



# MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

**UAM**  
Universidad Autónoma  
de Madrid

 Universidad  
de Alcalá

Asignatura: Oportunidades en Hepatología

---

## Investigación traslacional en colangiocarcinoma: desde el diagnóstico al tratamiento

---



**Prof. Jesús M. Bañales, PhD**

*Donostia-San Sebastián*

# Conflictos de interés

---

**Proyectos:** Incyte, Roche y Albireo

**Ponencias:** Intercept y Incyte

**Asesoramiento científico:** QED Therapeutics, Albireo Pharma, OWL Metabolomics, Ikan Biotech

# **COLANGIOCARCINOMA (CCA)**

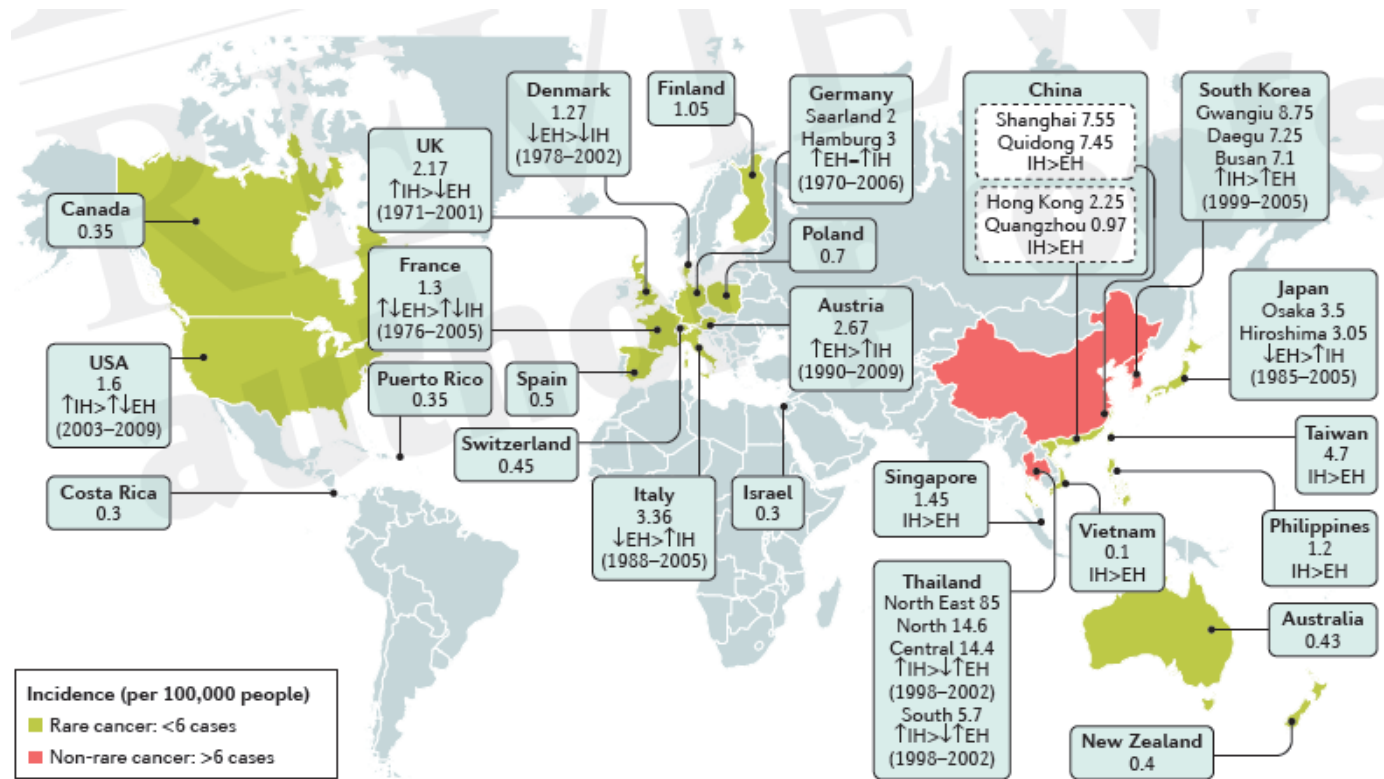
- 1. Características generales**
- 2. Curso natural**
- 3. Tratamientos personalizados y Terapias Dirigidas**
- 4. Próximos retos clínicos**

# COLANGIOCARCINOMA (CCA)

- 1. Características generales**
2. Curso natural
3. Tratamientos personalizados y Terapias Dirigidas
4. Próximos retos clínicos

# COLANGIOCARCINOMA (CCA)

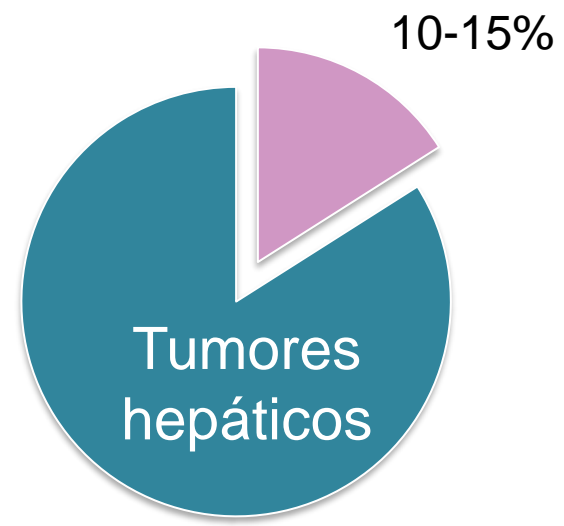
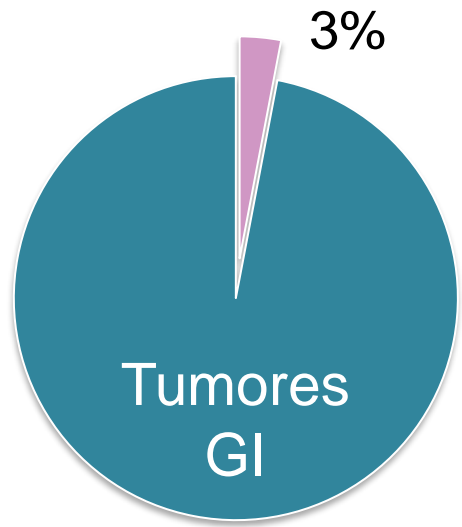
- Grupo **heterogéneo** de tumores con características de diferenciación biliar
- **Segundo** tipo de cáncer hepático primario más frecuente e **incidencia en aumento**



**Países Orientales** (Tailandia, China y Corea S.: >6/100.000)

**Países Occidentales** (<4/100.000)

# COLANGIOCARCINOMA (CCA)

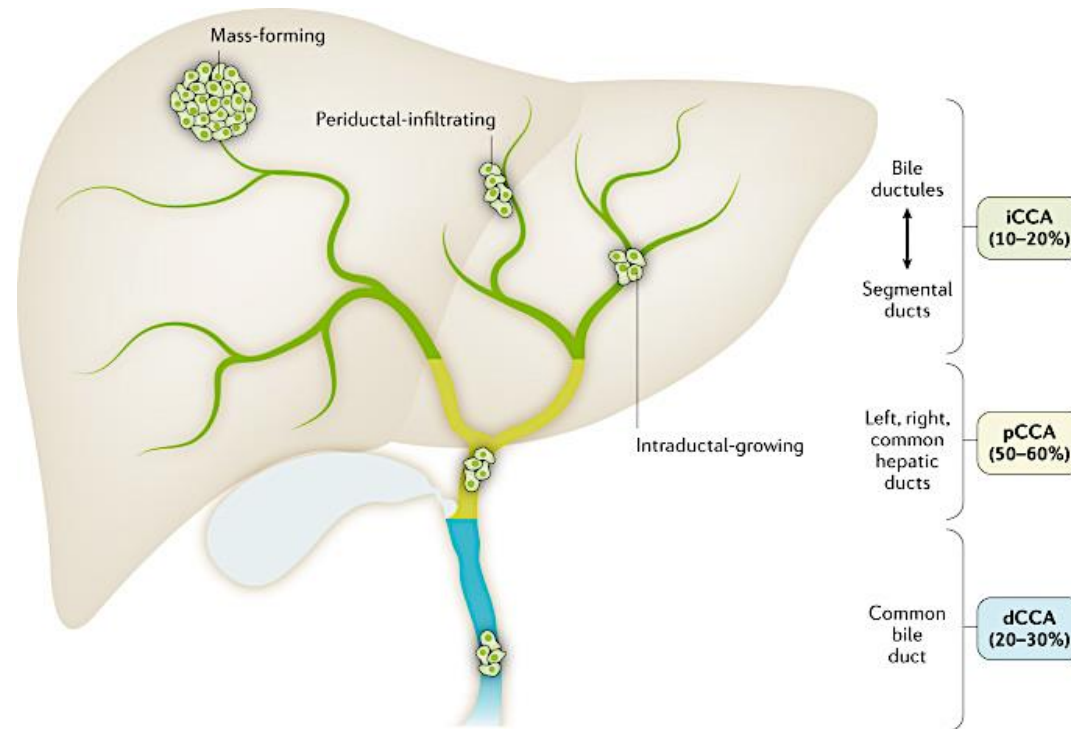


# CLASIFICACIÓN

**International Classification of Diseases 11<sup>th</sup> Edition (ICD-11, 2019)**

- Efectivo: Enero 2022

## Clasificación Anatómica



Posibles diferencias:

Etiopatogénesis  
Factores de riesgo  
Incidencia  
Pronóstico

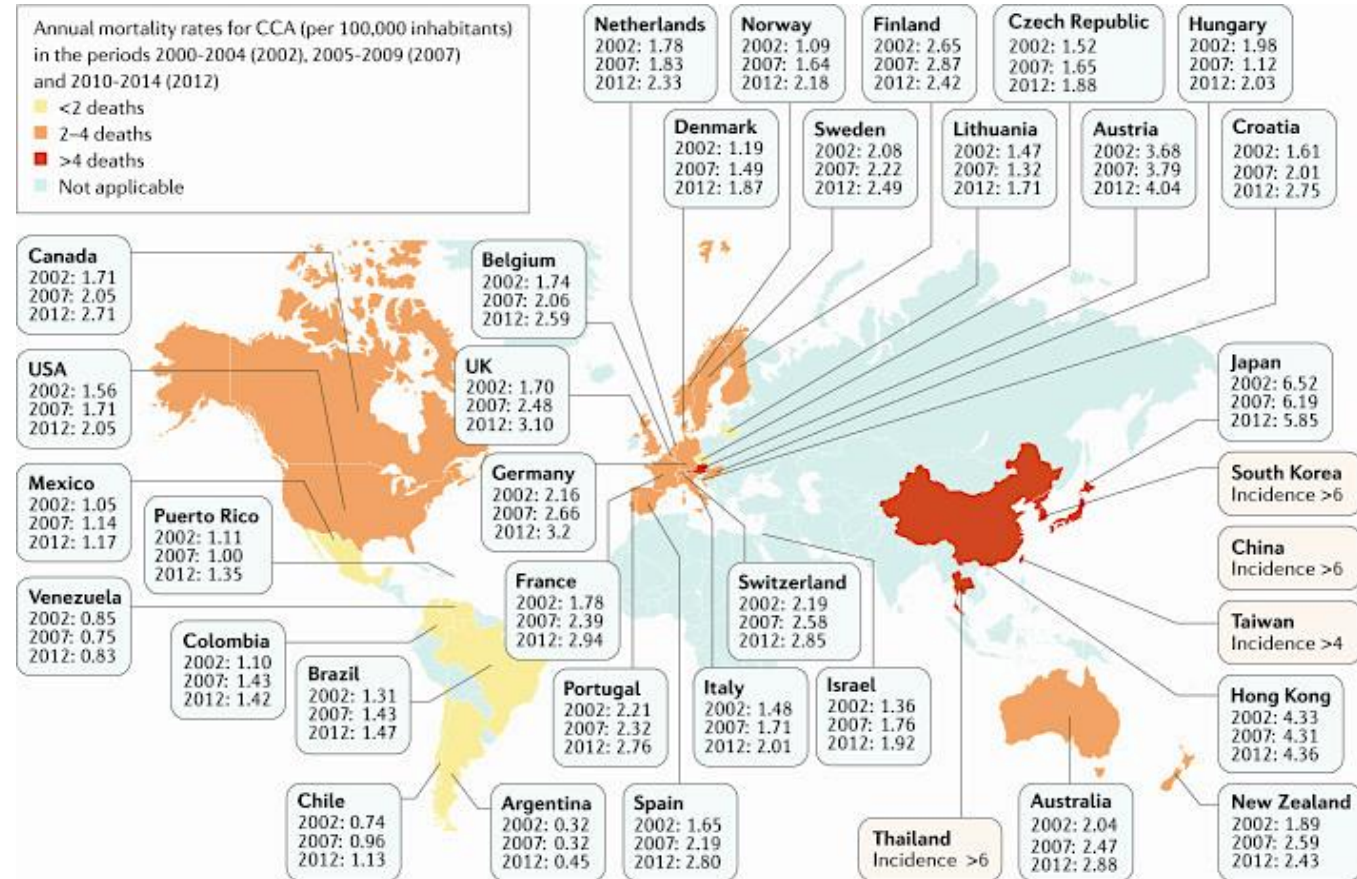
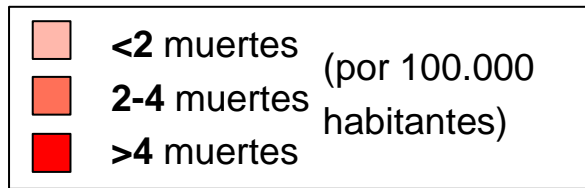
# MORTALIDAD ANUAL

## PERIODOS

2000-2004 (**2002**)

2005-2009 (**2007**)

2010-2014 (**2012**)



Bases de datos  
**Organización Mundial de la Salud**  
 &  
**Organización de Salud Pan-americana**

**32 países**  
 (Europa, América, Asia y Oceanía)

**Posibles causas:** aumento conocimiento/atención, mejor diagnóstico e incidencia

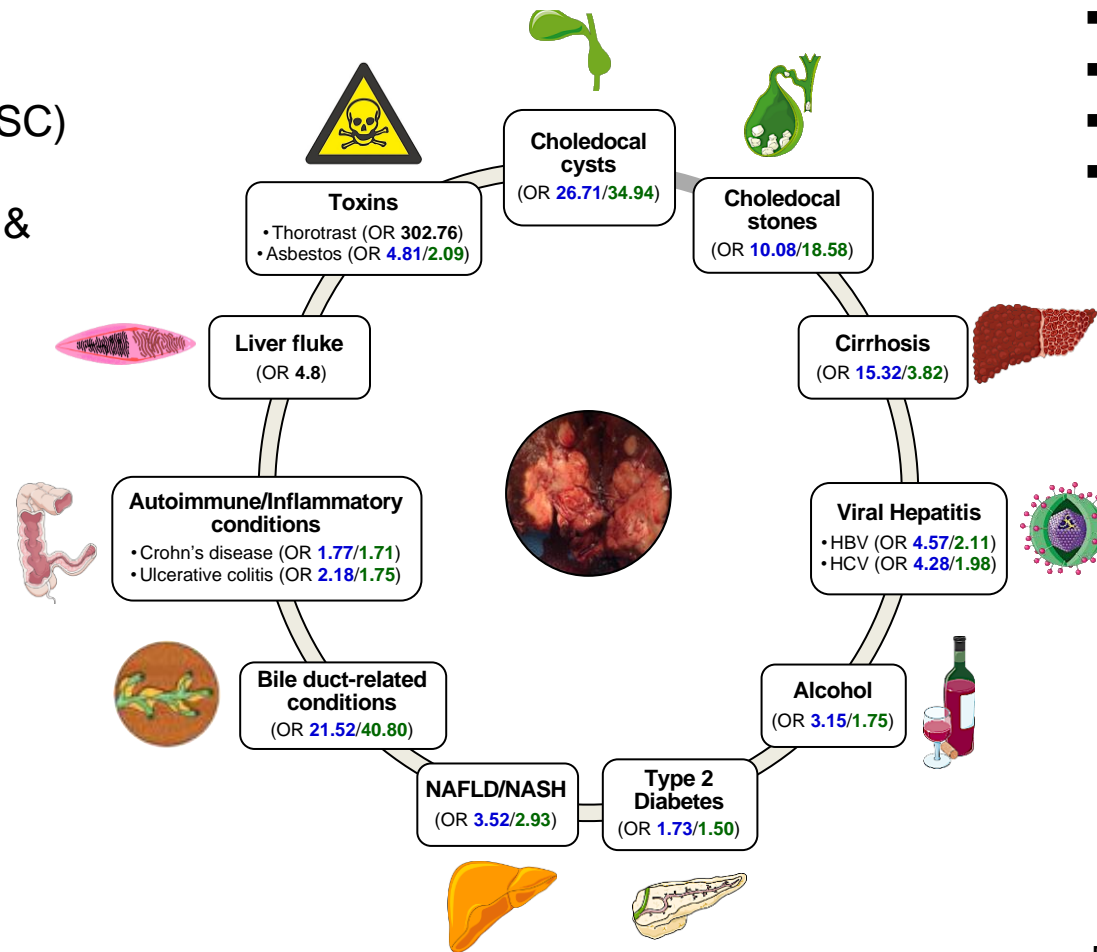


# FACTORES DE RIESGO

## Etiología desconocida (50%)

### RIESGO ELEVADO

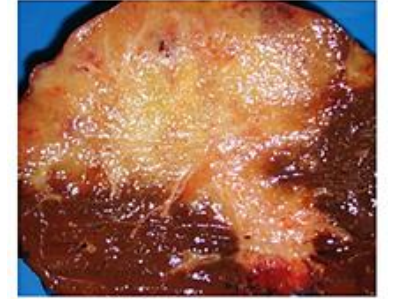
- quistes colédoco
- cálculos biliares
- cirrosis
- enfermedades biliares (Caroli, PSC)
- virus (HBV, HCV)
- parásitos hepáticos (*O. Viverrini* & *C. Sinensis* en Asia)



### RIESGO MENOS ELEVADO pero MUY PREVALENTES

- Enfermedad hepática alcohólica
- Diabetes tipo II
- Tabaco
- NAFLD/NASH

# CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS



- **Asintomáticos** en etapas iniciales
- **Diagnóstico tardío** (enfermedad diseminada)
- Tumores **quimiorresistentes**
- **Opciones potencialmente curativas** (cirugía)
- **Mal pronóstico** y supervivencia <12 meses

# DIAGNÓSTICO

- **Hallazgo incidental** (~25% casos)
- **Síntomas inespecíficos**



Ictericia



Fiebre



Pérdida de peso



Fatiga

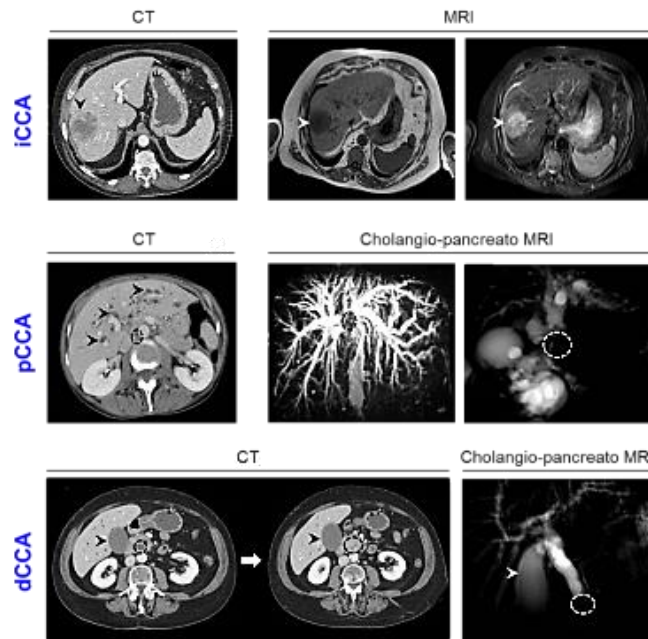


Dolor abdominal

# DIAGNÓSTICO

## IMAGEN

(CT, MRI, ERCP, PET)

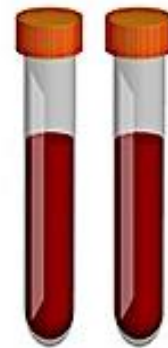


### Precisión limitada

- iCCA vs HCC
- iCCA vs tumores mixtos (HCC-iCCA)
- dCCA vs PDAC
- Estenosis benigna vs maligna

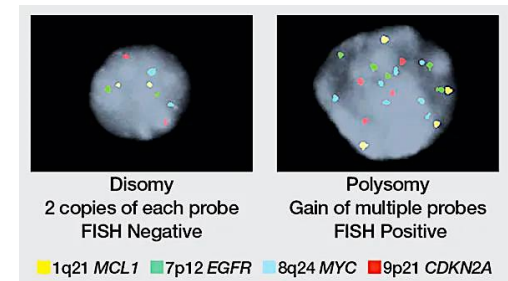
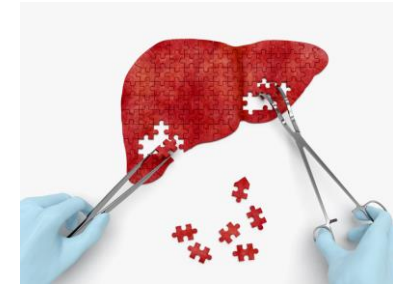
## MARCADORES TUMORALES NO ESPECÍFICOS

(CA19-9)



- BAJA precisión (SEN/SPE)
- ~10% incapaz de expresarlo
- Elevado en PSC

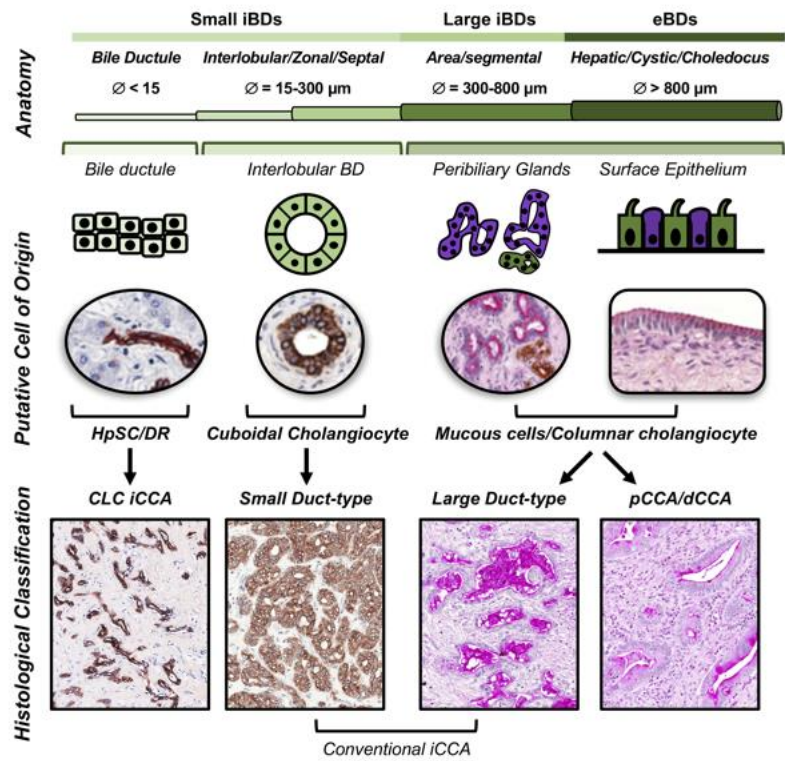
## BIOPSIA/CITOLOGÍA



source:www.mayoclinic.org

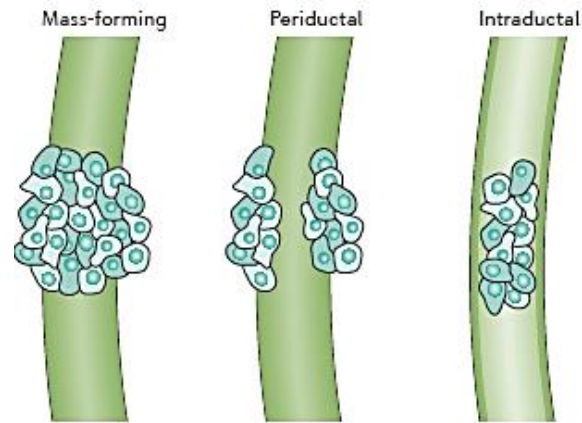
- Preciso
- Invasivo

# HISTOPATOLOGÍA



	iCCA CLC	iCCA Small Duct Type	iCCA Large Duct Type	pCCA – dCCA
<b>Gross Pattern</b>	MF	MF	PI(±MF)/IG	PI/IG
<b>Pre-cancerous Lesion</b>	None	None	BillIN, IPNB, ITPN, MCN	BillIN, IPNB, ITPN, MCN
<b>Underlying Disease</b>	Viral Cirrhosis	Viral Cirrhosis	PSC/liver flukes	PSC/liver fluke
<b>Tissue Markers*</b>	NCAM	NCAM, N-Cadh, SMAD4, BAP1 <sup>loss</sup>	Mucin <sup>#</sup> , MUC5AC, MUC6, S100P, SMAD4 <sup>loss</sup> , BAP1	Mucin <sup>#</sup> , MUC5AC, MUC6, S100P, SMAD4 <sup>loss</sup> , BAP1
<b>Frequent Mutations</b>	IDH1/2, FGFR2 fusions, BAP1, BRAF, ARID1A, KRAS, TP53, SMAD4 ↑ IDH1, TP53	IDH1/2, FGFR2 fusions	KRAS, TP53	KRAS, TP53, SMAD4, ERBB3, PRKACA/B fusions, ELF3

## Patrón de crecimiento



Banales JM, et al. *Nature Reviews G&H* 2016

Excluir otros posibles tumores primarios (colonoscopia)

# **COLANGIOCARCINOMA (CCA)**

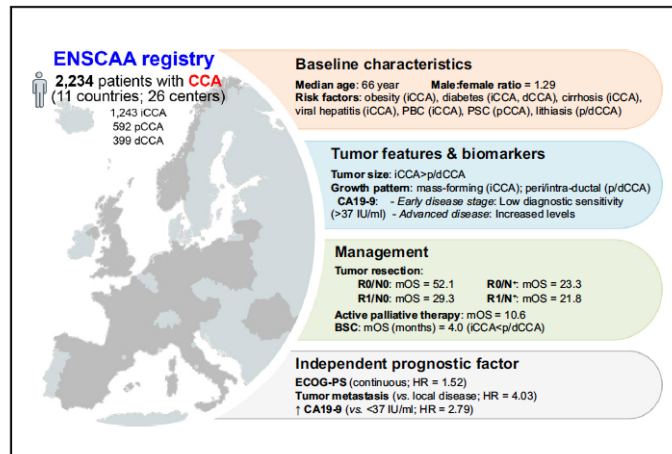
- 1. Características generales**
- 2. Curso natural**
- 3. Tratamientos personalizados y terapias dirigidas**
- 4. Próximos retos clínicos**





# Cholangiocarcinoma landscape in Europe: Diagnostic, prognostic and therapeutic insights from the ENSCCA Registry

## Graphical abstract



## Highlights

- CCA subtypes present different risk factors and tumor features.
- CA19-9 shows low sensitivity in early stages but increased sensitivity in advanced disease.
- Under surgery, positive margins and lymph node invasion compromise survival.
- ECOG-PS, disease status and CA19-9 are independent prognostic factors.

## Authors

Laura Izquierdo-Sanchez, Angela Lamarca, Adelaida La Casta, ..., Juan W. Valle, Bas Groot Koerkamp, Jesus M. Banales

## Correspondence

jesus.banales@biodonostia.org (J.M. Banales).

## Lay summary

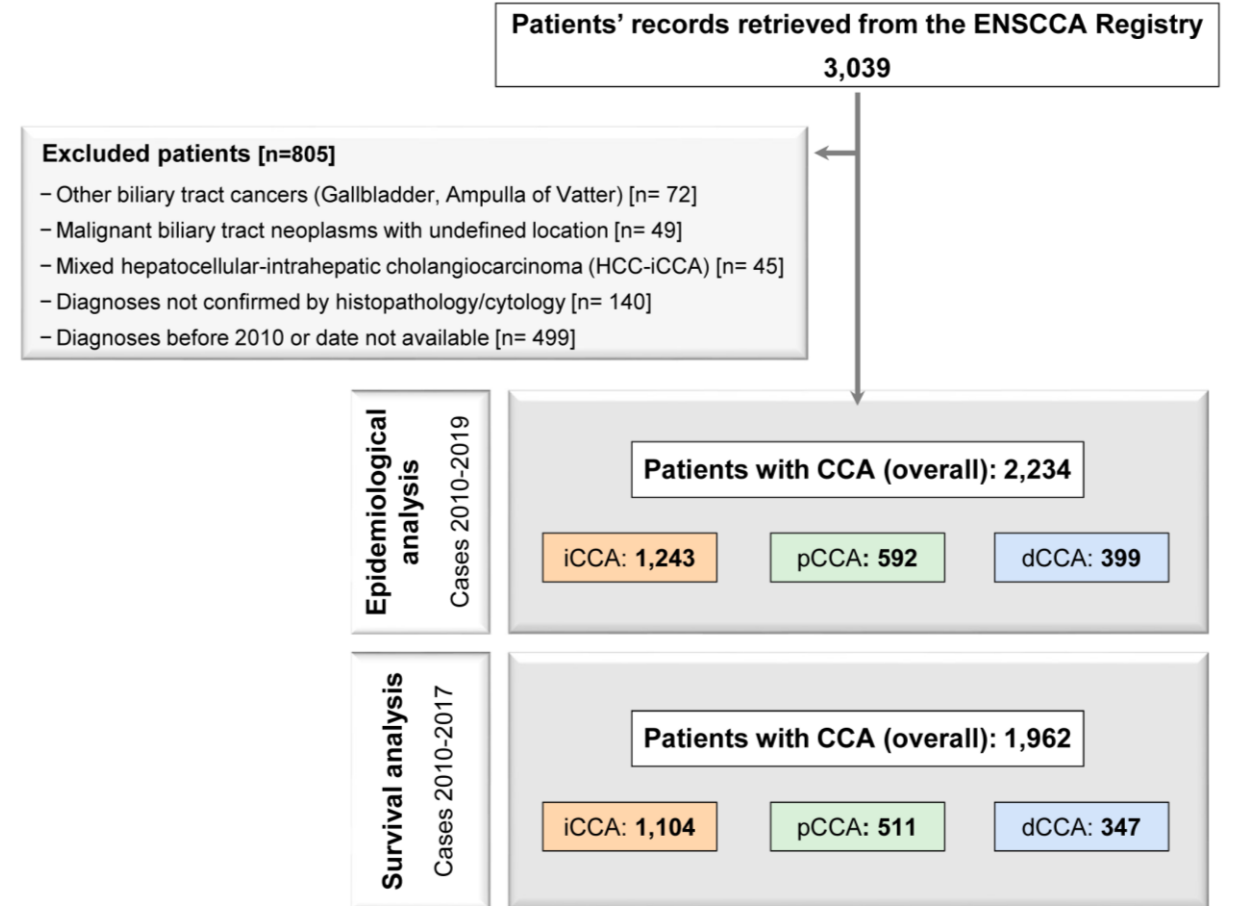
This is, to date, the largest international (pan-European; 26 hospitals and 11 countries) observational study, in which the course of cholangiocarcinoma has been investigated, comparing the 3 subtypes based on the latest International Classification of Diseases 11<sup>th</sup> Edition (ICD-11) (*i.e.*, intrahepatic [2C12], perihilar [2C18], or distal [2C15] affected bile ducts), which come into effect in 2022. General and tumor-type specific features at diagnosis, risk factors, biomarker accuracy, as well as patient management and outcomes, are presented and compared, outlining the current clinical state of cholangiocarcinoma in Europe.

# OBJETIVO

Investigar el curso natural del CCA y de sus subtipos en hospitales de la Red Europea para el Estudio del Colangiocarcinoma (ENSCCA)

# MÉTODOS

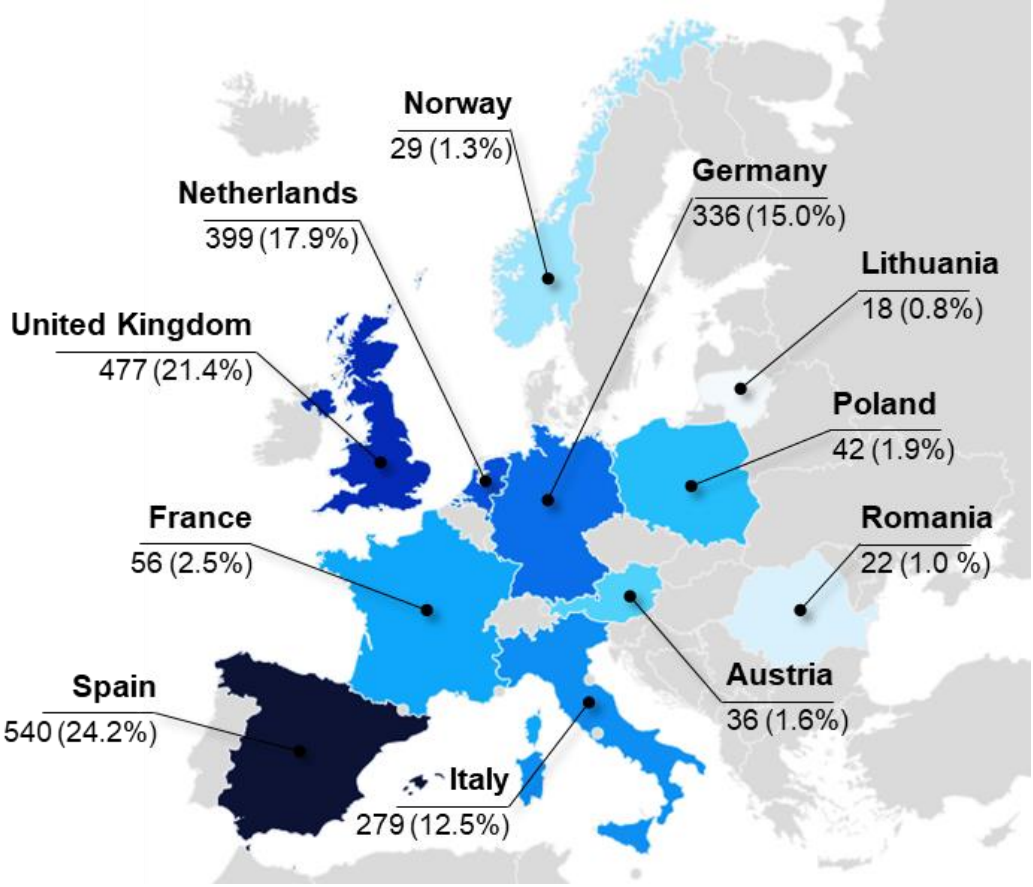
- **Registro ENSCCA:** Estudio observacional multicéntrico
- **Criterios de inclusión:**  
**CCA confirmado por histología y/o citología** entre 2010 y 2019





# CENTROS PARTICIPANTES

**2.234 pacientes con CCA**  
**26 Centros Sanitarios de referencia**  
**11 países europeos**



# CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y BIOQUÍMICAS

	iCCA	pCCA	dCCA	<i>p</i> value <sup>a</sup>	CCA (overall)
<b>Age</b> , median (IQR) range	65 (56 – 72) (24 – 92)	66 (59 – 73) (26 – 87)	<b>68</b> (59 – 73) (23 – 85)	<0.01	<b>66</b> (58 – 73) (23 – 92)
<b>Sex</b> , <i>n</i> (%)					
Males	<b>655 (52.7)</b>	<b>352 (59.5)</b>	<b>252 (63.2)</b>	<0.001	1,259 ( <b>56.4</b> )
Females	588 (47.3)	240 (40.5)	147 (36.8)		975 (43.6)
<b>Caucasian ethnicity</b> , <i>n</i> (%)	996 (96.6)	319 (96.1)	364 (97.1)	<i>ns</i> <sup>b</sup>	1,679(96.6)
<b>Laboratory tests</b> , median (IQR)					
ALT	32.0(21 – 61)	<b>99.0</b> (53 – 199)	<b>66.0</b> (26 – 149)	<0.0001	<b>47.0</b> (24 – 111)
AST	37.0 (25 – 64)	<b>72.0</b> (41 – 135)	38.0 (25 – 78)	<0.0001	43.0 (27 – 86)
GGT	160.0 (71 – 419)	<b>497.5</b> (233 – 945)	<b>159.0</b> (54 – 482)	<0.0001	<b>224.0</b> (86 – 587)
ALP	148.0 (94 – 294)	<b>305.0</b> (187 – 513)	<b>189.0</b> (113 – 339)	<0.0001	<b>178.5</b> (103 – 352)
Albumin	4.1 (3.6 – 4.4)	3.8 (3.4 – 4.2)	4.0 (3.6 – 4.3)	<0.0001	4.0 (3.6 – 4.3)
Bilirubin	0.6 (0.4 – 1.1)	3.3 (0.9 – 10.6)	0.8 (0.4 – 3.1)	<0.0001	0.8 (0.5 – 2.9)
<b>Tumor markers</b> , median (IQR)					
CEA	2.53 (1.4 – 5.25)	2.85 (1.6 – 7.0)	3.1 (1.8 – 5.42)	<i>ns</i>	2.8 (1.5 – 5.5)
CA19-9	34.7 (9 – 213)	<b>215.7</b> (37 – 1,069)	<b>78.0</b> (22 – 310)	<0.0001	<b>59.0</b> (13 – 372)
AFP	3.5 (2.0 – 7.2)	2.8 (2.1 – 5.1)	2.6 (2.0 - 4.1)	<0.01	3.2 (2.0 – 6.1)

<sup>a</sup>Statistics were comparing the three CCA subtypes (iCCA vs pCCA vs dCCA)

# FACTORES DE RIESGO Y COMORBILIDADES

	iCCA	pCCA	dCCA	<i>p value</i>	CCA (overall)
<b>Obesity, <i>n</i> (%)</b>					
Normal weight (<25)	461 (41.5)	252 (51.1)	172 (46.6)	<0.0001	885 (44.9)
Overweight (≥25)	<b>393 (35.4)</b>	172 (34.9)	140 (37.9)		<b>705 (35.7)</b>
Obese (≥30)	<b>257 (23.1)</b>	69 (14.0)	57 (15.4)		<b>383 (19.4)</b>
<b>Diabetes, <i>n</i> (%)</b>	<b>257 (25.6)</b>	86 (15.6)	<b>85 (24.3)</b>	<0.0001	<b>428 (22.5)</b>
<b>Obesity + Diabetes, <i>n</i> (%)</b>	<b>166 (17.9)</b>	45 (9.6)	<b>47 (14.4)</b>	<0.001	<b>258 (15.0)</b>
<b>Arterial hypertension, <i>n</i> (%)</b>	455 (41.8)	198 (36.3)	138 (36.7)	<i>ns</i>	<b>791 (39.3)</b>
<b>Metabolic conditions, <i>n</i> (%)</b>					
Hypertriglyceridemia	41 (3.8)	15 (2.7)	27 (7.2)	<0.01	83 (4.1)
Low HDL cholesterol	16 (1.5)	17 (3.1)	9 (2.4)	<i>ns</i>	42 (2.1)

<sup>a</sup>Statistics were comparing the three CCA subtypes (iCCA vs pCCA vs dCCA)

# FACTORES DE RIESGO Y COMORBILIDADES

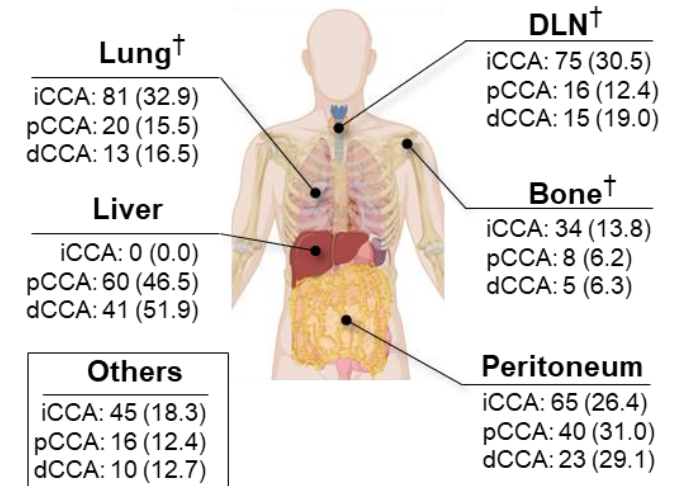
	iCCA	pCCA	dCCA	<i>p</i> value <sup>a</sup>	CCA (overall)
<b>Biliary conditions, <i>n</i> (%)</b>					
PSC	34 (3.8)	<b>33 (8.8)</b>	4 (1.3)	<0.0001	71 (4.5)
PBC	<b>45 (5.1)</b>	2 (0.5)	4 (1.3)	<0.0001	51 (3.3)
IBD	28 (3.1)	21 (5.6)	10 (3.3)	<i>ns</i>	59 (3.8)
PSC + IBD	12 (1.3)	17 (4.5)	3 (1.0)	<0.001	32 (2.0)
Bile duct stones	35 (3.9)	<b>29 (7.7)</b>	<b>31 (10.3)</b>	<0.001	95 (6.1)
Cholecystitis	14 (1.6)	5 (1.3)	5 (1.7)	<i>ns</i>	24 (1.5)
<b>Liver diseases, <i>n</i> (%)</b>					
Viral hepatitis	<b>89 (10.4)</b>	20 (4.4)	11 (3.9)	<0.0001	120 (7.5)
Liver cirrhosis	<b>112 (12.6)</b>	5 (1.3)	6 (2.0)	<0.0001	123 (7.8)
<b>Toxic exposure, <i>n</i> (%)</b>					
Alcohol	206 (19.9)	88 (21.6)	64 (17.7)	<i>ns</i>	<b>356 (19.8)</b>
Tobacco	322 (31.1)	160 (39.2)	120 (33.2)	<0.05	<b>602 (33.4)</b>

<sup>a</sup>Statistics were comparing the three CCA subtypes (iCCA vs pCCA vs dCCA)

# PRESENTACIÓN TUMORAL

	iCCA	pCCA	dCCA	<i>p value</i> <sup>a</sup>	CCA (overall)
<b>ECOG Performance Status, <i>n</i> (%)</b>					
0	564 (51.1)	226 (40.8)	83 (24.4)		<b>873 (44.0)</b>
1	359 (32.5)	220 (40.7)	196 (57.6)		<b>775 (39.1)</b>
2	129 (11.7)	74 (13.7)	44 (12.9)	<i>ns</i> <sup>b</sup>	247 (12.4)
3	46 (4.2)	20 (3.7)	15 (4.4)		81 (4.1)
4	5 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.6)		8 (0.4)
<b>Tumor size, <i>n</i> (%)</b>					
≤ 3 cm	117 (13.4)	<b>147 (56.8)</b>	<b>105 (76.6)</b>		369 (29.1)
> 3 cm	<b>487 (55.8)</b>	<b>90 (34.7)</b>	23 (16.8)	<i>&lt;0.0001</i>	600 (47.3)
Multiple lesions	<b>268 (30.7)</b>	22 (8.5)	9 (6.6)		299 (23.6)
<b>Regional lymph node invasion (N+), <i>n</i> (%)</b>	419 (50.3)	229 (45.3)	145 (49.8)	<i>ns</i>	<b>793 (48.7)</b>
<b>Distant metastasis (M1), <i>n</i> (%)</b>	276 (23.9)	140 (27.3)	78 (20.9)	<i>ns</i>	<b>494 (24.2)</b>

## Localización de metástasis

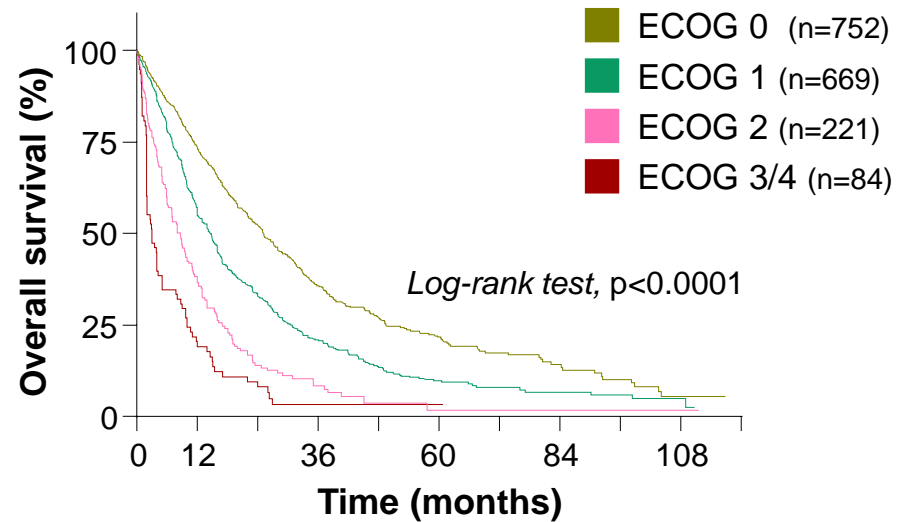


<sup>a</sup>Statistics were comparing the three CCA subtypes (iCCA vs pCCA vs dCCA)

# PRONÓSTICO

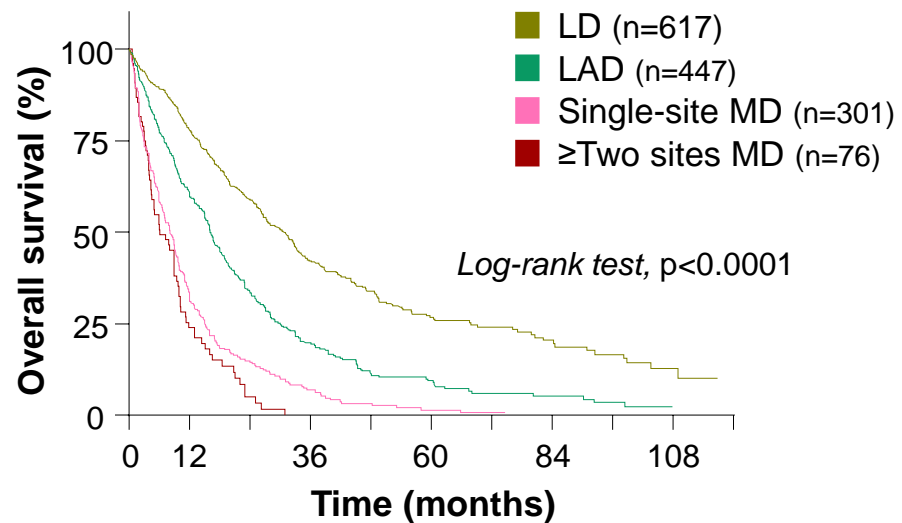
COVARIABLES	Deaths, n(%)	UNIVARIATE			MULTIVARIATE <sup>a</sup>		
		HR	95% CI	<i>p</i> value	HR	95% CI	<i>p</i> value
Subtype of CCA, (vs pCCA) iCCA dCCA	1,348 (68.7)	<b>0.74</b>	0.65 – 0.84	<0.0001	<b>1.48</b>	0.74 – 2.97	<i>ns</i>
		<b>0.67</b>	0.57 – 0.78	<0.0001	<b>1.31</b>	0.50 – 3.44	<i>ns</i>
Age, ≥65 (vs <65)	1,348 (68.7)	<b>1.28</b>	1.15 – 1.42	<0.0001	<b>1.24</b>	0.70 – 2.22	<i>ns</i>
Sex, male (vs female)	1,348 (68.7)	<b>1.12</b>	1.00 – 1.24	<0.05	<b>0.99</b>	0.58 – 1.70	<i>ns</i>
<b>ECOG-PS</b> , (continuous)	1,247 (72.2)	<b>1.66</b>	1.56 – 1.78	<0.0001	<b>1.52</b>	1.01 – 2.31	<b>&lt;0.05</b>
<b>Disease status</b> , (vs local disease) locally advanced disease metastatic disease	1,098 (72.9)	<b>1.91</b>	1.65 – 2.22	<0.0001	<b>1.68</b>	0.87 – 3.25	<i>ns</i>
		<b>3.46</b>	2.98 – 4.02	<0.0001	<b>4.03</b>	1.82 – 8.92	<b>&lt;0.01</b>
CEA, ≥5 (vs <5)	487 (62.0)	<b>2.02</b>	1.67 – 2.43	<0.0001	<b>1.19</b>	0.65 – 2.19	<i>ns</i>
<b>CA19-9</b> , ≥37 (vs <37)	660 (61.1)	<b>2.02</b>	1.70 – 2.37	<0.0001	<b>2.79</b>	1.46 – 5.33	<b>&lt;0.01</b>
ALT, ≥45 (vs <45)	853 (63.5)	<b>1.15</b>	1.00 – 1.31	<0.05	<b>1.26</b>	0.62 – 2.59	<i>ns</i>
AST, ≥40 (vs <40)	1,180 (69.8)	<b>1.43</b>	1.27 – 1.61	<0.0001	<b>0.48</b>	0.21 – 1.09	<i>ns</i>
GGT, ≥71 (vs <71)	1,189 (70.1)	<b>1.96</b>	1.68 – 2.28	<0.0001	<b>1.51</b>	0.69 – 3.31	<i>ns</i>
ALP, ≥129 (vs <129)	1,014 (70.2)	<b>1.80</b>	1.57 – 2.06	<0.0001	<b>1.24</b>	0.57 – 2.71	<i>ns</i>
Albumin, <5.2 (vs ≥5.2)	556 (71.5)	<b>0.26</b>	0.08 – 0.82	<0.05	<b>0.28</b>	0.03 – 2.64	<i>ns</i>
Bilirubin, ≥1.3 (vs <1.3)	1,209 (70.0)	<b>1.41</b>	1.26 – 1.58	<0.0001	<b>0.98</b>	0.49 – 1.95	<i>ns</i>

# ESTADO FUNCIONAL DEL PACIENTE – *escala ECOG*



	ECOG 0	ECOG 1	ECOG 2	ECOG 3/4
<b>mOS, months</b> (95% CI)	<b>25.2</b> (22.7 – 27.7)	<b>14.8</b> (13.2 – 16.3)	<b>8.7</b> (7.0 – 10.4)	<b>3.0</b> (1.6 – 4.4)
<b>HR</b> (95% CI)	1 (Ref.)	<b>1.57</b> (1.38 – 1.78)	<b>2.76</b> (2.32 – 3.28)	<b>4.65</b> (3.64 – 5.95)
<b>HR</b> (95% CI)	<b>0.22</b> (0.17 – 0.28)	<b>0.34</b> (0.26 – 0.43)	<b>0.59</b> (0.45 – 0.78)	1 (Ref.)

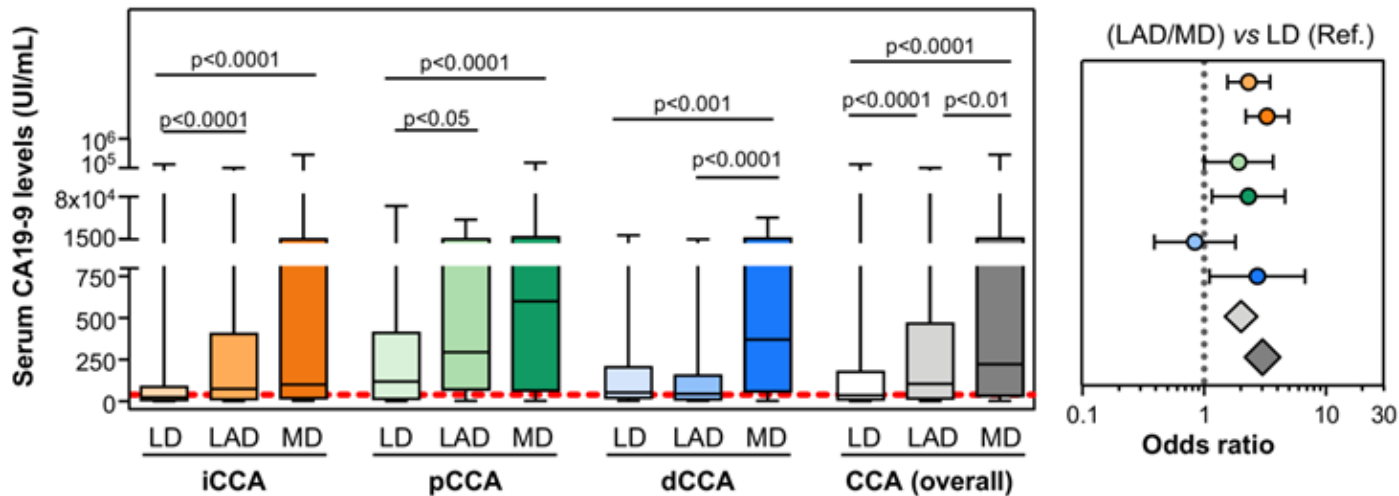
# ESTADO TUMORAL – *Local vs Diseminado*



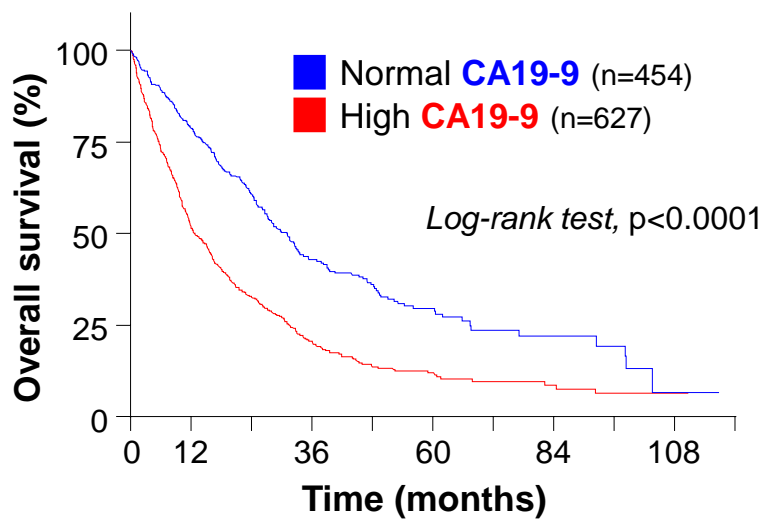
	LD	LAD	MD	
			Single-site	≥Two sites
<b>mOS, months</b> (95% CI)	<b>30.9</b> (27.7 – 34.0)	<b>16.2</b> (14.8 – 17.5)	<b>8.1</b> (6.9 – 9.4)	<b>6.1</b> (3.7 – 8.6)
<b>HR</b> (95% CI)	1 (Ref.)	<b>1.94</b> (1.67 – 2.26)	<b>3.75</b> (3.18 – 4.42)	<b>5.02</b> (3.86 – 6.54)
<b>HR</b> (95% CI)	<b>0.20</b> (0.15 – 0.26)	<b>0.39</b> (0.30 – 0.50)	<b>0.75</b> (0.57 – 0.97)	1 (Ref.)



# MARCADOR TUMORAL CA19-9



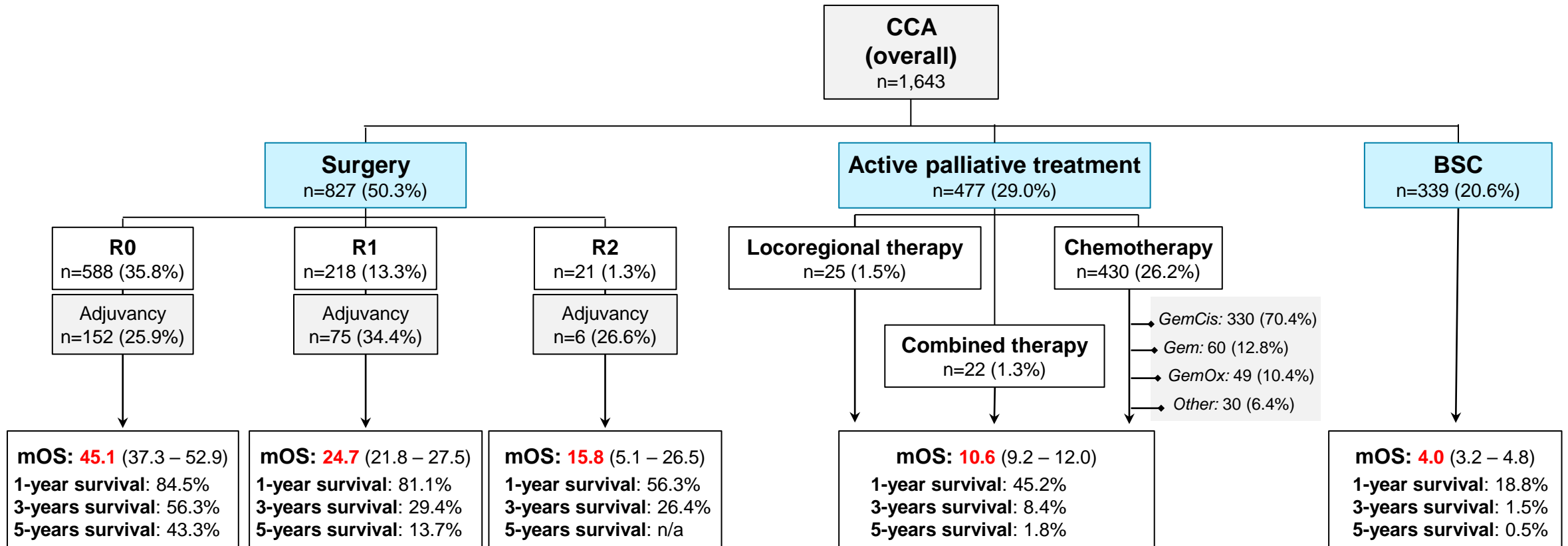
- ### LIMITACIONES
- Baja sensibilidad en estadios iniciales
  - Elevado en algunas enfermedades biliares benignas



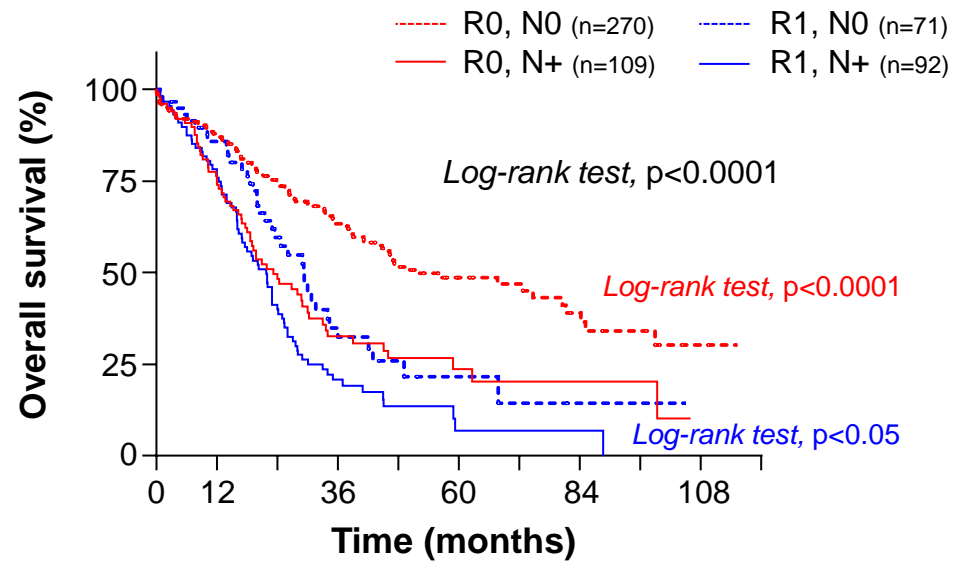
	Normal CA19-9	High CA19-9
Deaths, n (%)	218 (48.0)	442 (70.5)
mOS, months (95% CI)	31.0 (27.5 – 34.5)	12.7 (10.8 – 14.5)
HR (95% CI)	1 (Ref.)	2.02 (1.71 – 2.37)

- ### VALOR
- marcadores surrogado cuando se encuentra elevado y el diagnóstico de CCA está confirmado por histología/citología
  - **Marcadores pronósticos**

# MANEJO CLÍNICO Y SUPERVIVENCIA

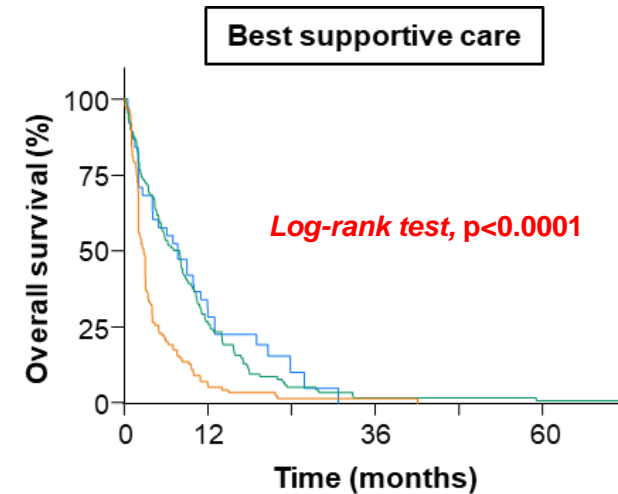
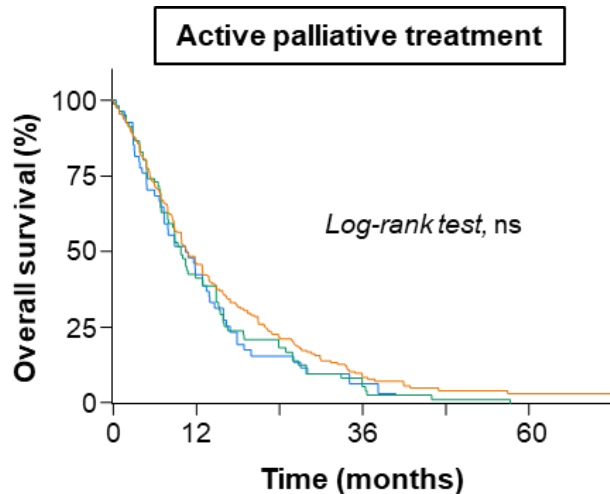
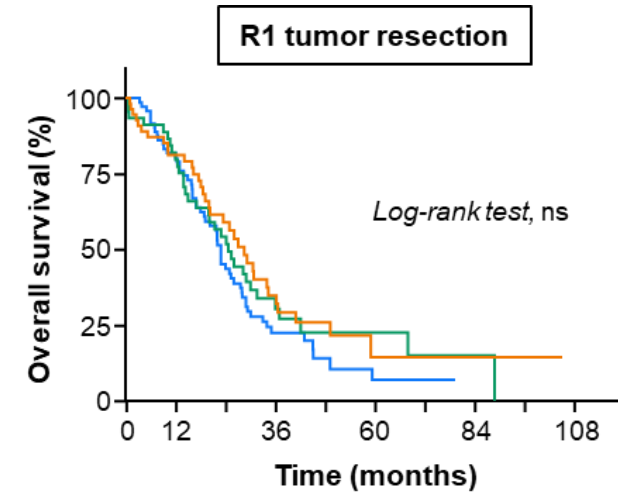
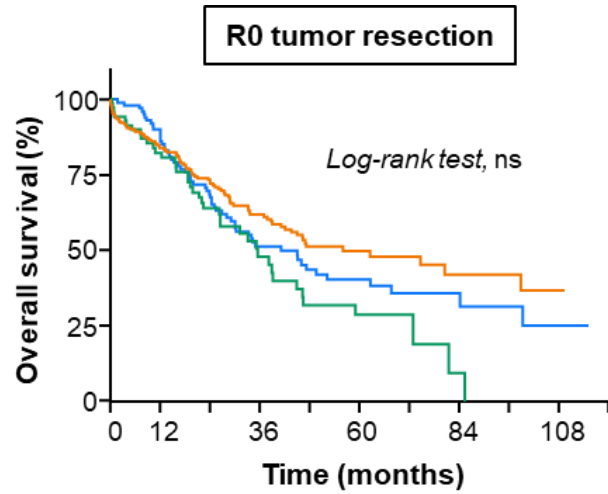


# EVOLUCIÓN POSTQUIRÚRGICA – *Invasión ganglionar*



	R0		R1	
	N0	N+	N0	N+
<b>mOS, months (95% CI)</b>	<b>52.2</b> (33.5 – 71.0)	<b>23.3</b> (15.5 – 31.0)	<b>29.3</b> (23.1 – 35.5)	<b>21.8</b> (17.9 – 25.8)
<b>HR (95% CI)</b>	1 (Ref.)	<b>2.13</b> (1.55 – 2.94)	<b>1.88</b> (1.28 – 2.76)	<b>3.02</b> (2.22 – 4.11)
	<b>0.33</b> (0.24 – 0.45)	<b>0.71</b> (0.50 – 0.99)	<b>0.62</b> (0.42 – 0.93)	1 (Ref.)

# MANEJO CLÍNICO Y SUPERVIVENCIA – *Subtipos de CCA*



# COLANGIOCARCINOMA (CCA)

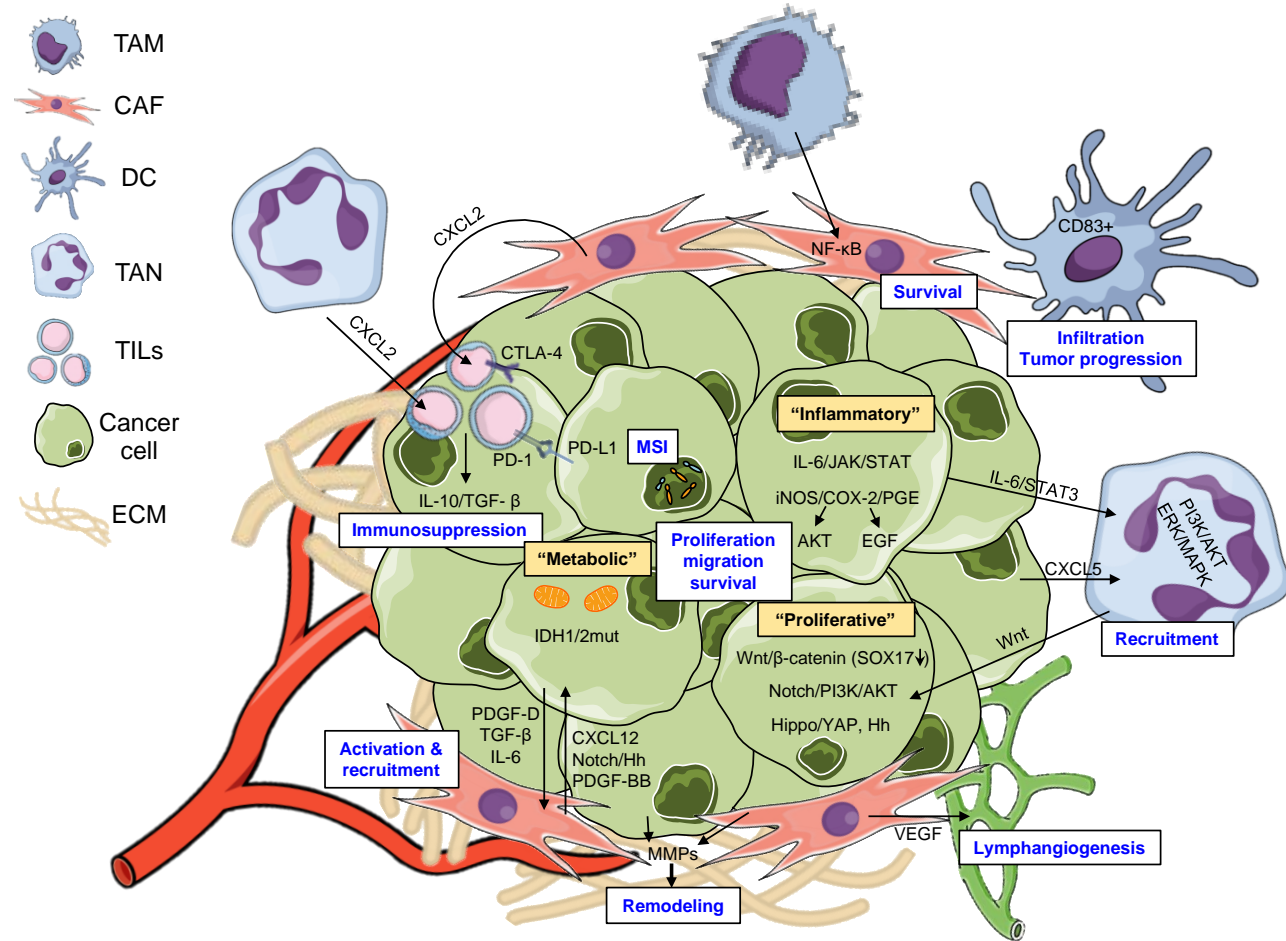
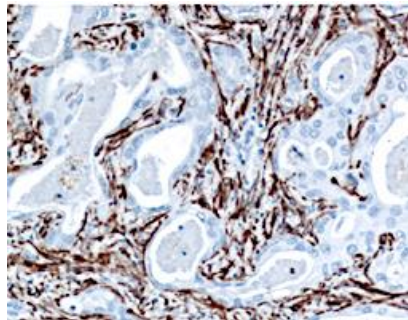
1. Características generales
2. Curso natural
- 3. Tratamientos personalizados y terapias dirigidas**
4. Próximos retos clínicos

# CCA

Tumores muy desmoplásicos

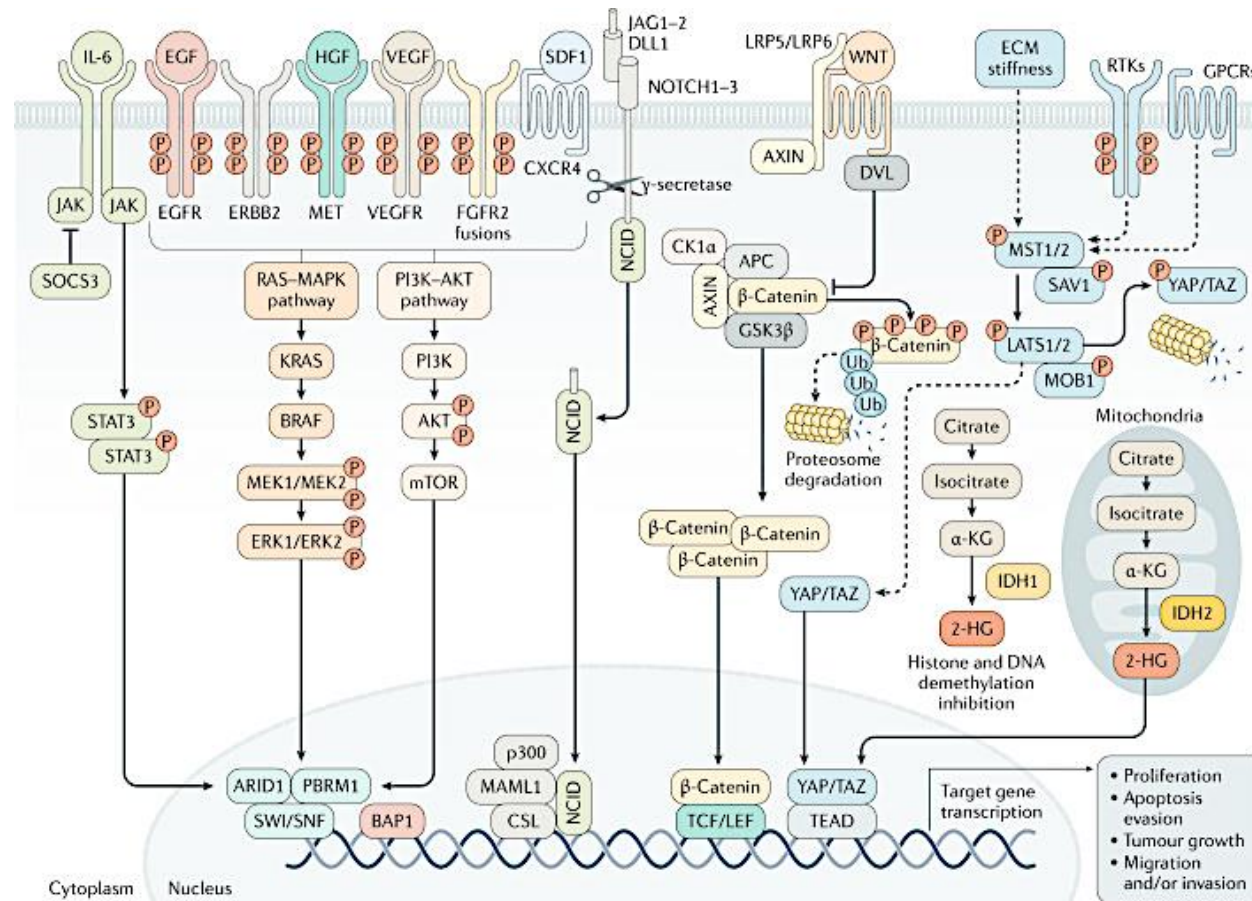


Crecimiento  
Diseminación  
Quimiorresistencia

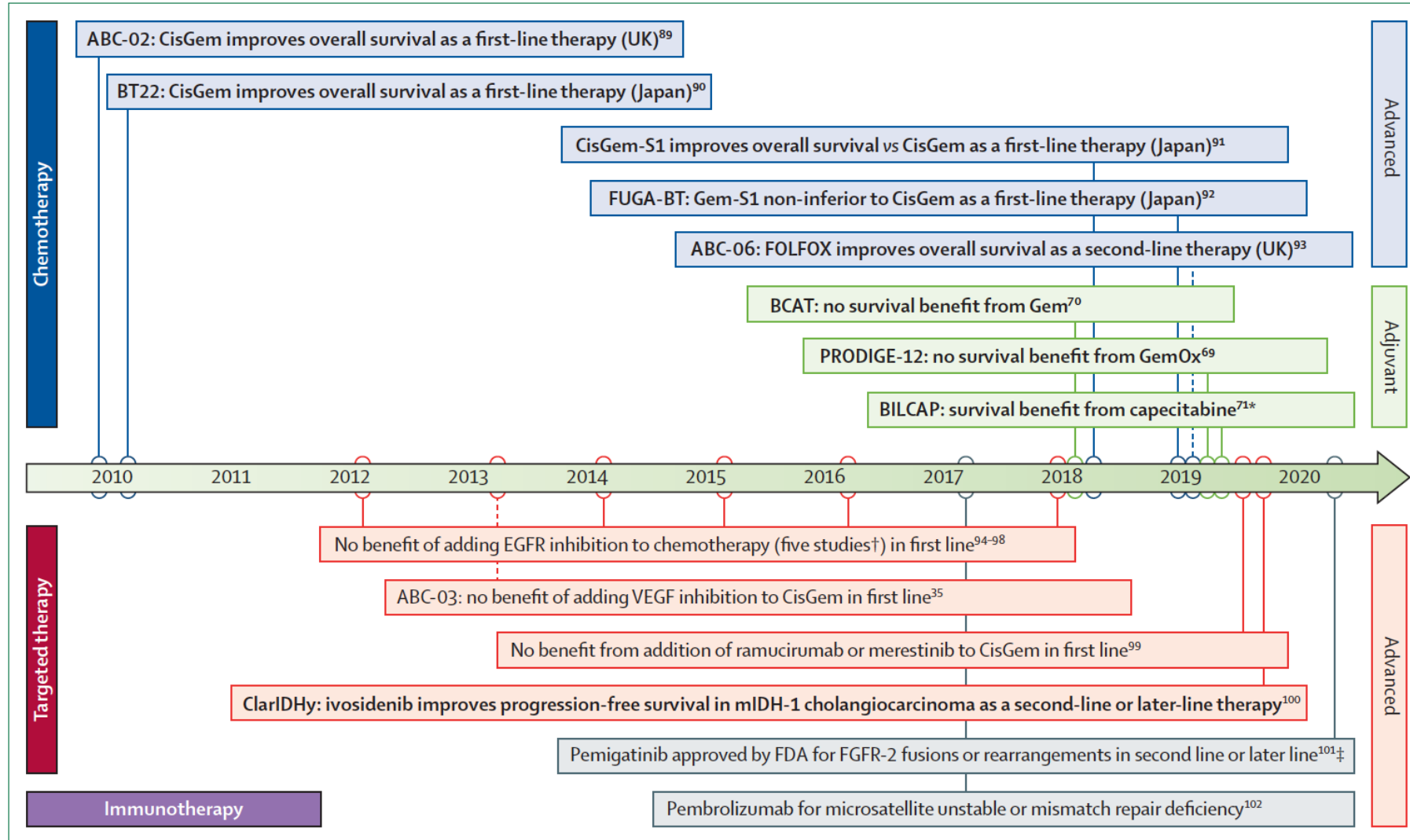


# VÍAS DE SEÑALIZACIÓN

## Desarrollo y progresión del CCA



# TERAPIA SISTÉMICA EN CCA - CRONOLOGÍA





# TERAPIA SISTÉMICA

1

**Quimioterapia adyuvante: Capecitabina**



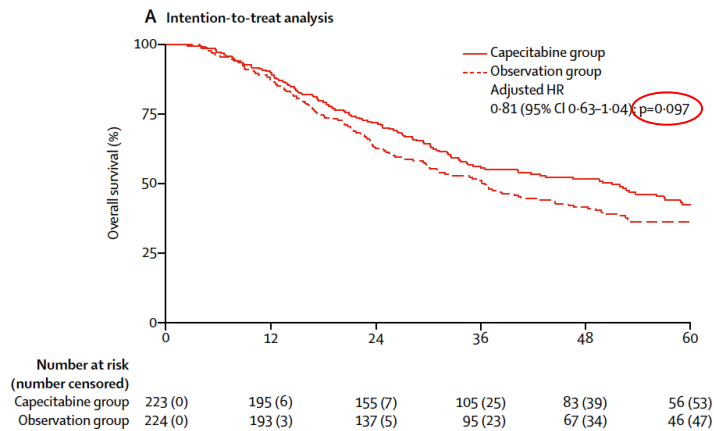
# QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE TRAS CIRUGÍA

## BilCap (UK): Fase III

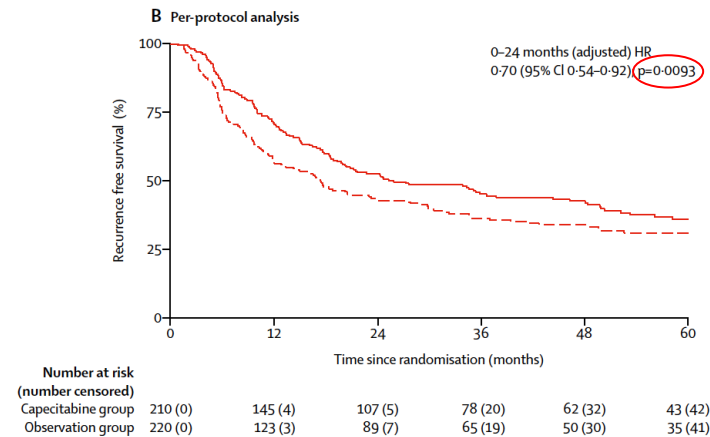
BTC (CCA & GbC; n=437)

Capecitabina vs Observacional

### OS ITT



### OS Per-Protocolo



Grupo	mOS
Capecitabina	51.1
Observacional	36.4

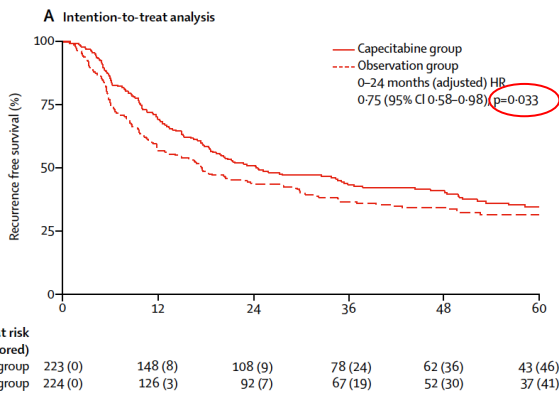
# QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE TRAS CIRUGÍA

## BilCap (UK): Fase III

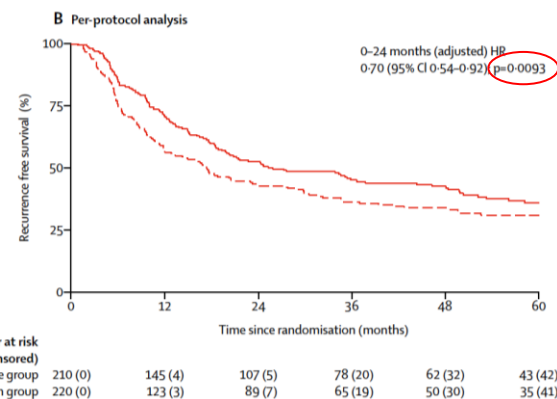
BTC (CCA & GbC; n=437)

### Capecitabina vs Observacional

#### DFS ITT



#### DFS Per-Protocol



Grupo	mOS	mDFS
Capecitabina	51.1	24.4
Observacional	36.4	17.5

**Capecitabine:** tratamiento estándar adyuvante para todos los subtipos de CCA (guías ASCO, NCCN)

# TERAPIA SISTÉMICA

1

**Quimioterapia adyuvante: Capecitabina**

2

**1ª línea quimioterapia (avanzado o metastásico):  
Gemcitabina + Cisplatino (GemCis)**

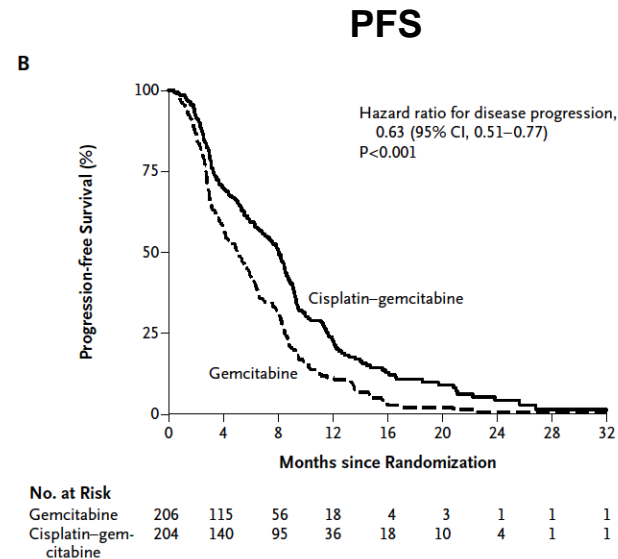
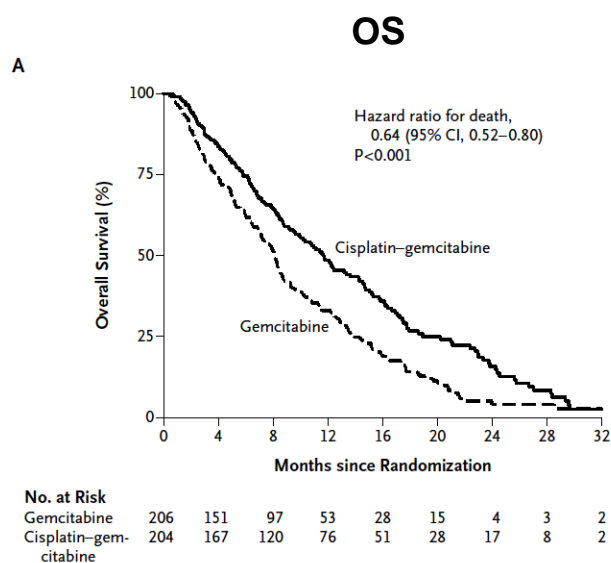


# TERAPIA SISTÉMICA - PRIMERA LÍNEA

## ABC-02 (UK): Fase III

BTC (CCA & GBC; n=410)

**Gemcitabina + Cisplatino (GemCis) vs Gem**



Grupo	mPFS	mOS
GemCis	8	11.7
Gemcitabine	5	8.1

**GemCis:** tratamiento estándar para todos los tipos de CCA avanzados (guías ASCO, NCCN)

# TERAPIA SISTÉMICA - PRIMERA LÍNEA

Tratamiento 1ª línea: GemCis +

{ Merestinib (MET/HGFR inh)  
Ramucirumab (VEGF-R2 inh)  
Cediranib (VEGF-R inh)  
Cetuximab (EGFR inh)



No beneficio  
añadido

Sama AR T *et al.* **J Clin Oncol.** 2017

Valle JW *et al.* **Lancet Oncol.** 2015

Chen JS *et al.* **Ann Oncol.** 2015

Malka D *et al.* **Lancet Oncol.** 2014

Lee J *et al.* **Lancet Oncol.** 2012

# TERAPIA SISTÉMICA

1

**Quimioterapia adyuvante: Capecitabina**

2

**1ª línea quimioterapia (avanzado o metastásico):  
Gemcitabina + Cisplatino (GemCis)**

3

**2ª línea quimioterapia (avanzado o metastásico):  
Fluorouracilo + Oxaliplatino (FOLFOX)**

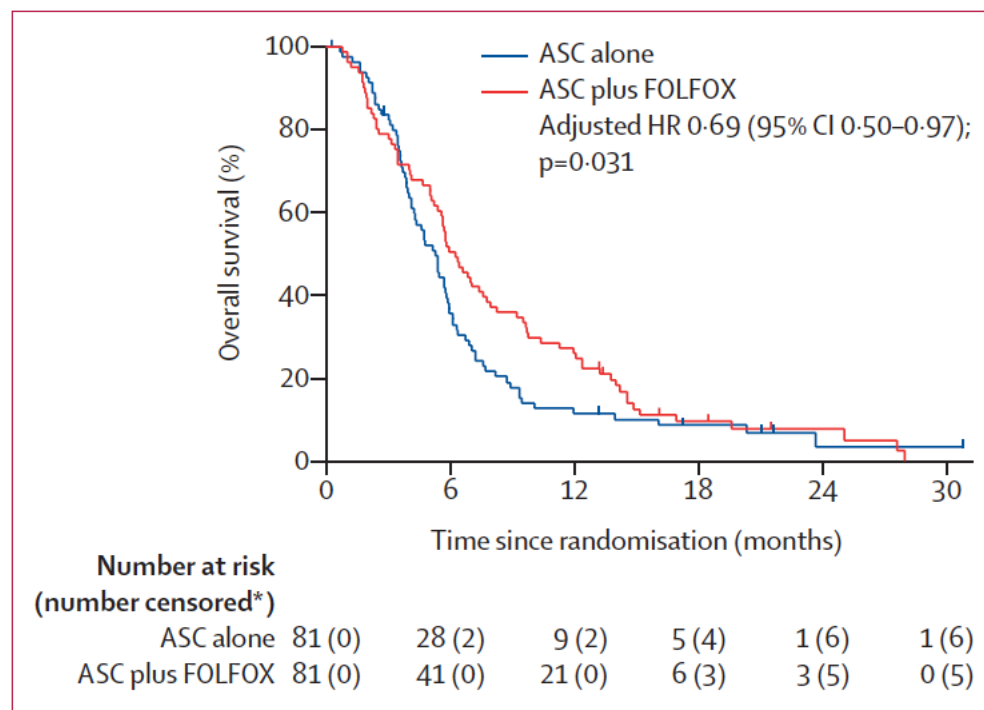


# TERAPIA SISTÉMICA - SEGUNDA LÍNEA

## ABC-06 (UK): Fase III

CCA & GBC (n=162)

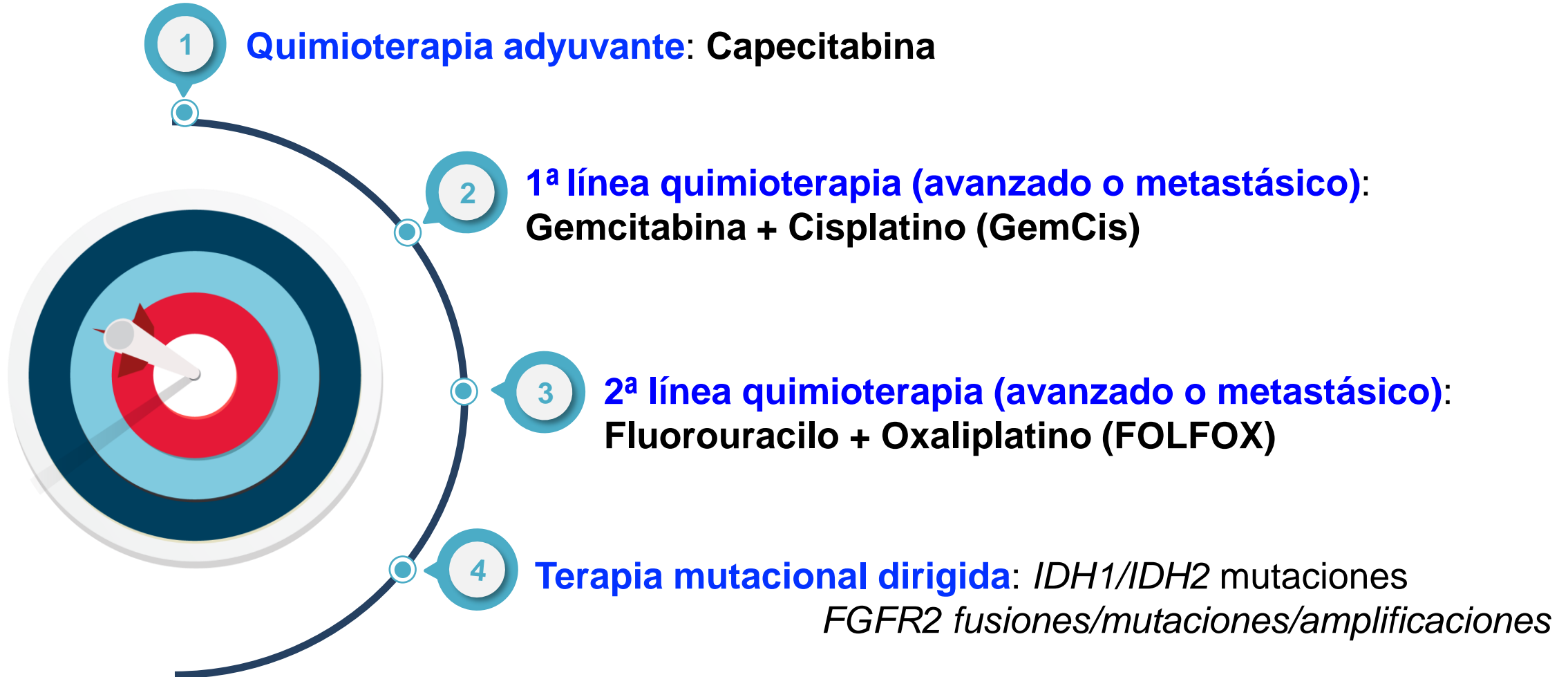
Fluorouracilo + Oxaliplatino (FOLFOX) vs Observacional



Grupo	mOS
FOLFOX	6.2
Observational	5.3

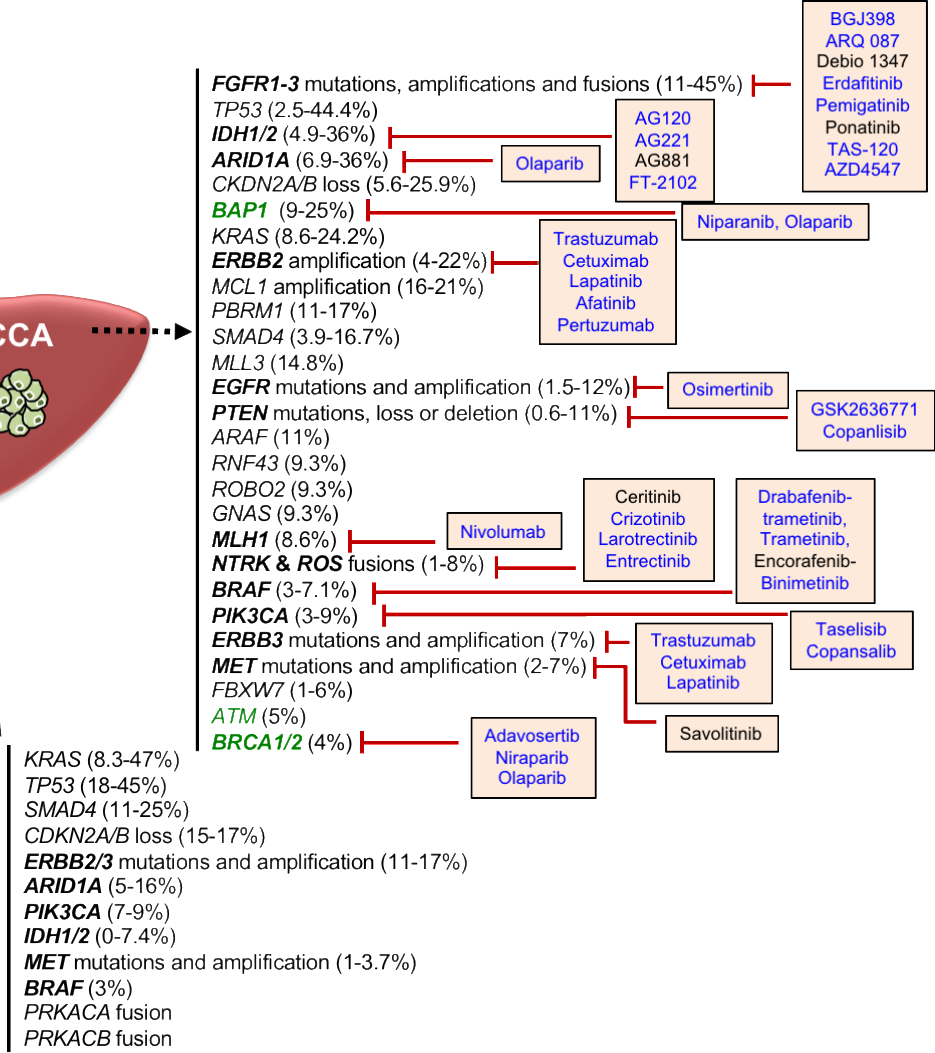
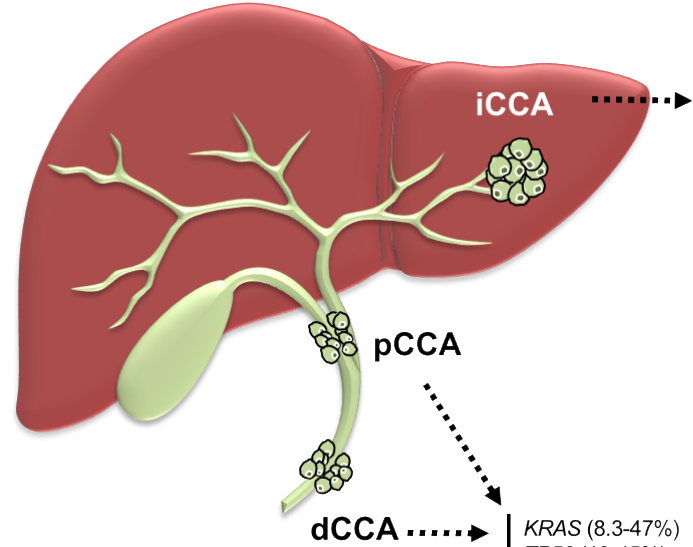


# TERAPIA SISTÉMICA



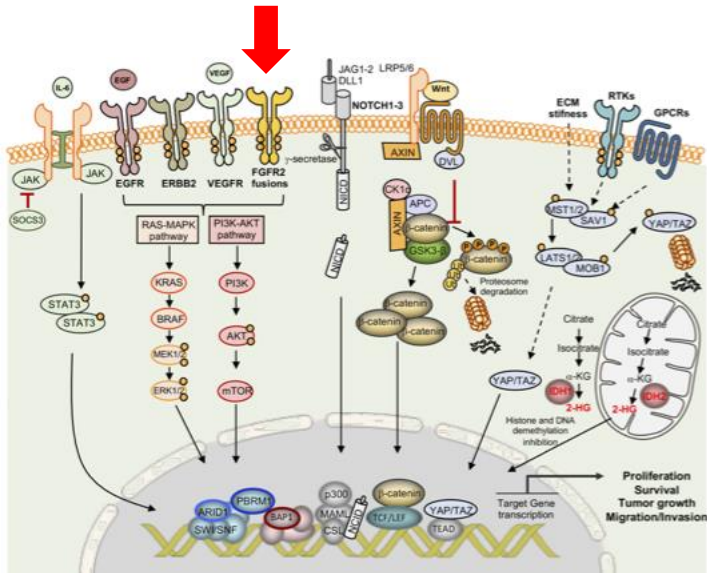
# TERAPIA MUTACIONAL DIRIGIDA

- **Perfilado genético mutacional** ➡ (TES y WES)
- Alta heterogeneidad



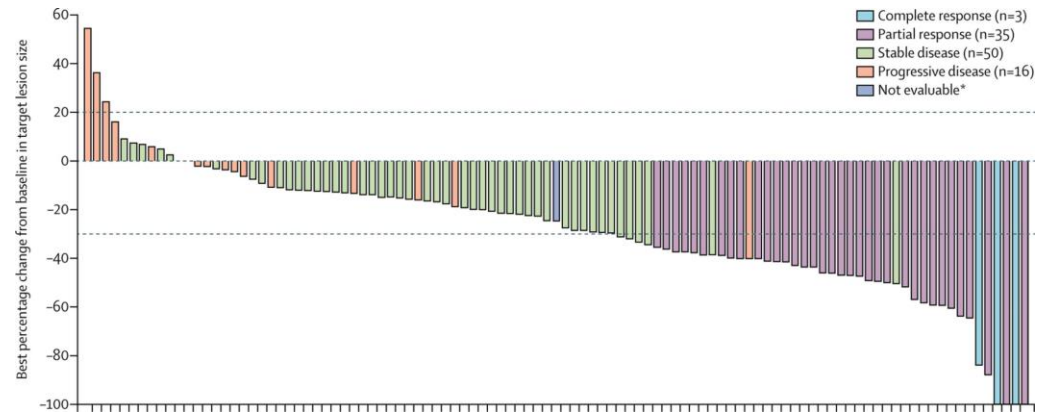
# TERAPIA MUTACIONAL DIRIGIDA - SEGUNDA LÍNEA

**FGFR2 inhibición (11-45% ICCAs):** tras progresión en 1ª línea con GemCis

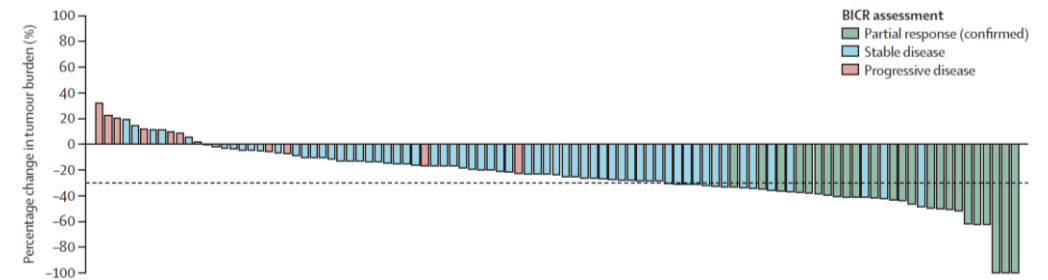


Fase II

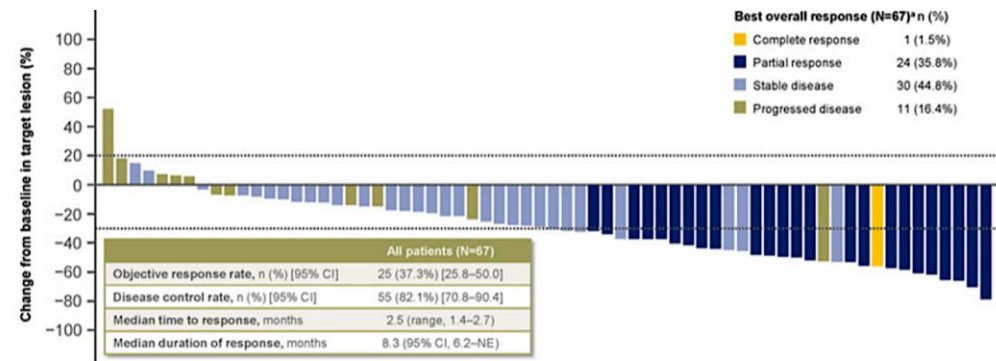
Pemigatinib



Infigratinib



Futibatinib



# TERAPIA MUTACIONAL DIRIGIDA - SEGUNDA LÍNEA

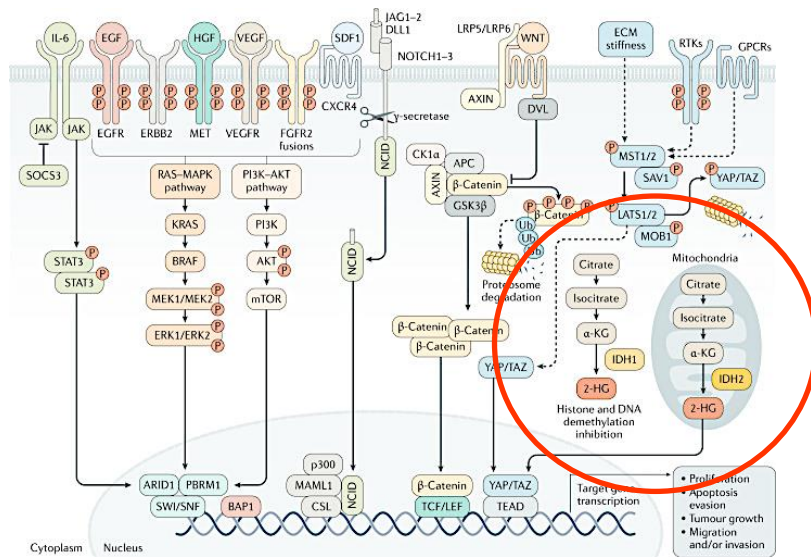
## FGFR Inhibitors in *FGFR2* Fusion-Positive CCA<sup>1-6</sup>

Outcomes	Infigratinib (N = 108)	Pemigatinib (N = 107; Cohort A)	Futibatinib (N = 103)	Derazantinib (N = 103)	Erdafitinib (N = 11)
ORR, %	23.1 2L: 34% 3L+: 16%	35.5	42	21	27.3
DCR, %	84.3	82	78.6	76	72.7
mPFS, mo	7.3	6.9	9	8	5.6
mOS, mo	12.2	21.1	21.7	16	Not reported
Ongoing trials in the first-line setting	Phase 3 PROOF Trial	Phase 3 FIGHT-302 Trial	Phase 3 FOENIX-CCA3 Trial	-	-
Approval status	FDA approved (May 2021)	FDA approved (April 2020)	Breakthrough Therapy Designation (April 2021)	-	-

1. Javle M et al. ESMO 2018. Abstract LBA 28. 2. Hollisbeque A et al. Ann Oncol. 2015;29(suppl 8):vi205-vi270. 3. Saleh M et al. Mol Cancer Ther. 2018;17(1 suppl): A098. 4. Mazzaferro V et al. J Clin Oncol. 2017;35(15 suppl):4017. 5. Mazzaferro V et al. Br J Cancer. 2019;120:165-171. 6. Goyal L et al. Ann Oncol. 2017;28(suppl 3): Abstract O-020. 7. Kuboki Y et al. Ann Oncol. 2017;28(suppl 5):mdx367-006. 8. Meric-Bernstam F et al. ESMO 2018. Abstract O-001. 9. Chen Y-Y et al. Ann Oncol. 2018;29:mdy262-008.



# TERAPIA MUTACIONAL DIRIGIDA - SEGUNDA LÍNEA



- Mutantes *IDH1/2* (isocitrato deshidrogenasa 1/2): oncometabolito **2-hydroxyglutarate (2-HG)**, promoviendo la metilación de histonas y del DNA (supresores tumorales).
- *IDH1* mut (4.8-36% iCCAs) > *IDH2* mut
- *IDH1/2* mut : iCCA > pCCA/dCCA

# TERAPIA MUTACIONAL DIRIGIDA - **SEGUNDA LÍNEA**

## Mutaciones *IDH1*

## ClarIDHy (International): Fase III

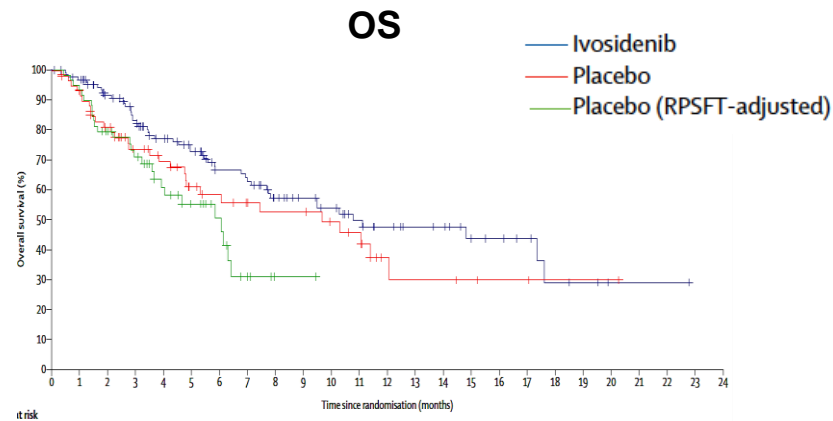
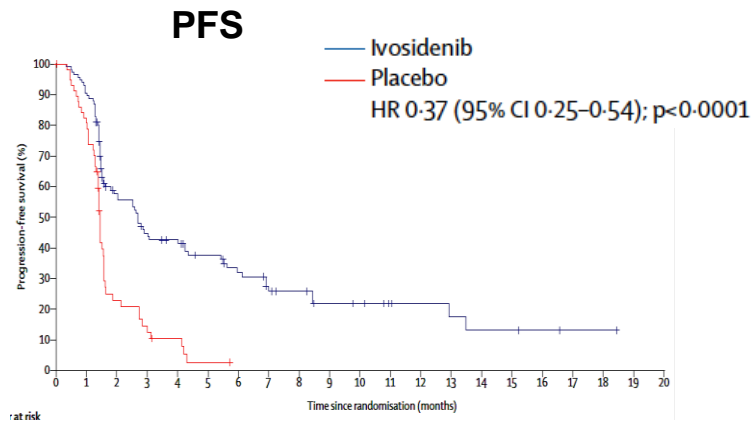


CCA (n=230; 73% iCCA); R (2:1)

**AG-120 (Ivosidenib)** vs Placebo [or Placebo (RPSFT-*adjusted*)/crossover]



Bien tolerado



Grupo	mPFS	mOS
Ivosidenib	2.7	10.8
Placebo	1.4	9.7
Placebo (RPSFT-adj)		6.0

# TERAPIA MUTACIONAL DIRIGIDA - **SEGUNDA LÍNEA**

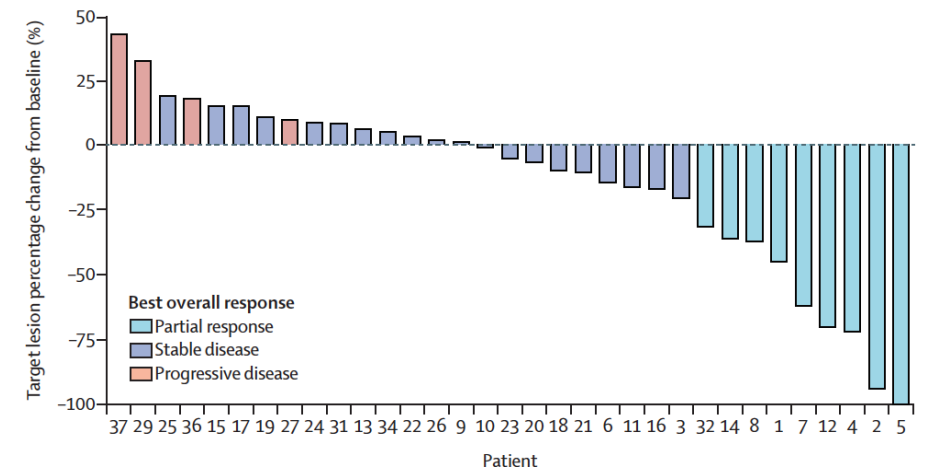
## OTRAS DIANAS - *ENSAYOS CLÍNICOS*

***ERBB2* mut/amplif (HER2: 4-22%): Pertuzumab y trastuzumab**

***NTRK* fusiones (1-8%; iCCAs): Entrectinib; Larotrectenib**

***PI3KCA* mut (3-9%): PI3K inh (Copanlisib); AKT inh**

***KRAS* mut (8-47%): Sotorasib**



Javle M et al. *Lancet Oncol.* 2021

# COLANGIOCARCINOMA (CCA)

1. Características generales
2. Curso natural
3. Tratamientos personalizados y terapias dirigidas
4. Próximos retos clínicos



# PREDISPOSICIÓN GENÉTICA

**Mutaciones germinales:** *BRCA1/2, ATM, BAP1*  $\Rightarrow$   $\uparrow$  riesgo CCA (5% casos) Lin J, et al. *Clin Cancer Res.* 2019  
Maynard H, et al. *Cancer* 2020

## GWAS en CCA

**Coordinador:** Dr. Lewis Roberts (Mayo Clinic, Rochester, USA)



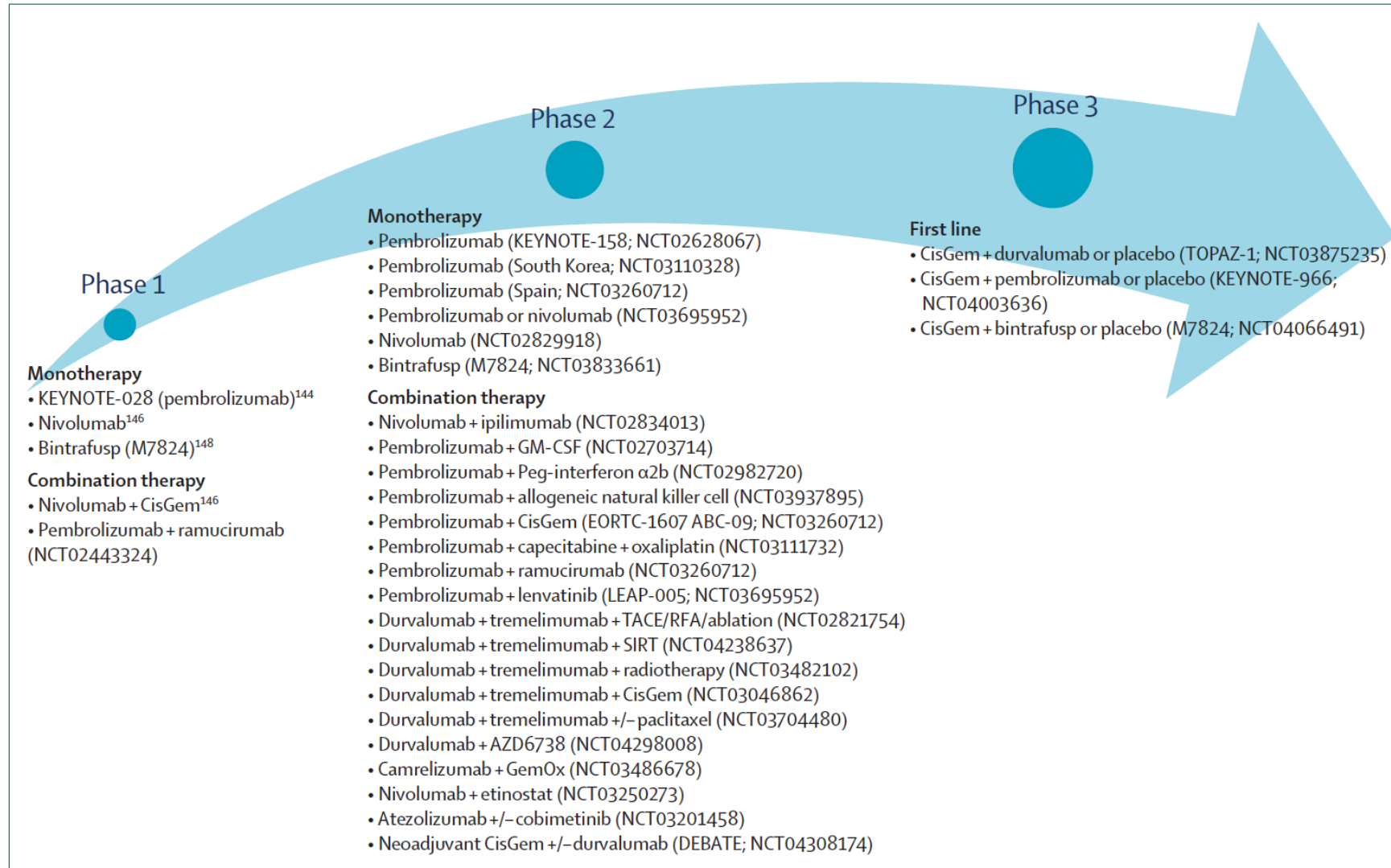
- >2800 CCA
- >800 GBC



**SNPs (genotipado)**  
National Cancer Institute (NCI, USA)

**Próximo:** Fase Validación (en marcha)

# INMUNOTERAPIA - *Ensayos Clínicos*



# INMUNOTERAPIA - *Monoterapia*

## *Immune Check-point Inhibitors (ICI)* (PD-1, PD-L1, CTLA-4)

- Baja eficacia en BTC (CCA)

TRATAMIENTO	POBLACIÓN DE ESTUDIO	ORR	REFERENCIAS
Durvalumab ( <i>Anti-PD-L1</i> )	Unselected BTC <i>Asia</i>	4.8% (2/42)	Ioka et al. 2019 (NCT01938612)
Durvalumab + tremelimumab ( <i>Anti-PD-L1 + anti-CTLA4</i> )	Unselected BTC <i>Asia</i>	10.8% (7/65)	Ioka et al. 2019 (NCT01938612)
Atezolizumab ( <i>Anti-PD-L1</i> )	Unselected BTC <i>North America</i>	2.9% (1/34)	CTEP10139 (NCT03201458)
Nivolumab ( <i>Anti-PD1</i> )	Unselected BTC <i>China</i>	20.0% (6/30)	Gou et al. 2019
Nivolumab ( <i>Anti-PD1</i> )	Unselected BTC <i>USA</i>	22% (10/45)	Kim et al. 2019 (NCT02829918)
Nivolumab ( <i>Anti-PD1</i> )	Unselected BTC <i>Japan</i>	3.3% (1/30)	Ueno et al. 2019 (JapicCTI-153098)
Pembrolizumab ( <i>Anti-PD1</i> )	Unselected BTC <i>International</i>	5.8% (6/104)	Ueno et al. 2018 (KEYNOTE-158/NCT02628067)
Pembrolizumab ( <i>Anti-PD1</i> )	PD-L1* BTC <i>Korea</i>	11.1% (4/36)	Kang et al. 2019 (NCT03201458)

# INMUNOTERAPIA - *Monoterapia*

- **Antigenidad tumoral** depende de:  $\left\{ \begin{array}{l} \textit{Genoma tumoral} \\ \textit{Abundancia mutational} \end{array} \right.$

***Tumor Mismatch Repair (MMR) protein deficiency***



**Inestabilidad genómica de microsatélites (MSI) en 1-10% iCCAs**



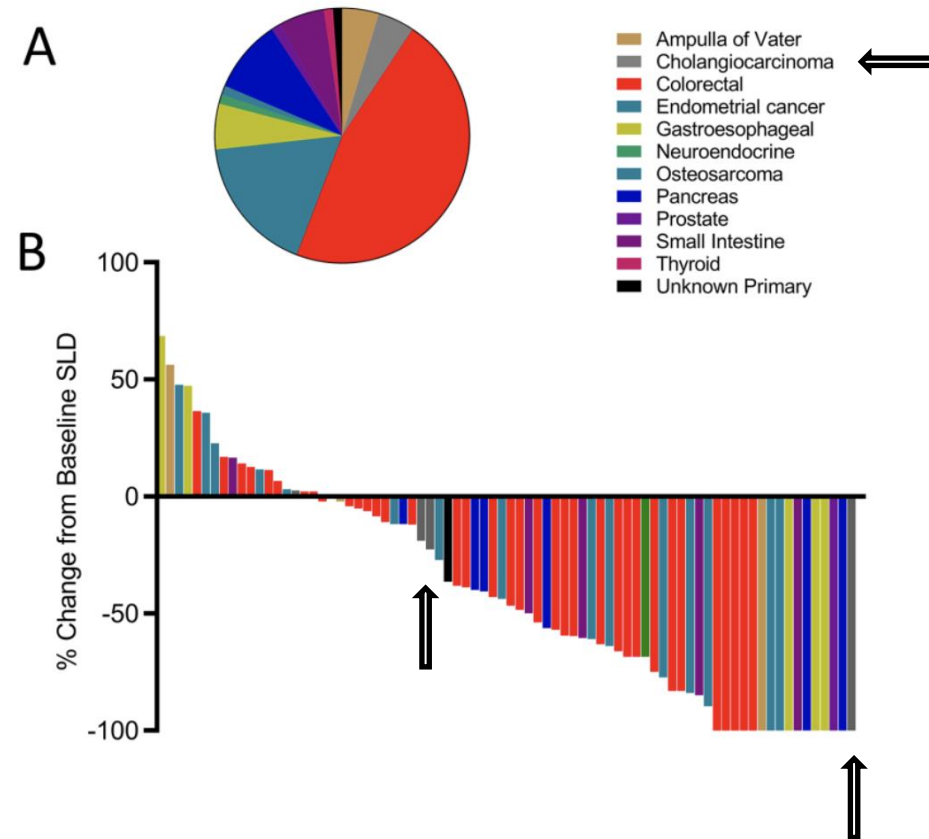
↑ Mutaciones somáticas  
Antígenos asociados al tumor



Predictor de respuesta a ICI

# INMUNOTERAPIA - *Monoterapia*

**PD-1 inh:** Pembrolizumab (MSI)



Le DT et al. **Science** 2017

Le DT et al. **N Engl J Med** 2015

Overman MJ et al. **Lancet Oncol.** 2017

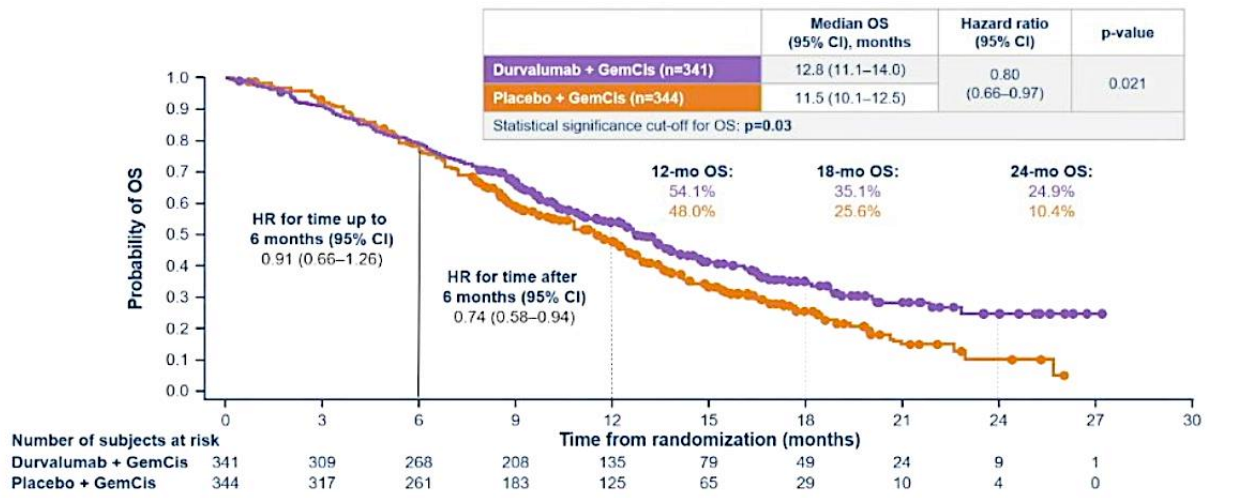
# INMUNOTERAPIA – *Terapia combinada*

## PRIMERA LÍNEA

### TOPAZ-1 (Global): Fase III

R (1:1)  
CCA & GBC (n=685)

Durvalumab (Anti-PD-L1) + GemCis vs Placebo + GemCis



Grupo	mOS	2y OS	ORR
Darbulumab + GemCis	12.8m	24.9%	26.7%
Placebo+ GemCis	11.5m	10.4%	18.7%

Marcadores de respuesta?

# TRASPLANTE HEPÁTICO

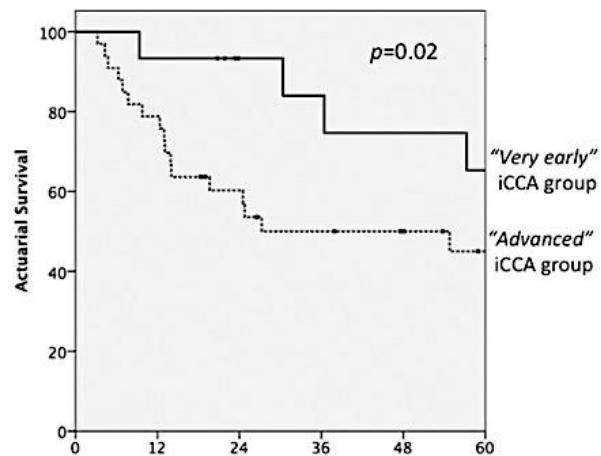
## iCCA

### Estudio retrospectivo internacional

### Pacientes con **cirrosis descompensada**

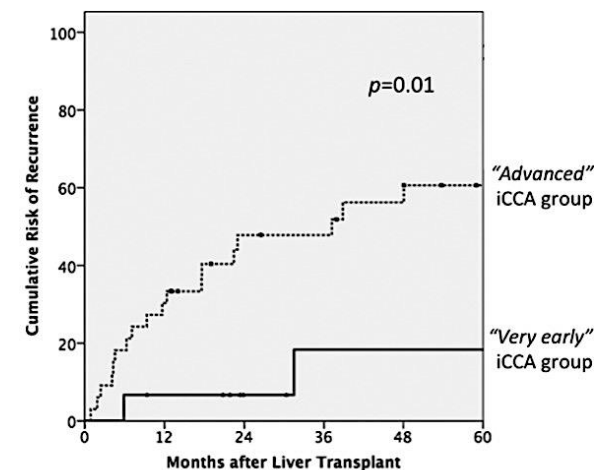
- CCA inicial (1 tumor <2 cm)
- iCCA avanzado: enfermedad multifocal

### SURVIVAL



	0	12	24	36	48	60
Patients at risk						
"Very Early"	15	14	10	9	8	7
"Advanced"	33	26	18	14	12	8

### RECURRENCE



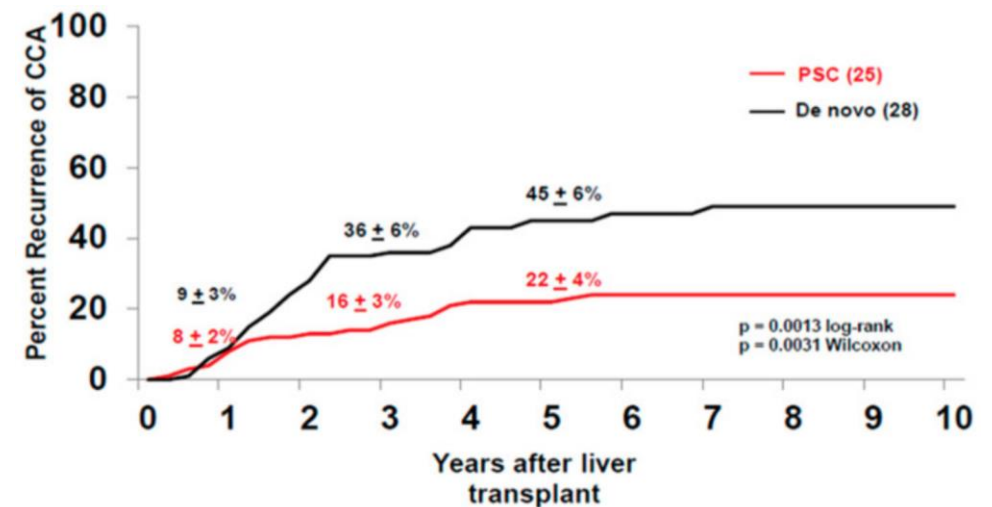
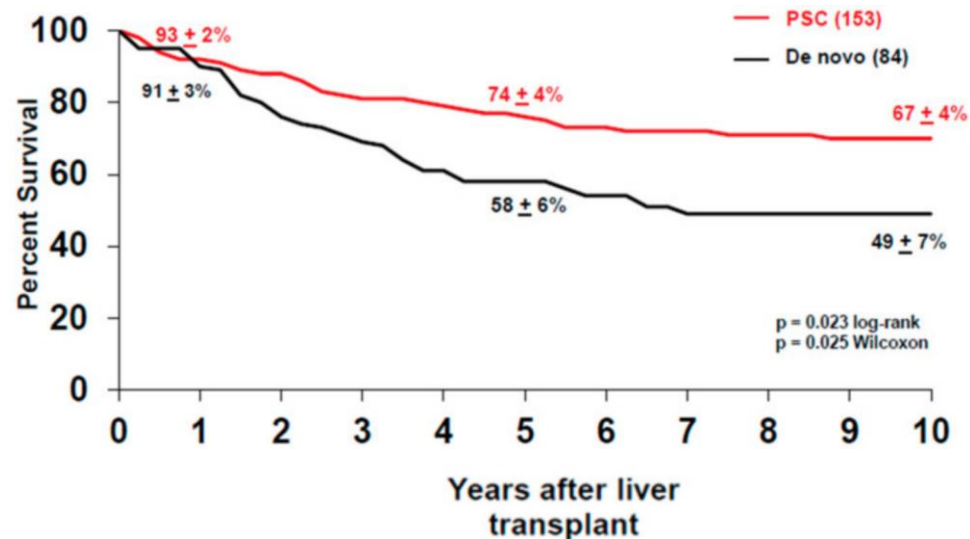
	0	12	24	36	48	60
Patients at risk						
"Very Early"	15	13	9	7	7	7
"Advanced"	33	23	14	13	10	6

Pacientes con cirrosis y iCCA en estadios precoces pueden ser buenos candidatos para el trasplante hepático

# TRASPLANTE HEPÁTICO

- 237 pCCA irresecables (Mayo Clinic: 1993-2019):  $\leq 3$  cms
- *primary sclerosing cholangitis* (**PSC**) vs “**De novo**” (esporádico)
- Tratamiento neo-adyuvante previo (*chemoradiation*)

pCCA





# Conclusiones

- La **incidencia** del CCA está aumentado a nivel mundial
- **Altamente heterogéneo** (intra- y inter-tumor)
- Los métodos de **imagen** (CT/MRI) pueden sugerir el diagnóstico pero no son específicos (biopsia necesaria)
- **Cirugía** con resección curativa, incluyendo **trasplante hepático** en casos seleccionados, y ausencia de invasión ganglionar, es todavía la única opción potencialmente **curativa** (pero solo ~30% candidatos y elevada recurrencia)
- **Quimioterapia adyuvante (tras resección tumoral): Capecitabine**
- **Quimioterapia (Tumores Irresecables):**
  - **GemCis** (1ª línea) - **Inmunoterapia (MSI)**
  - **FOLFOX** (2ª línea)
  - **FGFR2 inh; IDH1 inh** (2ª línea)
- **RECOMENDACIÓN:** análisis mutacional del tejido tumoral/suero
- **Próximas terapias mutacionales dirigidas** (tratamientos personalizados): *HER2, NTRK ...*.

# Próximas prioridades en CCA

- Estrategias de **prevención** y acciones de **concienciación**
- Nuevos **factores de riesgo** (ambientales, genéticos, ...?)
- Mejorar y estandarizar **criterios pre-operatorios** para reducir el número de resecciones R1 y preservar la función del hígado remanente
- **Adyuvancia**: nuevos tratamientos (neo/adyuvancia), incluido terapia dirigida (FGFR inh, IDH1 inh, etc.)
- **Terapia locorregional**: embolization, quimosaturación, radioterapia externa, y transplante hepático
- **CCA avanzado**:
  - Primera línea**: triple combinación de quimioterapias (+/- Inmuno); nuevos tratamientos dirigidos)
  - Segunda línea**: se necesita más investigación
- **Estadaje**: necesita ser revisado para reflejar los diferentes factores pronósticos (papel del CtDNA ??)
- **Biomarcadores**: no invasivos y precisos (diagnóstico temprano, pronóstico y respuesta a tratamiento)
- **Inteligencia artificial (IA)**: inclusion de datos multiómicos para mejorar el tratamiento personalizado



# biodonostia

San Sebastián, SPAIN



@JesusMBanales

jesus.banales@biodonostia.org



**cost**  
EUROPEAN COOPERATION  
IN SCIENCE AND TECHNOLOGY



COST is supported by the EU Framework Programme Horizon 2020



European Network for the Study  
of Cholangiocarcinoma



Global  
Cholangiocarcinoma  
Alliance



# MÁSTER EN HEPATOLOGÍA



UAM  
Universidad Autónoma  
de Madrid



Universidad  
de Alcalá