche des altérations génétiques



**FIGURE 1** Anatomic classification of cholangiocarcinoma and common target genes altered in cholangiocarcinoma subtypes. Abbreviations:

# Staging du cholangiocarcinome intra hépatique

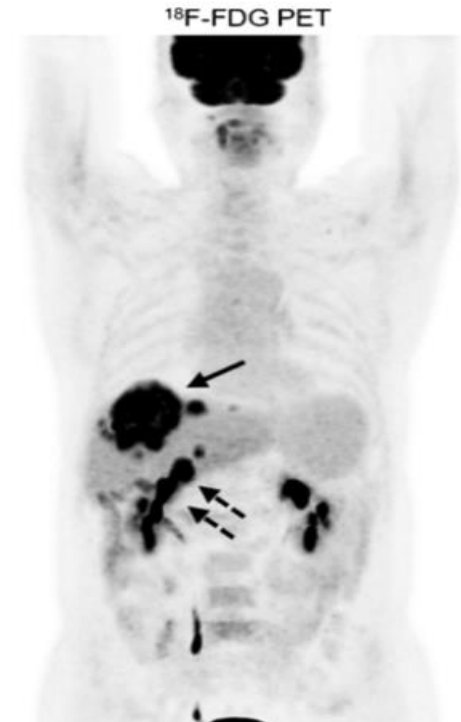
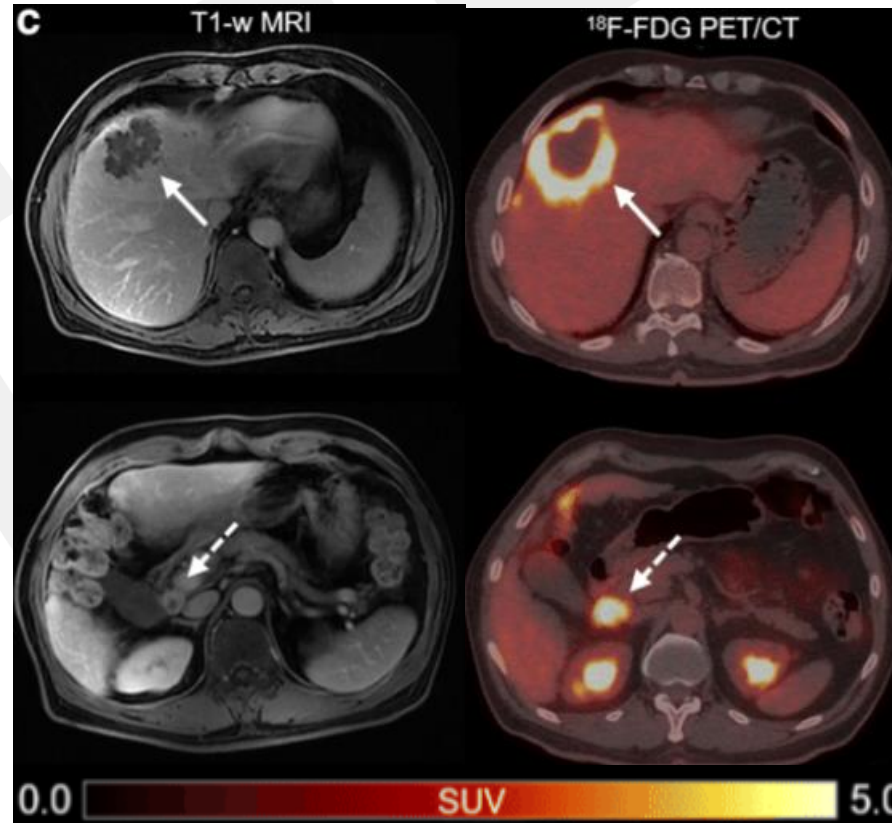
## B) AJCC staging 8<sup>th</sup> edition of intrahepatic cholangiocarcinoma



## Stades pronostiques de l'AJCC des cholangiocarcinomes intra-hépatiques

Stades	T	N	M
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
	Tout T	N1	M0
IV	Tout T	Tout N	M1

Positron emission tomography (PET) for cholangiocarcinoma  
 Lamarca. J. Hepatol. 2019



- Détection des métastases ganglionnaires/à distance
- bilan de la résecabilité

# Traitement chirurgical

- 15 à 20 % des cholangiok intrahépatiques
- Evaluation du volume/ fonction du Foie restant.
  - envisager une technique d'hypertrophie du foie restant**
    - embolisation de la veine porte
    - ligature de la veine porte
- > **Objectif: > 25% foie sain et > 40% foie d'hépatopathie chronique**
- Les recommandations: laparoscopie première de stadification.
- Résection anatomique vs atypique
- Technique mini invasive ( laproscopie – Robotique)
- Echographie per opératoire
- curage ganglionnaire (> 6)

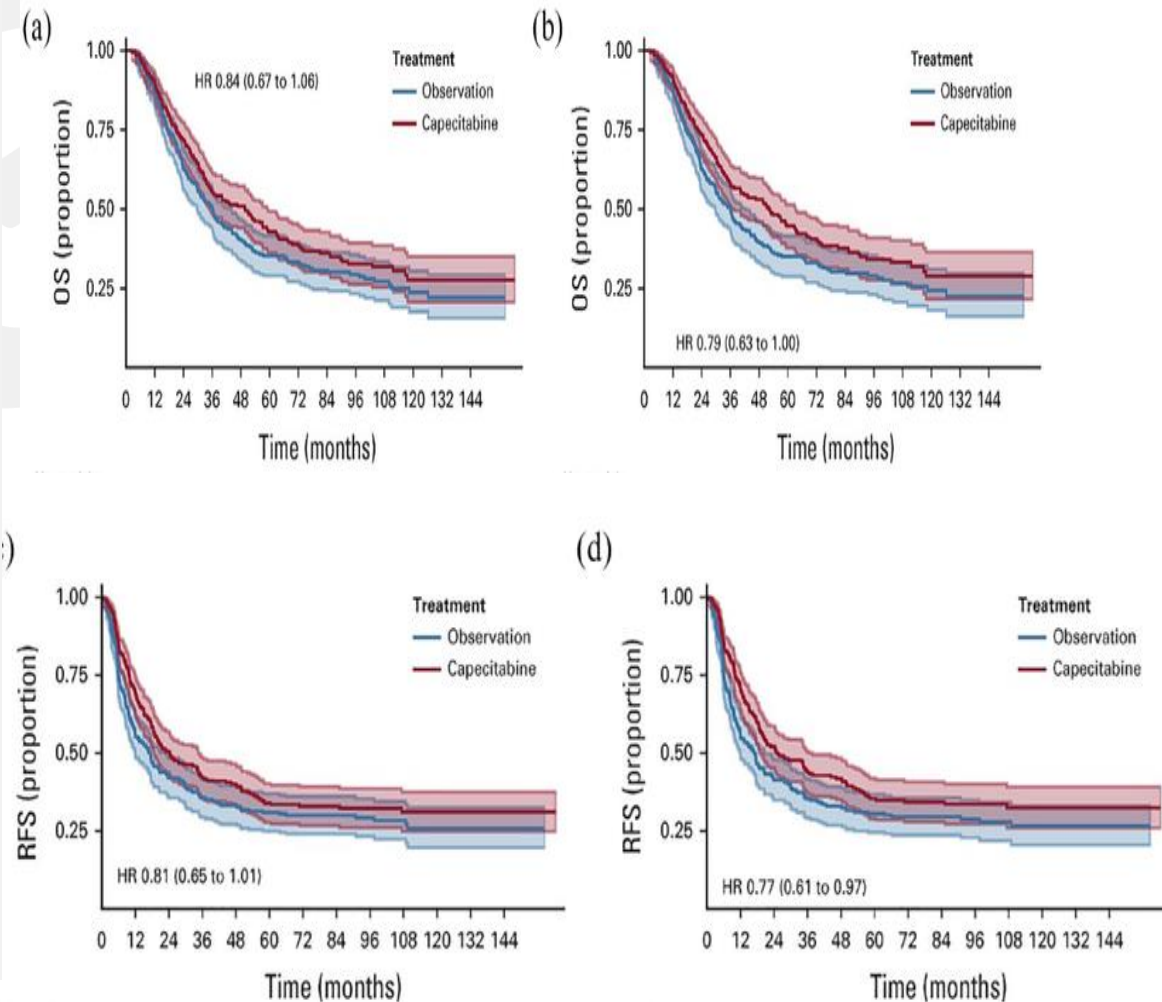
# Traitement chirurgical

- Survie médiane à 5 ans
  - après résection 30%
  - inopérable < 5%
- Facteurs de risque de récurrence: métastases ganglionnaires
  - macro invasion vasculaire
  - taille de tumeur
  - Tumeur multifocale
- Survie médiane après résection
  - une Tm unique : 43,2 mois
  - deux Tm : 21,2 mois
  - ≥ 3 Tm : 15,3 mois

# Chimiothérapie adjuvante ?

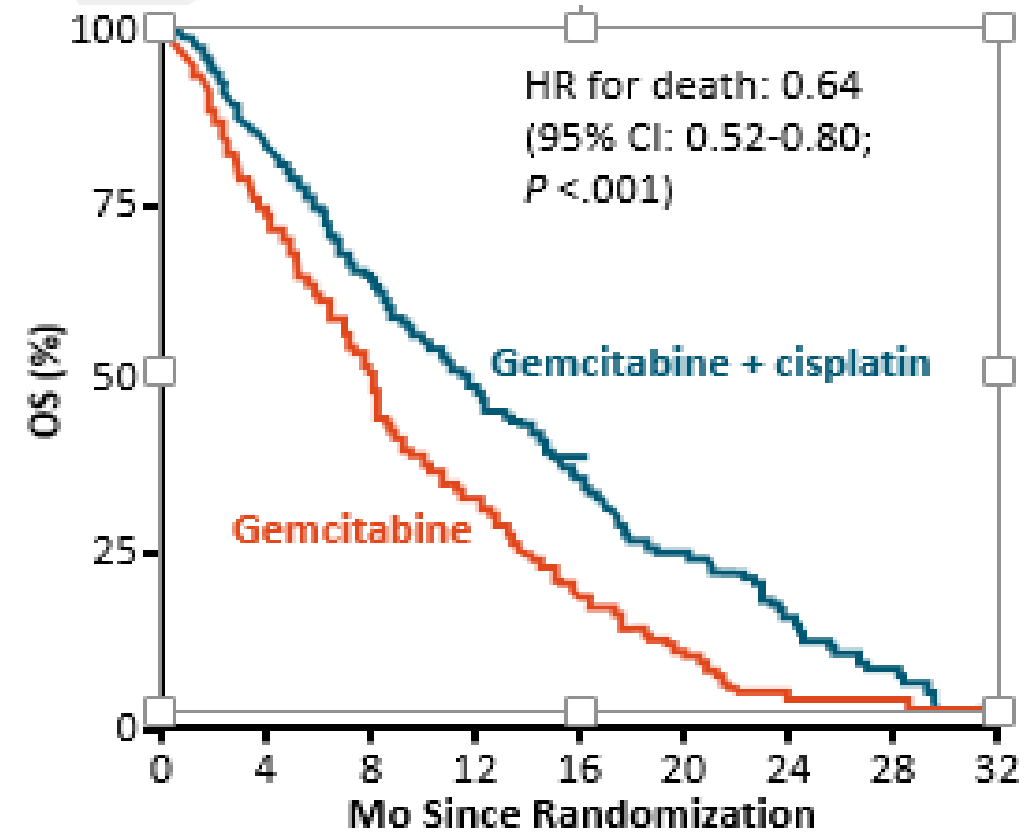
Une chimiothérapie adjuvante par capecitabine pendant 24 semaines (8 cycles) peut être proposée après:

- résection chirurgicale R0 ou R1 d'un cholangiok intra-hépatique
- sous réserve d'un état général conservé (indice de performance 0-1)
- et d'un délai postopératoire n'excédant pas 16 semaines (grade B).



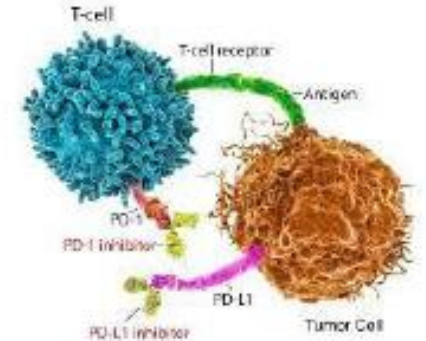
# Traitement palliatif: chimiothérapie

- Cholangiocarcinomes avancés
- Etude randomisée
- Gemcitabine + cisplatine vs chemotherapy
- Tt de 1ere ligne
- (N = 410)
  - 37 centres en grande bretagne
- Results:
  - Survie globale : **11.7 vs 8.1 mo (HR: 0.64; P <.001)**
  - Survie sans Recidive: 8.0 vs 5.0 mo (HR: 0.63; P <.001)
  - ORR: 26.1% vs 15.5% (NR)



# Traitement palliatif: intérêt de l'immunothérapie

- Etude multicentrique, randomisée, double aveugle- Phase III
- Ciblant la protéine PDL 1 → empêche la tm d'échapper au système immunitaire et permet aux lymphocytes T de la détruire.
- CC inoperable, métastatiques ou localement avancés (N=685)



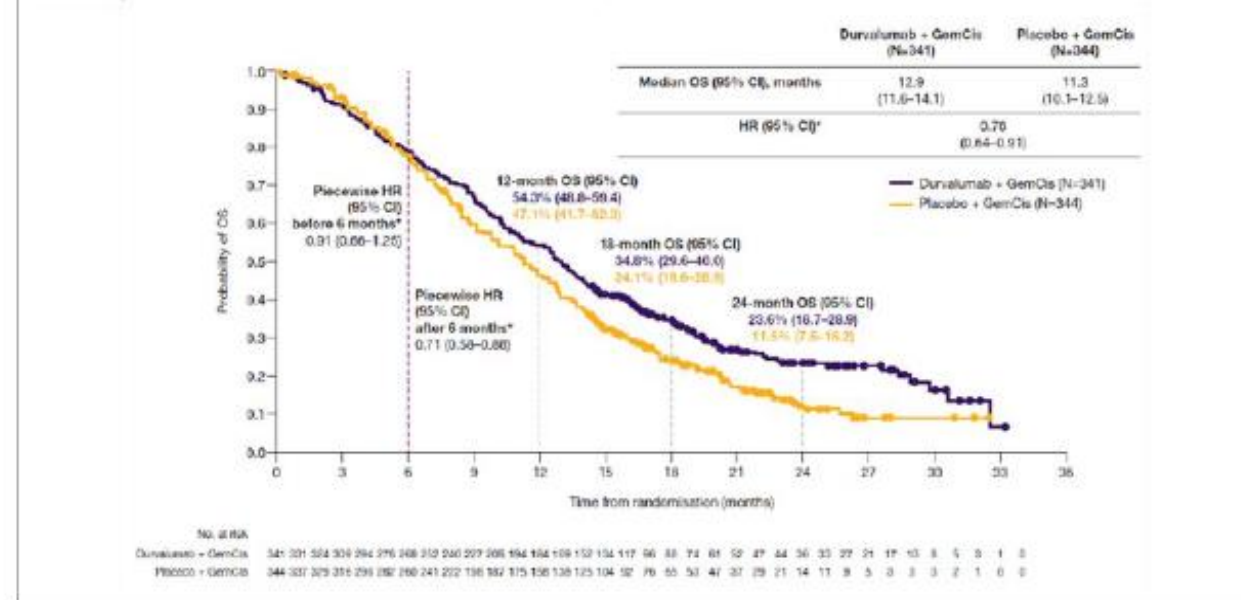
**Durvalumab 1500 mg tte 3S  
+ GemCis (> 8 cycles)**

**Durvalumab 1500 mg  
Tous les mois**

**Placebo Q3W  
+ GemCis (> 8 cycles)**

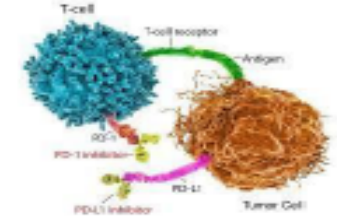
**Placebo Tous les mois**

Analyse actualisée à l'ESMO® 2022



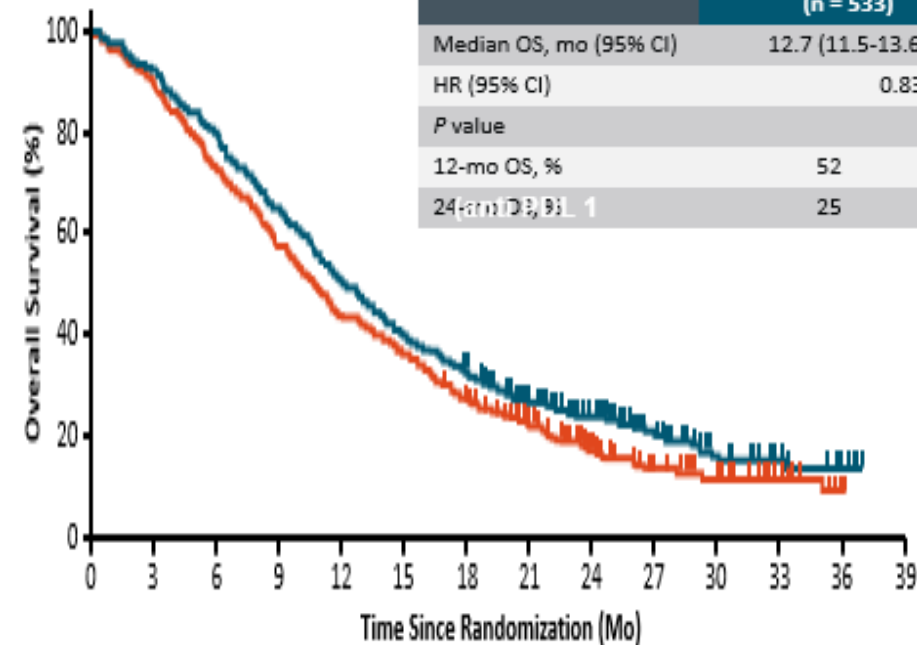
# Traitement palliatif: intérêt de l'immunothérapie

- Etude Multicentrique , randomisée, double-aveugle phase
- Tm metastatiques, localement avancées N =1069
- Traitement de 1ere ligne
- anti PD1



**Pembrolizumab 200 mg tte les 3 S x 35 cycles +  
Gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> J1 J8 tt les 3 S+  
Cisplatin 25 mg/m<sup>2</sup> J1 J8 Tte les 3S X 8 cycles  
(n = 533)**

**Placebo Tte les 3S x 35 cycles +  
Gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> j1 j8 Tte les 3 S +  
Cisplatin 25 mg/m<sup>2</sup> J1J8 Tte les 3S X 8 cycles  
(n = 536)**

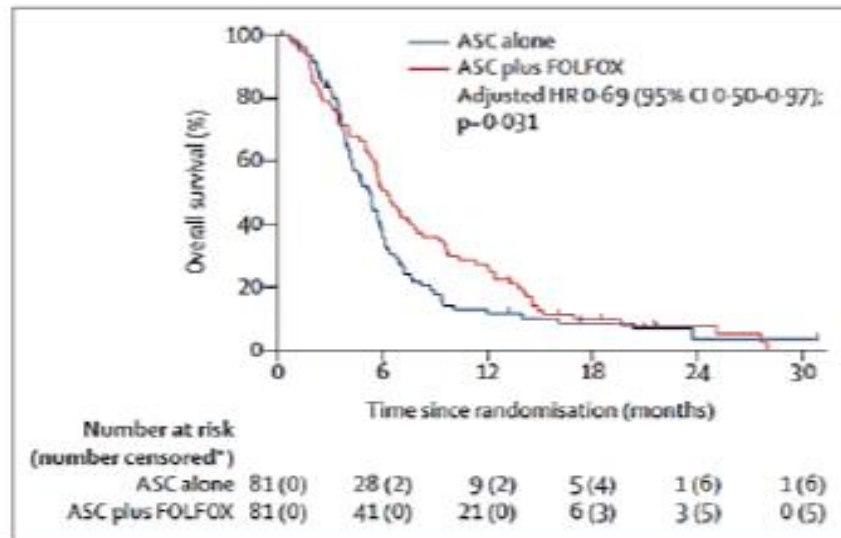


# Traitement palliatif de 2eme ligne

## Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial

Angela Lamarca, Daniel H Palmer, Harpreet Singh Wasan, Paul J Ross, Yuk Ting Ma, Anvird Arora, Stephen Falk, Roopinder Gilmore, Jonathan Wedsley, Kinneri Patel, Alan Anthony, Anthony Maravayias, Tim Aveson, Justin S Waters, Claire Hobbs, Sofia Barber, W David Ryder, John Ramage, Linda M Davies, John A Bridgewater, Juan W Valle, on behalf of the Advanced Biliary Cancer Working Group

Lancet Oncol 2021; 22: 690-701



7 mois

## 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

Bertrand Briau, MD<sup>1</sup>, Laetitia Dahan, MD, PhD<sup>2,3</sup>, Yann De Rycke, PhD<sup>4</sup>, Tarek Boussaha, MD<sup>5</sup>, Philippe Vasseur, MD<sup>6,7</sup>, David Tougeron, MD, PhD<sup>8,9</sup>, Thierry Lecomte, MD, PhD<sup>10,11</sup>, Romain Coriat, MD, PhD<sup>12,13</sup>, Jean-Baptiste Bachet, MD, PhD<sup>14,15</sup>, Pierre Claudet, MD<sup>16</sup>, Aziz Zaanan, MD<sup>14,15</sup>, Pauline Sobinet, MD<sup>16</sup>, Jérôme Desrame, MD<sup>17</sup>, Anne Thiriot-Bidault, MD<sup>18</sup>, Isabelle Trouilloud, MD<sup>19</sup>, Florence Mary, MD<sup>20</sup>, Lysiane Marthey, MD<sup>21</sup>, Julien Taieb, MD, PhD<sup>22,24</sup>, Wulfran Cacheux, MD, PhD<sup>22</sup>, and Astrid Lièvre, MD, PhD<sup>23,24</sup>

J Cancer September 15, 2015

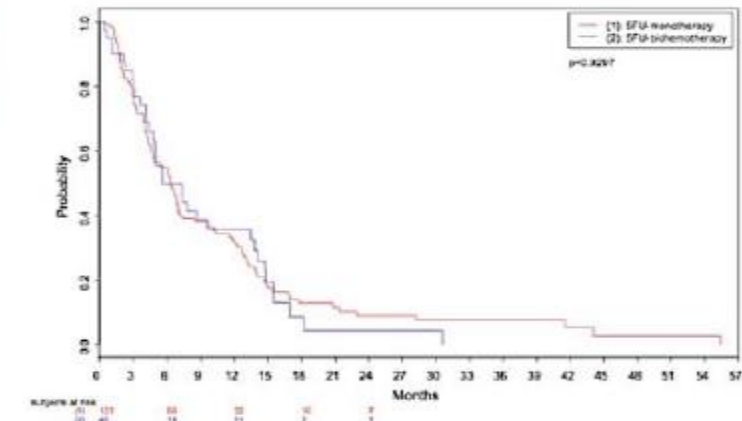


Figure 4. Overall survival with second-line chemotherapy: 5-FU monotherapy versus 5-FU-based bichemotherapy. 5-FU indicates 5-fluorouracil.

## Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review

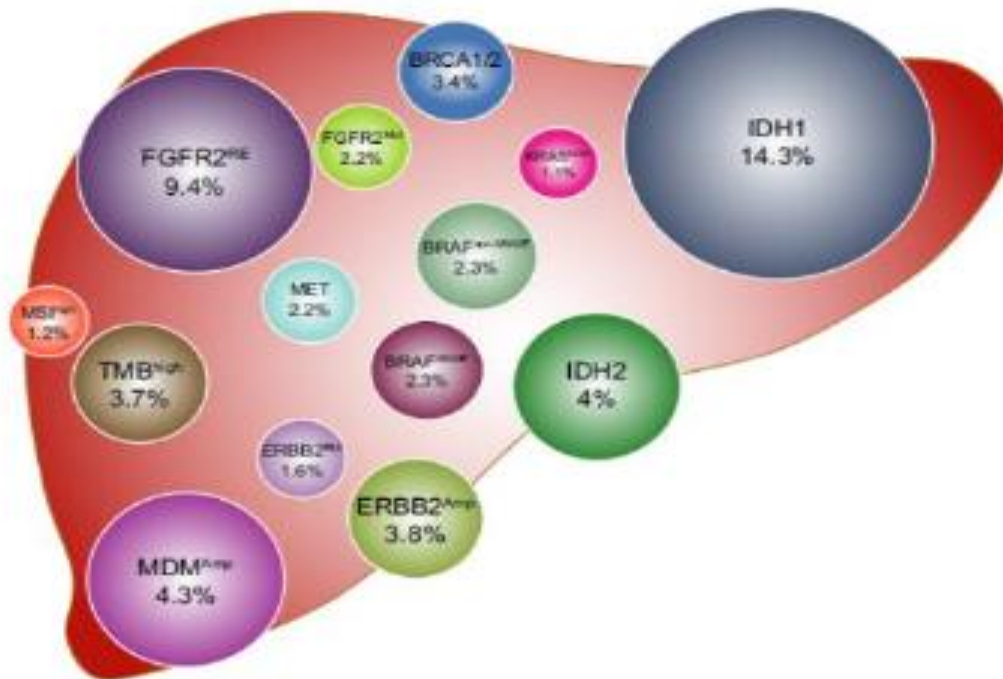
A. Lamarca<sup>1</sup>, R. A. Hubner<sup>1</sup>, W. David Ryder<sup>2</sup> & J. W. Valle<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Oncology, The Christie NHS Foundation Trust, Manchester Academic Health Sciences Centre, Manchester; <sup>2</sup>MARISC Clinical Trials Unit, The Christie NHS Foundation Trust, Manchester, UK

Table 3. Response and survival data in the 23 studies analysed

Variable	Subgroup	Studies with data available	Total studies	Weighted mean	95% CI
OS (months)	Overall	20	23	7.3	6.3-8.3
	Phase II	13	14	6.6	5.1-8.1
	Retrospective analysis	8	8	7.7	6.3-8.9

# Thérapie ciblée



Ivosidenib

Pemigatinib, futibatinib,  
infigratinib, lirafugratinib

Larotrectinib, entrectinib

Dabrafenib-trametinib

TP53 mutation (30%)

IDH mutations (20%)

FGFR2 fusions/  
rearrangements (20%)

CDKN2A/B loss (15%)

KRAS mutations (15%)

ARID1A mutation (15%)

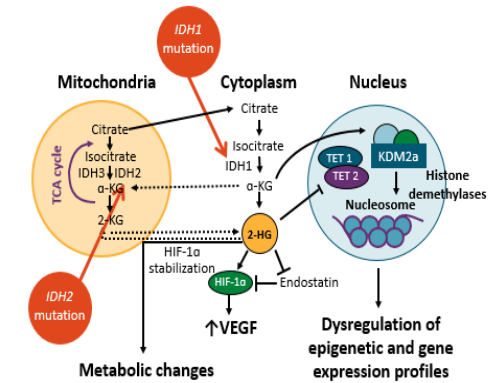
BAP1 mutations (13%)

NTRK fusions (4%)

BRAF mutation (3%)

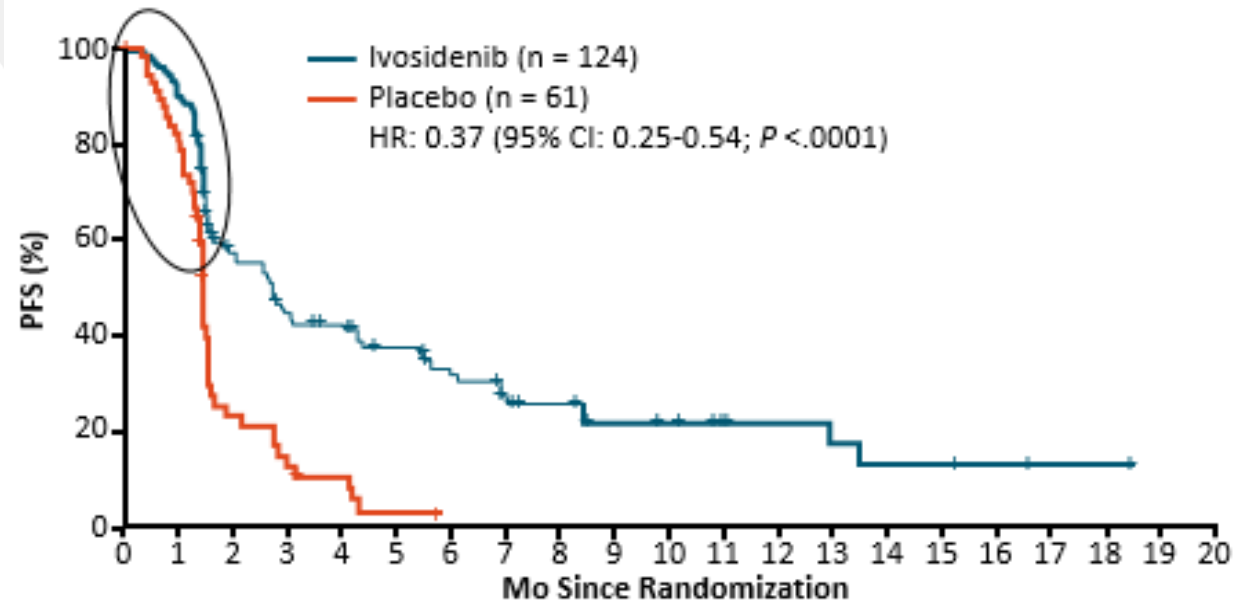
# Thérapie ciblée: Cholangiocarcinome avec mutation IDH1

- Essai international, double-aveugle, randomisé - phase III
- cholangioK avec mutataion IDH1 confirmée – N=183
- après un tt de 1 ere ligne
- BEG – fonctions hepaticues, hématologiques et rénales nles



Ivosidenib 500 mg PO QD  
in 28-day ( $\pm$  2 days) cycles  
(n = 124)

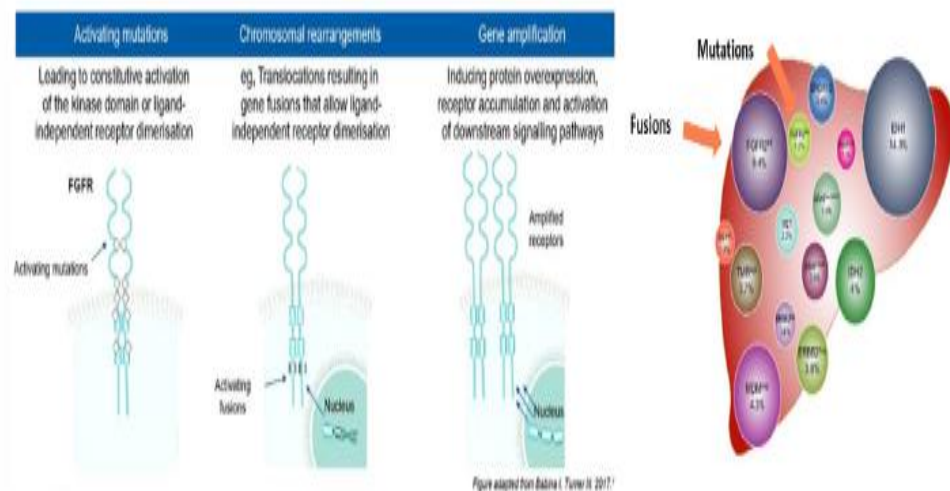
Placebo  
(n = 61)



2:1

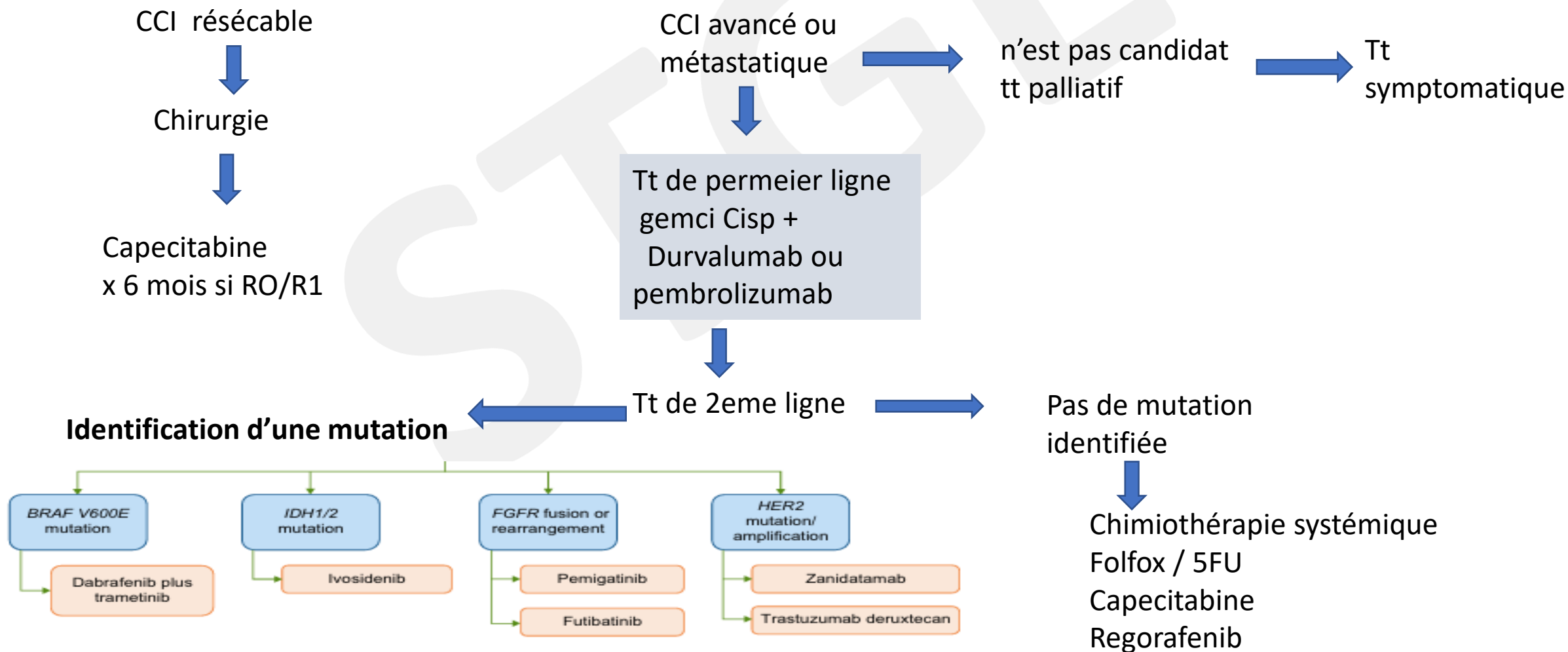
# Thérapie ciblée: Cholangiocarcinome avec mutation FGFR

## Mécanismes d'activation de la voie FGFR2



Key Data	Pemigatinib	Futibatinib
MoA	FGFR1-3 kinase inhibitor, noncovalent binding, ATP-competitive	FGFR1-4 kinase inhibitor, covalent binding
Population	CCA with <i>FGFR2</i> fusion or rearrangement with PD on or after $\geq 1$ prior line of systemic therapy (n = 107)	Intrahepatic CCA with <i>FGFR2</i> fusion or rearrangement with PD after $\geq 1$ prior tx (n = 103)
ORR, %	36	42
mDoR, mo	9.1	9.7
mPFS, mo	6.9	9.0
mOS, mo	21.1	21.7
Indications	Previously treated, unresectable, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with an <i>FGFR2</i> fusion or other rearrangement	

# Cholangiocarcinome intra hépatique: stratégie thérapeutique



# Conclusion

- Les hépatopathies chroniques: principal facteur de risque
- Biopsies du foie Tumoral et du foie « sain » indispensable pour le diagnostic positif et avant traitement palliatif
- La capecitabine x 6 mois: est le traitement adjuvant standard
- L'association Gemcitabine-Cisplatine- anti PD1 ( durvalumab) ou anti PDL1( pembrolizumab) : tt de première ligne des CCI avancés
- Avancées thérapeutiques: un profil moléculaire devrait être réalisé à visée théranostique dès le début de la prise en charge: proposer une thérapie ciblée.