

Traitement médical des cholangiocarcinomes: présent et futur

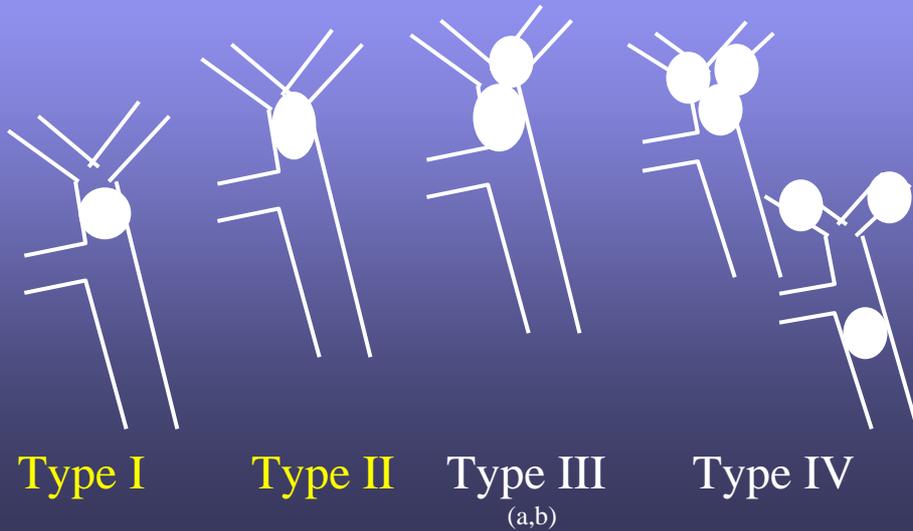
Eveline Boucher
Centre Eugène Marquis
Le Bono 5 septembre 2009

Cancer Des Voies Biliaires – Rappel (1)

■ Classification

- Cholangiocarcinome intra-hépatique
 - Carcinome de la vésicule biliaire
 - Cancers des canaux biliaires extra hépatiques
 - Portion proximale (tumeur de Klastkin)
 - Portion moyenne du cholédoque et du canal cystique
 - Portion terminale du cholédoque
 - Carcinome de l'ampoule de Vater
- Cette classification « anatomique » des cancers de l'arbre biliaire est motivée par des différences de pathogénie, de fréquence, de pronostic et de modalités thérapeutiques.**

Classification Bismuth-Corlette



Cancer Des Voies Biliaires – Rappel (2)

■ INCIDENCE

- CCK intra hépatique, Incidence en augmentation, de 0.35 à 1/100 000 en 20 ans, pourquoi? Meilleur Dg des CCK intra hépatique?

Par contre

- CCK extra hépatique incidence a diminuée de 14% dans la même période; de 1 à 0.86/100 000

Cancer Des Voies Biliaires – Rappel (3)

■ Facteurs de risque

Prouvés

Lithiases intra hépatiques

Lésions kystiques congénitales

Malformation congénitales VB

Cholécystite

CSP/ RCH

PAF

Parasites

Possibles

Lithiase vésiculaire

lithiase du cholédoque

nitrosamines

Cirrhose

Le présent du traitement adjuvant

Rappel: Résultats de la Chirurgie des cholangiok

TABLE 4. Results of Surgical Resection for Hilar Cholangiocarcinoma

Authors	Published Year	Resections (n)	Resectability (%)	Negative Margin (%)	Liver Resection (%)	Morbidity (%)	Mortality (%)	5-yr Survival Rate (%)
Hadjis NS et al	1990	27	NA	56	60	NA	7	22
Nimura et al	1990	55	83	84	98	41	6	41*
Nakeeb et al	1996	109	56	26	14	47	4	25-40%
Su et al	1996	49	28	49	57	47	10	
Klempnauer et al	1997	151	45	77	77	NA	10	28
Miyazaki et al	1998	76	NA	71	86	33	13	26
Burke et al	1998	30	28-98%	83	73	NA	6	45
Neuhaus et al	1999	80		61	85	55	8	22
Kosuge et al	1999	65	73	52	80	37	9	33
Launois et al	2000	131	35	NA	37	NA	19	NA
Gerhards et al	2000	112	NA	14	29	65	18	NA
Nimura et al	2000	142	80	61	90	49	9	26 [†]
Todoroki et al	2000	101	89	R0	58	14	4	28
Jamagin et al	2001	80	50		78	64	10	26
Kawarada et al	2002	65	89	14-95%	75	28	2.3	Rec
Capussotti et al	2002	36	NA		83	47	3	
Kawasaki et al	2003	79	75	50-75%	87	14	1.3	50-75%
Seyama et al	2003	87	94		64	67	43	
Rea et al	2004	46	NA	80	100	52	9	26
Kondo et al	2004	40	95	95	65	48	0	NA
Ijtsma et al	2004	42	NA	65	100	76	12	19
Hemming et al	2005	53	50	80	98	40	9	35
Jamagin et al	2005	106	70	77	82	62	8	NA
Dinant et al	2006	99	NA	31	38	66	15	27
Ito et al	2008	38	55	63	53	32	0	33

Facteurs pronostiques Survie

- **Résection/pas résection**
 - Résécabilité 50/60%, pour le CCK IH et Type I et II
 - la taille tumorale est un facteur de résécabilité
- **marges R0/ R1**
- **Localisation Tumorale**
 - VB distale/ Ampulome > VB Proximale > CCK IH et Vésicule
- **N+, infiltration périnerveuse**
- **Différentiation et Type papillaire**

Facteurs pronostiques Récidive

- **VB proximal : surtout le degré de différenciation tumorale**
- **VB distal : Stade T (4) N+**
- **VB intra hépatique :**
 - présence de métastases intra hépatique
 - Invasion portale
 - High microvessels count – impact potentiel des traitements anti angiogènes

Facteurs pronostiques Récidive/Survie

- **Taille, R1, N+, Infiltration péri nerveuse**
 - Impact potentiel d'un traitement péri opératoire

QUEL(S) TRAITEMENT(S) PERI OPERATOIRES

- **CHIMIOThERAPIE ?**
- **RADIOCHIMIOThERAPIE ?**
- **TRAITEMENT PRE ET / OU POSTOPERATOIRE**

Etat des « choses »

- **Pratiques actuelles :**
 - Une enquête de pratiques nationale a été réalisée
 - envoi postal d'un questionnaire aux 453 centres FFCD et FNCLCC.
 - nombre de patients opérés à visée curative (R0 ou R1)
 - réalisation ou non d'un TT adjuvant (chimio, radiochimio),

Etat des « choses »

■ Pratiques actuelles :

- 45 % **jamais de traitement adjuvant**
- 40 % **slt si N+ ou une résection R1**
- 15 % **systématiquement un traitement.**

Etat des « choses »

■ Pratiques actuelles :

Les centres > 10 patients par an (n=12)

- RTCT : 5FU-CDDP dans 48,7%
- Chimiothérapie dans 51,3% des cas
 - 90,0% à base de Gemcitabine : Gemzar ou Gemox

Chimiothérapie adjuvante

■ Résultats

- Une seule étude de phase III
- Quelques études non randomisées

Chimiothérapie adjuvante

■ Takada t , Cancer 2002

Mitomycine C - 5FU (MF) vs Chirurgie seule

- pancreas (n = 156)
- Voies biliaires (n = 118)
- Vésicule (n = 112)
- Ampulle de Vater (n = 48)

Chimiothérapie adjuvante

■ Takada t , Cancer 2002

Bénéfice pour les tumeurs de la Vésicule

SURVIE à 5 ans 26.0% versus 14.4% (P = 0.0367)

DFS à 5 ans 20.3% versus 11.6% (P = 0.0210)

Voies Biliaires, Pancréas, Ampoule,

Pas de bénéfice DFS et OS

« Tendance à » diminution de la mortalité RR 0.654; P = 0.08

« Tendance à » diminution de la rechute RR 0.626; P = 0.06

Chimiothérapie adjuvante

■ Autres Etudes, multiples

- Séries rétrospectives monocentriques,
- Evaluent l'impact sur la survie et la survie sans récidence.
- nombreux biais : petits effectifs, des périodes longues d'observation, sélection des patients, des traitements post opératoires différents.
- Résultats variables, impact parfois favorable
 - soit pour tous les malades
 - soit pour ceux qui présentaient certains facteurs péjoratifs (R1; N+, T peu différenciée....)

Radiothérapie / Radio-chimiothérapie

■ Une étude prospective non randomisée (TVB sauf vésicule et ampoule)

(JN Vauthey, Ann Surg Oncol, 2008 (15):3147-56)

- Patients ayant des critères de « mauvais pronostic R1pN1 » recevaient une radio chimiothérapie
- Comparés patients R0pN0, traités par chirurgie seule durant la même période

Survie globale et survie sans récurrence identiques

→ LE TRAITEMENT ADJUVANT « RATRAPPE » DES FACTEURS DE MAUVAIS PRONOSTIC

Radiothérapie / Radio-chimiothérapie

■ Beaucoup d'études rétrospectives

- Généralement concordantes pour un bénéfice en cas de tumeur de la VBEH

Radiothérapie / Radio-chimiothérapie

■ Etude de registre CCK intra hépatique

–3839 patients (88-2003) seulement

–Age med 73 ans

–58% BSC

–25% chirurgie

–10% RTh

–7% chir + RTh

	BSC	Chir	RTh	chir + RTh
Med OS	3 m	6 m	7 m	11 m

Radiothérapie / Radio-chimiothérapie

■ Etude de registre des tumeurs de la vésicule

(Wang et col, JCO 2008;26 2112-7)

–4180 !!!! Patients (88-2003)

–Élaboration d'un modèle mathématique de prédiction de OS et de bénéfice potentiel d'une RT adjuvante

→ MAIS le type de chirurgie n'est pas décrit.....

→ Or T1s et T1a (b) chirurgie simple suffisante , T2 (70% rd, RO 50%) , T3/ T4 (85-100% rd, RO <10%)

CONCLUSION

■ Radiothérapie/ Radiochimiothérapie adjuvante

- Peut être un bénéfice
 - pour les tumeurs de grosse taille
 - Les Types III et IV
 - R1, N+

■ Chimiothérapie

- Reste à prouver

Le futur du traitement périopératoire

**ETUDE Phase III PAC ACCORD
PRODIGE 12**

**Essai de phase III multicentrique
randomisé, comparant l'effet d'une
chimiothérapie adjuvante de 6 mois par
gemcitabine-oxaliplatine à 85mg/m²
(GEMOX 85) à une surveillance, chez
des patients opérés d'un cancer des
voies biliaires**

ETUDE Phase III , PRODIGE 12

Objectifs principaux :

Comparer la survie sans récurrence (SSR)
dans le bras traité et le bras surveillance
seule.

Comparer la qualité de vie (QdV) dans les
deux bras.

ETUDE Phase III , PRODIGE 12

Principaux Critères d'Inclusion :

- 1) Tumeur des voies biliaires intra hépatiques, vésicule, voies biliaires extra hépatiques prouvée histologiquement. Les formes mixtes CHC/CCK (hépatocholangiocarcinomes) .
- 2) Tumeur réséquée avec chirurgie considérée sur les données d'anatomopathologie comme R0 (marge de sécurité) ou R1.
- 3) Maladie non métastatique en intra et extra hépatique
- 4) Chirurgie > 13 semaines

ETUDE Phase III , PRODIGE 12

Principaux Critères de non inclusion :

- 1) Cancer du pancréas ou du duodénum envahissant la voie biliaire et cancer de l'ampoule de Vater
- 2) Résection macroscopiquement incomplète (R2)
- 3) Antécédent de chimiothérapie et/ou de radiothérapie hépato-biliaire à visée néo-adjuvante
- 4) Contre indication à l'utilisation de l'oxaliplatine et de la gemcitabine
- 5) Cirrhose Child B ou C

ETUDE Phase III , PRODIGE 12

Stratification selon :

- résection R0/R1
- N0-N+-Nx
- Centre investigateur
- localisation :
 - vésicule biliaire,
 - voies biliaires intra-hépatiques
 - voies biliaires extra-hépatiques. (et/ou hile),

ETUDE Phase III , PRODIGE 12

TRAITEMENT

Pour le Bras A :

J1 = gemcitabine 1000 mg/m² en IV sur 100 minutes

J2 = oxaliplatine 85 mg/m² en IV sur 2h

Ce schéma sera répété tous les 14 jours / 12 cures

Pour le Bras B : surveillance seule.

SUIVI

Trimestriel clinique, biologie, radiologie, QCL30 : 2 ans

Semestriel pendant 3 ans

ETUDE Phase III , PRODIGE 12

Essai ouvert aux inclusions

Investigateur principal : Moi

Gestion : FNCLCC, Christine Montoto-Grillot

**Projet : Administration intra-artérielle
hépatique de microsphères marquées à
l'yttrium 90 pour le traitement néoadjuvant
des cholangiocarcinomes intra-hépatiques
Essai prospectif de phase II**

Objectif Principal

- **taux de résection R0/R1 des cholangiocarcinomes intra hépatique après Un traitement par 90Y-microsphères proposé en situation néo-adjuvante avant chirurgie. But 95% de résection R0**

Objectifs secondaires

- **la réponse tumorale radiologique, la réponse histologique des patients opérés, et la tolérance du traitement.**

Prévision début de l'étude Fin 2009

II FORMES LOCALEMENT EVOLUEES ET METASTATIQUES

1 / AVANT

2/ MAINTENANT

3/ APRES

1 / « AVANT »

- **5FU / MMC/ CISPLATINE/ METHOTREXATE**
- **PAS DE PHASE III**
- **META-ANALYSE (Eckel, BJC 2007) gem/gem+X**
 - Bénéfice significatif d'une bi sur monothérapie pour RR, TCR, TTP « tendance à » pour OS

Systematic review (1985-2006, 104 trials, 2810 patients with ABC) ²

- Best option: gemcitabine (GEM)-platinum salt combination
- No standard treatment (no Phase 3 trial)

Patients/trial [range] (n)	ORR [range] (%)	DCR (%)	TTP (months)	OS (months)
25 [5-65]	23 [0-83]	57	4.1	8.2

DCR: disease control rate. ORR: objective response rate. OS: overall survival. TTP: time to progression.

2 / MAINTENANT

- **Essai de phase III**

GEM vs GEMCIS Essai UK-ABC 02

ABC 01

- Phase II randomisée, 86 patients (ASCO GI 2006)
- PFS : GEM-CDDP > GEM

ABC 02

- Phase III, 324 pts, 34 centres
- Objectif principal : survie globale
- K localement évolué ou M+, âge ≥18, OMS 0-2



JW Valle et al., ASCO 2009, A 4503

GEM vs GEMCIS Essai UK-ABC 02

Résultats analyse combinée ABC 01 et ABC 02

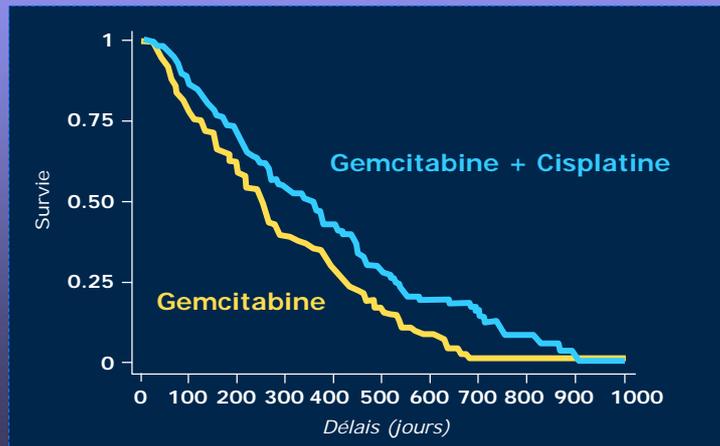
- 410 patients, âge médian 64 (23-85)
- LAD 25% / M+ 75%
- OMS 0-1 87% / 2 13%
- Vésicule 36%/ VB 59% / Ampullome 5%

Toxicité comparable (Gr 3-4: 65,5 vs 64,2%)

	GEMCIS	GEM	HR (95%CI)	p
n	206	204		
Survie (mois)	11,7	8,3	0,70 (0,54-0,89)	0,002
SSP (mois)	8,4	6,5	0,72 (0,57-0,90)	0,003

GEM vs GEM vs GEMCIS Essai UK-ABC 02

Survie globale

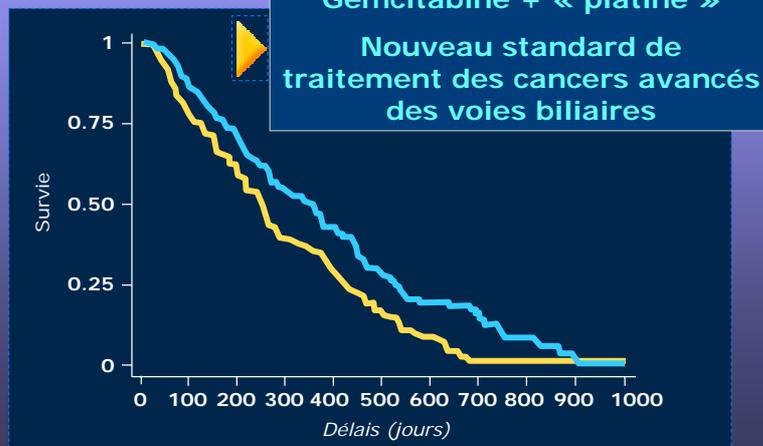


JW Valle et al., ASCO 2009, A 4503

MAINTENANT :

GEM vs GEM vs GEMCIS Essai UK-ABC 02

Conclusion



JW Valle et al., ASCO 2009, A 4503

Tumeurs avancées de la vésicule biliaire BSC vs FUFOL vs GEMOX.

- Etude randomisée monocentrique (Inde)
- Objectif principal : survie globale
- T vésicule non résécables ou métastatiques
- OMS 0-2, âge 18-70 ans (âge médian : 50)

	BSC	FUFOL 5FU bolus 425 mg/m ² + AF 20 mg/m ² hebdomadaire	GEMOX GEM 900 mg/m ² + OXA 80 mg/m ² J1+J8, J1=J21	p
n	27	28	26	
PFS (mois)	2,8	3,5	8,5	0,001
SG (mois)	4,5	4,6	9,3	0,039

→ Limites méthodologiques ?

→ Confirme l'intérêt d'une association GEM/platine

AD Dwarv et al., ASCO 2009, A 4521

CapOx, multicentre phase II trial.

O Nehls et al. British Journal of Cancer

N =70	vésicule/VBEH N=47: 20/27	CCK IH N=23
RR	20%/26%	0% (33% SD)
DCR	54 %	33%
TTP	6.5 M: 4.7/ 8 M	2.2 M
OS	12.8 M : 11.3 / 16.6 M	5.2 M

GemOx, a phase II study.

T Andre et al. British Journal of Cancer

N =70	Cancers vésicule N=25	BTC N=45
RR	4.3%	20.5%
DCR	43.5 %	54.5%
PFS	2.5 M	3.8 M
OS	6.1 M	11M

3 / « DEMAIN » : AUTRES VOIES :

- **Mieux caractériser les tumeurs diagnostiquées**
 - Expression des cytokératines (CK 7,8,18,19,20)
 - CK 7-8-18-19 exprimées dans 95% des CCK
 - CK 18 est plus exprimé dans les tumeurs distales que proximales
 - CK19 expression diminue si différenciation baisse
 - CK20 n'est presque jamais exprimée dans les CCK bien différenciés

3 / « DEMAIN » : AUTRES VOIES :

- **COMPRENDRE, le mécanisme de la cancérogénèse biliaire**
 - Pas d'altération génétique prédominante connue
 - Pas de modèle animal de cancer biliaire

Identification de marqueurs intervenants dans

- **la carcinogénèse** : cholestase/inflammation chronique
 - Élévation IL/EGF/TGF/PDGF/Cox2
- **Développement des tumeurs**
 - Dérégulation du Cycle cellulaire (p53/p21-p16)
 - Apoptose (bcl2,bax,cox2)
 - Prolifération cellulaire (EGFR, HGF, MutKras)
 - Invasion et métastases (MMP, Cadherine)

Expression tumorale

E Karamitopoulou et al

■ CCK Comparaison avec les contrôles

Marqueurs	Tumeur	Normal	P
COX-2	89/106 (84.0)	3/25 (12)	.005
p53	24/102 (23.5)	0/24 (0)	.0225
bcl-2	29/123 (23.6)	0/27 (0)	.0409
bax	43/104 (41.3)	1/20 (5)	.0037
p16	29/115 (25.2)	1/20 (5)	.0754

Expression tumorale

E Karamitopoulou et al

■ Comparaison en fonction du site

Marqueurs	Intrahep	Extrahep	Vésicule	P
COX-2	26/34 (76)	50/58 (86)	13/14 (93)	NS
p53	0/27 (0)	20/62 (32)	4/13 (31)	.0035
bcl-2	15/35 (43)	10/73 (14)	4/15 (27)	.0036
bax	18/32 (56)	21/60 (35)	4/12 (33)	.2873
p16	15/33 (45)	12/66 (18)	2/16 (13)	.0133
p21	7/29 (24)	10/58 (17)	4/11 (36)	.3349

Cibler EGFR : Surexpression dans 65-100% des TVB

Cibler EGFR

→ Study Design

BINGO: international, multicenter, open-label, randomized Phase 2 trial
*(Biliary cancers: **IN**hibition of EGFR, **G**emcitabine and **O**xaliplatin)*

ABC
1st line
Stratification

- Stage (LA vs. M+)
- Type (gallbladder vs. other)
- Center
- Previous treatments * (Y/N)



Gemcitabine 1000 mg/m² in 100 min (10 mg/m²/min) IV – D1
Oxaliplatin 100 mg/m² in 120 min IV – D2
 Every 2 weeks

Until disease progression or limiting toxicity

Gemcitabine 1000 mg/m² in 100 min (10 mg/m²/min) IV – D1
Oxaliplatin 100 mg/m² in 120 min IV – D2
Cetuximab 500 mg/m² in 150 min IV – D1 or D2
 Every 2 weeks

Endpoints

- **Primary:** 4-month PFS rate (RECIST)
- **Secondary:** Toxicity, ORR, DCR, resectability rate, PFS, OS
- **Exploratory:**
 - EGFR pathway analyses (blood, tumor)
 - PET study (baseline and at 1 month)

Tumor measurement every 8 weeks (RECIST)

** Surgery, radiotherapy, brachytherapy, photodynamic therapy, adjuvant chemotherapy*

■ Premiers Résultats

– Pas de toxicité majeure

– PFS à 4 mois

- GEMOX : 50%
- GEMOX-cetuximab: 61%

– PFS

- GEMOX : 5.0 mois
- GEMOX-cetuximab: 7.0 mois

→ Résultats cohérents avec les hypothèses

51

K-ras status and response in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma treated with cetuximab plus gemcitabine-oxaliplatin (GEMOX): a single center phase II study.

- 30 patients inclus (83%) étude de Kras.
- cycles reçus 7.5
- K-ras muté pour 3 (12%). Aucun non répondeur.

- RR 63,3%, 3 CR, 5 SD, 6 PD
- PFS 8.3 months (95% CI 5.85-10.81)
- OS 12.7 months (95 CI 7.96-17.37).

- Résultats encourageants

3 / « DEMAIN » : AUTRES VOIES :

■ Nouvelles Molécules?

- **Erlotinib**
 - 42 patients, EGFR (86%)
 - 3 PR; 17% de non progression à 6 mois, Median OS 7,3 mois
- **Lapatinib, Exatecan**
 - moins de 10 % de non progression à 6 mois
- **Association Gem- alimta**
 - PFS 3,3 mois OS 6,4 mois
- **GEMOX- BVZ**
 - 19 patients , 3 PR et 5 SD
- **Rapamycine**
 - Effet in vitro dose dépendant

3 / « DEMAIN » : AUTRES VOIES :

■ Nouvelles Molécules?

- **Imatinib**
 - Contrôle de la maladie à 6 mois dans 30%
- **Association Gem- S1**
 - PFS 5 mois OS 11 mois
- **Et j'en oublie.....**

3 / « DEMAIN » : AUTRES VOIES :

■ Améliorer l'imagerie : apport de la TEP

- Différencier les tumeurs bénignes/malignes

26 Cck EH / 8 Lésions bénignes / 22 Témoins

TEP+	24	0	2
TEP -	2	8	20

Sensibilité 92,3%, Spécificité 92,9 %

Très mauvaise sensibilité pour la détection des méta GG

- Meilleure sensibilité que le TDM pour l'extension locorégionale

3 / « DEMAIN » : AUTRES VOIES Radiothérapie/RTCT

■ Radiothérapie exclusive ou RTCT exclusive

- Une étude française en cours
 - RTCT versus CT pour les tumeurs limités non résécables
- une étude chinoise rétrospective 23 patients
 - Survie à Un ans 36% vs 19% S

CONCLUSIONS

- **EN SITUATION ADJUVANTE**
 - Pas de référence
 - Essai de phase III

- **EN SITUATION LOCALEMENT EVOLUEE OU METASTATIQUE**
 - Chimiothérapie systémique, GEM+platine

- **Les tumeurs biliaires sont des maladies différentes en fonction de leur position sur l'arbre biliaire**