

Cholangiocarcinome intrahépatique

Cette référence de bonnes pratiques cliniques, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaborée par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels de santé des réseaux régionaux de cancérologie de Bourgogne-Franche-Comté (**OncoBFC**) et du Grand Est (**NEON**), en tenant compte des recommandations et réglementations nationales, conformément aux données acquises de la science au 29 décembre 2021.

1. Généralités

- Définition : carcinome des voies biliaires débutant après les convergences secondaires
- Cancers biliaires : 2 000 nouveaux cas par an en France, 3 % des cancers digestifs
- Cholangiocarcinome intrahépatique : 15 % des cholangiocarcinomes.

2. Bilans

2.1. Bilan diagnostique

- TDM et IRM hépatique et cholangio-IRM :
 - critères diagnostiques :
 - lésion souvent volumineuse et hétérogène en T1, en hyposignal T1 et hypersignal T2
 - après injection de gadolinium : rehaussement périphérique puis remplissage centripète (tumeur fibreuse).
- La preuve histologique par biopsie percutanée est nécessaire uniquement en cas de contre-indication à la chirurgie (lésion la plupart du temps accessible).

2.2. Bilan d'extension

- IRM hépatique avec séquences de diffusion.
- TDM avec reconstructions et évaluation vasculaire (porte et artère).
- Une TEP-FDG peut éventuellement être demandée si une résection curative est envisagée et si cela ne retarde pas le bilan.

2.3. Bilan d'opérabilité

- Le bilan d'évaluation doit idéalement être pratiqué au sein de ou en relation étroite avec une équipe chirurgicale entraînée à la chirurgie hépatique.
- Evaluation fonctionnelle et volumétrique hépatique si une hépatectomie majeure est envisagée (volumétrie, plus ou moins scintigraphie à la mébrofénine).

3. Anatomo-pathologie

- Le compte-rendu anatomo-pathologique sera rédigé sur la base du compte-rendu fiche standardisé de l'INCa dans sa dernière version de [décembre 2011](#).
- Description récente de l'hépatocholangiocarcinome : stratégie postopératoire à définir en fonction de la composante cellulaire majoritaire.
- Une recherche systématique de ré-arrangement ou fusion des gènes *IDH 1* et *FGFR 2* doit être réalisée en cas de maladie métastatique ou non résécable.

4. Classifications

4.1. Classification TNM (8^{ème} édition 2017)

- Cette classification s'applique uniquement aux cholangiocarcinomes intrahépatiques.
- Les ganglions lymphatiques régionaux des cholangiocarcinomes intrahépatiques droits sont les ganglions du pédicule hépatique (péricholédociens et péricystiques, artère hépatique propre et ses branches, veine porte), les ganglions périoduodénaux et péri-pancréatiques céphaliques.
- Les ganglions lymphatiques régionaux des cholangiocarcinomes intrahépatiques gauches sont les ganglions du pédicule hépatique et les ganglions gastro-hépatiques.

Note : les ganglions cœliaques, péri-aortiques et caves ne sont pas considérés comme des ganglions régionaux.

4.1.1. T - Tumeur primitive

Tx	La tumeur primitive ne peut être évaluée
T0	Pas de tumeur primitive décelable
Tis	Carcinome <i>in situ</i> (tumeur intracanalair)
T1	T1a Tumeur unique ≤ 5 cm sans invasion vasculaire
	T1b Tumeur unique >5 cm sans invasion vasculaire
T2	Tumeur unique avec invasion vasculaire ou tumeurs multiples, avec ou sans invasion vasculaire
T3	Tumeur envahissant le péritoine viscéral infiltrant des éléments du pédicule hépatique par invasion directe
T4	Tumeur infiltrant des éléments du pédicule hépatique par invasion directe

4.1.2. N - Adénopathies régionales

Nx	Les adénopathies régionales ne peuvent pas être évaluées
N0	Pas d'adénopathie régionale métastatique
N1	Métastases ganglionnaires régionales

Les ganglions coéliquas, péri-aortiques et caves sont considérés comme des métastases à distance (M1) s'ils sont envahis.

4.1.3. M - Métastases à distance

M0	Pas de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

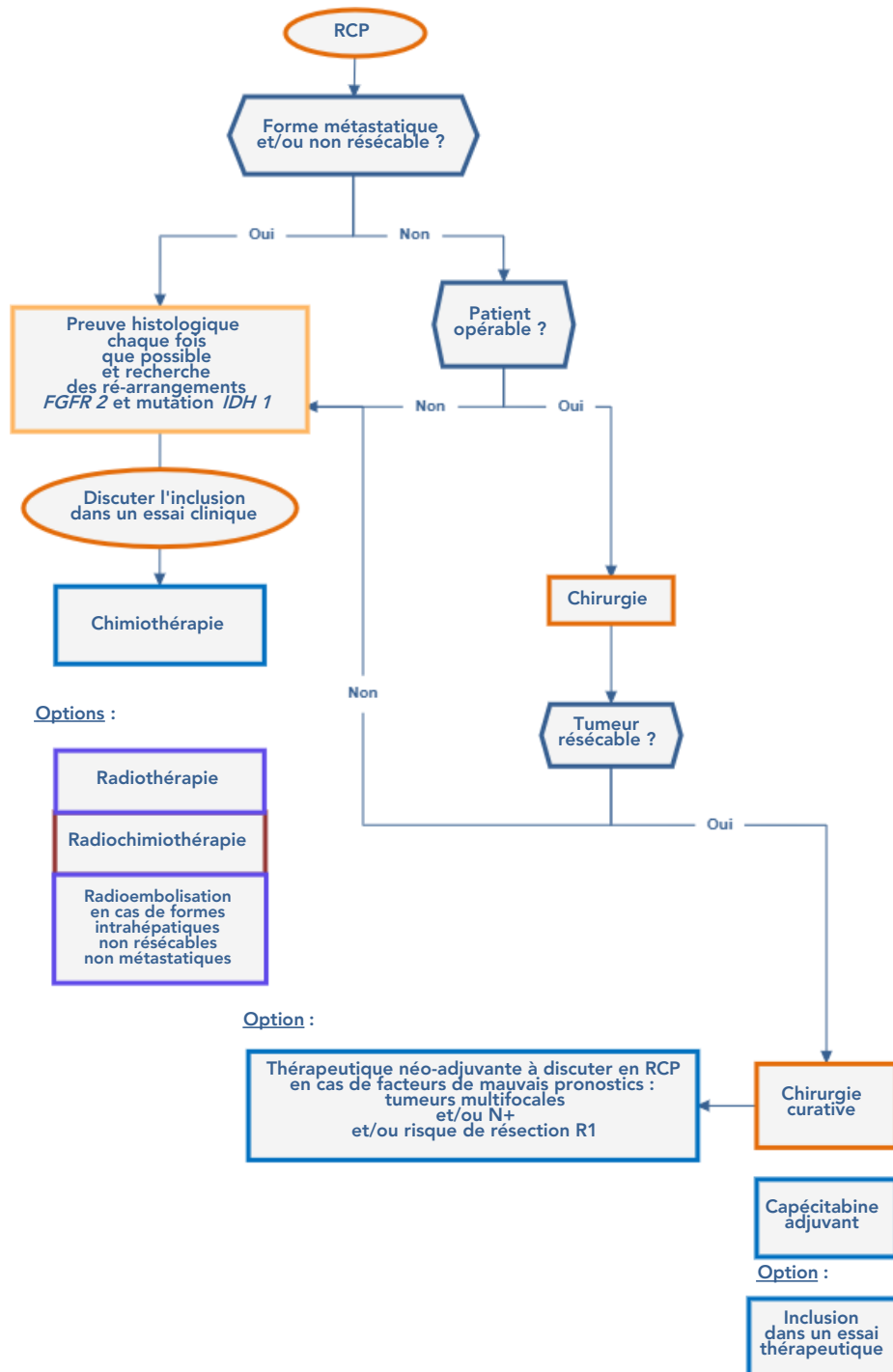
4.2. Stades TNM

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1	N0	M0
Stade IA	T1a	N0	M0
Stade IB	T1b	N0	M0
Stade II	T2	N0	M0
Stade IIIA	T3	N0	M0
Stade IIIB	T4	N0	M0
	Tous T	N1	M0
Stade IV	Tous T	Tous N	M1

5. Informations minimales pour présenter un dossier de cholangiocarcinome intrahépatique en RCP

- Le dossier doit être présenté en RCP avant tout geste chirurgical ou biopsie avec :
 - la présence d'un chirurgien hépato-biliaire à la RCP est indispensable
 - les données démographiques (âge, lieu d'habitation)
 - le médecin correspondant
 - les coordonnées de l'équipe chirurgicale sollicitée
 - la date et le lieu du diagnostic
 - l'index OMS, le poids, la taille
 - les comorbidités du patient (cardiologique, rénale, neurologique en particulier)
 - les comorbidités digestives ou hépatiques (MICI, cholangite sclérosante, hépatite C)
 - le bilan d'extension selon référence de bonnes pratiques (clichés d'imagerie et biologie).

6. Stratégie thérapeutique



7. Chirurgie

- Cette référence a été élaborée en intégrant la [recommandation](#) produite par la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD) et l'Association de Chirurgie Hépatobiliaire et de Transplantation Hépatique (ACHBT) intitulée "**Cancérologie digestive : pratiques chirurgicales**". Elle a reçu le label INCa-HAS en février 2009. Le texte argumenté des recommandations ([version longue](#)) est disponible sur le site de l'[INCa](#) ainsi qu'une [version synthétique](#).
- Les caractéristiques techniques du geste chirurgical à visée curative seront déterminées par l'équipe chirurgicale en fonction des résultats du bilan d'extension locale.
- L'objectif de toute chirurgie à visée curative est d'obtenir une résection complète avec marges saines R0.
- Analyse extemporanée du curage ganglionnaire pour décision de la poursuite ou non de la chirurgie, notamment en cas de maladie N+ chez un patient fragile, nécessitant une résection élargie complexe.
- Il n'y a, à l'heure actuelle, aucune indication de transplantation hépatique dans les cholangiocarcinomes intrahépatiques. La transplantation hépatique peut se discuter dans quelques rares cas très sélectionnés, et après discussion collégiale en centre de TH.

8. Chimiothérapie adjuvante

(Takada,2002 ; Horgan, 2012 ; Edeline, 2017 ; Primrose, 2017)

Réduction du risque de rechute et de décès.

- Bénéfice de la chimiothérapie adjuvante, dans tous les cas y compris pour les tumeurs pN1 ou R1.
- Bénéfice de survie pour la capécitabine adjuvante par rapport à la chirurgie seule ([Essai BILCAP](#)).

9. Chimiothérapie palliative

(Valle, 2010)

- Les tumeurs métastatiques ou non résécables peuvent bénéficier d'une chimiothérapie (si l'état général le permet : OMS ≤ 2) et doivent bénéficier de procédures palliatives : drainage biliaire, prise en charge de la douleur, de la dénutrition.
- Un seul essai randomisé de phase III a montré un bénéfice en survie globale, survie sans progression et contrôle de la maladie par l'association cisplatine-gemcitabine par rapport à gemcitabine seule.
- L'association gemcitabine-oxaliplatine (schéma GEMOX) est une alternative au schéma CISGEM ([André 2004](#) ; [Patrikidou 2014](#) ; [Phelip 2014](#)).

En 2^{ème} ligne, la chimiothérapie par FOLFOX après échec du GEMCIS a montré une amélioration de la survie globale ([Lamarca 2021](#)) par rapport aux soins de support exclusifs.

A l'ASCO 2021 ont été présentés les résultats de l'étude de phase 2 randomisée NIFTY comparant le 5-FU au 5-FU + NALIRI, en 2^{ème} ligne après échec du CISGEM : résultats en faveur du bras NALIRI avec une SSP médiane à 7,1 mois et une SG médiane à 8,6 mois vs respectivement 1,4 mois et 5,5 mois pour le bras 5-FU (Non publié, non remboursé en France).

(Lin, 2003 ; Ducreux, 2005 ; André, 2004)

- D'autres protocoles sont acceptables :
 - basés sur la gemcitabine en monothérapie
 - ou sur l'association d'une fluoropyrimidine (5-Fluorouracile, capécitabine)
 - ou de la gemcitabine à un sel de platine (cisplatine, oxaliplatine).
- L'ivosidenib (anti *IDH 1*) peut être utilisé en 2^{ème} ligne après échec du GEMCIS chez les patients présentant un ré-arrangement ou une fusion de *IDH 1*.
- Le pemigatinib peut être proposé après au moins une ligne de traitement systémique chez les patients non éligibles à une chimiothérapie par FOLFOX atteints d'un cholangiocarcinome intrahépatique localement avancé ou métastatique avec fusion ou ré-arrangement du gène du récepteur 2 du facteur de croissance.
- **Essais thérapeutiques** :
 - PROOF
 - FIGHT-302 (pemigatinib vs GEMCIS en 1^{ère} ligne en cas de ré-arrangements *FGFR 2*).

10. Surveillance

- Après chirurgie, aucune recommandation particulière de surveillance n'est formulée.

11. Essais cliniques

- **FIGHT-302** : Etude de phase 3, randomisée, comparant l'efficacité et la sécurité d'emploi du pemigatinib par rapport à la chimiothérapie associant la gemcitabine et le cisplatine dans le traitement de première intention de patients ayant un cholangiocarcinome non résécable ou métastatique avec réarrangement du gène *FGFR2*
 - Statut : Ouvert (03-06-2019 - 28-06-2026)
 - Promoteur : Incyte Corporation

- **FOENIX-CCA3** : Etude de phase 3, randomisée comparant l'efficacité du futibatinib par rapport à une chimiothérapie par gemcitabine-cisplatine, comme traitement de 1ère ligne, chez des patients ayant un cholangiocarcinome avancé porteur de réarrangements du gène FGFR2
 - Statut : Ouvert (01-03-2020 - 26-02-2026)
 - Promoteur : Taiho Oncology, Inc.
- **GEMOXIA-02** : Etude de phase II visant à évaluer l'efficacité d'un traitement intra-artériel hépatique par de la gemcitabine et de l'oxaliplatine en deuxième ligne chez des patients ayant un cholangiocarcinome intra-hépatique non résécable et non métastatique.
 - Statut : Ouvert (12-11-2019 - 15-01-2022)
 - Promoteur : Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Montpellier
- **MIME** : Évaluation de la réponse d'imagerie métabolique multiorgane d'Abemaciclib
 - Statut : Ouvert (19-12-2018 - 15-10-2021)
 - Promoteur : Institute Jules Bordet
- **PROOF** : Étude de phase 3 du BGJ398 (infigratinib oral) dans le cholangiocarcinome de première ligne avec fusions/translocations du gène FGFR2
 - Statut : Ouvert (27-12-2019 - 30-01-2026)
 - Promoteur : QED Therapeutics, Inc.
- **SCINTIVOL** : Scintigraphie hépatobiliaire couplée à la volumétrie pour évaluer le risque d'insuffisance hépatique postopératoire des hépatectomies.
 - Statut : Ouvert (08-12-2015 - 30-11-2022)
 - Promoteur : CHU de Lille
- **STEREOLIVER** : Essai de phase II, stratifié, non randomisé, évaluant l'efficacité et la toxicité de la radiothérapie stéréotaxique (SBRT) dans les tumeurs du foie primaires et secondaires.
 - Statut : Ouvert (13-03-2019 - 13-03-2026)
 - Promoteur : Centre Oscar Lambret

12. Bibliographie

- André T, Tournigand C, Rosmorduc O *et al.*
Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma : a GERCOR study.
Ann Oncol 2004; 15:1339-43
- Ducreux M, Van Cutsem E, Van Laethem JL *et al.*
A randomised phase II trial of weekly high-dose 5-fluorouracil with and without folinic acid and cisplatin in patients with advanced biliary tract carcinoma: results of the 40955 EORTC trial.
Eur J Cancer 2005; 41:398-403
- Edeline J, Bonnetain F, Phelip JM *et al.*
Gemox versus surveillance following surgery of localized biliary tract cancer: Results of the PRODIGE 12-ACCORD 18 (UNICANCER GI) phase III trial.
J Clin Oncol. 2017 ; 35 : abstract 225 4S
- Horgan AM, Amir E, Walter T *et al.*
Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis.
J Clin Oncol. 2012 ;30:1934-40
- Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et al.
Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial.
Lancet Oncol. 2021;22(5):690-701
- Lin MH, Chen JS, Chen HH, Su WC.
A phase II trial of gemcitabine in the treatment of advanced bile duct and periampullary carcinomas.
Chemotherapy 2003; 49:154-8
- Patrikidou, A., Sinapi, I., et al.
Gemcitabine and oxaliplatin chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma after failure of anti-angiogenic therapies.
Investigational new drugs, 32(5), 1028–1035.
- Phelip JM, Vendrely V, Rostain F, et al.
Gemcitabine plus cisplatin versus chemoradiotherapy in locally advanced biliary tract cancer: Fédération Francophone de Cancérologie Digestive 9902 phase II randomised study.
Eur J Cancer. 2014;50(17):2975-2982.
- Primrose JN, Fox R, Palmer DH *et al.*
Adjuvant capecitabine for biliary tract cancer: The BILCAP randomized study
J Clin Oncol. 2017 ; 35 : abstract 4006
- Takada T, Amano H, Yasuda H *et al.*
Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma.
Cancer 2002; 95:1685-95
- Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D *et al.*
Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer.
N Engl J Med 2010; 362:1273-81