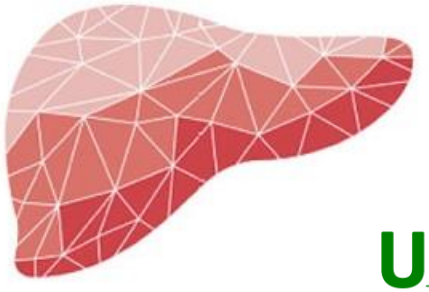


MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

UAM Universidad Autónoma de Madrid

Universidad de Alcalá

Asignatura: Tumores hepáticos

Retos actuales en el diagnóstico y tratamiento del Colangiocarcinoma.

Dr. José Luis Calleja

Agenda

- Generalidades
- Clasificación
- Presentación Clínica
- Diagnóstico
- Pronóstico
- Tratamiento

MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

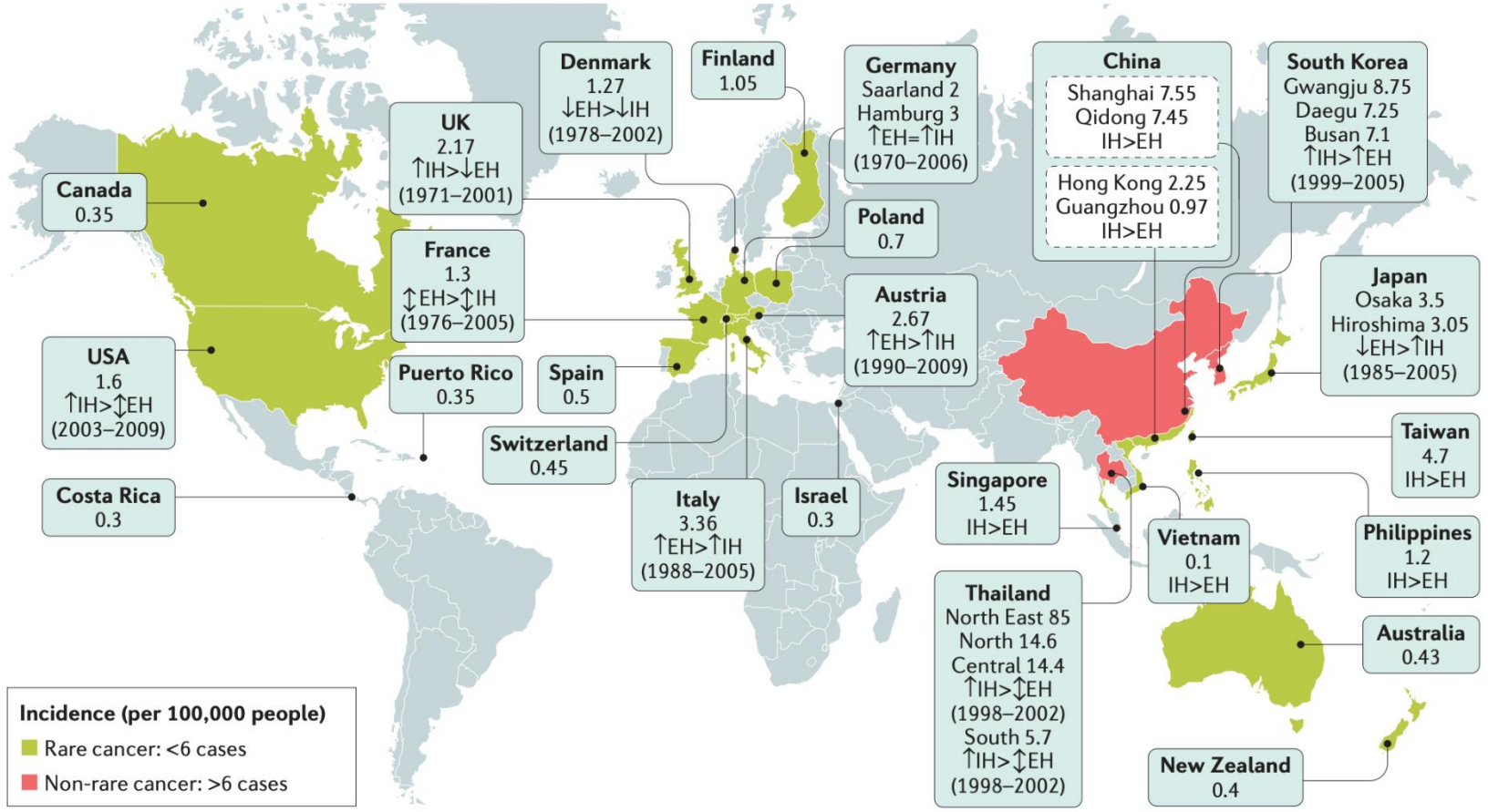
Epidemiología CCA i

- Tumor del epitelio biliar de rama secundaria o mas periférica del árbol biliar
- **Segundo** cáncer hepático primario mas frecuente.
- 10-15% de los tumores hepáticos
- Edad media al diagnostico: 50 años
- Varones RR 1.5
- Extremadamente raros <40 años
- Pronostico muy malo
  - Supervivencia a 3 años : 30 %
  - Supervivencia a 5 años : 18%

Brown et al Surg Clin Oncol 2014
Bartella et al Gastrointst Liver Dis 2015

MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

Incidencia global



Eastern countries (Thailand, China and S Korea: >6/100,000)

Western countries (<4/100,000)

Banales JM, et al. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13:261–80.

MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

Mortalidad anual CCA

PERIODO

2000–2004 (**2002**)

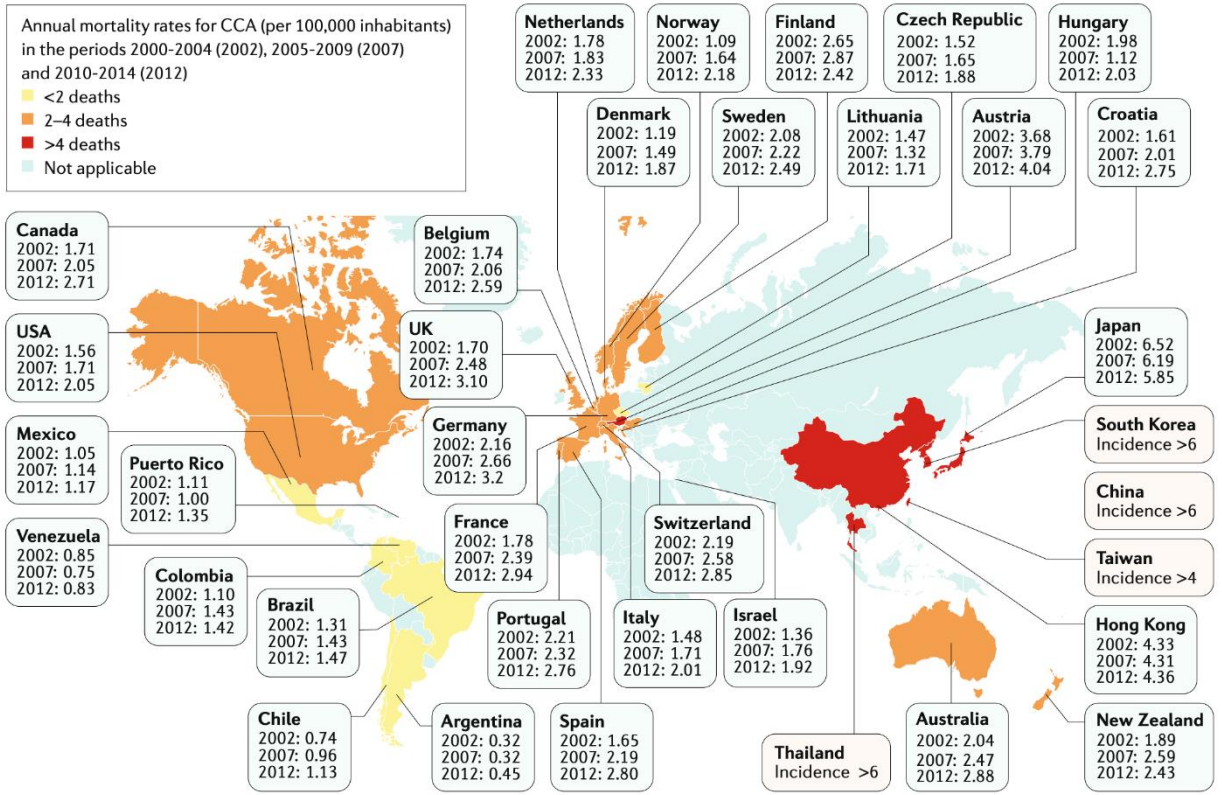
2005–2009 (**2007**)

2010–2014 (**2012**)

- **<2** deaths
- **2–4** deaths
- **>4** deaths

(per 100,000 inhabitants)

- Not applicable



CAUSAS POTENCIALES: Mayor concienciación, mejor diagnóstico y aumento incidencia

1. Banales JM, et al. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17:557–88; 2. Bertuccio P, et al. *J Hepatol.* 2019;71:104–14.

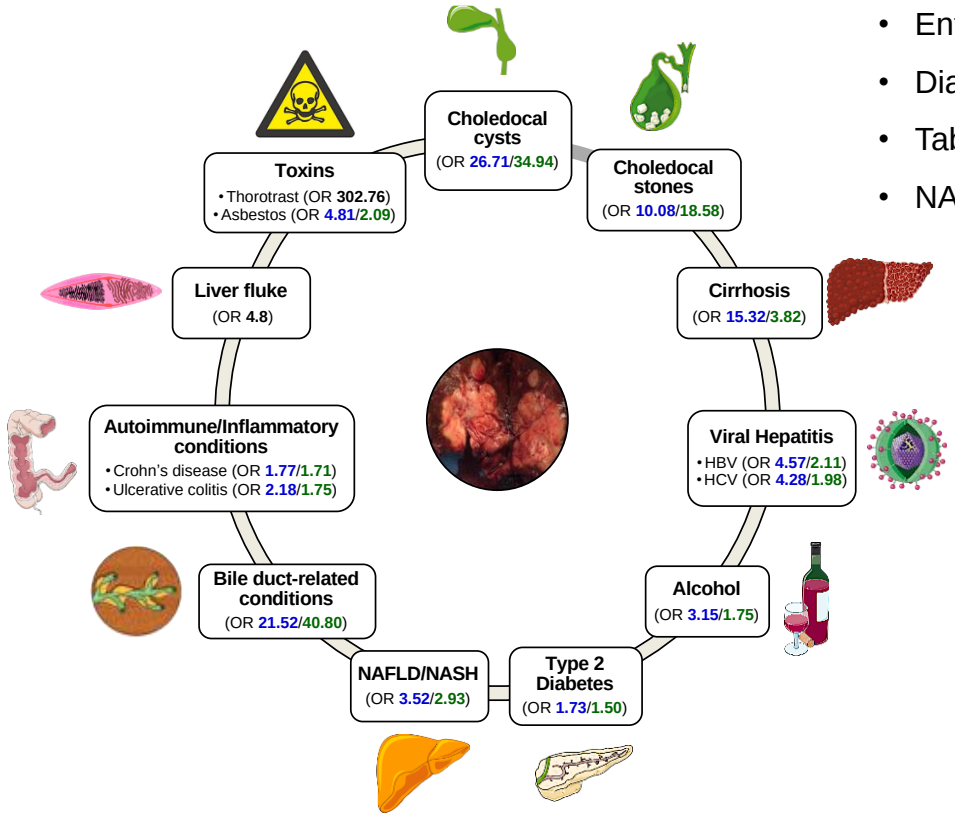
MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

Factores de riesgo

ALTO RIESGO:

- **Quistes colédoco**
- **Litiasis vesicular**
- **Cirrosis**
- **Colangiopatias** (Caroli, **CEP**)
- **Virus** (HBV, HCV)
- **Parásitos** (*O. viverrini* and *C. sinensis* in Asia)

Etiología desconocida (>50%)



MODERADO RIESGO pero ALTA PREVALENCIA:

- Enf hepatica alcohol
- Diabetes tipo 2
- Tabaco
- NAFLD/NASH

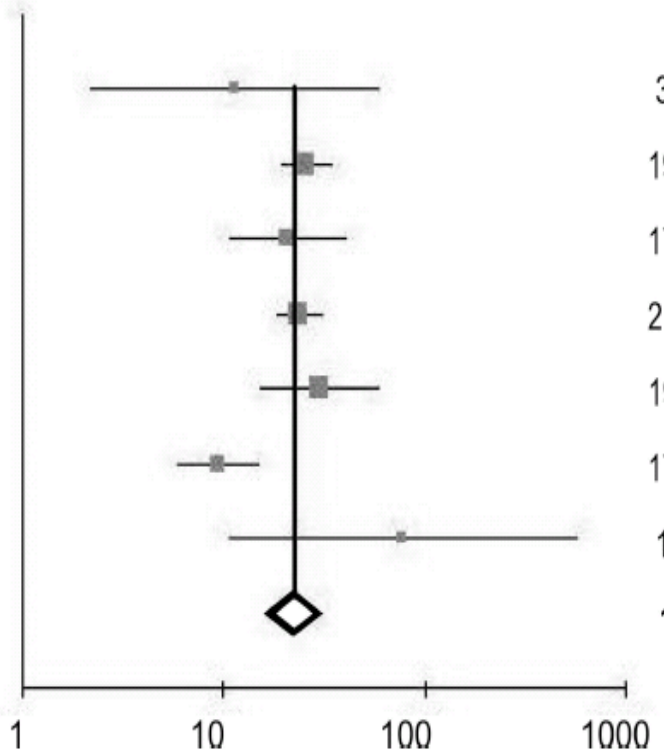
GERMLINE MUTATIONS[3,4]**: *BRCA1/2, ATM, BAP1*** ⇨ **CCA risk** (5% of cases)

1. Rodrigues PM, et al. *Annu Rev Pathol*. 2021;16:433–63; 2. Izquierdo-Sanchez L, et al. *J Hepatol*. 2022;76:1109–21;
3. Lin J, et al. *Clin Cancer Res*. 2019;25:4701–11; 4. Maynard H, et al. *Cancer*. 2020;126:1995–2002.

MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

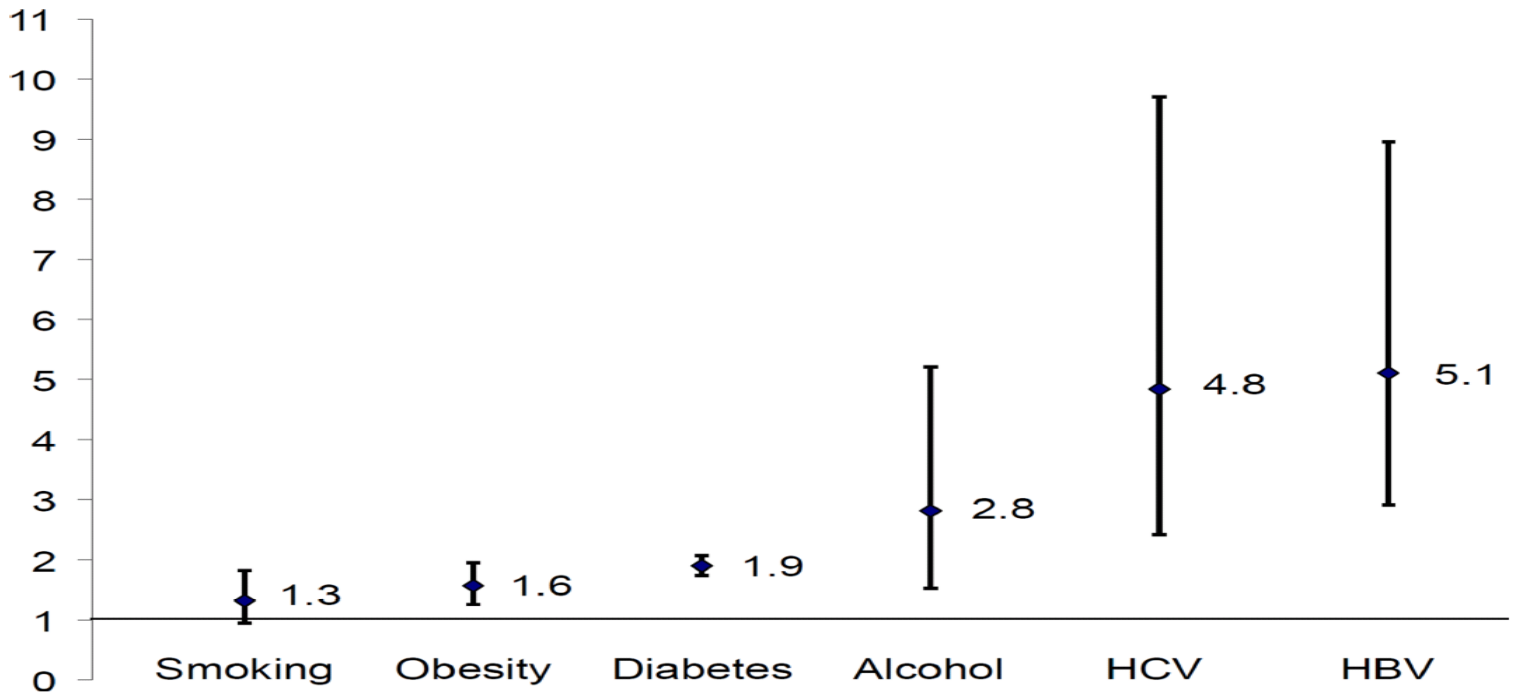
Factores de riesgo

Study	IH-CCA: Cirrhosis/Total	Controls: Cirrhosis/Total	Weight	Odds ratio	95% CI
Yamamoto, 2004	5/50	2/205	3.35%	11.28	2.12 – 59.99
Shaib, 2005	53/625	325/90834	19.26%	25.80	19.08 – 34.89
Lee, 2008	48/622	10/2488	17.49%	20.72	10.42 – 41.20
Welzel, 2011	53/743	634/195953	21.08%	23.66	17.71 – 31.62
Zhou, 2010	95/317	9/634	19.91%	29.72	14.75 – 59.87
Welzel 2007	17/535	359/102782	17.06%	9.36	5.71 – 15.35
Welzel, 2007	19/764	1/3056	1.85%	77.91	10.41 – 582.93
META-ANALYSIS	**290 / 3656**	**1340 / 395952**	**100%**	**22.92**	**18.24 – 26.79**



MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

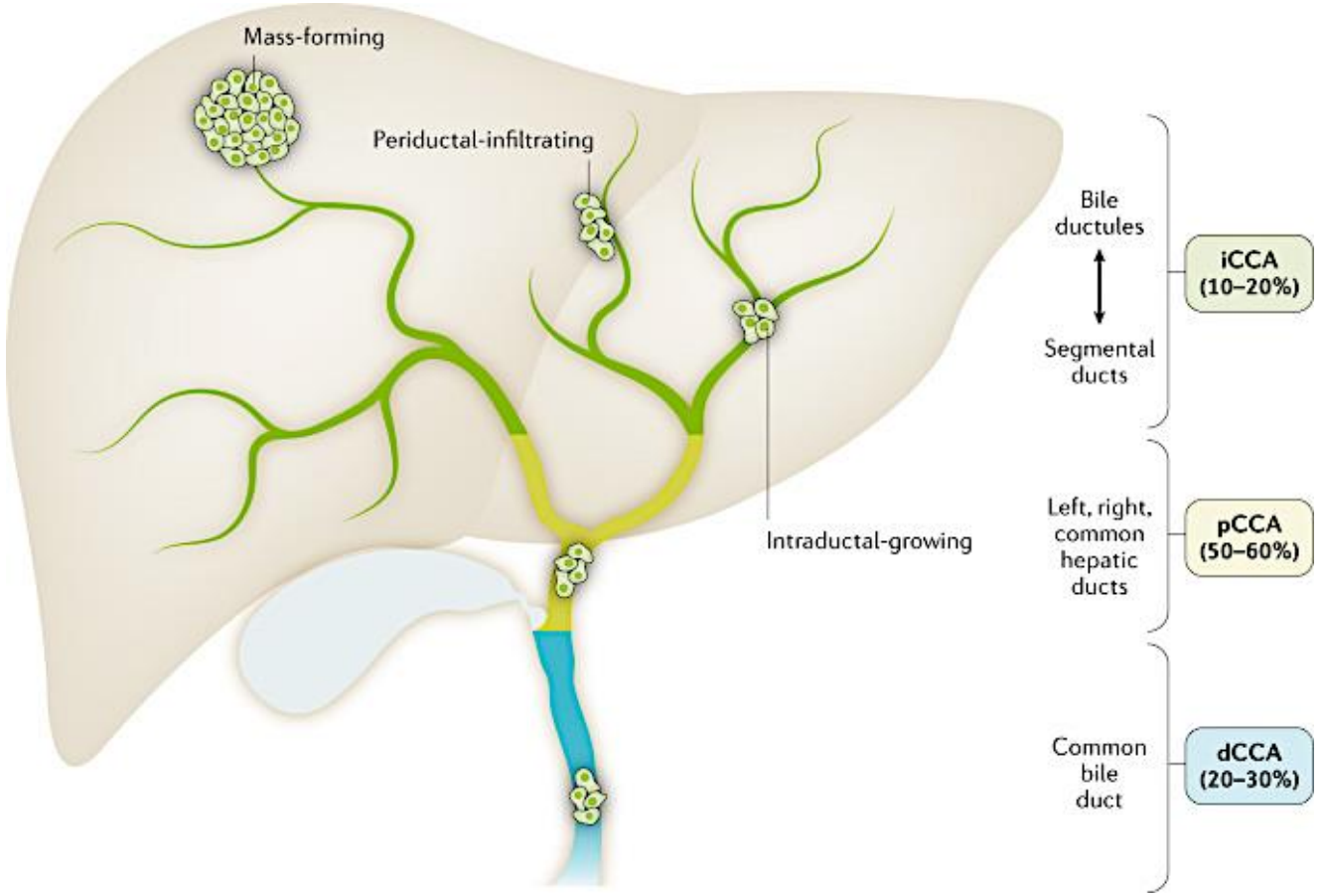
Factores de riesgo



Peor pronóstico en Hepatitis C que en Hepatitis B

Wang et al WJG 2016

Clasificación Colangiocarcinoma



Intraductal o intrahepático

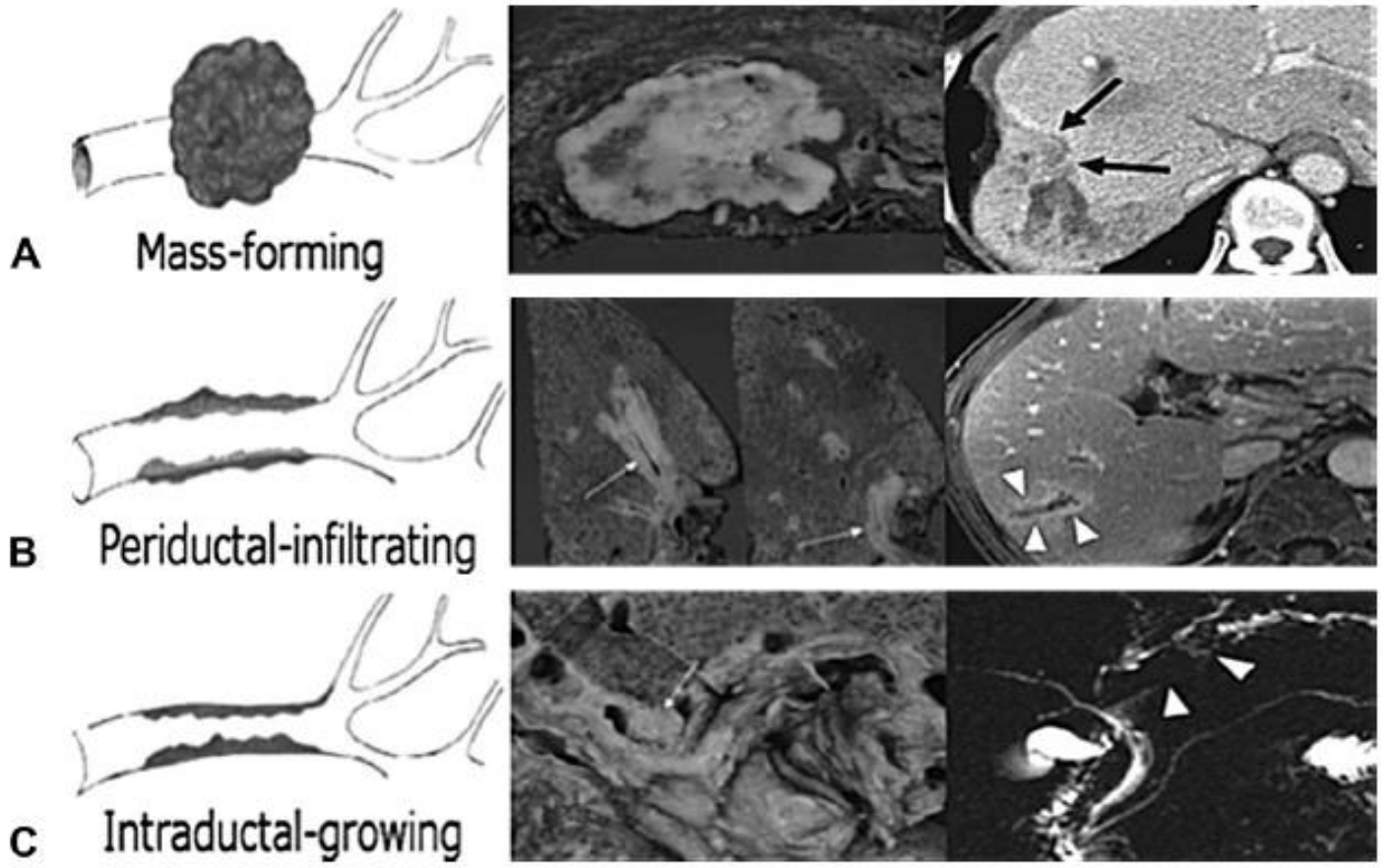
-Masa
-Periductal
-Intraductal

Perihiliar o "Tumor de Klatskin"

Distal

1. World Health Organization. International Classification of Diseases 11th Revision. Version 02/2022.
2. 2. Banales JM, et al. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17:557–88.

Presentación intrahepática CCA



Presentación Clínica

- No especifica. Masa incidental **(~25% de los casos)**
- Dolor abdominal, pérdida de peso, astenia (Mas frecuente)
- Ictericia obstructiva (Menos frecuente)
- La mayor parte se diagnostican en estadio avanzado
- Mas de un 54% irresecables en el momento del diagnóstico

Endo et al . Ann Surg 2008

MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

Agenda

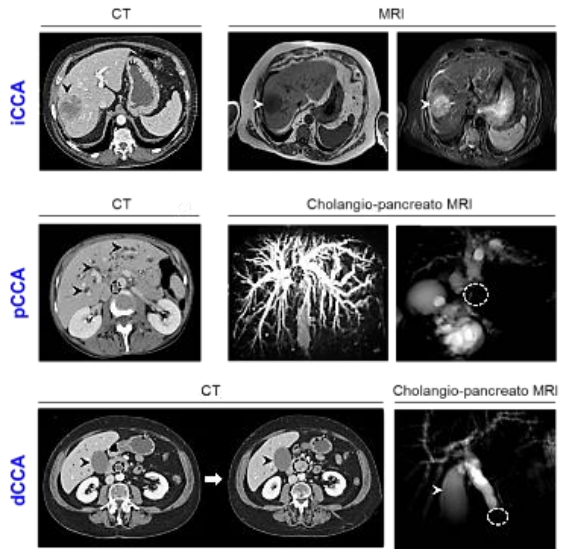
- Generalidades
- Clasificación
- Presentación Clínica
- Diagnóstico
- Pronóstico
- Tratamiento

MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

Diagnóstico

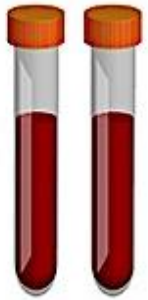
PRUEBAS DE IMAGEN

(TAC, RMN, CPRE, PET)

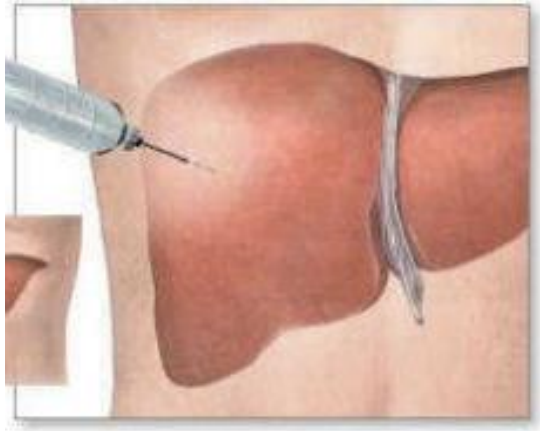


MARCADORES SEROLOGICOS

(CA19-9, CEA)



BIOPSIA/PAAF



MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

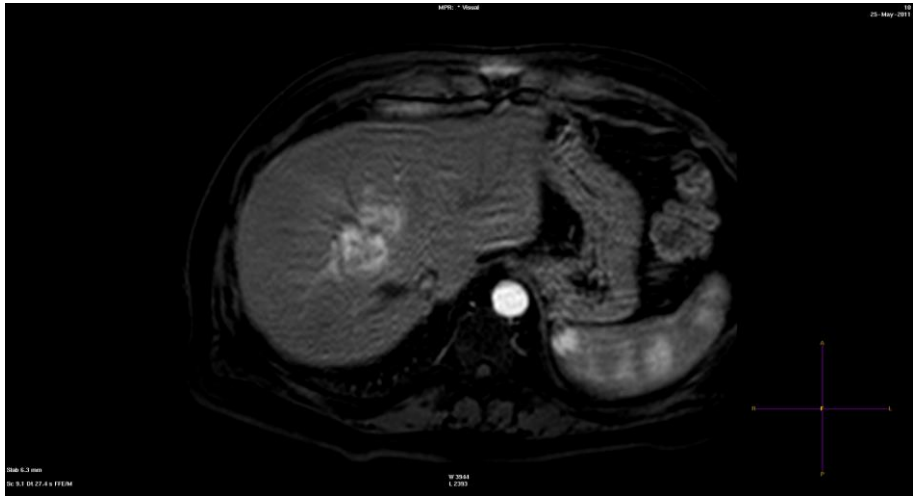
Diagnóstico radiológico

- **Ecografía:** Indiferenciable de otras lesiones secundarias
- **TAC:** Hipervascular sin lavado
- **RMN** : Hipointenso en T1/ Hiperintenso en T2
- **PET-TAC**: Detecta lesiones a distancia
- **Ecoendoscopia:** Sospecha de invasión ganglionar

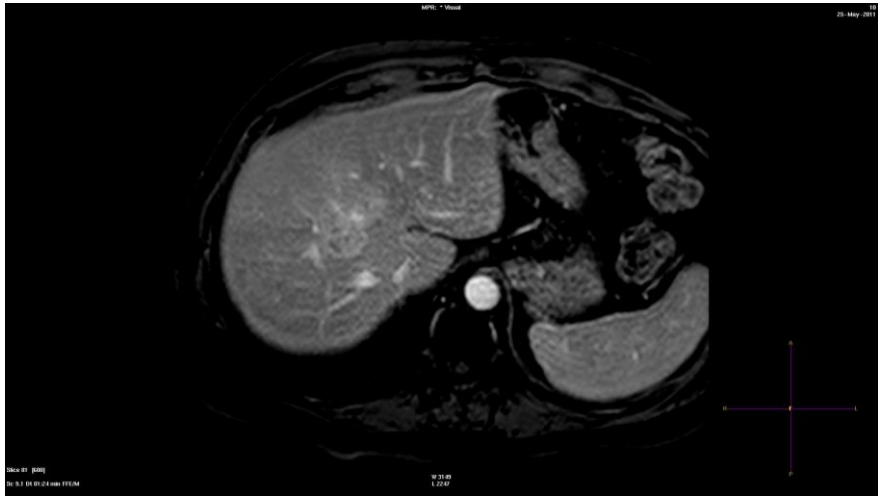
- Descartar lesión metastásica :
  - Gastroscopia y colonoscopia
  - Mamografía
  - Evaluación ginecológica
  - TAC toracoabdominal

RMN

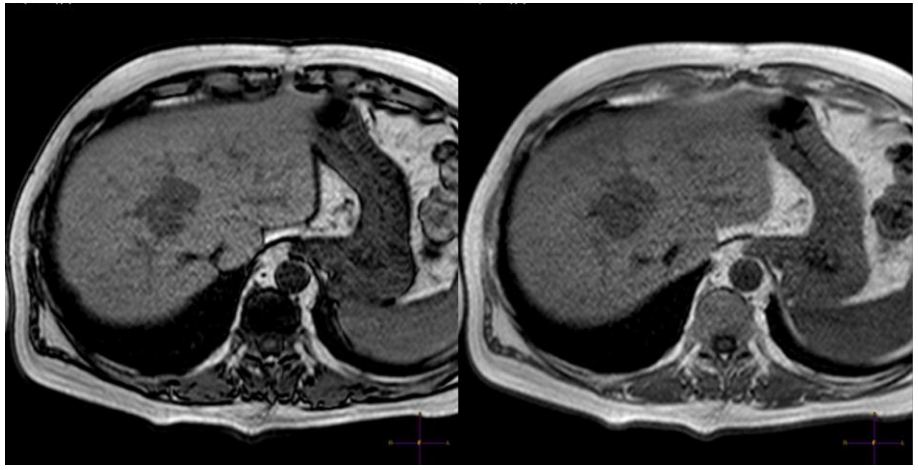
FASE ARTERIAL



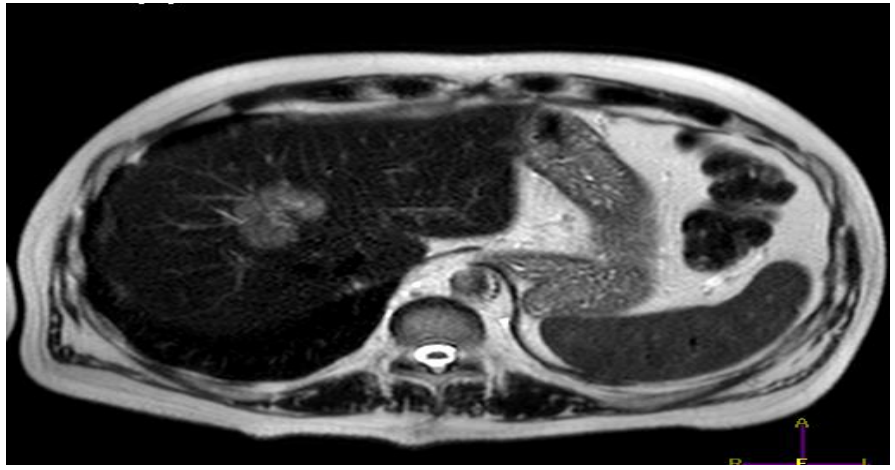
FASE EQUILIBRIO



T1: Hipointensidad

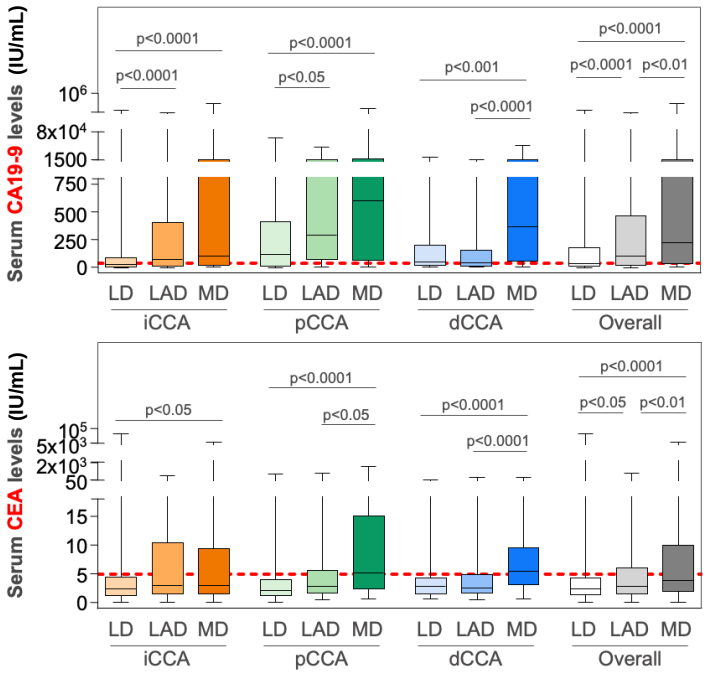


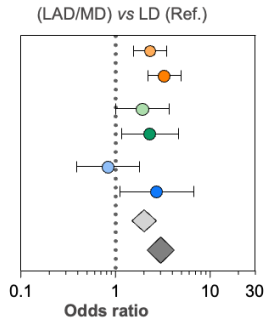
T2: Hiperintensidad



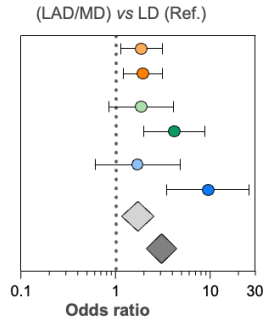
MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

Marcadores serológicos : *CA19.9 & CEA*





	LAD	MD
iCCA	**2.33** (1.56–3.48)	**3.30** (2.20–4.95)
pCCA	**1.93** (1.00–3.70)	**2.31** (1.16–4.61)
dCCA	**0.84** (0.39–1.81)	**2.73** (1.11–6.76)
CCA (overall)	**1.99** (1.47–2.70)	**3.04** (2.21–4.17)



	LAD	MD
iCCA	**1.86** (1.13–3.07)	**1.92** (1.19–3.09)
pCCA	**1.85** (0.84–4.03)	**4.12** (1.96–8.68)
dCCA	**1.69** (0.60–4.78)	**9.40** (3.44–25.64)
CCA (overall)	**1.71** (1.16–2.51)	3.03 (2.11–4.35)

CA, carbohydrate antigen; CCA, cholangiocarcinoma; CEA, carcinoembryonic antigen; dCCA, distal CCA; iCCA, intrahepatic CCA; LAD, locally advanced disease; LD, local disease; MD, metastatic disease; pCCA, perihilar CCA.
Izquierdo-Sanchez L, et al. *J Hepatol*. 2022;76:1109–21.

Pronóstico: Marcadores serológicos

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

Note: **bold and red** text signifies data of interest.
ALT, alanine aminotransferase; ALP, alkaline phosphatase; AST, aspartate aminotransferase; CA, carbohydrate antigen; CCA, cholangiocarcinoma; CEA, carcinoembryonic antigen; CI, confidence interval; dCCA, distal CCA; ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; GGT, gamma glutamyltransferase; HR, hazard ratio; iCCA, intrahepatic CCA; ns, not significant; pCCA, perihilar CCA.

Izquierdo-Sanchez L, et al. *J Hepatol*. 2022;76:1109–21

MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

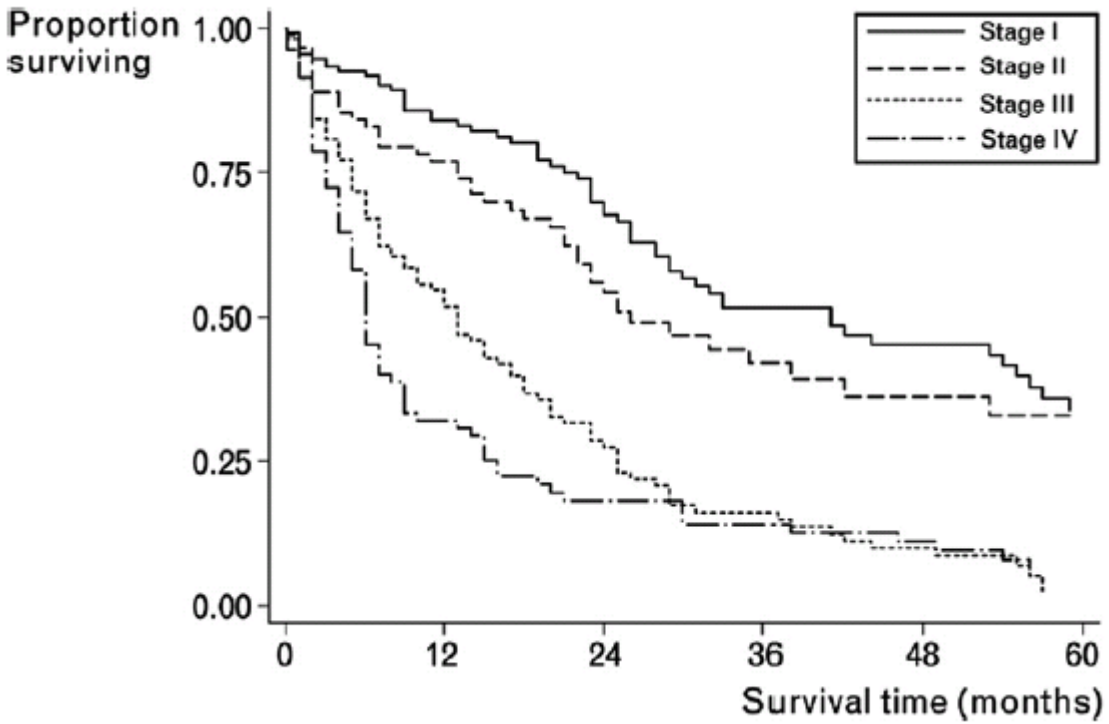
Estadiaje

Table 1
Staging classification for intrahepatic cholangiocarcinoma

Classification	Description
T1	Solitary tumor without vascular invasion[a]
T2a	Solitary tumor with vascular invasion[a]
T2b	Multiple tumors, with or without vascular invasion[a]
T3	Tumor perforating visceral peritoneum or involving local extrahepatic structures by direct invasion
T4	Tumor with periductal invasion[b]
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis[c]
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
Stage groupings	
Stage I	T1 N0 M0
Stage II	T2 N0 M0
Stage III	T3 N0 M0
Stage IVA	T4 N0 M0, any T N1 M0
Stage IVB	Any T, any N M1

MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

Pronóstico

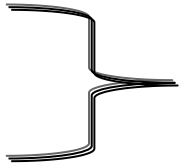


Pawlik et al Curr Opin Gastroenterol 2010

MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

Factores de mal pronóstico

- Tamaño
- Múltiples tumores
- Metástasis ganglionares
- Invasión vascular
- Tumores pobremente diferenciados
- Hepatitis C



Carga tumoral

Mavros et al JAMA Surg 2014
Wang et al WJG 2016

MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

Agenda

- Generalidades
- Clasificación
- Presentación Clínica
- Diagnóstico
- Pronóstico
- Tratamiento

MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

Tratamientos

- Trasplante
- Cirugía
- Tratamiento radiológico (RFA, TACE, SBRT)
- Tratamiento sistémico

MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

Trasplante CCAi

- “Very early” (lesión única $\leq 2\ cm$)

- Experiencia diversa :
  - Supervivencia libre de enfermedad > 40 % en 1 año
  - Supervivencia :
    - 1 año : 74%
    - 5 años : 38%
- Es una contraindicación en la mayoría de las Unidades

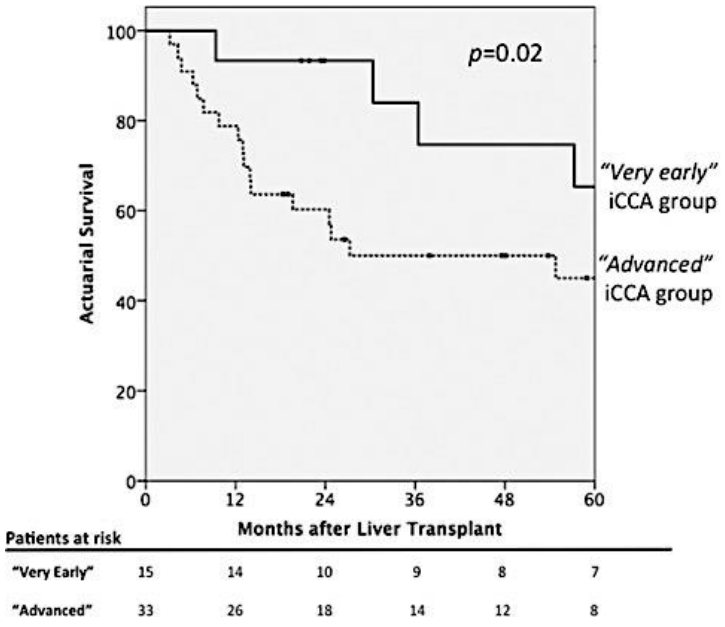
Sapisochin, G et al. Hepatology 2016, 64, 1178–1188
Mauro, E.; Ferrer-Fàbrega, J.; Sauri, T.; Soler, A.; Cobo, A.; Burrel, M.; Iserte, G.; Forner, A. Cancers 2023

Trasplante CCAi “very early”

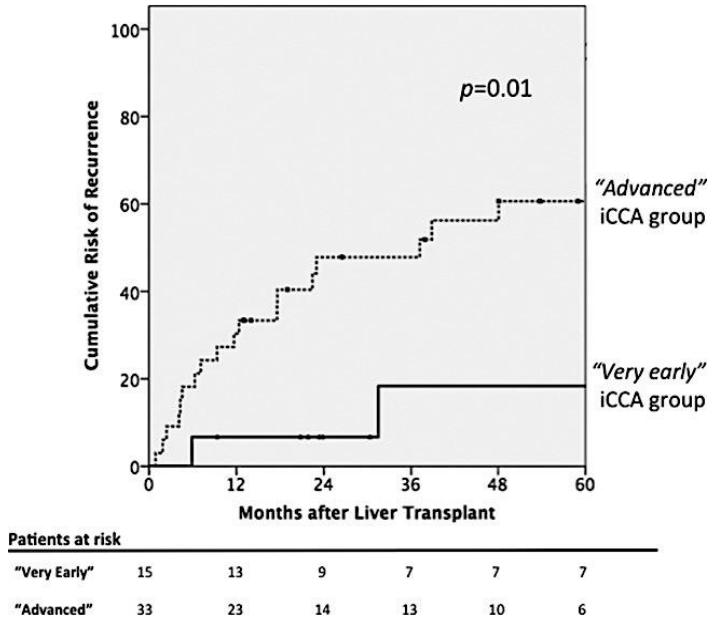
Pacients with decompensated cirrhosis

- CCA initial (1 tumor <2 cm)
- iCCA advanced: multifocal disease

SURVIVAL



RECURRENCE



Sapisochin, G et al. Hepatology 2016, 64, 1178–1188

MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

Tratamiento quirúrgico

Table 1. Selected single-center series of resection for intrahepatic cholangiocarcinoma with more than 70 patients resected

Author	Study period	Resected patients (*n*)	Rate of R0 resections (%)	Mortality rate (%)	3-year survival rate (%)	5-year survival rate (%)
Weimann *et al.* [31]	1978–1996	95	–	5.0	31	21
Jan *et al.* [32]	1977–2001	187	72	6.7	18	10
Paik *et al.* [33]	1994–2005	97	93	–	52	31
Tamandl *et al.* [34]	1994–2007	74	72	9.5	45	28
Endo *et al.* [30]	1990–2006	82	85	1.2	–	–
Jonas *et al.* [5]	1988–2007	195	71	7.2	–	22
Lang *et al.* [4]	1998–2006	83	64	7.1	38	21
Zhou *et al.* [35]	1997–2006	272	–	3.3	30	26

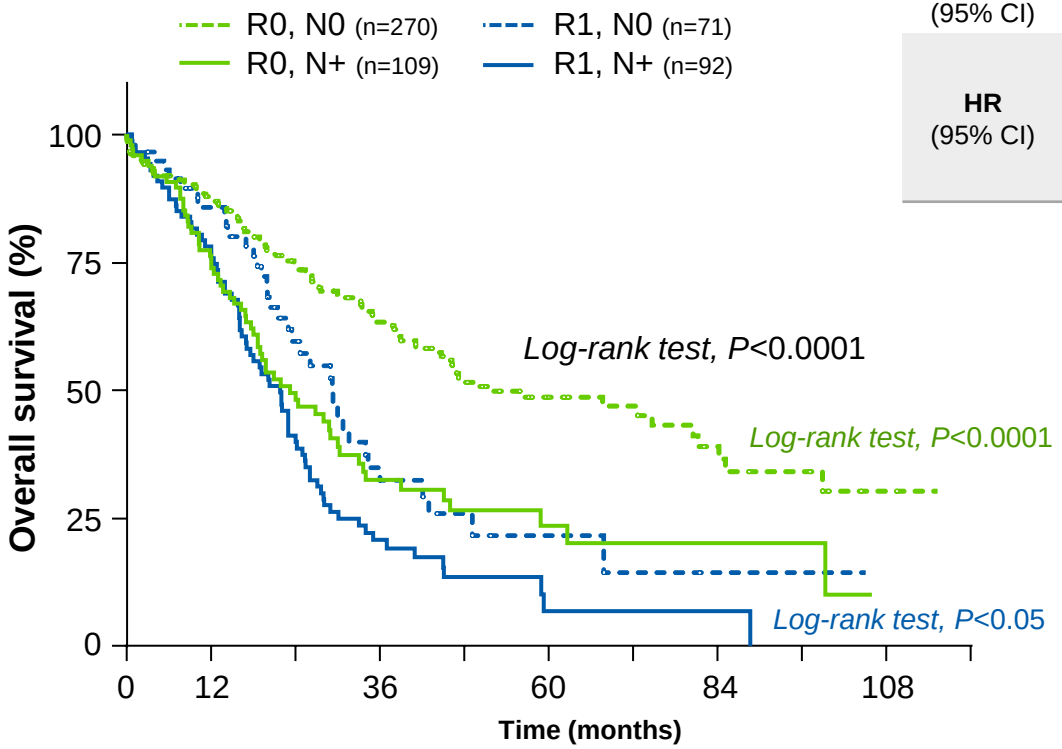
Cirugía

- Embolización portal pre-Cirugía
- Estadiaje laparoscópico precirugía
- Morbilidad 6-46%
- Mortalidad 1-14%
- Linfadenectomía :
  - Contraindica cirugía si esta presente
  - Si aparece durante la cirugía realizar

MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

Evaluación post-qx: Invasión ganglionar

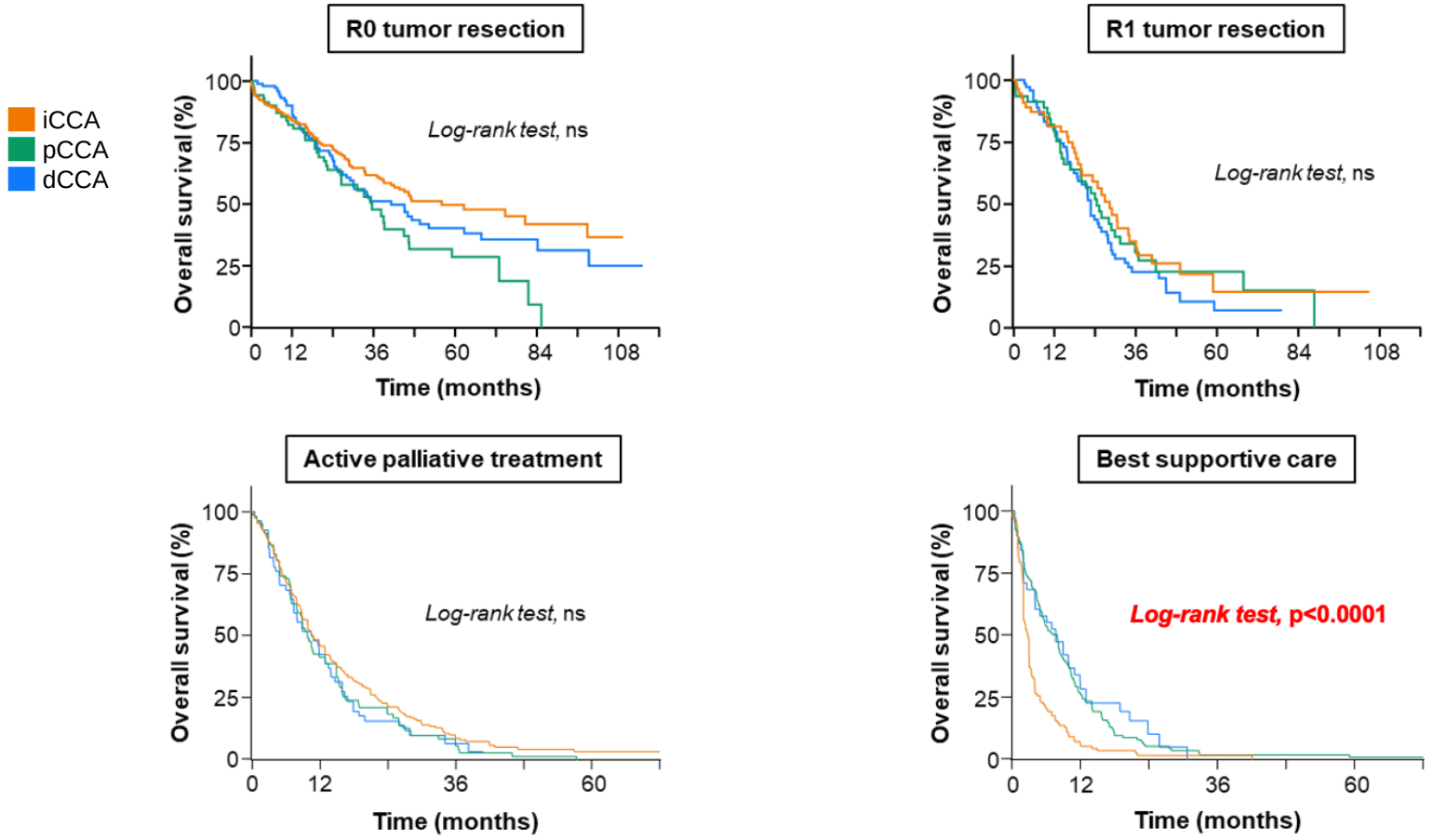
	R0		R1	
	N0	N+	N0	N+
mOS, months (95% CI)	**52.2** (33.5–71.0)	**23.3** (15.5–31.0)	**29.3** (23.1–35.5)	**21.8** (17.9–25.8)
HR (95% CI)	**1** (Ref)	**2.13** (1.55–2.94)	**1.88** (1.28–2.76)	**3.02** (2.22–4.11)
	0.33 (0.24–0.45)	**0.71** (0.50–0.99)	**0.62** (0.42–0.93)	**1** (Ref)



CI, confidence interval; ENSCCA, European Network for the Study of CCA; HR, hazard ratio; mOS, median overall survival; N+, evidence of node invasion; N0, no evidence of node invasion; R0, null margin tumour resection; R1, microscopic residual disease tumour resection; ref, reference datapoint.

Izquierdo-Sanchez L, et al. *J Hepatol*. 2022;76:1109–21.

Manejo clínico y supervivencia: Subtipos de CCA



CCA, cholangiocarcinoma; dCCA, distal CCA; iCCA, intrahepatic CCA; ns, not significant; pCCA, perihilar CCA; R0, null margin tumour resection; R1, microscopic residual disease tumour resection.

Izquierdo-Sanchez L, et al. *J Hepatol*. 2022;76:1109–21.

Terapia neoadyuvante: TxH y CCA irresecables

‡

Intrahepático

Study	Design	Number of Patients	Neoadjuvant Therapy	Overall Survival
Sapisochin et al. (2016) [16]	Retrospective cohort multicenter. Incidental iCCA by pathological study.	48		1 year: 93% 3 years: 84% 5 years: 65%
McMillan et al. (2022) [18]	Prospective single-center case series.	18	Neoadjuvant chemotherapy (GemCis) and disease stability were required by radiological evaluation for at least six months. Treatments in addition to GemCis were heterogeneous: locoregional therapies, liver resection, and TT (IDH-1, FGFR, and PARP).	1 year: 100% 3 years: 71% 5 years: 57%
Ito et al. (2022) [19]	Retrospective, single-center, case series.	30	Neoadjuvant chemotherapy and or locoregional therapies.	1 year: 80% 3 years: 63% 5 years: 49%

Perihiliar:

- Protocolo Mayo:
- Lesión con un diámetro radial (perpendicular al conducto) ≤3 cm, sin extensión, debajo del conducto cístico

Mauro, E.; Ferrer-Fàbrega, J.; Sauri, T.; Soler, A.; Cobo, A.; Burrel, M.; Iserte, G.; Forner, A. Cancers 2023

MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

Quimioterapia adyuvante post resección

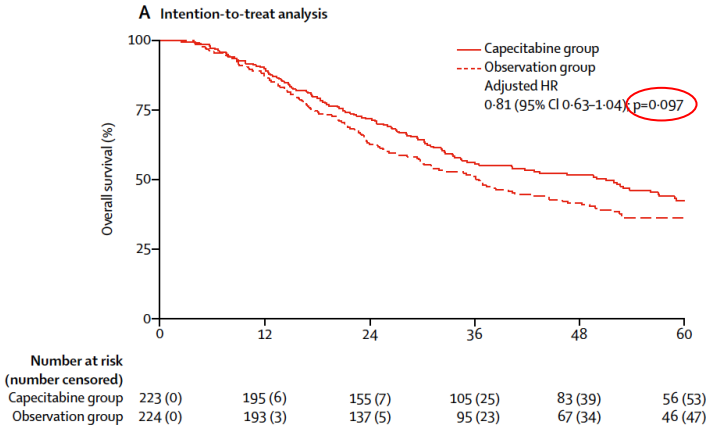
BilCap (UK): Phase III

BTC (CCA & GbC; n=437)

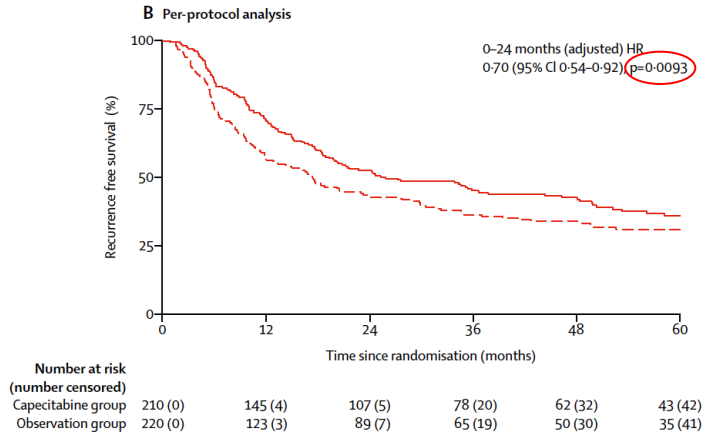
Group	mOS	mDFS
Capecitabine	51.1	24.4
Observational	36.4	17.5

Capecitabine *vs* Observational

OS ITT



OS Per-Protocol



Capecitabine: standard adjuvant treatment for all CCA subtypes (guidelines ASCO, NCCN)

Primrose JN, et al. *Lancet Oncol* 2019; 20(5):663-673

Otras Terapias

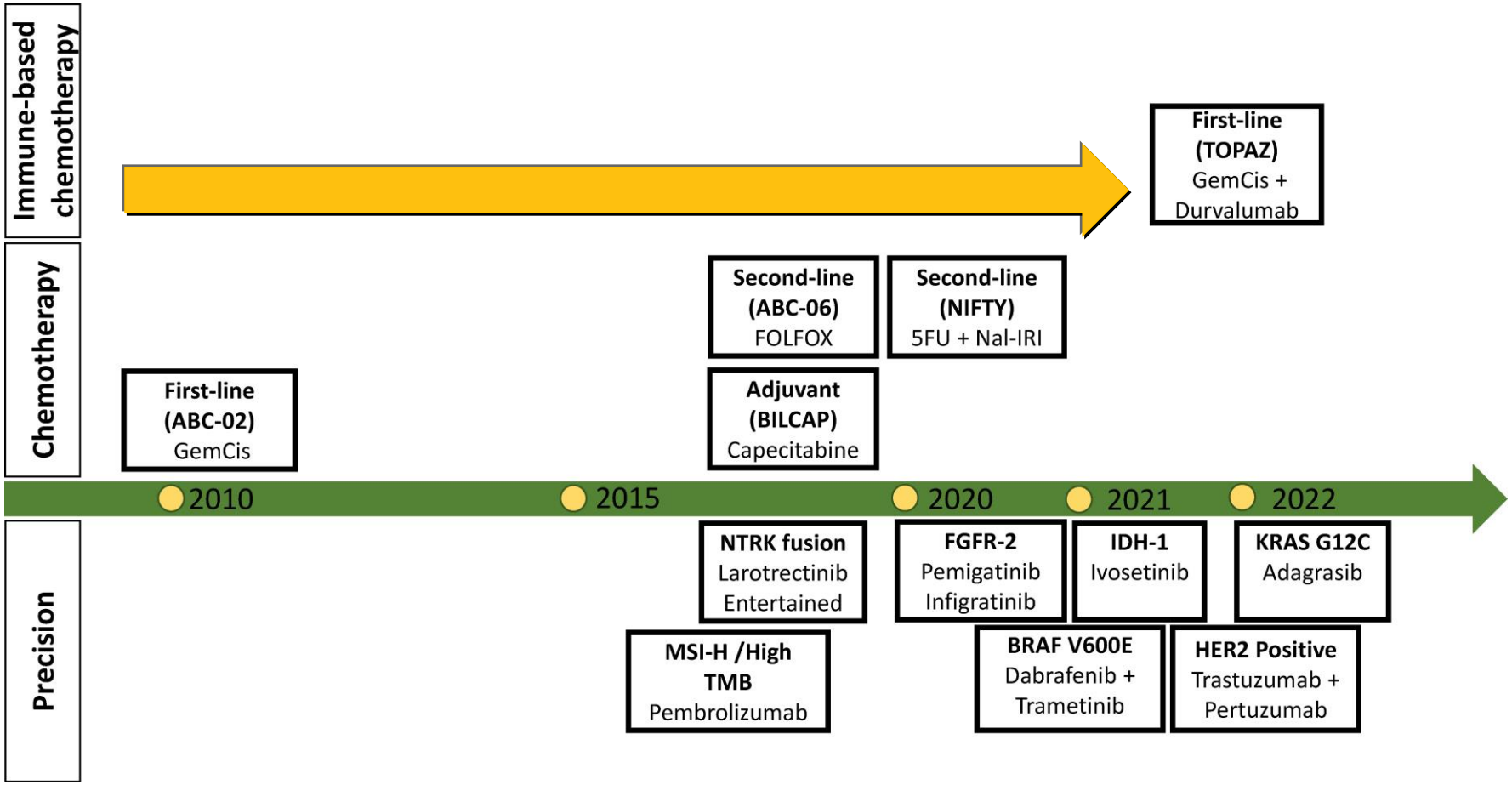
- **Ablación percutánea:**
  - En tumores únicos, irresecables (localización, HTPCS
  - Tumores pequeños (< 2cm)[1]
  - OS: 30.2 meses

- **Radioterapia:**
  - Adyuvancia en pacientes R1
  - Alivio del dolor en más del 90%

- **TACE/TARE[2]**
  - Menos efectiva que en HCC

1.Díaz-González et al. J. Vasc. Interv. Radiol. 2020
2. Martin, R.C.G.;Ann. Surg. Oncol. 2022

Tratamiento sistémico



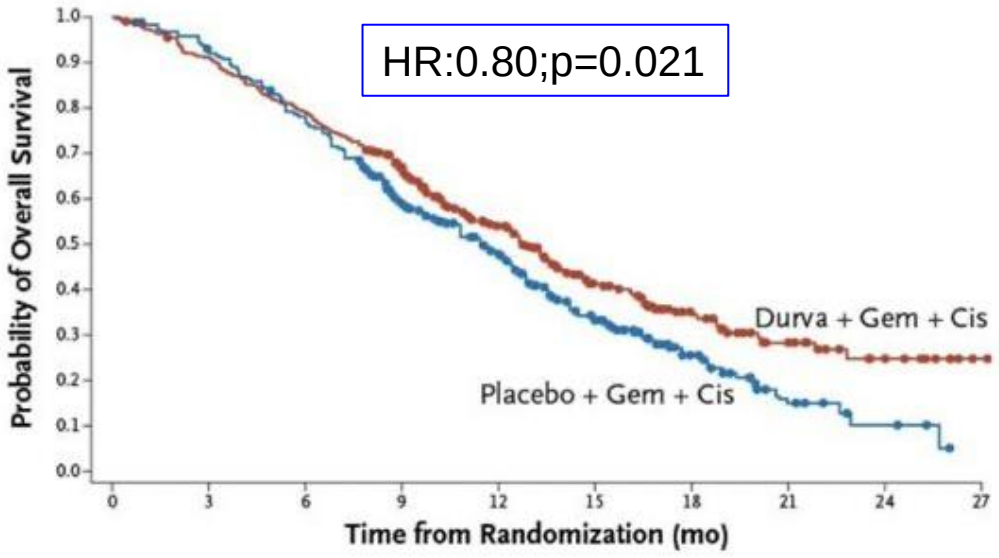
Kang, S. Et al Cancers (Basel) 2022

TOPAZ-1: Durvalumab + GemCis 1L

TOPAZ-1 (Global): Phase III

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

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



Group	mOS	mPFS	2y OS	ORR
Darbulumab + GemCis	12.8m	7.2m	24.9%	26.7%
Placebo+ GemCis	11.5m	5.7m	10.4%	18.7%

MARKERS OF RESPONSE (Univarite analysis):
- PD-L1 tumor area positivity score (TAP) ≥1%
- LAD > MD
- iCCA/eCCA > GbC
- Asia > non-Asia
- Info on MSI not reported in 50% cases (1.5% +)

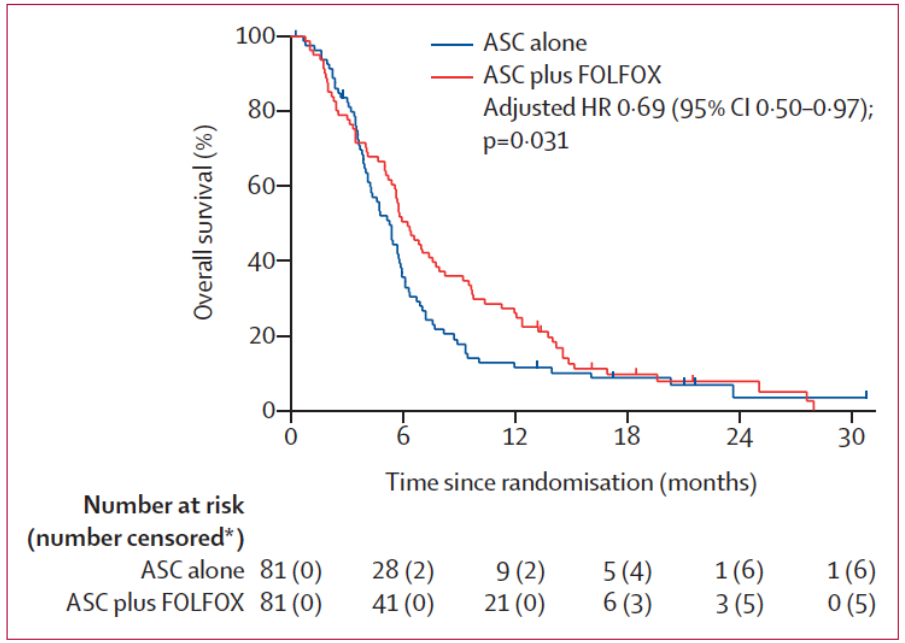
Do-Youn Oh, *et al.* ***N Engl J Med-Evidence*** 2022

Tratamiento sistémico: *2 línea*

ABC-06 (UK): Phase III

CCA & GBC (n=162)

Fluorouracile + Oxaliplatine (FOLFOX) vs Observational



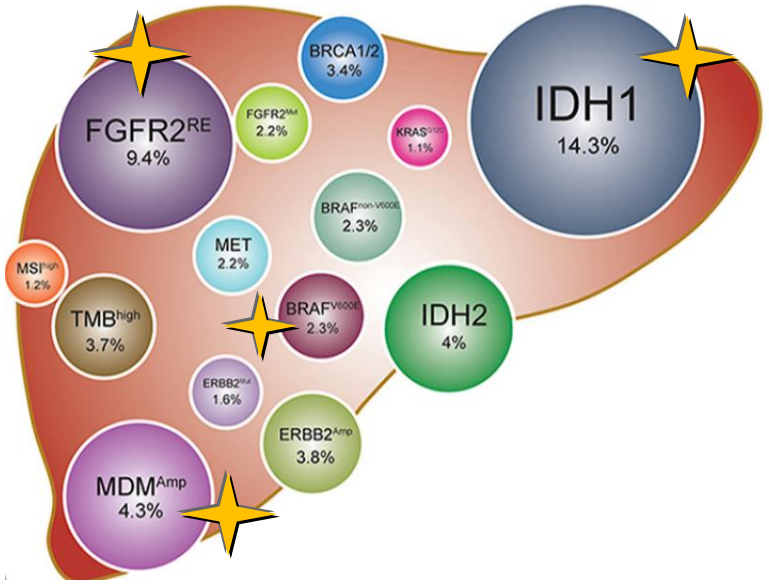
Group	mOS
FOLFOX	6.2
Observational	5.3

Lamarca A *et al.* ***Lancet Oncol.*** 2021

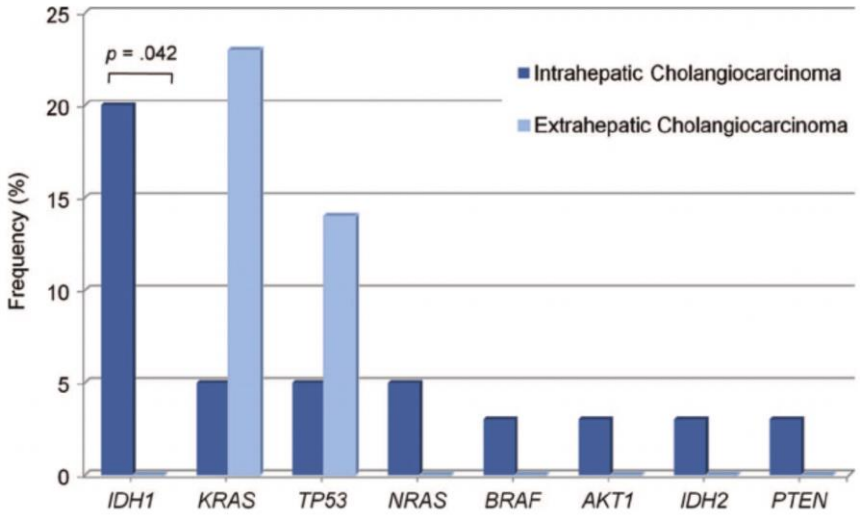
Colangiocarcinoma: Muy heterogéneo (mut level)

‡

Alteraciones genomicas mas frecuentes y posibles terapias dirigidas



Frequencia en function de subtipos CCA: iCCA vs eCCA (p/dCCA)[2]

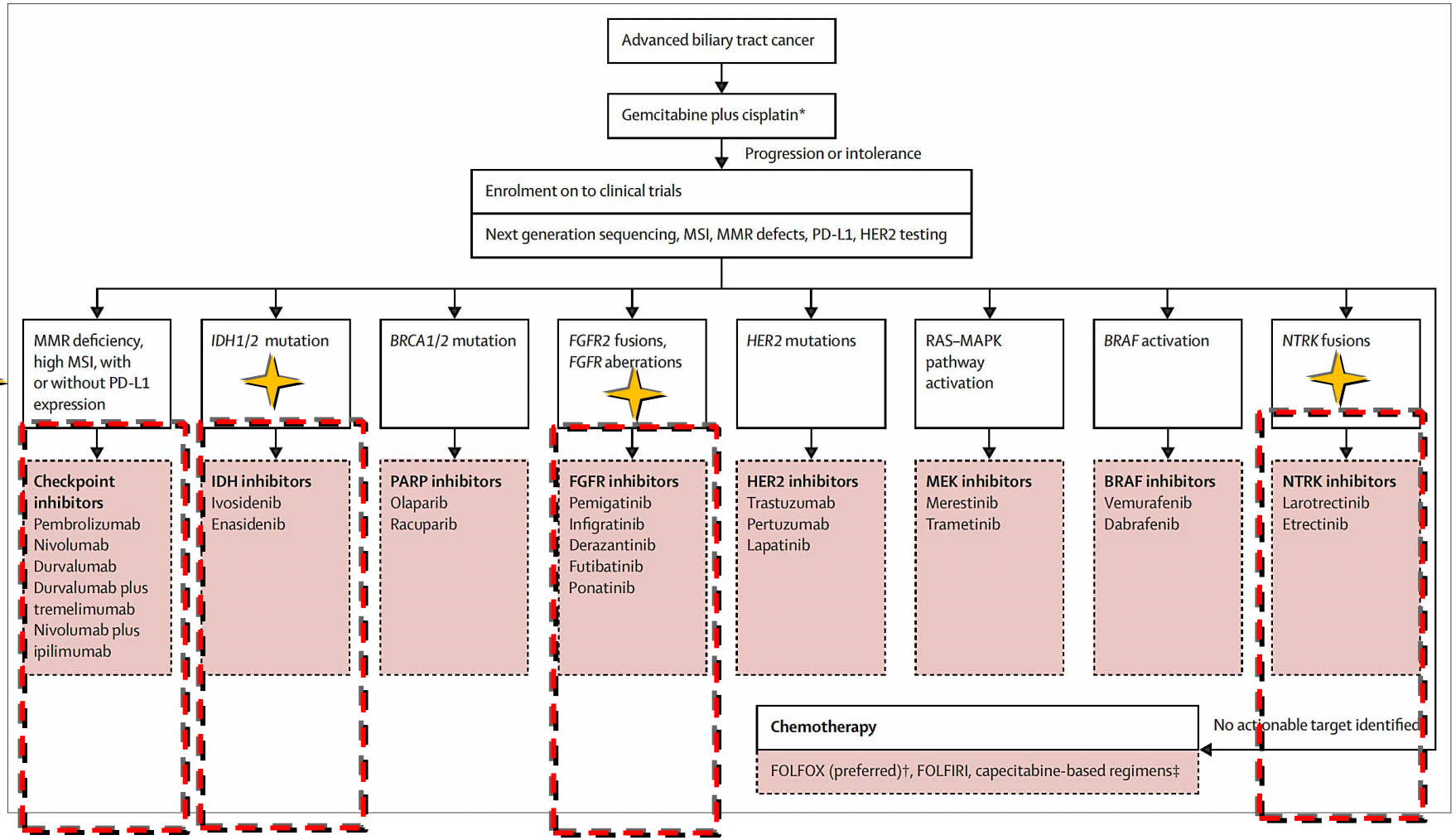


+FGFR2 fusions (10-15%) in iCCAs

1. Rodrigues PM, et al. *Annu Rev Pathol.* 2021;16:433–63; 2. Borger DR, *et al. The Oncologist* 2012;17;72-79

MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

Medicina de precisión: 2 línea



Pembrolizumab aprobado FDA-EMA

Ivosidenib aprobado FDA-EMA

Pemigatinib aprobado FDA-EMA

Larotrectenib aprobado FDA

Conclusiones

- ICC constituye el 10-15% de los tumores primarios hepaticos
- Los factores de riesgo conocidos son Colangitis esclerosante primaria, hepatitis B, hepatitis C, cirrosis, infección parasitaria, diabetes y tabaco
- Tiene muy mal pronostico y más del 50% de los casos se diagnostica en una fase irresecable
- El diagnostico se realiza con TAC/RM en LOES sin criterios de HCC
- La biopsia es necesaria para establecer el diagnostico

Conclusiones

- El único tratamiento curativo es la cirugia o trasplante pero solo es possible en menos del 30%
- Terapia adyuvante de eleccion : Capecitabina
- Terapia sistemica de 1 linea:
  - Durvalumab + Gem-Cis
  - Gem- Cis
- Terapia sistemica de 2 linea:
  - FOLFOX (Fluorouracilo + Oxaliplatino)
- Terapia personalizada segun mutación
  - Mutacion IDH
  - Mutacion FGFR2