



Traitement adjuvant des voies biliaires : qui et comment ?

Julien Edeline

► To cite this version:

Julien Edeline. Traitement adjuvant des voies biliaires : qui et comment ?. Bulletin du Cancer, 2020, 107, pp.48 - 53. <10.1016/j.bulcan.2019.12.004>. <hal-03489587>

HAL Id: hal-03489587

<https://hal.science/hal-03489587v1>

Submitted on 7 Mar 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

Traitement adjuvant des voies biliaires : qui et comment ?

Adjuvant treatment of biliary tract cancers: who and how?

Julien Edeline

Oncologie Médicale, Centre Eugène Marquis, Rennes

j.edeline@rennes.unicancer.fr

Résumé

Le traitement adjuvant des cancers des voies biliaires est longtemps resté mal défini. Ces dernières années, des données d'essais randomisés ont permis de définir des références de traitement. Les essais français Prodigé 12 (gemcitabine et oxaliplatine vs surveillance) et japonais BCAT (gemcitabine vs surveillance) n'ont pas démontré d'effet bénéfique de la chimiothérapie adjuvante. L'essai anglais BILCAP a testé la capecitabine six mois en traitement adjuvant dans un essai randomisé contre surveillance seule ayant inclus 447 patients. Bien que les résultats en intention de traiter sont à la limite de la significativité sur le critère de jugement principal, la survie globale ($p=0,097$), les analyses de sensibilité en per protocol et avec prise en compte de facteurs pronostiques, ainsi que l'analyse en survie sans récurrence sont clairement positives. Le bénéfice absolu de +5%/+10% de survie globale, associé à une toxicité faible et connue du produit, font conduire à recommander le traitement pour tout cancer des voies biliaires réséqués (à l'exception des cancers de la vésicule biliaire pT1N0).

Mots-clés : cancers des voies biliaires ; cholangiocarcinome ; chimiothérapie adjuvante ; capecitabine

Abstract

The adjuvant treatment of biliary tract cancers has long been poorly defined. In recent years, randomized trial data have been used to define treatment references. The French Prodigé 12 and Japanese BCAT trials have not demonstrated any benefit of adjuvant chemotherapy. The English BILCAP trial tested adjuvant capecitabine for six months at the usual dose in a randomized, controlled-only trial involving nearly 450 patients. Although the results in intention to treat were borderline significant on the primary endpoint, overall survival ($p = 0.097$), sensitivity analyzes adjusted for prognostic factors and relapse-free survival analyses are clearly positive. The absolute benefit of +5% / + 10% overall survival, combined with low and known toxicity profile, lead to recommending treatment for any cancer of the resected bile ducts (with the exception of gallbladder cancer pT1N0).

Keywords: Biliary tract cancers; cholangiocarcinoma; adjuvant chemotherapy; capecitabine

Introduction

Les cancers des voies biliaires sont des tumeurs de mauvais pronostic. Plus de 70% sont diagnostiqués à un stade avancé, où la résection n'est pas possible (1). Même après résection complète, les risques de récurrences sont importants, avec des survies sans récurrences à cinq ans entre 20 et 40% dans les grandes séries, notamment françaises (2–4). Ces récurrences peuvent être locales mais également à distance. Ces risques de récurrences posent donc la question de l'intérêt d'un traitement adjuvant. Après de nombreuses années sans données de qualité, plusieurs essais récents permettent enfin d'établir des recommandations de traitement.

Généralités sur les cancers des voies biliaires

Les cancers des voies biliaires représentent un groupe de tumeur hétérogènes (Figure). On distingue d'une part les cancers de la vésicule biliaire (CVB) des cholangiocarcinomes. Les cholangiocarcinomes sont de leur côté divisés en cholangiocarcinomes intra-hépatiques (CCIH) et cholangiocarcinomes extra-hépatiques (CCEH), eux-mêmes divisés en cholangiocarcinomes hilaires (ou périhilaires, tumeur de Klastkin) et cholangiocarcinomes distaux. Les ampullomes, dont le phénotype peut se rapprocher soit des tumeurs intestinales, soit des tumeurs pancréatico-biliaires, sont à considérer de manière indépendante, et seront discutés brièvement.

Les facteurs de risque de ces localisations diffèrent, de même que les circonstances de découvertes. La prise en charge chirurgicale est également tout à fait différente selon ces localisations, et nécessitera fréquemment une prise en charge en milieu spécialisé dans la chirurgie hépatobiliaire. L'incidence des CCIH est en augmentation dans les pays occidentaux (probablement du fait d'une part d'une meilleure reconnaissance, d'autre part de l'augmentation des facteurs de risque d'hépatopathie), tandis que celle des CCEH et des CVB semble stable (5).

Les facteurs pronostiques reconnus après résection sont au premier plan la résection R1, qui est fréquente dans ces tumeurs, et l'envahissement ganglionnaire (2,6,7). L'étude ganglionnaire peut être limitée par l'absence de curage fréquemment dans le cadre des CCIH. Les autres facteurs pronostiques moins importants sont la taille tumorale, la présence de nodules satellites, le caractère peu différencié (7). Il est important de signaler d'emblée que le mauvais pronostic global de ces tumeurs ne permet pas de dégager un sous-groupe à faible de risque de récurrence, à l'exception des CVB pT1 qui sont considérés guéris par la cholécystectomie seule (8).

Le traitement de référence au stade avancé fait appel depuis 2010 à une association de chimiothérapie par cisplatine et gemcitabine, selon l'étude de phase 3 ABC-02 (9). Une alternative fréquemment réalisée en France est le schéma gemcitabine et oxaliplatine (GEMOX), sur des données de phase 2 (10). Les fluoropyrimidines montrent également une activité, comme démontré récemment par l'efficacité de l'association 5 Flurouracile, acide folinique et oxaliplatine (FOLFOX) en deuxième ligne (11). Ces différents schémas sont donc les schémas les plus logiques à avoir été testés en situation adjuvante.

Données plus anciennes concernant les traitements adjuvants

De nombreuses séries rétrospectives ont été publiées dans les années 1990 et 2000, s'intéressant aux résultats des traitements adjuvants (chimiothérapie et/ou radiothérapie). Ces données rétrospectives avaient les limites inhérentes à ce type d'étude, avec une hétérogénéité de la population étudiée, une hétérogénéité des traitements proposés, des biais de sélection. Une seule étude randomisée avait été publiée en 2002, mais comportant de nombreuses limitations, en particulier l'inclusion d'une forte proportion de patients avec résection non curative de leurs tumeurs et une chimiothérapie non optimale (12).

Ces données ont été regroupées dans une méta-analyse publiée en 2012 (13). Celle-ci suggérait un bénéfice au traitement adjuvant, avec un Hazard Ratio (HR) à 0,74 (Intervalle de confiance (IC) 95% : 0,55-1,01), mais n'atteignant pas tout à fait la significativité statistique ($p=0,06$). De plus, les résultats suggéraient un bénéfice plus important dans les tumeurs N+,

ainsi qu'avec la chimiothérapie plutôt que la radiothérapie. Cette étude justifiait donc la poursuite d'essais randomisés, dont les résultats seront présentés à partir de 2017.

Les essais prospectifs récents

L'essai français PRODIGE 12 a été le premier essai randomisé de bonne qualité à être présenté dans cette indication (14). L'étude a randomisé 194 patients issus de 33 centres entre chimiothérapie par GEMOX et surveillance seule. L'administration de la chimiothérapie s'est déroulée de manière adéquate, avec dix cycles médian d'administration de l'oxaliplatine. La tolérance était celle attendue du GEMOX, et gérable. Le critère de jugement principal était composite, associant la survie sans récurrence (SSR) et la qualité de vie. Il n'y avait pas d'amélioration de la SSR, HR=0,88 (IC95% : 0,62-1,25, log-rank P=0,48). Il n'y avait pas de différence dans le temps avant détérioration de la qualité de vie. Il n'y avait pas non plus de tendance d'amélioration de la Survie Globale (SG), HR=1,08 (IC95% : 0,70-1,66, log-rank P=0,74). Il n'est donc pas licite de proposer du GEMOX en adjuvant d'un cancer des voies biliaires réséqué.

L'absence d'efficacité d'une chimiothérapie à base de gemcitabine a été confirmée dans l'essai japonais BCAT (15). Cet essai n'incluait que des patients atteints de CCEH. 225 patients ont été randomisés entre gemcitabine et surveillance. L'objectif principal, la SG, n'a pas été atteint : HR=1,01, IC95% : 0,70-1,45; P=0,964). De même il n'y avait pas de différence de SSR : HR=0,93, IC95% : 0,66-1,32; P=0,693).

L'essai qui change nos pratiques est l'essai anglais BILCAP (16). Cet essai a randomisé 447 patients entre surveillance et capecitabine pendant six mois, à la dose usuelle (1250mg/m² deux fois par jour, deux semaines sur trois, pendant huit cycles). La chimiothérapie pouvait être commencée jusqu'à 16 semaines après la chirurgie, mais recommandée dans les 12 semaines. L'objectif principal était la SG, les objectifs secondaires la SSR, la toxicité, la qualité de vie. L'analyse primaire en intention de traiter n'atteignait pas tout à fait la significativité statistique HR=0,81, IC95% : 0,63–1,04; p=0,097). Cependant, une analyse de sensibilité préplanifiée, avec un ajustement sur certains facteurs (stratification, envahissement ganglionnaire, sexe, grade), était, elle, statistiquement significative : HR=0,71 (IC95% : 0,55–0,92; p=0,010), de même qu'une analyse per protocol avec les patients respectant les critères d'inclusion majeurs et ayant reçu au moins une dose de traitement : HR=0,75 (IC95% : 0,58–0,97; p=0,028). La différence de médiane de SG apparaissait importante, 51,1 mois pour le bras capecitabine vs 36,4 mois pour le bras surveillance, mais est cependant biaisée par l'aspect en plateau des courbes à la médiane ; la différence des taux de survie globale, non fournie numériquement dans la publication bien que plus pertinente, est de l'ordre de cinq à dix pour cent. Tous les sous-groupes étudiés semblaient bénéficier de la même manière de la chimiothérapie adjuvante, qui ne doit donc pas être limitée aux tumeurs N+ ou R1. Enfin, l'analyse de la SSR en intention de traiter était également statistiquement positive, mais seulement dans la période de 0 à 24 mois : HR=0,75 (IC95% : 0,58–0,98 ; p=0,033), alors qu'elle avait une tendance plutôt négative dans la période de 24 à 60 mois : HR=1,48 (IC95% : 0,80–2,77 ; p=0,21). 55% des patients avaient reçus les huit cycles de capecitabine, 32% ayant arrêté pour toxicité (principalement syndrome mains-pieds, diarrhées et fatigue). Quarante-quatre pour cent des patients ont eu une toxicité de grade 3 ou plus (majoritairement les mêmes causes que pour les arrêts pour toxicité), il n'y a

pas eu de décès toxique. La toxicité était ainsi jugée acceptable, et similaire à celle connue de la capecitabine dans d'autres contextes.

L'interprétation de l'essai BILCAP est bien sûr rendue délicate par la négativité de l'analyse statistique primaire, qui en toute rigueur devrait nous faire considérer l'essai comme négatif (17). Cependant, plusieurs arguments plaident en faveur de l'adoption de la capecitabine. Premièrement, les analyses de sensibilité retrouvent un bénéfice sont rassurantes sur l'effet réel du médicament. Deuxièmement, le bénéfice semble cliniquement pertinent, avec un HR à 0,81 et 5 à 10% de patients survivants supplémentaires. Troisièmement, le bénéfice en SSR est statistiquement significatif, renforçant l'effet réel du médicament. Quatrièmement, la toxicité est limitée, bien connue et bien gérable. Finalement, l'effort et les coûts nécessaires pour réaliser un nouvel essai de confirmation de la capecitabine sembleraient excessifs et difficilement soutenables sur le plan éthique pour cette population à fort risque de récurrence.

Il serait bien sûr intéressant de discuter les raisons de la réussite de BILCAP en comparaison des échecs de PRODIGE 12 et BCAT. Les caractéristiques des populations étaient différentes entre les trois essais (Table 1). Cependant, aucune analyse de sous-groupe de ces différents essais n'indiquait de population bénéficiant plus de la chimiothérapie adjuvante. Il a pu être reproché un manque de puissance aux essais PRODIGE 12 et BCAT, cependant il n'existait aucune tendance à l'amélioration de la SG dans ces 2 essais, avec des HR supérieurs à un. La raison principale pourrait être liée au choix de la chimiothérapie, avec de manière inattendue une meilleure efficacité en adjuvant de la capecitabine en comparaison avec les chimiothérapies basées sur la gemcitabine. Une constatation intéressante est la moindre survie post-récurrence dans le bras GEMOX de l'essai PRODIGE 12, qui pourrait être liée aux moindres possibilités de traitement en phase avancée pour ces patients, en comparaison des patients du bras capecitabine de BILCAP qui pouvaient être traité par gemcitabine-cisplatine à la récurrence (14). Cela pourrait expliquer que la (discrète) tendance à l'amélioration de la SSR dans PRODIGE 12 et BCAT ne se traduise pas par un bénéfice en SG.

Un autre essai prospectif récent à discuter ici est l'essai SWOG S0809 (18). Cette étude de phase 2 a inclus 79 patients à haut risque de récurrence locale (EHCC ou CVB avec soit N+ soit R1). Les patients recevaient 4 cycles de gemcitabine (1,000 mg/m² J1-J8) et capecitabine (1,500 mg/m² par jour de J1 à J14) tous les 21 jours, suivi d'une radiochimiothérapie concomitante avec capecitabine (1,330 mg/m² par jour), radiothérapie de 45 Gy aux aires ganglionnaires et 54 à 59,4 Gy au lit tumoral). L'étude a atteint son objectif avec une survie à deux ans de 67% chez ces patients à haut risque, et des résultats aussi bons chez les patients R1, semblant justifier la stratégie de radiothérapie. Le caractère monobras de l'étude limite cependant la portée des conclusions.

Cas des ampullomes

L'essai ESPAC-3 est le seul d'essai d'envergure à s'être intéressé aux cancers « péri-ampullaires », qui regroupaient ampullomes vrais (n=296) mais également CCK distaux et adénocarcinomes duodénaux (19). L'étude randomisait les patients entre surveillance, gemcitabine ou 5FU. L'interprétation des résultats de l'essai est encore une fois complexe, avec une analyse primaire en intention de traiter négative, mais une analyse de sensibilité après ajustement et regroupant les 2 bras de chimiothérapie suggérant un bénéfice de la

chimiothérapie. Cependant, cela ne peut constituer une preuve forte, et ne permet pas de guider le type de chimiothérapie.

Cependant, en France, la tendance basée essentiellement sur un rationnel théorique plutôt que sur des données fortes est de chercher à caractériser le phénotype intestinal ou bilio-pancréatique de l'ampullome (sur la morphologie et l'expression des CK7, CK20, CDX2, MUC2) (20). La proposition du TNCD est de traiter les ampullomes de phénotype intestinal par FOLFOX, tandis que les ampullomes de phénotype bilio-pancréatiques pourraient être traités selon des protocoles adjuvants soit de cancers des voies biliaires, soit de cancer du pancréas (soit FOLFIRINOX, gemcitabine ou capecitabine). Cette proposition est une considérée une option soutenue par un faible niveau de preuve (grade C).

Stratégies néoadjuvantes ou de *downstaging* ?

La prise en charge actuelle d'un cancer des voies biliaires opérable est la chirurgie première. Cependant, les CCK sont fréquemment découverts à des stades localement avancés. Sur ces tumeurs non métastatiques mais non initialement résécables, il n'existe pas de standard de traitement de downstaging. Une situation particulière et rare est le CCK périhiliaire non résécable mais de moins de 3cm, chez un patient transplantable, où une proposition possible dans certains centres experts est un protocole de radio-chimiothérapie suivi de transplantation hépatique, pouvant donner de bonnes survies sur le long terme (21).

Dans le cadre des CCIH, il a pu être suggéré que des tumeurs réséquées après downstaging par chimiothérapie avaient un pronostic satisfaisant après résection. Il est donc recommandé de rediscuter avec les équipes chirurgicales après réponse à la chimiothérapie d'une tumeur initialement jugée non résécable (22). Une autre stratégie donnant de bons taux de downstaging permettant la chirurgie pourrait être l'association de chimiothérapie et de radioembolisation (23). Cependant, les données actuelles sont insuffisantes pour pouvoir recommander des traitements néoadjuvants, que ce soit dans des tumeurs résécables ou localement avancées.

Essais en cours

Plusieurs essais sont en cours. Les principaux sont rapportés dans la Table 2. Les résultats de l'essai ASCOT sont attendus, malgré son absence de transposabilité en France, car il pourra renforcer le rationnel du rôle des fluoropyrimidines en adjuvant. L'essai ACTICCA porte l'interrogation de savoir si le cisplatine pourrait être suffisamment supérieur à l'oxaliplatine. Une sous-étude s'intéresse également à la place de la radiothérapie adjuvante.

Une autre piste d'intérêt dans le futur pourrait être également influencé par les résultats d'amélioration thérapeutique en situation avancée, par exemple par les résultats des essais de thérapies ciblées dans des sous-groupes moléculaires particuliers, ou des essais d'immunothérapie.

Recommandations récentes

Malgré le caractère ambigu sur le plan statistique, les résultats de l'essai BILCAP ont amené plusieurs recommandations à incorporer la proposition préférentielle de la capecitabine en situation adjuvante. La nouvelle version du TNCD la propose en référence, ainsi que les recommandations américaines de l'ASCO (24). On notera que ces recommandations sont prudentes, utilisant les termes « peut être proposée » ou « *should be offered* » et de grade de recommandation intermédiaire, laissant la latitude à une surveillance. On notera par ailleurs une différence notable, dans le fait que la radiothérapie n'est pas mentionnée dans les recommandations françaises, tandis que les recommandations américaines la placent en option, chez les patients en résection R1 d'un CCEH ou CVB.

Conclusions

La capecitabine à posologie de 1250mg/m² 2 fois par jour, deux semaines sur trois, pour huit cycles est considérée comme le traitement de référence en adjuvant d'un cancer des voies biliaires réséqués à visée curative. Il doit être discuté pour tout patient ayant récupéré dans les 12 semaines. Le seul sous-groupe à faible risque de récurrence est le cancer de la vésicule biliaire pT1, qui lui ne justifiera pas de traitement adjuvant.

Liens d'intérêt :

MSD, BMS, Bayer, Ipsen, Roche, AstraZeneca, BTG, Eisai

Légendes des figures

Figure : Nomenclature des cancers des voies biliaires

Références

1. Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. The Lancet. juin 2014;383(9935):2168-79.
2. Farges O, Fuks D, Boleslawski E, Le Treut Y-P, Castaing D, Laurent A, et al. Influence of surgical margins on outcome in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter study by the AFC-IHCC-2009 study group. Annals of surgery. 2011;254(5):824-830.
3. Courtin-Tanguy L, Rayar M, Bergeat D, Merdrignac A, Harnoy Y, Boudjema K, et al. The true prognosis of resected distal cholangiocarcinoma. J Surg Oncol. avr 2016;113(5):575-80.
4. Regimbeau JM, Fuks D, Pessaux P, Bachellier P, Chatelain D, Diouf M, et al. Tumour size over 3 cm predicts poor short-term outcomes after major liver resection for hilar cholangiocarcinoma. By the HC-AFC-2009 group. HPB (Oxford). janv 2015;17(1):79-86.
5. Saha SK, Zhu AX, Fuchs CS, Brooks GA. Forty-Year Trends in Cholangiocarcinoma Incidence in the U.S.: Intrahepatic Disease on the Rise. The Oncologist. mai 2016;21(5):594-9.

6. de Jong MC, Nathan H, Sotiropoulos GC, Paul A, Alexandrescu S, Marques H, et al. Intrahepatic Cholangiocarcinoma: An International Multi-Institutional Analysis of Prognostic Factors and Lymph Node Assessment. *Journal of Clinical Oncology*. 10 août 2011;29(23):3140-5.
7. Mavros MN, Economopoulos KP, Alexiou VG, Pawlik TM. Treatment and Prognosis for Patients With Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surgery*. 1 juin 2014;149(6):565.
8. Goetze TO. Gallbladder carcinoma: Prognostic factors and therapeutic options. *World J Gastroenterol*. 21 nov 2015;21(43):12211-7.
9. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthoney A, Maraveyas A, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*. 8 avr 2010;362(14):1273-81.
10. André T, Reyes-Vidal JM, Fartoux L, Ross P, Leslie M, Rosmorduc O, et al. Gemcitabine and oxaliplatin in advanced biliary tract carcinoma: a phase II study. *Br J Cancer*. 16 sept 2008;99(6):862-7.
11. Lamarca A. 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. *J Clin Oncol*. 2019;37(Suppl):abst 4003.
12. Takada T, Amano H, Yasuda H, Nimura Y, Matsushiro T, Kato 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*. 15 oct 2002;95(8):1685-95.
13. 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*. 1 juin 2012;30(16):1934-40.
14. Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, Watelet J, Hammel P, Joly J-P, 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*. 10 mars 2019;37(8):658-67.
15. Ebata T, Hirano S, Konishi M, Uesaka K, Tsuchiya Y, Ohtsuka M, et al. Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer. *Br J Surg*. 1 févr 2018;105(3):192-202.
16. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, Malik HZ, Prasad R, Mirza D, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol*. mai 2019;20(5):663-73.
17. Malka D, Edeline J. Adjuvant capecitabine in biliary tract cancer: a standard option? *Lancet Oncol*. mai 2019;20(5):606-8.
18. Ben-Josef E, Guthrie KA, El-Khoueiry AB, Corless CL, Zalupski MM, Lowy AM, et al. SWOG S0809: A Phase II Intergroup Trial of Adjuvant Capecitabine and Gemcitabine Followed

by Radiotherapy and Concurrent Capecitabine in Extrahepatic Cholangiocarcinoma and Gallbladder Carcinoma. *J Clin Oncol.* 20 août 2015;33(24):2617-22.

19. Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, Valle JW, Palmer DH, McDonald AC, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA.* 11 juill 2012;308(2):147-56.
20. Perysinakis I, Minaidou E, Leontara V, Mantas D, Sotiropoulos GC, Tsipras H, et al. Differential Expression of beta-Catenin, EGFR, CK7, CK20, MUC1, MUC2, and CDX2 in Intestinal and Pancreatobiliary-Type Ampullary Carcinomas. *Int J Surg Pathol.* févr 2017;25(1):31-40.
21. Darwish Murad S, Kim WR, Harnois DM, Douglas DD, Burton J, Kulik LM, et al. Efficacy of Neoadjuvant Chemoradiation, Followed by Liver Transplantation, for Perihilar Cholangiocarcinoma at 12 US Centers. *Gastroenterology.* juill 2012;143(1):88-98.e3.
22. Le Roy B, Gelli M, Pittau G, Allard M-A, Pereira B, Serji B, et al. Neoadjuvant chemotherapy for initially unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Surg.* juin 2018;105(7):839-47.
23. Edeline J. Radioembolization plus chemotherapy as first-line treatment of locally-advanced intrahepatic cholangiocarcinoma. The multi-center single-arm phase 2 MISPHEC study. *JAMA Oncology.* 2019;in press.
24. Shroff RT, Kennedy EB, Bachini M, Bekaii-Saab T, Crane C, Edeline J, et al. Adjuvant Therapy for Resected Biliary Tract Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 20 avr 2019;37(12):1015-27.

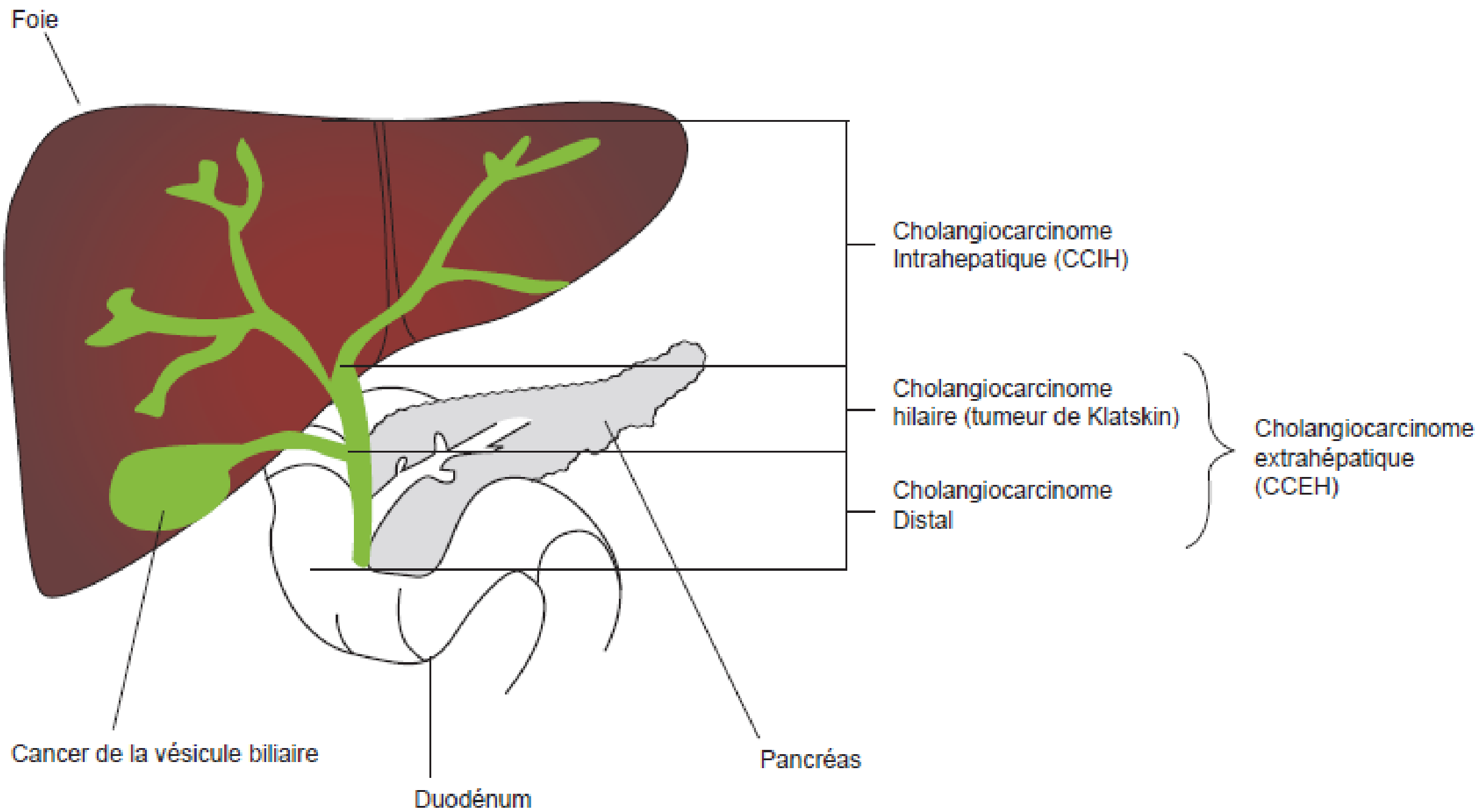


Table 1 : Principales caractéristiques des patients inclus dans les 3 essais récents de chimiothérapie adjuvante

	PRODIGE 12	BILCAP	BCAT
CCIH	45%	18%	0%
CCK périhilaires	7%	28%	46%
CCK distaux	28%	35%	54%
CVB	9%	18%	0%
R1	13%	38%	11%
N+	36%	47%	34%

CCIH : Cholangiocarcinomes intrahépatiques ; CCK : cholangiocarcinomes ; CVB : cancers de la vésicules biliaires ; R1 : résection microscopiquement incomplète ; N+ : envahissement ganglionnaire

Table 2 : principaux essais adjuvants en cours

Essai	Pays	Design	Statut
ASCOT	Japon	S1 vs surveillance	Recrutement terminé
ACTICCA	International occidental	Initialement GemCis vs surveillance Amendé pour GemCis vs capecitabine	Recrutement en cours