

Traitement adjuvant après résection des cholangiocarciomes : on est cap !

*Adjuvant treatment
after resection of
biliary tract cancer:
We are cap!*

David Sefrioui

CHU Charles Nicolle, Normandie Univ.,
UNIROUEN, Inserm 1245, IRON group,
unité d'oncologie digestive, service
hépato-gastro-entérologie, 1 rue de
Germont, 76031 Rouen Cedex

@ Correspondance : D. Sefrioui
David.Sefrioui@chu-rouen.fr

Référence

Primrose JN, Fox RP, Palmer DH,
et al. ; BILCAP study group. Capecita-
bine compared with observation in
resected biliary tract cancer (BILCAP):
A randomised, controlled, multicentre,
phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019 ;
20 (5) : 663-673.

Introduction

Les cholangiocarcinomes correspondent aux tumeurs malignes affectant l'arbre biliaire et comprennent les carcinomes de la vésicule biliaire (15 %) et des canaux biliaires (85 %) répartis pour ces derniers en une forme intrahépatique (20 %), péri-hilaire (50-60 %), distale ou de la voie biliaire principale (20-30 %) [1, 2]. Cette hétérogénéité spatiale se traduit également par une hétérogénéité conséquente sur le plan moléculaire avec un profil d'altérations génétiques qui va différer en fonction du site anatomique impliqué [3]. Il s'agit de tumeurs rares qui ne représentent que 2-3 % des cancers digestifs. L'incidence est en constante augmentation sur les 40 dernières années au profit principalement des formes intrahépatiques tandis qu'on assiste à une diminution des formes distales ou péri-hilaires [4, 5].

**/// L'incidence du cholangiocarcinome intrahépatique
est en constante augmentation sur les 40 dernières années ///**

Le pronostic est sombre et une résection chirurgicale curative ne va pouvoir être envisagé que pour une minorité de patients (30-35 %) [1]. Dans cette situation, le risque de récurrence est élevé et le taux de survie globale (SG) à 5 ans des patients opérés est inférieur à 30 %. Ces données justifient le rationnel à l'utilisation d'un traitement adjuvant dans l'objectif de diminuer le risque de récurrence et d'améliorer la survie. Deux essais de phase III ont récemment été publiés et évaluaient dans cette indication l'intérêt d'un traitement adjuvant par gemcitabine soit en monothérapie (essai BCAT), soit en association à l'oxaliplatine (essai PRODIGE 12-ACCORD 18) versus surveillance [6, 7]. Aucun bénéfice en SG n'était identifié dans chacune de ces études en faveur du bras expérimental (BCAT : hazard ratio (HR) = 1,01 (IC 95 % 0,70-1,44) ; p = 0,97) et PRODIGE 12-ACCORD 18 : HR = 1,08, (IC 95 % 0,70-1,66 ; p = 0,74). Une méta-analyse publiée en 2012 a inclus 20 études avec 6 712 patients et évaluait également l'intérêt d'un traitement adjuvant à partir de données issues majoritairement d'études rétrospectives. Un bénéfice en SG était identifié pour les sous-groupes avec une résection R1 (OR = 0,36 ; p = 0,002) et un envahissement ganglionnaire (OR = 0,49 ; p = 0,004) mais pas en population totale (OR = 0,74 ; p = 0,06) [8]. La capecitabine est une prodrogue orale de fluoropyrimidine qui a montré son intérêt en situation adjuvante pour réduire le risque de récurrence et améliorer la survie des patients opérés d'un cancer colorectal, œsogastrique ou pancréatique. L'objectif de l'essai BILCAP est d'évaluer l'intérêt d'un

Pour citer cet article : Sefrioui D. Traitement adjuvant après résection des cholangiocarciomes : on est cap !. *Hépatogastro et Oncologie Digestive* 2019 ; 26 : 987-992. doi : 10.1684/hpg.2019.1855

traitement par capécitabine *versus* surveillance en situation adjuvante après résection curative de cholangiocarcinome.

/// Le pronostic est sombre et le risque de récurrence élevé ///

Le schéma de l'étude

Il s'agit d'un essai de phase 3, multicentrique réalisé dans 44 centres experts en pathologie pancréatobiliaires au Royaume-Uni. Les critères d'inclusion correspondaient à un âge ≥ 18 ans, une résection chirurgicale macroscopiquement complète d'un adénocarcinome vésiculaire (atteinte au minimum de la musculuse) ou d'un cholangiocarcinome confirmé histologiquement, un stade OMS ≤ 2 et une absence d'anomalie notable au niveau des paramètres biologiques traditionnels. Les critères d'exclusion étaient la présence d'un adénocarcinome pancréatique ou d'un ampullome, un antécédent de traitement par chimiothérapie ou radiothérapie néoadjuvante, une obstruction biliaire persistante et/ou une absence de récupération suffisante post-opératoire. Les patients étaient randomisés (1:1) entre capécitabine (bras expérimental) ou observation (bras contrôle). Le traitement devait débuter dans les 16 semaines post-opératoires et était administré selon les modalités suivantes : capécitabine 1 250 mg/m² administré par voie orale en deux prises quotidiennes (J1-J14) (cycle de 3 semaines) pour un total de 8 cycles (soit 24 semaines). Les facteurs de stratification correspondaient au centre d'inclusion, au site anatomique néoplasique, aux marges de résection (R0 *versus* R1) et au stade OMS. Une marge de résection < 1 mm était considérée comme positive (R1). L'évaluation néoplasique était réalisée par TDM TAP tous les trois mois la première année, puis tous les six mois la deuxième année puis de façon annuelle pour une durée totale de surveillance de cinq ans. L'objectif principal de l'étude était l'analyse de la SG en intention de traiter. Les objectifs secondaires étaient la SG (analyse per-protocole), la survie sans récurrence (SSR) (intention de traiter et per-protocole), l'analyse médico-économique notamment de l'indice QALY (*quality-adjusted life year* ou année de vie pondérée par la qualité), la toxicité et la qualité de vie. L'effectif initial attendu était de 360 patients et était calculé sur la base d'un HR à 0,71 avec une amélioration de la SG à 24 mois de 12 % dans le bras expérimental (SG attendue à 24 mois de 20 % dans le bras observation *versus* 32 % dans le bras expérimental). Ainsi, le nombre d'événements attendus était de 270 pour mettre en évidence une différence significative de SG ($p = 0,05$). L'analyse réalisée en juillet 2013 après inclusion de 364 patients montrait cependant que le nombre d'événements attendus n'était pas atteint en raison d'un allongement inattendu de la SG dans le bras observation et le nombre d'événements requis a finalement été recalculé à 234, expliquant donc la hausse de l'effectif de patients finalement inclus dans l'étude.

TABLEAU 1 • Caractéristiques des patients à l'inclusion.

	Groupe capécitabine (n = 223)	Groupe observation (n = 224)
Sexe		
Femme	112 (50 %)	111 (50 %)
Homme	111 (50 %)	113 (50 %)
Âge, années	62 (55-68)	64 (55-69)
Site de la tumeur primitive		
Cholangiocarcinome intrahépatique	43 (19 %)	41 (18 %)
Cholangiocarcinome hilair	65 (29 %)	63 (28 %)
Carcinome de la vésicule biliaire	39 (17 %)	40 (18 %)
Cholangiocarcinome de la voie biliaire principale	76 (34 %)	80 (36 %)
Statut de la résection		
R0	139 (62 %)	140 (63 %)
R1	84 (38 %)	84 (38 %)
Stade OMS		
0	100 (45 %)	101 (45 %)
1	116 (52 %)	116 (52 %)
2	7 (3 %)	7 (3 %)
Stade tumoral		
I	57 (26 %)	61 (27 %)
II	137 (61 %)	144 (64 %)
III	28 (13 %)	18 (8 %)
IV	1 (< 1 %)	0
Données manquantes	0	1 (< 1 %)
Statut ganglionnaire		
N0	115 (52 %)	121 (54 %)
N1	108 (48 %)	102 (46 %)
Données manquantes	0	1 (< 1 %)
Grade néoplasique		
Bien différencié	34 (15 %)	36 (16 %)
Moyennement différencié	110 (49 %)	120 (54 %)
Faiblement différencié	64 (29 %)	56 (25 %)
Non déterminé	12 (5 %)	9 (4 %)
Non connu	3 (1 %)	2 (1 %)
Données manquantes	0	1 (< 1 %)
Type de résection		
Hépatique	129 (58 %)	124 (55 %)
Pancréatique	92 (41 %)	97 (43 %)
Autres	2 (1 %)	2 (1 %)
Données manquantes	0	1 (< 1 %)

Les résultats

Un total de 447 patients a été inclus entre mars 2006 et décembre 2014 (223 et 224 dans les groupes capécitabine et observation, respectivement ; population en intention de traiter). L'analyse per-protocole portait sur 430 patients (exclusion de 17 patients dont la raison était une inéligibilité (n = 8) ou une non-prise de traitement (n = 9)). Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont

indiquées dans le **tableau 1**. Le suivi médian pour l'ensemble des patients était de 60 mois. Lors de l'analyse finale en mars 2017, un total de 245 décès était enregistré dont 114 (51 %) dans le groupe capécitabine et 131 (58 %) dans le groupe observation.

L'étude est négative sur son critère de jugement principal puisqu'il existait une amélioration non significative de la SG chez les patients du bras expérimental dans la

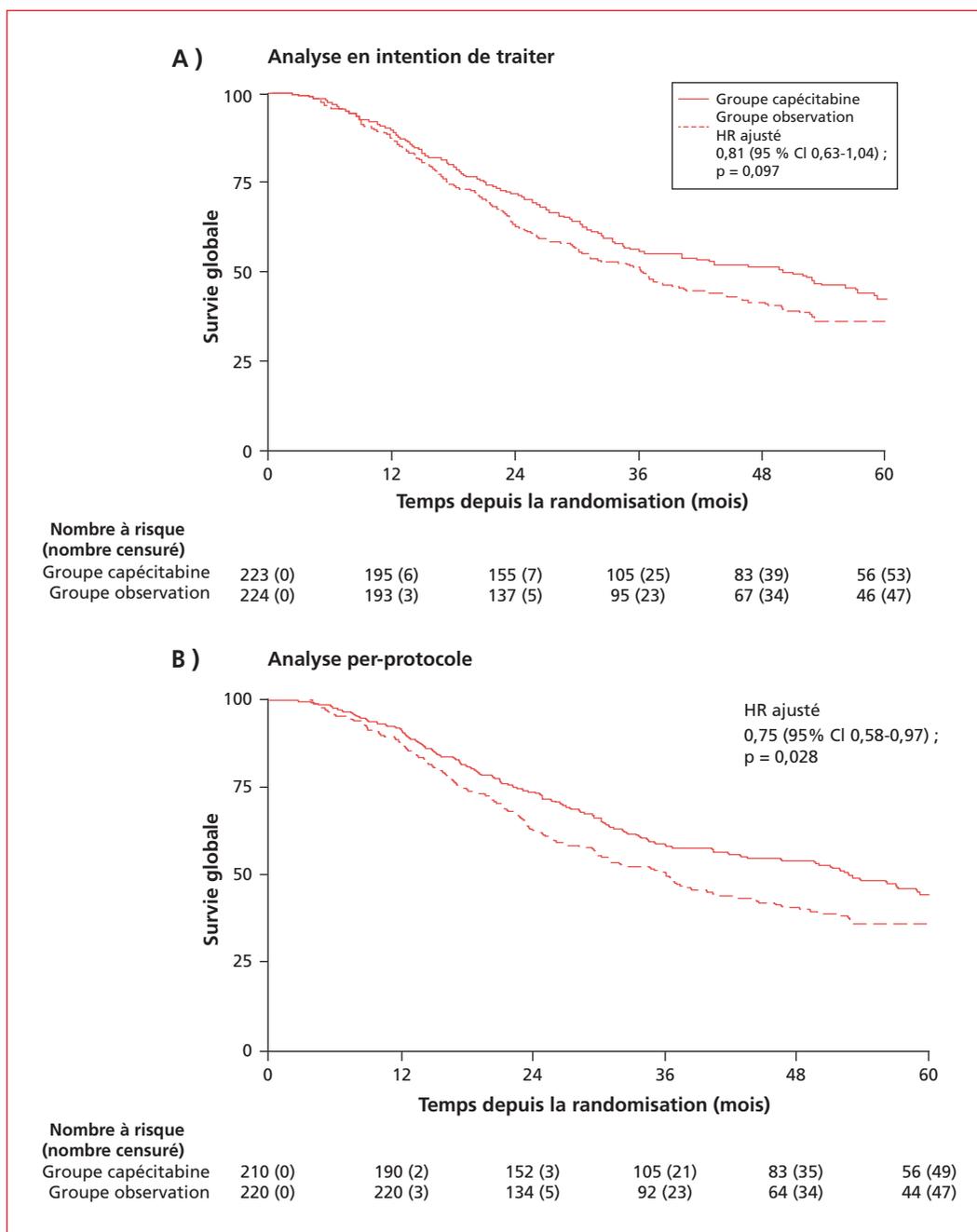


Figure 1 • Données de survie globale (A : population en intention de traiter ; B : analyse per-protocole).

population en intention de traiter (51,1 versus 36,4 mois, HR = 0,81, IC 95 % 0,63-1,04 ; p = 0,097 ; *figure 1A*). L'analyse per-protocole montrait un avantage significatif en SG pour les patients du bras capécitabine (53 versus 36 mois, HR = 0,75, IC 95 % 0,58-0,97 ; p = 0,028 ; *figure 1B*). Les données de SSR étaient également en faveur du bras expérimental tant en intention de traiter (24,4 versus 17,5 mois, HR = 0,75,

IC 95 % 0,58-0,98 ; p = 0,033 ; *figure 2A*) qu'en analyse per-protocole (25,9 versus 17,4 mois, HR = 0,70, IC 95 % 0,54-0,92 ; p = 0,0093 ; *figure 2B*). L'analyse prévue par sous-groupe permettait de dégager un avantage significatif en SG du traitement par capécitabine pour les sous-groupes sexe masculin (HR = 0,70, IC 95 % 0,50-0,99) et maladie faiblement différenciée (HR = 0,60, IC 95 % 0,39-0,93).

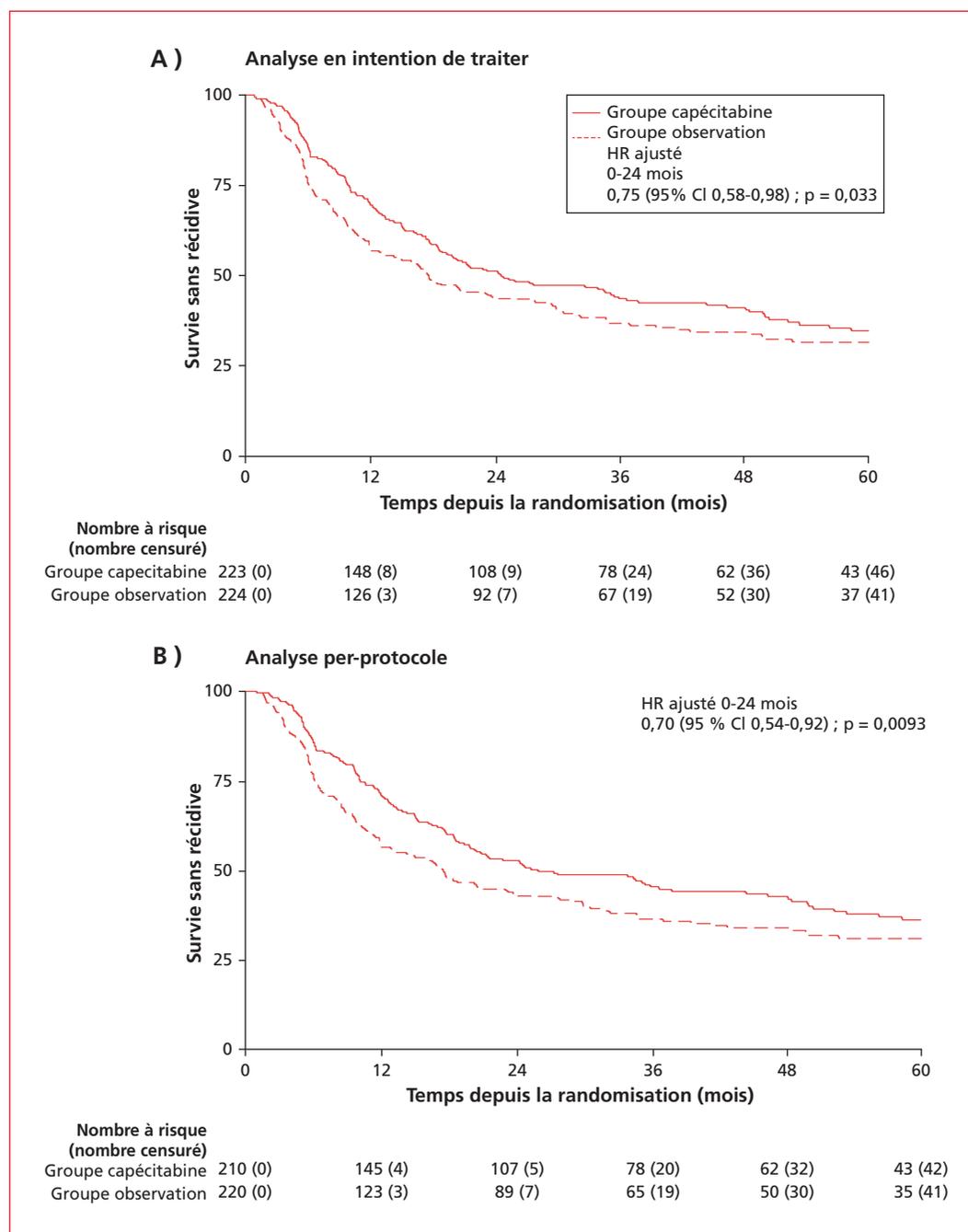


Figure 2 • Données de survie sans récurrence (A : population en intention de traiter ; B : analyse per-protocole).

Concernant la tolérance, une diminution de dose était réalisée pour 99 (46 %) patients et une interruption temporaire pour 69 (32 %). Un total de 122 (55 %) patients du bras capécitabine a pu recevoir l'ensemble des 8 cycles de traitement. Une toxicité de grade ≥ 3 était présente chez 94 (44 %) patients dont une toxicité de grade 4 (ischémie cardiaque pour un patient (< 1 %)). Les effets secondaires de grade 3 les plus fréquents étaient le syndrome main-pied (n = 43 (20 %)), la diarrhée (n = 16 (8 %)) et la fatigue (n = 16 (8 %)).

Enfin, concernant les analyses médico-économiques, le gain moyen de QALY à 2 ans était de 0,035 (IC 95 % – 0,034-0,104) entraînant un coût supplémentaire par QALY de 13 300 £. L'extrapolation des données à 5 ans était associée à une réduction du coût supplémentaire par QALY à 2 725 £.

Discussion

L'objectif principal de cette étude n'est pas atteint puisque les taux de SG entre les deux bras n'apparaissent pas significativement différents du point de vue statistique dans la population en intention de traiter. Cependant, l'impressionnant delta observé dans les médianes de survie entre les deux bras (51,1 *versus* 36,4 mois) pose question et reflète probablement un manque de puissance de l'étude avec un effectif calculé au départ sur la base d'un taux attendu de SG à 2 ans de 20 % dans le bras surveillance *versus* un taux finalement observé de 60 %. Un bénéfice clinique était également observé en faveur du bras expérimental et de façon significative en analyse de SSR, de SG per-protocole ainsi qu'après ajustement sur les facteurs pronostiques (sexe, grade et envahissement ganglionnaire). Les analyses complémentaires de coût-efficacité (2 725 £ par QALY (années de vie ajustées sur la qualité)) et de tolérance (toxicité grade 4 < 1 % (n = 1) dans le bras capécitabine) ne venaient par ailleurs pas contrebalancer négativement ces résultats positifs en faveur de la capécitabine. Ces résultats « cliniquement » en faveur du bras expérimental interpellent, tant et si bien que plusieurs experts nationaux et les recommandations américaines récentes positionnent la capécitabine comme une option nouvelle et fortement recommandée en situation adjuvante [9, 10]. Un amendement a par ailleurs été déposé récemment pour modifier le bras contrôle (capécitabine *versus* surveillance antérieurement) de l'essai ACTICCA-01 évaluant l'intérêt en situation adjuvante de l'association gemcitabine/cisplatine pour améliorer la SG des patients opérés d'un cholangiocarcinome [11]. Ces résultats remettent en lumière l'intérêt d'un traitement par fluoropyrimidine pour le traitement des cholangiocarciomes avec la communication récente des résultats de deux essais de phase III indiquant d'une part la non-infériorité du schéma capécitabine/oxaliplatine *versus* gemcitabine/oxaliplatine en situation

de première ligne métastatique et, d'autre part, un avantage en termes de survie de l'association FOLFOX *versus* traitement symptomatique en situation de deuxième ligne métastatique après échec de l'association de première ligne gemcitabine/cisplatine [12, 13]. Les résultats de l'essai japonais ASCOT évaluant l'intérêt d'une autre fluoropyrimidine orale (S-1) en situation adjuvante sont par ailleurs attendus et pourraient venir conforter les résultats favorables de l'étude BILCAP [14].

Les recommandations américaines récentes positionnent la capécitabine comme une option fortement recommandée en situation adjuvante

La durée du traitement adjuvant par capécitabine est 6 mois

En situation adjuvante après résection curative d'un cholangiocarcinome, le traitement par capécitabine pendant 6 mois devient une nouvelle option thérapeutique envisageable.

Liens d'intérêts :

l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

- 1 • DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, *et al.* Cholangiocarcinoma: Thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg* 2007 ; 245(5) : 755-62.
- 2 • Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, Kelley RK, Gores GJ. Cholangiocarcinoma - evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol* 2018 ; 15(2) : 95-111.
- 3 • Nakamura H, Arai Y, Totoki Y, *et al.* Genomic spectra of biliary tract cancer. *Nat Genet* 2015 ; 47(9) : 1003-10.
- 4 • Shaib YH, Davila JA, McGlynn K, El-Serag HB. Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States : a true increase? *J Hepatol* 2004 ; 40(3) : 472-7.
- 5 • Bergquist A, von Seth E. Epidemiology of cholangiocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015 ; 29(2) : 221-32.
- 6 • Ebata T, Hirano S, Konishi M, *et al.* Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer. *Br J Surg* 2018 ; 105(3) : 192-202.
- 7 • Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, *et al.* Gemcitabine and Oxaliplatin Chemotherapy or Surveillance in Resected Biliary Tract Cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI) : A Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol* 2019 ; 37(8) : 658-67.
- 8 • Horgan AM, Amir E, Walter T, Knox JJ. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012 ; 30(16) : 1934-40.
- 9 • Malka D, Edeline J. Adjuvant capecitabine in biliary tract cancer: A standard option? *Lancet Oncol* 2019 ; 20(5) : 606-8.
- 10 • Shroff RT, Kennedy EB, Bachini M, *et al.* Adjuvant Therapy for Resected Biliary Tract Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2019 ; 37(12) : 1015-27.
- 11 • Stein A, Arnold D, Bridgewater J, *et al.* Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin compared to observation after curative intent resection of cholangiocarcinoma and muscle invasive gallbladder carcinoma (ACTICCA-1

trial) - a randomized, multidisciplinary, multinational phase III trial. *BMC Cancer* 2015 ; 15 : 564.

12 • Meeting Library. ABC-06. A randomised phase III, multi-centre, open-label study of Active Symptom Control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin. 5-FU chemotherapy (ASC+mFOLFOX) for patients (pts) with locally advanced, metastatic biliary tract cancers (ABC) previously-treated with cisplatin/gemcitabine (CisGem) chemotherapy. [Internet]. [cité 29 août 2019]. Disponible sur : <https://meetinglibrary.asco.org/record/173183/abstract>.

13 • Kim ST, Kang JH, Lee J, *et al.* Capecitabine plus oxaliplatin versus gemcitabine plus oxaliplatin as first-line therapy for advanced biliary tract cancers : a multicenter, open-label, randomized, phase III, noninferiority trial. *Ann Oncol* 2019 ; 30(5) : 788-95.

14 • Nakachi K, Konishi M, Ikeda M, *et al.* A randomized Phase III trial of adjuvant S-1 therapy vs. observation alone in resected biliary tract cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG1202.ASCOT). *Jpn J Clin Oncol* 2018 ; 48 (4) : 392-5.



Vous souhaitez recruter un médecin pour compléter votre équipe médicale ?

Pour une diffusion maximale de votre petite annonce

- > dans la revue de votre choix parmi toutes nos revues
- > sur notre site www.jle.com

- Contactez Corinne Salmon
01 46 73 06 63
corinne.salmon@jle.com
- ou connectez-vous sur la rubrique Petites annonces de notre site www.jle.com