

CHOLANGIOPCARCINOOM

- 1. ZOEKTERMEN**
Galwegen, cholangio, cholangiocarcinoom
- 2. DOEL**
Stadiërings – en behandelingsbeleid cholangiocarcinoom
- 3. TOEPASSINGSGBIED**
Cholangiocarcinoom
- 4. WERKWIJZE**

4.1. Etiologische factoren

incidentie: 0,3-0,5/100.000

4.1.1. mbt extrahepatisch – perihilair cholangiocarcinoom

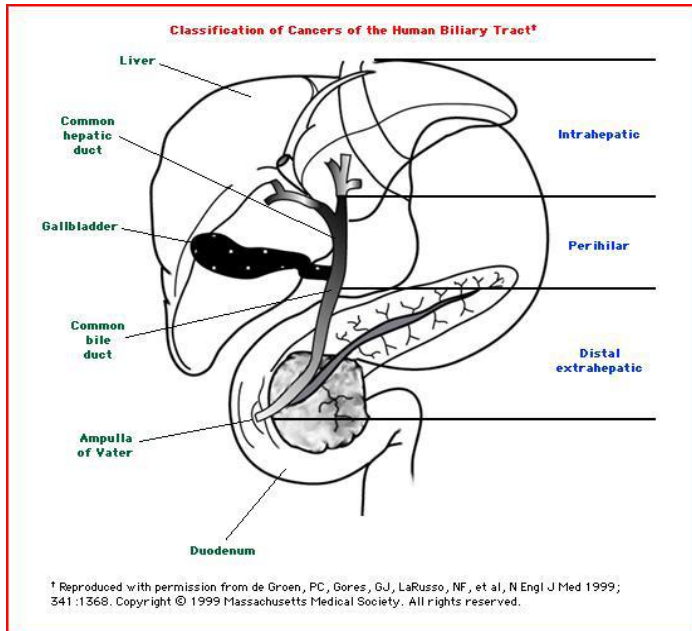
- 25-75% stenen
- choledochuscyste
- PSC(10%)-colitis ulcerosa
- chronische infectie met clonorchis Sinensis
- biliaire papillomatose
- ulceratieve colitis
- hemochromatose
- typhoid drager

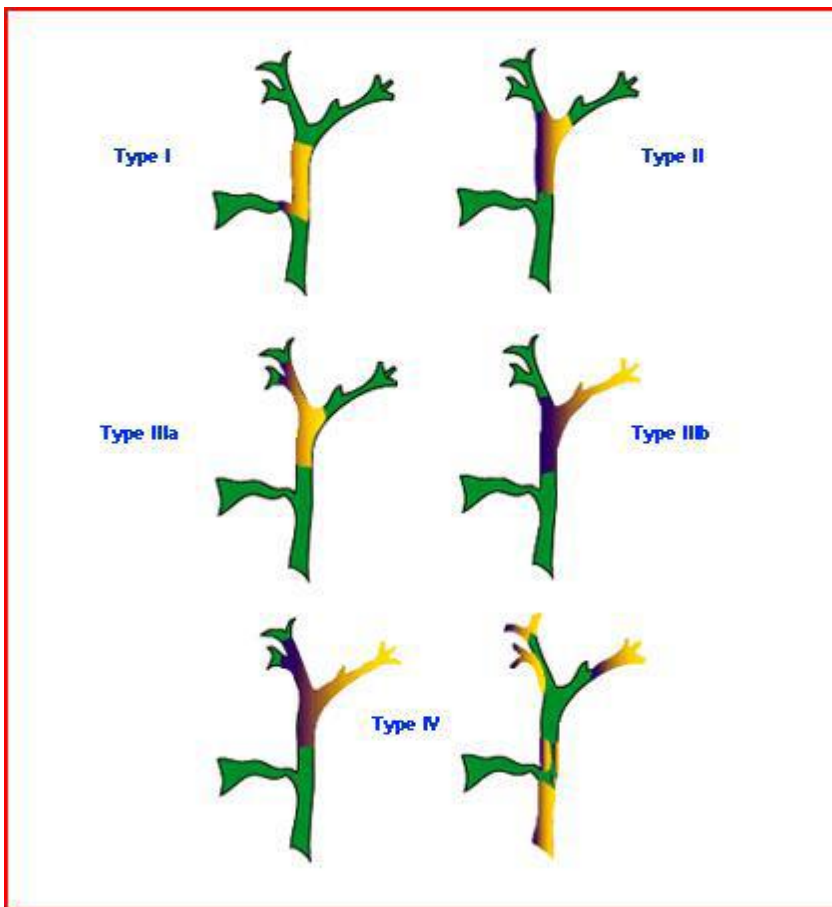
4.1.2.mbt intrahepatisch cholangiocarcinoom: voornaamste risico chronische leverziekten en cirrose

4.1.3.cholangiocarcinoom:

- half zo frequent als galblaascarcinoom
- 60% perihilair, 25% extrahepatisch distaal, 15% intrahepatisch waarvan 5-10% diffuus
- incidentie en mortaliteit door cholangiocarcinoom neemt toe (intrahepatisch neemt toe, extrahepatisch neemt af)

4.2 Klassificatie





Classification of cancers of the human biliary tract The Bismuth classification of perihilar cholangiocarcinomas. Yellow-purple areas represent tumor, and green areas normal bile duct. (Reproduced with permission from de Groen, PC, Gores, GJ, LaRusso, NF, et al, N Engl J Med 1999; 341:1368. Copyright © 1999 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.)

TNM staging for intrahepatic cholangiocarcinoma

TNM classificatie voor perihilaire cholangiocarcinoom (2010)

TNM staging system for perihilar cholangiocarcinoma

Note: cTNM is the clinical classification, pTNM is the pathologic classification.

Used with the permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original source for this material is the AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2010) published by Springer New York, Inc.

TNM classificatie voor extrahepatisch distaal cholangiocarcinoom (2010)

TNM staging system for distal cholangiocarcinoma

Note: cTNM is the clinical classification, pTNM is the pathologic classification.

Used with the permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original source for this material is the AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2010) published by Springer New York, Inc.

4.3. Anatomopathologie:

Gebaseerd op college of American pathologists (CAP) cancer protocol intrahepatic bile ducts(juni 2017) , distal extrahepatic bile ducts (augustus 2018) and perihilar bile ducts (juni 2017)

<https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>

WHO Classification of Carcinomas of the Intrahepatic Bile Ducts (Modified)
Intrahepatic cholangiocarcinoma

Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma
Intraductal papillary neoplasm with an associated invasive carcinoma
Mucinous cystic neoplasm with an associated invasive carcinoma
Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma
Large cell neuroendocrine carcinoma
Small cell neuroendocrine carcinoma

4.3.1. WHO CLASSIFICATION OF CARCINOMA OF THE EXTRAHEPATIC AND PERIHILAR BILE DUCTS

Adenocarcinoma

- Adenocarcinoma, biliary type
- Adenocarcinoma, intestinal type
- Adenocarcinoma, gastric foveolar type
- Mucinous adenocarcinoma
- Clear cell adenocarcinoma
- Signet-ring cell carcinoma

Intraductal papillary neoplasm with an associated invasive carcinoma
Mucinous cystic neoplasm with an associated invasive carcinoma

Adenosquamous carcinoma

Squamous cell carcinoma
Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma

- Large cell neuroendocrine carcinoma
- Small cell neuroendocrine carcinoma

Undifferentiated carcinoma

MINIMUM DATA SET RAPPORT:

- Procedure
- Tumorlokalisatie
- tumor diameter
- Histologisch type
- histologische graad
- Tumor uitgebreidheid
- snedevlakken (zo van toepassing):
 - proximaal snedevlak
 - distaal snedevlak
 - circumferentieel snedevlak
 - snedevlak naar leverparenchym
 - snedevlak galweg
- Lymphovasculaire invasie
- Perineurale invasie
- Regionale lymfeklieren: voor resecties minstens 15 lymfeklieren
- TNM stadium volgens 8° editie 2017

4.3.1.2.TNM intrahepatische galwegen:

4.3.1.2.1.Primary Tumor (pT)

- pTX:Primary tumor cannot be assessed
- pT0:No evidence of primary tumor
- pTis: Carcinoma in situ (intraductal tumor)
- pT1: Solitary tumor without vascular invasion, ≤5 cm or >5 cm
- pT1a: Solitary tumor ≤5 cm without vascular invasion
- pT1b: Solitary tumor >5 cm without vascular invasion
- pT2:Solitary tumor with intrahepatic vascular invasion, or multiple tumors, with or without vascular invasion
- pT3:Tumor perforating the visceral peritoneum
- pT4: Tumor involving local extrahepatic structures by direct invasion

4.3.1.2.2.Regional Lymph Nodes (pN) (Note H)

- pNX: Regional lymph nodes cannot be assessed
- pN0: No regional lymph node metastasis
- pN1: Regional lymph node metastasis present

Distant Metastasis (pM) (required only if confirmed pathologically in this case)

- pM1: Distant metastasis
- Specify site(s), if known: _____

4.3.1.3.TNM perihilaire galwegen:

4.3.1.3.1.Primary Tumor (pT)

- pTX:Primary tumor cannot be assessed
- pT0:No evidence of primary tumor
- pTis: Carcinoma in situ/high-grade dysplasia
- pT1: Tumor confined to the bile duct, with extension up to the muscle layer or fibrous tissue
- pT2: Tumor invades beyond the wall of the bile duct to surrounding adipose tissue, or tumor invades adjacent hepatic parenchyma
- pT2a: Tumor invades beyond the wall of the bile duct to surrounding adipose tissue
- pT2b: Tumor invades adjacent hepatic parenchyma
- pT3: Tumor invades unilateral branches of the portal vein or hepatic artery
- pT4: Tumor invades the main portal vein or its branches bilaterally, or the common hepatic artery; or unilateral second-order biliary radicals with contralateral portal vein or hepatic artery involvement

4.3.1.3.2.Regional Lymph Nodes (pN)

- pNX: Regional lymph nodes cannot be assessed
- pN0: No regional lymph node metastasis
- pN1: One to three positive regional lymph nodes typically involving the hilar, cystic duct, common bile duct, hepatic artery, posterior pancreatoduodenal, and portal vein lymph nodes
- pN2: Four or more positive lymph nodes from the sites described for N1

Distant Metastasis (pM) (required only if confirmed pathologically in this case)

- pM1: Distant metastasis
- Specify site(s), if known: _____

4.3.1.4.TNM distale extrahepatische galwegen

4.3.1.4.1.Primary Tumor (pT)

- pTX:Primary tumor cannot be assessed
- pTis: Carcinoma in situ/high-grade dysplasia
- pT1:Tumor invades the bile duct wall with a depth less than 5 mm

- ___ pT2: Tumor invades the bile duct wall with a depth of 5-12 mm
___ pT3: Tumor invades the bile duct wall with a depth greater than 12 mm
___ pT4: Tumor involves the celiac axis, superior mesenteric artery, and/or common hepatic artery

4.3.1.4.2. Regional Lymph Nodes (pN)

- ___ pNX: Regional lymph nodes cannot be assessed
___ pN0: No regional lymph node metastasis
___ pN1: Metastasis in one to three regional lymph nodes
___ pN2: Metastasis in four or more regional lymph nodes

Distant Metastasis (pM) (required only if confirmed pathologically in this case)

- ___ pM1: Distant metastasis
Specify site(s), if known: _____

Ook het metastatisch carcinoom van biliaire tractus of pancreasorigine is vrijwel onmogelijk te onderscheiden van het intrahepatische cholangiocarcinoom.

4.4. Diagnose

4.4.1. Kliniek

Anamnese:

pijn rechter hypochonder (30-50%), donkere urine, bleke stoelgang, jeuk (66%), vermagering (30-50%), koorts maar eerder zelden cholangitis tenzij er biliaire instrumentatie geweest is

Klinisch:

hepatomegalie door cholestase, Courvoisier-Terrier

4.4.2 Diagnose van tumor

- zeer moeilijk, tot één derde van galwegstenoses benigne of metastase
- DD met Ig G4 cholangiopathie (met soms ook beeld van "vasculaire invasie"; echter ook in geval van ca soms verhoging van Ig G4, cutoff op 500)

Biochemie: cholestase, CEA; CA19.9 (zo CA 19.9 meer dan 1000 meestal gemetastaseerd met slechte prognose); bij PSC rijst verdenking voor maligniteit bij CA 19.9 meer dan 200.

Echo: dilatatie galwegen proximaal van de tumor, die evenwel moeilijk zichtbaar is (isoechogeen)

CT: 60% accuraatheid

Beste onderzoek NMR met MRCP, met contrast en met diffusiegewogen beelden (esmo 2016)

PET scan ter DD benigne-maligne strictuur in PSC.

Pathologisch onderzoek is aangewezen voor elke niet-chirurgische behandeling

Biopten via ERCP genieten voorkeur op brush cytologie (ERCP met spyglass)

EUS +FNA als alternatief in dien ERCP biopten of cytologie negatief of inconclusief zijn

Risico op seeding is onzeker maar lijkt zeer laag te zijn

Beslissing of apo nodig is bij potentieel resecabele tumoren via MOC (esmo 2016)

ERCP met brushing (sens: 50% met FISH) : alleen nodig zo therapeutisch doel of zo materiaal voor APO moet bekomen worden

Eventueel + cholangioscopie (Spyglass, UZ leuven)

EUS: vnl bij extrahepatisch galwegcarcinoom en galblaascarcinoom

PET: sensitiviteit en specificiteit van 80 à 90%, echter niet zo goed zo het een infiltrerend cholangiocarcinoom betreft; kan vals positief zijn door inflammatie in het geval van PSC

4.4.3 Staging (+esmo)

Stadiëring (esmo 2016, alle biliaire tumoren)

Leverfunctietesten

1/ MRI met MRCP (zo icterus te verrichten voor ERCP/PTC)

- a) biliaire.uitbreiding?
- b) hepatische uitbreiding ?
- c) klieren ?
- d) vasculaire invasie ?
- e) metastasen in de lever

2/ EUS zo extrahepatisch cholangiocarcinoom met eventueel FNA zo pathologische klier

3/ CT thorax

4/ CT hersenen zo klinisch verdacht

5/ zo curatieve resectie beoogd wordt laparoscopie, in een aparte tijd zo preoperatief biliaire drainage of vena porta embolisatie beoogd wordt

Zonodig ERCP of PTC (T stadium, eerder voor cholangioca)

CT abdomen met contrast zo nodig voor betere aflijning tumor tov bloedvaten

PET scan alleen op indicatie

6/ cardiopulmonaire evaluatie

Medische voorgeschiedenis en comorbiditeit

Performance status

7/ zo intrahepatisch: (NCCN 3.2018)

overweeg CEA/CA 19.9/AFP/biopsie

zowiezo: gastroscopie/coloscopie/virale hepatitis serologie

4.5. Therapie

4.5.1. Resecabel

4.5.1.1. Resecabiliteit:

-afwezigheid van lymfeklieren (retropancreatisch of paracoeliacaal), levermeta's, vasculaire invasie, extrahepatische

lokalisatie

-Child B en C-cirrose zijn inoperabel

-zo intrahepatisch ca of indicatie tot hemihepatectomie: volumetrie van de lever

-uitgebreidheid cholangiocarcinoom kan tot 1-2 cm verder gaan dan op beeldvorming gesuggereerd wordt (in geval van perihilaire tumoren, zeker zo het een infiltratief type tumor betreft)

-hilaire tumoren zijn niet resecabel indien:

invasie van de 2 ducti hep. met secundaire takken.

invasie vena porta proximaal van de bifurcatie (portastam)

atrofie van 1 leverlob met invasie contralaterale tak vena porta

atrofie 1 leverlob met invasie secundaire biliaire takken contralateraal

invasie bilaterale arteriae hepaticae

Stenting preop?

Neen, tenzij bil >10mg/dl

4.5.1.2. Techniek

Distaal cholangioca: Whipple

Partiële duodeno-pancreatectomie met uitgebreide galwegresectie tot aan de hilus

Lymfeklierresectie

Reconstructie maag en resterende pancreas kan op verschillende manieren

Intrahepatisch cholangioca: leverresectie + lymfadenectomie hilair zo centraal gelegen of uitbreiding in de extrahepatische galwegen; eventueel + embolisatie van de vena portae zo remnant lever minder dan 30% is +- RFA

Perihilair cholangioca: agressieve chirurgie:

Bismuth I: En bloc Wegname galwegen en galblaas met 5-10 mm vrij sectievlak, regionale lymfadenectomie en Roux en Y hepaticojejunostomie.

Bismuth II en III: + lobectomie + wegname lobus caudatus

Bismuth IV: na intra-operatief onderzoek hemihepatectomie en vena Portaresectie

Esmo 2016 (niets nieuws?):

Meestal extended rechter hemihepatectomie nodig met zonodig vena porta embolisatie (inclusief SIV takken)

Lymfadenectomie standaard bij elke chirurgie voor cholangiocarcinoma

Segment I moet altijd meegenomen worden gezien drainage in de bifurcatie

Vasculaire resectie thv hilus is mogelijk maar beïnvloedt prognose

Levertransplantatie volgens Mayo protocol voorlopig geen standaard therapie. Franse fase 3 transphil studie af te wachten.

4.5.1.3. Adjuvante therapie

R0 resectie: follow-up, bij jonge patienten kan chemotherapie overwogen worden na universitair advies met cisplatinum-gemcitabine, dit naar analogie met het effect in gemetastaseerde setting maar in adjuvante setting bestaan geen fase III studies die de benefit van chemotherapie aantonen.

R1 of R2 resectie: overweeg reresectie of ablatie of chemoradiotherapie of chemotherapie.

Te overwegen ovw hoge risico op lokaal recidief en metastasen op afstand.

Recente meta-analyse toont een overlevingsvoordeel voor adjuvante therapie zo N+ ziekte of zo R1 resectie. Er is geen vergelijking tussen chemotherapie en chemoradiotherapie. (esmo 2016)

Recent (ASCO 2018) werden de resultaten van de Bilcap studie bekendgemaakt: overlevingsvoordeel voor 8 cycli capecitabine (1250 mg/m² 2x/d). 19% van de populatie was iCCA, 28% hilair, 35% extrahepatisch, 18% galblaascarcinoom. Gemiddelde overleving was 51 versus 36 maanden (Primrose et al, Asco 2018)

Commentaar NCCN op Bilcap: improved overall survival in the per-protocol analysis, but the study is not yet published an the overall survival did not reach statistical significance in the ITT analysis.

Een Franse studie kon geen verbetering van de ziektevrije overleving tonen voor Gemox adjuvant versus observatie. (Prodige 12- Accord 18 fase 3 studie, Edeline et al. Asco 2017)

NCCN: Zo R1 of R2 of N+ (op basis van Horgan JCO 2012)

- ofwel 5FU chemoradiotherapie gevolgd door 5FU of gemcitabine gebaseerde chemotherapie (limited data Macdonald Surg Oncol Clin N Am 2002)

- ofwel 5FU of gem gebaseerde chemotherapie eventueel gevolgd door fluoropyrimidine chemoradiotherapie

- ofwel klinische studie (meest aangemoedigd)

op basis van Ben-Josef et al, JCO 2015

Wij opteren niet voor chemoradiotherapie als standaard.

NB schema voor perihilaire tumor kleiner dan 3 cm met radiotherapie, chemotherapie, brachytherapie en transplantatie (Mayo Clinic) : voorlopig niet als standaard therapie aanvaard. Voorlopig ook geen mogelijkheid in België om levertransplantatie te verrichten voor een bekend (en dus niet posttransplant vastgesteld) cholangiocarcinoom.

4.5.2. Lokaal niet-resecabel

Opties:

- palliatief
- stenting bij eCCA, cf infra
- ablatie
- chemotherapie: voorkeurschema: cisplatin-gemcitabine. Alternatieven: op basis van 5FU of gemcitabine. Cfr gemetastaseerde setting.
- chemo-radiotherapie zo extrahepatisch cholangiocarcinoma:
 - mOS 9-14 maanden
 - FFCD 9902 fase 3 studie (CRT met Cis/5FU vs Gemox. Stop studie na 34 ptn. Voordeel voor chemo: PFS 11 vs 5,8 maanden; OS 20 vs 13,5 maanden.
 - Met 5FU (NCCN 3.2018)
- SIRT bij iCCA. Pooled analysis van 12 studies, 298 pt, mOS 15,5 maanden, respons 28%, 10% conversie naar resecabele ziekte (esmo 2016)
- stereotactische radiotherapie (NCCN 3.2018)
- pembrolizumab voor MSI high tumoren (NCCN 3.2018)
- klinische studie (NCCN 3.2018)

4.5.3. Gemetastaseerd

- palliatief
- chemotherapie geeft benefit in een gerandomiseerde studie tov palliatieve aanpak en wordt in toenemende mate gebruikt.
- Cisplatin-gemcitabine is het voorkeurschema. In fase III superieur aan gemcitabine.
 - Praktisch:
 - voorkeurschema: Cisplatin-gemcitabine. Schema : Cisplatin 25 mg/m² gevolgd door gemcitabine 1000 mg/m² dag 1+ dag 8 q3weken x 6.
 - Meta-analyse: voordeel ook boven 65j; onafhankelijk van geslacht, primair tumorlokalisatie, lokaal geavanceerd vs gemetastaseerd en onafhankelijk van stenting vs vroegere chirurgie. Zo PS 2 minst voordeel. Zo nierinsufficiëntie: oxaliplatin ipv cisplatin. (esmo 16)
 - bij matige conditie : gemcitabine of 5FU.
 - andere schema's (als beschikbaar) onder andere: Gemox, Xelox, Cisplatin-capecitabine, Cisplatin-5FU, oxaliplatin-5FU.
- Alternatieven:
 - o SIRT bij iCCA (esmo 2016)
 - o stereotactische radiotherapie bij iCCA (NCCN 3.2018)
 - o pembrolizumab voor MSI high tumoren (NCCN 3.2018)
 - o klinische studie (NCCN 3.2018)
- Tweedelijnstherapie: fluoropyrimidine gebaseerde therapie maar
 - o Systematische review 761 ptn
 - o PFS 3,2 maanden
 - o Respons 7,7%
 - o OS 7,2 m
 - o Geen aanbeveling mogelijk over type therapie

- Voordeel tov best supportive care niet bekend
- Esmo 2016
- Geen benefit voor EGFR antagonisten of VEGF antagonisten

4.5.4. Palliatieve endoscopische behandeling: stenting

distaal cholangiocarcinoma (cfr. pancreasca)

hilair cholangiocarcinoma: bij voorkeur bilaterale stenting met niet gecoverde metalen stents. Ofwel via ERCP, via PTC of combinatie van beide.

In de toekomst mogelijk intraductale RFA behandeling dmv ERCP. (nog geen terugbetaling op dit ogenblik).

4.6. Prognose

globale 5-jrs overleving 5-10%, reeks Mayo Clinic (18%)

distaal betere prognose dan proximaal

afhankelijk van N-status, R-status, vasculaire invasie, type tumor (papillair beter dan adenosquameus), extensie naar de galblaas, bilirubine meer dan 10, albumine minder dan 3 g/dl

4.7 Surveillance

Beeldvorming per 6 maanden voor 2 jaar, daarna per jaar tot 5 jaar (NCCN 3.2018)

5. VERANTWOORDELIJKEN

Auteur: Dr Decaestecker Jochen

Werkgroep:

Dr Baert Lieselot

Dr Baertsoen Chantal

Dr Bussels Barbara

Dr Cornelis Natasha

Dr Dedeurwaerdere Francesca

Dr Demol Jan

Dr De Wulf Dominiek

Dr Marrannes Jesse

Dr Muylle Kristoff

Dr Pattyn Paul

Dr Vandecandelaere Pieter

6. DEFINITIES

7. REFERENTIES / BIJLAGES

Nccn 2018

Esmo 2016