

UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN
MÉDECINE

**Étude rétrospective mesurant en vie réelle les données de survie et
de toxicité de la Capécitabine en situation adjuvante dans les
cancers des voies biliaires.**

Présentée et soutenue publiquement le 12 Novembre 2024 à 18 heures
au Pôle Recherche

Par Claire NOÉ

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Nicolas PENEL

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Emmanuel BOLESŁAWSKI

Monsieur le Docteur Anthony TURPIN

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Pauline PARENT

Préambule

Le travail scientifique présenté dans cette thèse de médecine fera l'objet d'une publication d'article international en anglais. Il suit le plan suivant :

- Une introduction longue en français dont les objectifs sont : présenter le contexte médical avec une orientation principalement pédagogique et présenter le contexte scientifique et l'objectif, comme le fait également l'introduction de l'article en anglais.
- L'abstract en anglais, tel qu'il sera soumis en complément de l'article reproduit juste après.
- L'article en anglais, tel qu'il sera soumis à une revue scientifique internationale imposé par le journal (introduction, matériel et méthodes, résultats, discussion).
- Une discussion en français, qui reprend pour l'essentiel la discussion en anglais de l'article.

Le document est structuré ainsi en application de la circulaire Toubon¹.

Les références présentées en fin de document, ainsi que les listes de figures et tables résultent de la fusion des parties en anglais et en français. La numérotation est donc incrémentée dans l'ensemble du document, que les parties soient anglophones ou francophones.

¹ Circulaire du 19 mars 1996 concernant l'application de la loi no 94-665 du 4 août 1994 relative à l'emploi de la langue française. JORF n°68 du 20 mars 1996 page 4258. NOR: PRMX9601403C

Abréviations

ACABi	Association pour l'étude des Cancers et Affections des voies Biliaires
AUC	Area under the curve
BTC	Biliary tract cancer
CA 19.9	Antigène carbonhydrate 19.9
CCA	Cholangiocarcinome/ cholangiocarcinoma
dCCA	Cholangiocarcinome distal/ distal cholangiocarcinoma
iCCA	Cholangiocarcinome intra-hépatique/ intra-hepatic cholangiocarcinoma
INCa	Institut National du Cancer
pCCA	Cholangiocarcinome péri-hilaire/ peri-hilar cholangiocarcinoma
CI	Confidence interval
CIM	Classification Internationale des Maladies
CPRE	Cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique
CSP	Cholangite sclérosante primitive
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CVB	Cancer des voies biliaires
DPD	Dihydropyrimidine déshydrogénase
ESCAT	ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group

ESMO	European Society for Medical Oncology
FGFR	Fibroblast growth factor receptor
HER 2	Human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hazard ratio
IC	Intervalle de confiance
IDH	Isocitrate déshydrogénase
OS	Overall survival
PF	Performance status
PFS	Progression free survival
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RMST	Restricted mean survival time
NGS	Next generation sequencing
SG	Survie globale
SSM	Survie sans maladie
TDM-TAP	Tomodensitométrie multiphasique thoraco abdomino pelvienne
TEP-FDG	Tomographie par émission de positons au fluorodesoxyglucose
TNCD	Thésaurus National de Cancérologie Digestive
5-FU	5-fluorouracil

Table des matières

I. Introduction	7
1. Épidémiologie	7
1.1 Généralités	7
1.2 Notions d'anatomie et classification	8
1.3 Facteurs de risque	11
1.4 Pathogenèse	13
1.5 Survie et facteurs pronostiques	14
2. Prise en charge des CVB localisés	15
2.1 Diagnostic	15
2.2 Chirurgie	18
2.3 Traitement néoadjuvant	19
2.4 Traitement adjuvant	20
2.4.1 Chimiothérapie	20
2.4.2 Capécitabine	22
2.4.3 Radiothérapie	24
2.4.4 Immunothérapie	24
3. Cibles moléculaires et thérapies ciblées	25
4. Rationnel et objectifs	27
II. Article en anglais	29
1. Abstract	29
2. Introduction	30

3. Material and Method	32
3.1 Study design and Patient cohorts	32
3.2 Objectives	33
3.3 Statistical analysis	33
4. Results	34
4.1 Population characteristics	34
4.2 Overall survival (OS) and disease-free survival (DFS)	38
4.3 Propensity score analysis	40
4.4 Prognostic factors associated with OS and DFS	41
4.5 Safety and drug delivery	43
4.6 Treatment at recurrence	45
4.7 Molecular alterations	45
5. Discussion	46
6. Conclusion	50
<i>III. Discussion</i>	<i>50</i>
<i>IV. Conclusion</i>	<i>55</i>
<i>V. Références</i>	<i>56</i>
<i>VI. Appendix</i>	<i>70</i>

I. Introduction

1. Épidémiologie

1.1 Généralités

Les cancers des voies biliaires (CVB) comprennent les cholangiocarcinomes (CCA) et les cancers de la vésicule biliaire. Ils se développent aux dépens de l'épithélium tapissant l'arbre biliaire. Ce sont un ensemble de cancers rares et hétérogènes tant sur le plan anatomique, épidémiologique, clinique, que moléculaire, dont le pronostic reste sombre.

En 2018, en France, le nombre de nouveaux cas estimés de CVB était de 2 965, soit une incidence de 1,6 cas pour 100 000 personnes-années, l'âge médian au diagnostic était de 78 ans chez la femme et 72 ans chez l'homme (1,2). En France, les CVB ont une prédominance masculine, sauf les cancers de la vésicule biliaire (1,3).

L'incidence estimée des CVB dans les pays à haut niveau de revenu est entre 0,35 et 2/ 100 000 habitants par an (4). Elle est nettement supérieure dans les zones d'endémie de distomatose, notamment en Asie (5).

Les CCA intra-hépatiques (iCCA) représentent entre 10 et 20% des cancers primitifs du foie, au deuxième rang après les carcinomes hépatocellulaires (CHC) (6). Leur incidence mondiale tend à augmenter, notamment aux États-Unis et en Europe, possiblement en lien avec l'augmentation des facteurs de risque d'hépatopathie (5).

Au cours des dernières décennies, le taux de mortalité mondial des CVB est en augmentation, notamment pour les iCCA (5,7).

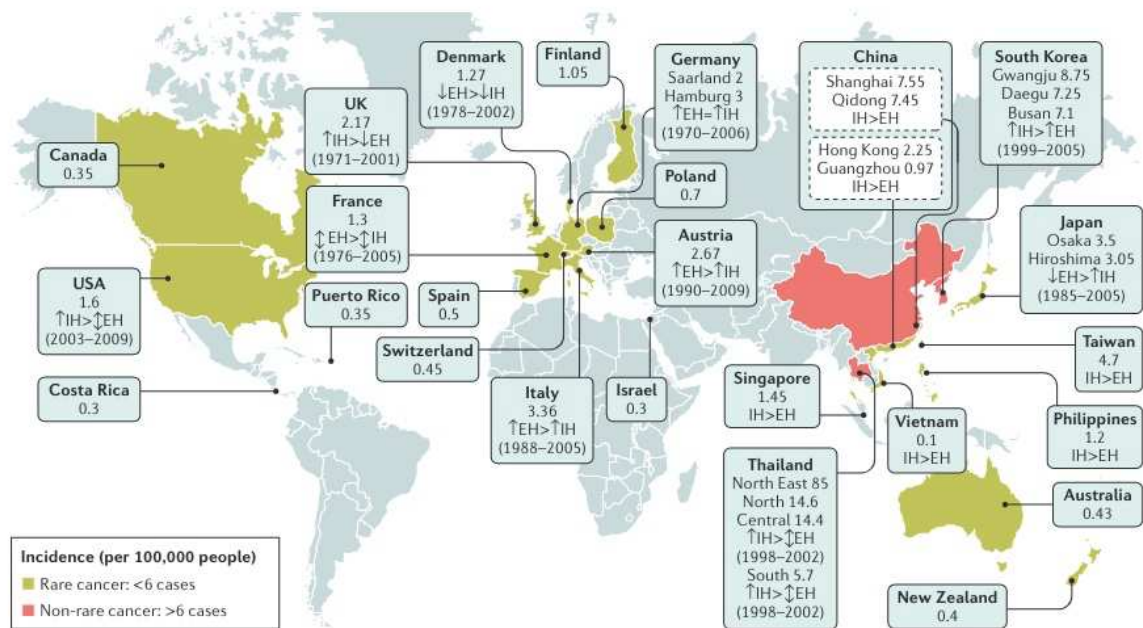


Figure 1 | **Worldwide incidence of CCA.** Worldwide incidence (cases per 100,000) of cholangiocarcinoma (CCA)^{1,5,10}. Data refer to the period 1971–2009. Green colour identifies countries with lower incidence (<6 per 100,000 cases, rare cancer), whereas pink colour indicates countries in which CCA is not a rare cancer (>6 per 100,000 cases). Diagnoses have been

classified according to international classification of disease (ICD) codes (ICD-O-1, ICD-O-2, ICD-O-3, ICD-10, ICD-V9, ICD-V10, ICD-O). When available, the more incident form (intrahepatic (IH) versus extrahepatic (EH) CCA) and the temporal trend of incidence (↑increasing trend; ↓stable trend; ↓decreasing trend) have been reported.

Figure 1 : Incidence mondiale des CCA entre 1971 et 2009 (4)

1.2 Notions d'anatomie et classification

Les voies biliaires peuvent être séparées en deux, une partie intra hépatique et l'autre extra hépatique. La production biliaire intra hépatique se collecte au niveau des canaux de Hering, qui relient les canalicules aux canaux biliaires intra-lobulaires. Les canaux biliaires intra-lobulaires se réunissent en canaux biliaires inter-lobulaires, puis se rejoignent pour former les canaux hépatiques gauche et droit, qui vont s'unir au niveau du hile hépatique pour former le canal hépatique commun qui devient ensuite extra-hépatique. Le canal hépatique commun va ensuite recevoir le canal cystique, formant alors le canal cholédoque jusqu'à sa terminaison au niveau de la papille duodénale majeure où il est rejoint par le canal pancréatique principal pendant quelques millimètres en une zone appelée ampoule de Vater (8,9).

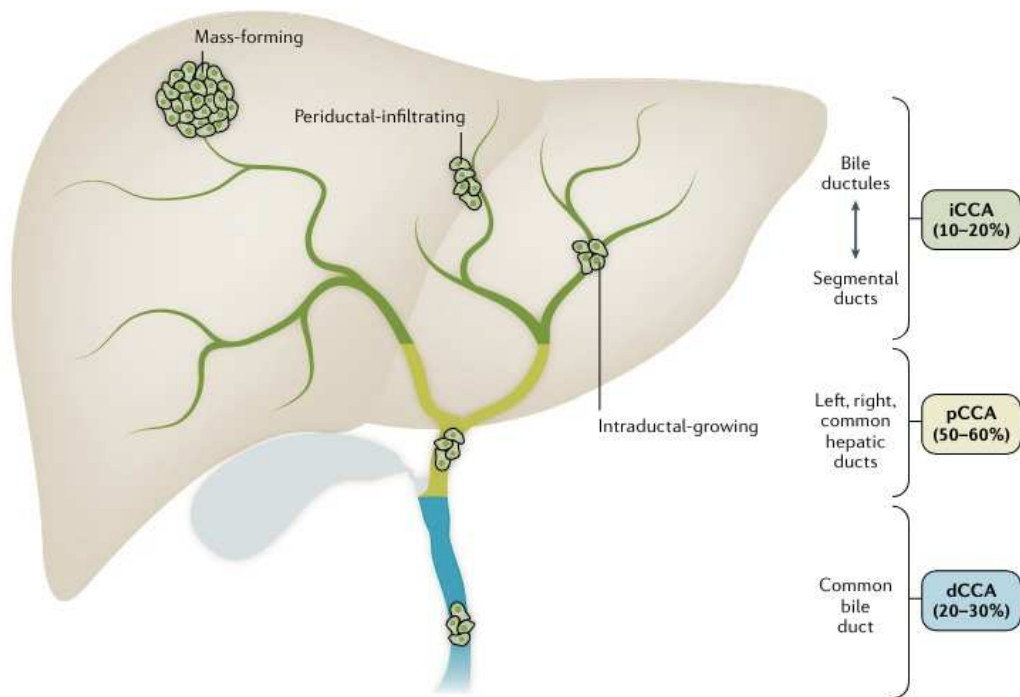


Figure 2: Localisation anatomique des CVB et répartition (5)

En 2024, les CVB sont classés selon la 8^{ème} édition de la classification TNM-AJCC-UICC de 2017 selon leur localisation anatomique (10).

1. Les CCA intra-hépatiques (iCCA), anciennement dits « périphériques » se développent aux dépens des voies biliaires intra-hépatiques de deuxième ordre.
2. Les CCA péri-hilaires (pCCA), anciennement appelés tumeurs de Klatskin se développent aux dépens des canaux hépatiques communs, droit et/ou gauche.
3. Les CCA distaux (dCCA) se développent aux dépens du cholédoque, en aval du canal cystique.
4. Les carcinomes de la vésicule biliaire représentent la localisation la plus fréquente (11).

Les iCCA, pCCA et dCCA représentent respectivement 10-20%, 50-60% et 20-30% des CCA (5).

Les carcinomes de l'ampoule de Vater, dont le phénotype est très hétérogène (proche de celui des tumeurs intestinales ou bilio-pancréatiques) ne font pas partie de cette classification. Les cholangiocarcinomes mixtes/ hépato-cholangiocarcinomes sont classés à part et ne feront pas l'objet de ce travail. Les pCCA et dCCA ont longtemps été regroupés sous le terme de CCA extra-hépatiques, appellation aujourd'hui déconseillée.

		Cholangiocarcinomes			Cancers de la vésicule biliaire (canal cystique inclus)
		Intra-hépatiques	Péri-hilaires	Distaux	
T	TX	Non évaluable			
	T0	Pas de tumeur primitive			
	Tis	CIS (intra-canaux)	CIS/DHG		CIS
	T1	Unique (grand axe ≤5 cm : T1a ; >5 cm : T1b) sans invasion vasculaire	Envahit paroi biliaire (→ muscle ou tissu fibreux)	Envahit paroi biliaire (<5 mm en profondeur)	Envahit paroi biliaire (→ lamina propria (T1a) ou musculature (T1b))
	T2	Unique + invasion vasculaire intra-hépatique ou multiples (± invasion vasculaire)	Dépasse paroi biliaire (→ tissu adipeux (T2a) ou foie adjacent (T2b))	Envahit paroi biliaire (>5 mm et <12 mm en profondeur)	Envahit tissus périmusculaires sans extension à la séreuse (face péritonéale) (T2a) ou au foie (face hépatique) (T2b)
	T3	Perfore le péritoine viscéral	Atteinte unilatérale BP ou AH	Envahit paroi biliaire (>12 mm en profondeur)	Perfore péritoine viscéral et/ou envahit foie et/ou organe/ structure extra-hépatique* par contiguïté
N	T4	Envahit les structures extra-hépatiques par contiguïté hépatique	Atteinte TP, BP bilatérale, AH commune ou CBS bilatérale ou CBS unilatérale + VP ou AH controlatérale	Atteinte TC, AMS et/ou AH commune	Atteint TP, AH commune ou >2 organes/structures extra-hépatiques (par contiguïté)
	NX	Non évaluable			
	N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale			
	N1	Métastase(s) ganglionnaire(s) régionale(s)	1 à 3 métastases ganglionnaires régionales		
	N2	-	≥ 4 métastases ganglionnaires régionales		
M	M0	Pas de métastase à distance			
	M1	Métastase(s) à distance			

* estomac, duodénum, colon, pancréas, omentum, voies biliaires extra-hépatiques.

AH : artère hépatique. AMS : artère mésentérique supérieure. BP : branche porte. CBS : canaux biliaires secondaires. CIS : carcinome in situ. DHG : dysplasie de haut grade. TC : tronc coeliaque. TP : tronc porte.

Tableau 1 : classification TNM-UIAJCC 2017 (8^{ème} édition) des CVB (10)

L'interprétation des données épidémiologiques en fonction de la localisation anatomique doit être prudente car dans la Classification Internationale des Maladies (CIM) et la CIM-oncologique, jusqu'au début des années 2020, le codage pouvait conduire à classer les pCCA parmi les iCCA. Par ailleurs à un stade avancé, les iCCA, très peu différenciés, peuvent être classés à tort parmi les cancers de primitifs inconnus (12). Le diagnostic repose alors sur un faisceau d'arguments cliniques, scanographiques et moléculaires.

Sur le plan histologique, la majorité des CCA des cancers de la vésicule biliaire sont des adénocarcinomes dits conventionnels, producteurs de mucine (8,11). Les iCCA sont plus hétérogènes et peuvent eux-mêmes être divisés en iCCA de type petit canal biliaire qui produisent peu ou pas de mucine, et iCCA de type grande voie biliaire, qui se rapprochent des pCCA et dont la distinction est parfois difficile (13).

1.3 Facteurs de risque

La majorité des cas de CVB est sporadique. Cependant l'inflammation chronique des voies biliaires, la cholestase et surtout la cirrhose sous-tendent les principaux facteurs de risque de développer un CVB :

- Les distomatoses à tropisme hépato-biliaire (*Opisthorchis viverrini* ou *Clonorchis sinensis*). Dans les zones endémiques, en Asie de l'Est, l'incidence est jusqu'à 40 fois supérieure par rapport au reste du monde et la maladie touche une population plus jeune. Cette contamination pourrait être évitée par la cuisson suffisante des poissons d'eau douce (14).

- La cholangite sclérosante primitive (CSP) est définie par une atteinte inflammatoire et fibrosante des voies biliaires, souvent associée à une maladie intestinale chronique de l'intestin dont les mécanismes sont encore mal connus. L'âge médian au diagnostic est de 51 ans. La CSP est responsable d'une cholestase chronique et représente un facteur de risque majeur de CVB, notamment dans les pays occidentaux. Le diagnostic de CVB est généralement posé dans les premières années suivant la découverte de la CSP (15). Le risque annuel de développer un CVB chez les patients atteints de CSP est de 2% avec une incidence cumulée entre 6 et 11% à 10 ans et 20% à 30 ans (16).
- Les hépatopathies chroniques en lien avec une consommation excessive d'alcool, une stéatose hépatique non alcoolique (17). Dans une série française monocentrique, une cirrhose était présente chez 34% des patients atteints de iCCA (18).
- La lithiase biliaire est responsable d'une inflammation du micro environnement via la stase biliaire (19). Une étude cas-témoin rétrospective chinoise réalisée chez 2623 patients, retrouvait un antécédent de lithiase biliaire chez 53% à 83,7% des patients selon la localisation tumorale (20). Cependant 1% des patients ayant une lithiase (hépatique, cholédocienne ou vésiculaire) développeront un CVB (20).
- Les hépatites virales, liées au virus de l'hépatite C et B sont associées à un surrisque de développer un CCA avec des odds ratio (OR) respectifs de 3,42 et 3,17 selon une méta analyse de 2012 (21).

- Les autres facteurs de risques sont représentés par les variations structurelles congénitales des voies biliaires dont on peut citer les anomalies de la jonction bilio-pancréatique, les kystes du cholédoque ou la maladie de Caroli (22).

La participation directe du tabac, de l'alcool, du diabète de type 2, de l'obésité et de l'exposition hormonale est encore discutée bien que communément admise comme facteur de risque (3,15,23).

Le syndrome de Lynch est un facteur de risque héréditaire bien connu de CVB (16,17). Plus récemment, d'autres altérations germinales pathogènes parmi lesquelles on peut citer BRCA1/2, ATM ou BAP1, ont été mises en évidence chez des patients atteints de CVB, en majorité dans les iCCA (26).

La prise d'aspirine comme facteur protecteur dans le développement de CVB est débattu ne repose actuellement sur aucune association significative (27,28).

1.4 Pathogenèse

L'oncogenèse trouve son origine dans une prolifération cellulaire incontrôlée. Il est admis que les CVB se développent à partir de cellules progénitrices hépatiques, de lignées de cholangiocytes et d'hépatocytes à différents stades de différenciation. Cette prolifération peut survenir de manière sporadique ou bien en réponse à une inflammation de l'épithélium biliaire, riche en cytokines pro-inflammatoires, en facteurs de croissance et acides biliaires (4).

L'hétérogénéité intra et inter-tumorale des CVB représente une limite aux traitements conventionnels par chimiothérapie. La présence de mutation, réarrangement génique

ou altération du nombre de copies de gène dans la large majorité somatique sur différentes voies de signalisations permettent le développement de thérapies ciblées (8,29–34).

Le rôle de l'épigénétique, ensemble de processus adaptatifs régulant l'expression génique et transmis de manière transgénérationnelle, joue également un rôle dans l'oncogenèse des CVB (35).

1.5 Survie et facteurs pronostiques

Malgré de meilleures connaissances moléculaires, le pronostic des CVB n'a pas connu de franche amélioration durant les dernières décennies. Le diagnostic se fait dans la majorité des cas à un stade avancé lorsque la maladie devient symptomatique.

Il est intéressant de relever que selon les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) concernant les cas de iCCA diagnostiqués entre 2014 et 2015, 60% des patients sont pris en charge initialement dans un hôpital de périphérie, 65% ont bénéficié de soins de support exclusifs et 25% sont décédés au cours de leur première hospitalisation (36).

La résection chirurgicale complète est le seul traitement à visée curative. Toutefois, la survie globale (SG) à 5 ans des patients opérés reste modeste : 21 à 63% pour les patients atteints d'un iCCA, 30 à 40% pour les pCCA et 20 à 54% pour les dCCA (37–40).

Selon différents registres français, la survie standardisée à 5 ans est de 22% chez les patients dont le diagnostic se situe entre 2010 et 2015 (1).

Chez les patients opérés, les facteurs principaux pronostiques sont : l'envahissement

des marges de résection, l'envahissement ganglionnaire et vasculaire, la taille tumorale, le caractère multifocal et le caractère peu différencié (15,41–44). Tout stade confondu, le statut OMS est également un facteur pronostique (45).

Le dosage de l'antigène carbonhydrate 19.9 (CA 19.9) peut être indicatif pour prédire l'envahissement ganglionnaire et la résécabilité, mais il peut aussi être élevé en cas de cholestase sans laisser présager de sa cause, par exemple cirrhose, cholangite, ou pancréatite (45). Un niveau de CA 19.9 préopératoire supérieur à 100 UI/ml est associé à une moins bonne survie sans récurrence (46), de même que l'absence de normalisation du marqueur après une chirurgie à visée curative (47). Toutefois, chez 10% de la population le dosage du CA 19.9 ne serait pas informatif (48).

D'autres biomarqueurs sériques sont étudiés mais aucun n'a actuellement d'application en pratique clinique courante.

2. Prise en charge des CVB localisés

Les résultats de l'analyse de données du PMSI précédemment cités renforcent la nécessité d'un adressage précoce en centre expert dans la prise en charge multidisciplinaire des tumeurs hépato-biliaires (radiologues, gastro-entérologues, hépatologues, endoscopistes, anatomopathologistes, oncologues et chirurgiens).

2.1 Diagnostic

Le diagnostic est souvent tardif car la maladie est longtemps asymptomatique. La présentation clinique n'est pas spécifique (anorexie, perte de poids, malaise) et

dépend également de la localisation tumorale (signes de cholestase en cas de compression des voies biliaires, pesanteur, masse ou douleur abdominale).

Le diagnostic de CCA est parfois difficile. Les principaux diagnostics différentiels malins sont représentés par :

- Pour les iCCA : CHC, cancer de primitif inconnu, métastase d'adénocarcinome, hépatocholangiocarcinome, hémangioendothéliome épithélioïde. En immunohistochimie, les iCCA sont classiquement CK7+, CK19+, CK20+/-, CDX2/SATB2-, TTF1-, GATA3-, CRP+ (12,49,50).
- Pour les pCCA, dCCA et carcinomes de la vésicule biliaire : extension endobiliaire ou par contiguïté d'autres cancers.

Le diagnostic et l'analyse de la résécabilité d'un CVB reposent sur un faisceau d'arguments basé sur l'imagerie, la biologie, l'endoscopie, les biopsies et parfois la chirurgie exploratrice, qui sont résumés dans le tableau 2 proposé à partir du Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) et de la société française d'hépatologie.

	iCCA	pCCA et dCCA
Bilan d'extension à réaliser avant tout geste endo-biliaire	TDM TAP en première intention	
	Option : TEP-FDG	
	IRM hépatique	IRM hépatique et cholangio-IRM
Documentation	Ponction biopsie hépatique (PBH) de la tumeur et du foie non tumoral Endoscopies digestives en cas de doute après la PBH avec une métastase d'adénocarcinome	En l'absence d'indication de drainage biliaire : écho-endoscopie avec cytoponction de la tumeur primitive et des adénopathies suspectes En cas d'indication de drainage biliaire : CPRE diagnostique (brossage et biopsies) et thérapeutique + - associée à l'écho-endoscopie avec cytoponctions pour améliorer les performances diagnostiques. En cas de prélèvement atypique ou négatif après relecture en centre expert : 2^{ème} CPRE avec cholangioscopie (système SPYGLASS™) et dosage des IgG4. Une cytologie suspecte est suffisante pour proposer une chirurgie après validation en RCP. Si les tentatives de documentations sont infructueuses en présence d'un tableau évocateur de CCA, la chirurgie sera proposée après validation en RCP

Tableau 2 : Proposition d'examens pré thérapeutiques à partir du TNCD (10) et de la société française d'hépatologie (51)

2.2 Chirurgie

Au diagnostic, une résection à visée curative est envisageable chez seulement 20% des patients (52). La résécabilité et l'opérabilité doivent être évaluées par des examens pré thérapeutiques soigneux, réalisés par une équipe multidisciplinaire experte dans la prise en charge des tumeurs hépato-biliaires chez des patients sélectionnés (53).

L'objectif de la chirurgie est d'obtenir une résection tumorale complète (R0) et elle doit être associée à un curage ganglionnaire locorégional (53).

Le type de chirurgie dépend de la localisation tumorale : hépatectomie/segmentectomie pour les iCCA, résection de la voie biliaire principale et résection hépatique guidée par la classification de Bismuth-Corlette et la classification XY pour les pCCA (54), duodéno-pancréatectomie céphalique et résection de la voie biliaire principale en zone saine pour les dCCA (10), cholécystectomie avec résection hépatique à partir du stade T1b pour les carcinomes de la vésicule biliaire (55).

Le drainage biliaire préopératoire, en privilégiant la voie rétrograde endoscopique en cas de cholestase ictérique, diminue la morbi-mortalité lors d'une résection hépatique majeure (56), et peut être associé à une embolisation portale préopératoire si le volume du foie restant est insuffisant après réalisation d'une volumétrie (10).

L'intérêt d'une surveillance n'est pas démontré mais après résection à visée curative, les experts s'accordent à faire une surveillance clinique et radiologique thoraco-abdomino-pelvienne tous les 3-6 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans (10,46).

Pour les patients fragiles, comorbides ou cirrhotiques chez qui la résection chirurgicale n'est pas réalisable, le TNCD propose en alternative l'ablation percutanée en cas d'iCCA unique < 3 cm (10,57).

En cas de pCCA $\leq$ 3 cm, N0, non résécable chez des patients très sélectionnés, une transplantation hépatique précédée d'un protocole préopératoire type « Mayo Clinic » comportant une radiothérapie externe à 45 Gy, une chimiothérapie par 5-FU en continu, suivie d'une curiethérapie biliaire intraluminale et d'un traitement prolongé à la capécitabine, peut se discuter. Cependant il existe des taux élevés de dropout, de l'ordre de 25% (58,59).

2.3 Traitement néoadjuvant

À l'inverse d'autres cancers digestifs, comme l'œsophage, l'estomac ou le rectum, dans lesquels il existe une indication de traitement néoadjuvant, il n'y a pas de haut niveau de preuve d'efficacité de cette prise en charge dans les CVB. En cas de tumeur localement avancée non résécable, il existe une indication de traitement de première ligne par Gemcitabine-Cisplatine + Durvalumab ou Pembrolizumab (60,61). Concernant les iCCA initialement non résécables, il est intéressant de noter qu'en cas de réponse satisfaisante à un traitement de première ligne, il est recommandé selon le TCND de rediscuter d'une chirurgie en centre expert. Une étude rétrospective française monocentrique a décrit une SG comparable de 24,1 mois et 25,7 mois ($p = 0,391$) respectivement chez des patients atteints de iCCA initialement non résécables, opérés après une chimiothérapie « d'induction » dont les protocoles étaient variés et chez des patients résécables et opérés d'emblée (62).

2.4. Traitement adjuvant

Actuellement, à l'exception des carcinomes de la vésicule biliaire pT1, les autres CVB localisés relèvent d'une indication à un traitement adjuvant (10,53,63).

Dans les années 2000 en raison du haut risque de récurrence, un traitement adjuvant après chirurgie d'un pCCA, bien que controversé en l'absence d'étude de phase 3, était réalisé selon un questionnaire auquel ont répondu 263 centres spécialisés à travers 39 pays (71% des cas en Amérique, 55% en Asie et 29% en Europe) (64).

2.4.1. Chimiothérapie

Avant 2017, les cancers des voies biliaires sont étudiés en sous-groupe, conjointement aux cancers du pancréas et des carcinomes de l'ampoule de Vater. On retrouve un bénéfice en survie de l'association de chimiothérapie 5-FU et mitomycine C dans les carcinomes vésiculaires mais pas dans les cholangiocarcinomes. (65,66).

Une méta-analyse publiée en 2012 regroupant 17 séries rétrospectives très hétérogènes incluant des traitements adjuvants par chimiothérapie et/ ou radiothérapie, suggérait un bénéfice cliniquement pertinent mais non significatif en faveur d'un traitement adjuvant des CBV : Hazard Ratio (HR) = 0,74, $p = 0,006$, Intervalle de confiance (IC) 95% [0,55-1,01]. Le bénéfice paraît d'autant plus important en cas d'envahissement ganglionnaire ou de marges envahies (67).

À partir de 2018, les résultats d'études de phase 3 randomisés, multicentriques comparant des mono ou bi chimiothérapies adjuvantes à une surveillance seule, sont publiés et vont conduire à un changement des recommandations.

En monothérapie ou en association, la Gemcitabine n'a pas démontré de bénéfice en situation adjuvante :

- L'essai japonais BCAT a randomisé 225 patients opérés d'un cholangiocarcinome extra-hépatique entre traitement par gemcitabine (1000 mg/ m² (J1, J8, J15, J1=J21)) pour 6 cycles et surveillance seule. L'objectif principal SG n'était pas atteint (respectivement 62,3 mois vs 63,8 mois, HR=1,01, IC95% : 0,70-1,45 ; p=0,964). La survie sans récurrence (SSR) n'était également pas améliorée (68).
- L'essai français PRODIGE 12 a randomisé 196 patients opérés d'un CVB (iCCA, pCCA, dCCA ou carcinome de la vésicule biliaire) entre traitement par GEMOX (gemcitabine 1000 mg/ m² à J1 et oxaliplatine 85 mg/m² à J2, J1=J15) pour 12 cycles et surveillance seule. Le critère de jugement principal, composite, associait la SSR et la qualité de vie. Il n'existait pas de différence statistiquement significative de SSR ou de qualité de vie. Il n'existait pas non plus de bénéfice en SG (respectivement 75,8 mois vs 50,8 mois ; HR=1,08 (IC95% : 0,70-1,66 ; log-rank P=0,74) (69).

L'essai britannique BILCAP a permis, malgré des résultats modestes, de définir la Capécitabine comme nouveau standard de traitement adjuvant dans les CVB (70). 447 patients opérés d'un CVB (iCCA, pCCA, dCCA ou carcinome de la vésicule biliaire) ont été randomisés entre traitement par Capécitabine 1250 mg/m² matin et soir (J1 à J14, J1= J21) pour un total de 8 cycles, débuté jusqu'à 16 semaines après chirurgie versus surveillance seule. 62 % des patients avaient une résection R0 et 53% des patients avaient un statut N0. La SG en intention de traiter (ITT), critère de jugement principal, n'a pas atteint sa significativité en analyse primaire (respectivement 51,1

mois vs 36,4 mois ; HR=0,81, IC95% : 0,63–1,04 ; p=0,097). Ces résultats sont confirmés par la publication des données actualisées à 5 ans en 2022 : 49,6 mois vs 36,1 mois, HR= 0,84, IC95% : 0,67-1,06 (71). Un bénéfice est atteint en SG après ajustement sur le sexe, le statut ganglionnaire et le grade histologique et en per protocole. Il existe un bénéfice de SSR en ITT (24,4 mois vs 17,5 mois, IC95% : 0,58–0,98, HR : 0,75 ; p=0,033), qui, après actualisation des données ne reste significatif que les 24 mois suivant la chirurgie. En d'autres termes, la SSR à 5 ans est de 34% dans le groupe Capécitabine vs 31% dans le groupe surveillance seule. Il apparaît également qu'une résection R1, un envahissement ganglionnaire, un grade indifférencié ou le sexe masculin soient des facteurs de plus mauvais pronostic. Le profil de tolérance a été jugé acceptable. L'effet indésirable le plus fréquent est le syndrome main-pied (80% des patients avec 20% de grade 3). 55% des patients ont complété les 8 cycles de Capécitabine, 46% ont eu au moins une réduction de dose et 32% ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables. Dans l'essai japonais ASCOT, les auteurs ont démontré le bénéfice en SG du S-1, un composé à base de Tégafur, prodrogue de fluorouracile, cependant son utilisation n'est pas transposable en population occidentale (72). Récemment, l'essai coréen STAMP a comparé la Capécitabine à l'association CISGEM chez des patients atteints de pCCA ou dCCA, N+ et n'a pas montré de bénéfice à la bi chimiothérapie par rapport à la capécitabine en SG ou en SSR (73).

2.4.2 Capécitabine

Le 5-fluorouracil (5-FU) constitue la pierre angulaire des chimiothérapies en oncologie digestive. Il fait partie des anti-métabolites de type anti-pyrimidique et agit en inhibant

la synthèse d'ADN en bloquant la méthylation de l'uracile en thymine. Le 5-FU oral n'est pas directement utilisable en raison d'une mauvaise biodisponibilité. La Capécitabine XELODA® est une prodrogue orale du 5-FU qui traverse la barrière intestinale sans dégradation puis est métabolisée au niveau hépatique et tumoral et éliminée par voie rénale. Bien que le déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) soit rare, depuis 2018 il doit être systématiquement dépisté en pré thérapeutique en dosant l'uracilémie. Il majore les toxicités liées à la chimiothérapie et nécessite une adaptation de posologie chez les patients présentant un déficit partiel (entre 3 et 8% de la population) et est contre-indiqué l'administration de 5-FU ou Capécitabine chez les patients présentant un déficit complet (entre 0,05 et 0,1% de la population) (74–76). Les individus de phénotype africain et plus particulièrement les femmes, présenteraient un déficit en DPD plus fréquemment (77).

Dans l'essai BILCAP on retrouve une tendance à un bénéfice supérieur du traitement par Capécitabine chez les hommes (HR 0,7 (0,50-0,99)), les analyses en sous-groupes restent rares dans les essais cliniques et doivent être interprétées prudemment. Plusieurs explications peuvent sous tendre ces résultats :

- Le 5-FU présente une pharmacocinétique différente en fonction du sexe (78), et il existe théoriquement des différences en termes de pharmacodynamie selon le sexe. Le dosage de la chimiothérapie en fonction de la surface corporelle ne tient pas compte des différences de masse grasseuse entre les sexes.
- L'effectif analysé a une taille qui reste faible.
- Le concept de dimorphisme sexuel en oncologie suggère que l'oncogenèse est influencée par les hormones sexuelles et les informations encodées par les chromosomes sexuels (79).

2.4.3. Radiothérapie

La radiothérapie et la chimio-radiothérapie adjuvante n'ont pas été étudiées dans des essais cliniques randomisés de phase 3. C'est cependant une option reconnue chez des patients sélectionnés. On dispose d'un essai de phase 2, monobras dans lequel 79 patients atteints de CCA extra-hépatique ou de carcinome de la vésicule biliaire à haut risque de récurrence ($\geq$ pT2 ou envahissement ganglionnaire ou résection R1) ont reçu une bi-chimiothérapie adjuvante par Gemcitabine et Capécitabine, suivie d'une chimio-radiothérapie concomitante par Capécitabine sur le lit tumoral et les aires ganglionnaires (80). Les résultats sont encourageants, avec une SG à 2 ans de 67% pour les patients R0 et de 60% pour les patients R1, mais l'absence de bras contrôle limite son interprétation. Ces résultats pourront être confirmés par l'essai de phase 3 ACTICCA-1 dont les résultats sont en attente, étude qui évalue la chimiothérapie adjuvante par GEMCIS vs Capécitabine, et également le traitement par radio-chimiothérapie en cas de marge R1.

2.4.4. Immunothérapie

Une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) est décrite dans 5% des pCCA ou dCCA et 10% des iCCA (81). Cependant, il semblerait que le Pembrolizumab ait une activité tumorale indépendamment de l'expression de PD-L1 dans le cadre de CVB avancés (82). Ces données ont conduit au développement d'études de phase 3 qui ont démontré l'efficacité du Pembrolizumab et du Durvalumab en association avec une chimiothérapie par GEMCIS en première ligne d'un CVB avancé ou métastatique. L'association chimio-immunothérapie est devenue un standard en première ligne malgré, un bénéfice modeste en SG en

association avec du GEMCIS (de l'ordre de 1,2 mois avec le Durvalumab et de 1,8 mois avec le Pembrolizumab) par rapport au GEMCIS seul (60,61). En France, l'étude PRODIGE 76 - IMMUNOBIL ADJ, qui devait comparer l'association Durvalumab-Capécitabine vs Capécitabine seule en situation adjuvante a récemment été abandonnée.

3. Cibles moléculaires et thérapies ciblées

Malgré l'absence d'indication de thérapies ciblées en situation adjuvante, il convient de réaliser conformément au consensus de l'Association pour l'étude des cancers et affections des voies biliaires (ACABi) et de l'Institut national du Cancer (INCa), un portrait moléculaire minimal pour tout CVB avancé PS 0-1 dès la première ligne de traitement. Ce portrait comprend la recherche de mutation IDH1, KRAS, BRAF, fusion ou réarrangement FGFR2, NTRK, amplification HER2 et instabilité microsatellite (83). En pratique l'analyse se fait souvent par méthode de séquençage à haut débit (NGS) et ceci dès le stade localisé. L'objectif étant d'orienter les patients vers des essais cliniques précocement et de guider les traitements de deuxième et troisième ligne des patients qui restent en bon état général. Le clinicien est aidé de l'échelle de l'ESMO sur l'actionnabilité clinique de cibles moléculaires (ESCAT) (53,84).

Les CVB partagent des profils mutationnels communs, notamment au niveau des gènes KRAS, SMAD4, ARID1A et GNAS. On peut citer les principales cibles actionnables en fonction de la localisation du CVB pour lesquelles on dispose en pratique clinique d'un traitement en France (31) :

- Pour les iCCA :
 - 10 à 15 % de fusion ou réarrangement du gène du récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR2) (85), permettant après la réalisation d'essais de phase 2 l'accès à un traitement de deuxième ligne par Pemigatinib (86) ou Futibatinib (87). Les essais de phase 3 FOENIX-CCA3 et FIGHT-302 sont en cours et comparent ces molécules au GEMCIS en première ligne.
 - 15 à 20 % de mutations du gène de l'isocitrate déshydrogénase 1 ou 2 (IDH1/2) (85), pour lesquelles on dispose d'un traitement par Ivosidénib en Accès précoce en cas de mutation IDH1 (88).

- Plutôt pour les pCCA, dCCA et carcinome de la vésicule biliaire :
 - amplification, surexpression et plus rarement mutation d'HER2 dans 15-20% des cas (89). Plusieurs traitements ont été étudiés en phase 1 ou 2: Trastuzumab-Pertuzumab(90), Trastuzumab-Deruxtecan(91), FOLFOX associé au Trastuzumab (92), Tucatinib et Trastuzumab (93). Le Zanidatamab a obtenu une Autorisation d'Accès Compassionnel en troisième ligne après la publication d'un essai de phase 1 ayant inclus 21 patients atteints de CVB, retrouvant 38% de réponse objective et 62% de contrôle tumoral (94).

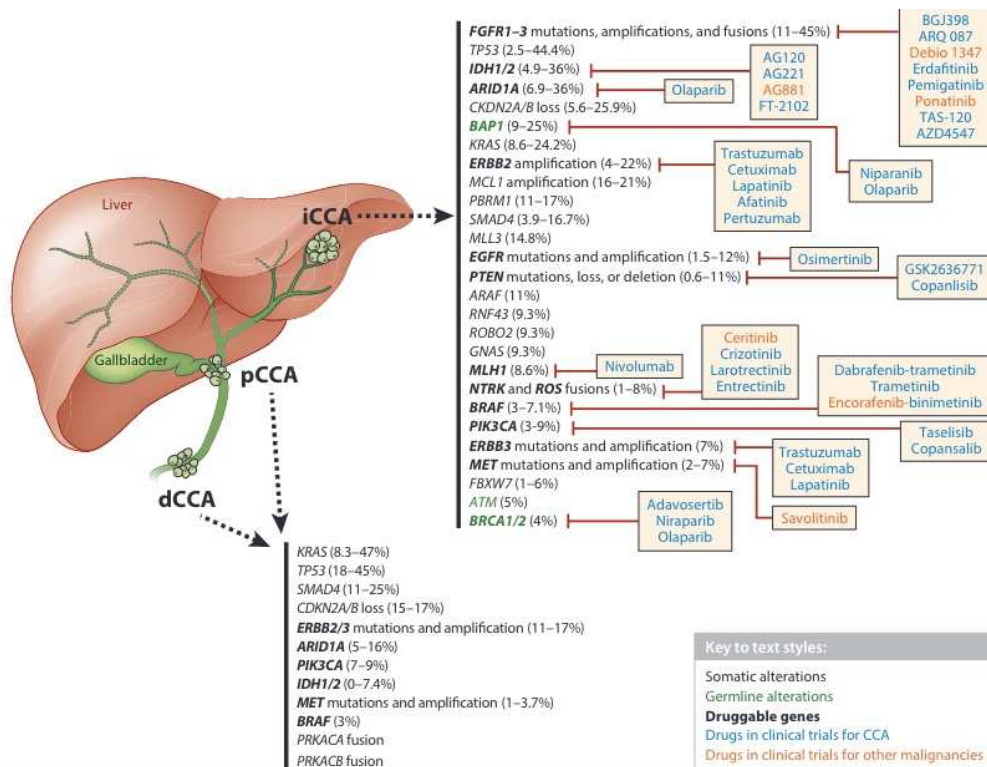


Figure 3 : Altérations génomiques, fréquence et thérapies ciblées (31)

4. Rationnel et objectifs

Les patients atteints de CVB, y compris ceux opérés à visée curative, continuent d'avoir un pronostic qui reste sombre. Plusieurs études évaluant des chimiothérapies adjuvantes sont négatives. Les recommandations internationales sont basées sur l'étude BILCAP, qui est en toute rigueur est négative sur son critère de jugement principal et présente des limites multiples (longue période de recrutement, analyses statistiques définies de manière incomplète au début de l'étude, absence d'imagerie baseline notamment). Le bénéfice en survie sans récurrence ne perdure pas après 24 mois, suggérant donc que la Capécitabine pourrait finalement retarder la récurrence sans l'éviter. C'est dans ce contexte que nous avons réalisé une étude rétrospective observationnelle à partir de la cohorte ambispective PRODIGE83-ACABi-PRONOBIL,

pour évaluer les données de vie réelle en termes de survie et de tolérance de la Capécitabine adjuvante chez les patients opérés de CVB. Nous avons également étudié les données des patients opérés avant 2017 n'ayant pas reçu de traitement adjuvant comme groupe comparateur. L'année 2017 a été retenue car elle correspond à l'année de communication des premiers résultats de l'étude BILCAP. Les recommandations à cette époque reposaient sur une surveillance seule après la chirurgie. Le critère d'évaluation principal était la survie globale (SG). Les critères secondaires étaient la survie sans maladie (SSM) et la toxicité.

II. Article en anglais

1. Abstract

Adjuvant capecitabine in resected biliary tract cancers: real life data from a multicenter study (PRODIGE83-ACABi-PRONOBIL).

Anthony Turpin, Claire Noé, Brice Chanez, Dewi Vernerey, Thierry Lecomte, Thomas Walter, Eric Assenat, Julien Edeline, Alexandra Heurgue, David Tougeron, Sylvain Manfredi, Vincent Hautefeuille, Cindy Neuzillet, Gael Roth, Jean-Paul Lagasse, Christophe Tournigand, Aude Guillemin, Antoine Hollebecque, Julie Henriques, Pauline Parent

Background: Biliary tract cancers (BTCs) are rare and heterogeneous tumors with a poor survival even in early-stage patients treated with a curative surgery. Since 2019 the current standard of care in the adjuvant setting is oral chemotherapy (CT) with capecitabine for 6 months, as an option following BILCAP phase III trial results. Nevertheless, outside of this trial, real-world data are lacking.

Methods: We conducted a French, retrospective, multicenter study from the ACABi-PRONOBIL cohort. Eligible patients had intrahepatic, perihilar, distal cholangiocarcinoma or gallbladder carcinoma treated by surgery with curative intent without prior therapy. Two groups were compared, patients who received capecitabine (Cape group) as adjuvant CT and patients without adjuvant treatment before 2017 (surveillance group). The primary endpoint was overall survival (OS). Secondary endpoints were disease-free survival (DFS) and toxicity.

Results: 324 patients were included, 200 in the Cape group and 124 in the surveillance group. The median OS was 43.5 months (CI95% = 35.4-48.0) and 44.6 months (CI95% 37.7-54.8) in the Cape and surveillance group, respectively. ECOG

performance status ≥ 2 , pT3 stage, vascular and node invasion were associated with a poorer OS. The DFS was 15.8 months (CI95% = 14.1-20.3) in the Cape group and 13.3 months (CI95% = 10.1-17.5) in the surveillance group. In inverse probability of treatment weighting (IPTW) analysis we observed a significant statistical association between Cape group and DFS (IPTW HR (CI95%) Cape group vs surveillance group = 0.76 (0.60-0.96), p-value = 0.0224) but not with OS. In the Cape group, 49% of patients had at least one dose reduction, 35% had to discontinue treatment due to toxicity (mainly gastrointestinal, 13.3% of grade 3-4; and cutaneous, 27% of grade 3-4).

Conclusions: In this retrospective analysis, adjuvant capecitabine appears to increase DFS without statistically significant impact on OS in patients undergoing surgery for BTC, confirming in real life the BILCAP study results.

2. Introduction

Biliary tract cancers (BTCs), an heterogeneous malignant tumors, include gallbladder carcinoma, intrahepatic (iCCA), perihilar (pCCA) or distal (dCCA) cholangiocarcinoma (4). The incidence rates of BTCs in high-income countries is between 0.35 to 2 cases per inhabitants per years (4). Incidence and mortality rates are increasing around the world, especially for iCCAs (5,7). At diagnosis, curative resection is only possible in 20% of patients (52). In operated patients, poor prognostic factors are: R1 resection, lymph node invasion, vascular invasion, tumor size, multi-focal character and poorly differentiated character (15,41–44). However, the 5-year overall survival (OS) of patients operated on remains modest: 21- 63% for patients with iCCA, 30-40% for pCCA and 20-54% for dCCA (37-40).

Several randomized trials did not prove a benefit of adjuvant chemotherapy with different regimens. Based on the use of gemcitabine, the BCAT trial did not show a benefit for gemcitabine alone in BCT patients after surgery, as the French PRODIGE 12 trial with an adjuvant protocol with gemcitabine and oxaliplatin (68,69). Since 2019, thanks to the BILCAP trial, adjuvant capecitabine has become the standard of care after surgical resection R0 or R1 of a gallbladder carcinoma $\geq$ pT1 or CCA, in patients with ECOG PS 0 or 1 and should be started within 16 weeks (10,53,70).

More recently in 2022, in the phase II trial, STAMP, GEMCIS protocol compared to single agent capecitabine and did not show any benefit on OS or recurrence-free survival (RFS) in patients with node positive dCCA or pCCA after surgery (73).

In the BILCAP study, the primary endpoint, the OS in intention-to-treat, did not reach statistical significance. These results are confirmed recently with updated data at 5 years: the OS was 49.6 months in capecitabine arm versus 36.1 months in surveillance arm with hazard ratio (HR) to 0.84; (95% CI 0.67 to 1.06) (71). A significant benefit of OS was achieved after in protocol-specified sensitivity analysis adjusting on minimization factors and on gender, lymph node status and histological grade (HR: 0.71; $p=0.01$) (70). The benefit in terms of RFS was also maintained, although the difference remained significant only during the first 24 months of treatment (HR 0.74; 95%IC 0.57 to 0.96) but not afterwards (HR 1.57; 95%IC 0.90 to 2.74) (71).

Based on results of BILCAP, we aimed to measure the survival and toxicity of patients treated with capecitabine in real life.

We conducted a French retrospective multicenter study in patients who received adjuvant treatment with capecitabine and those who benefited from surveillance alone

after resection of a BTC with curative intent. Our primary objective was to describe OS in these patients. The second objectives were to observe the RFS and toxicities.

3. Material and Method

3.1 Study design and Patient cohorts

This retrospective study is part of the ongoing ambispective ACABi-PRONOBIL cohort (NCT04935853), a multicenter study sponsored by the GERCOR group conducted in 34 French hospitals, university hospitals or cancer centers. 16 centers participated in the BILCAP REAL study (Table 1 appendix).

Two groups of patients with BTC treated by surgery with curative intent were retrospectively analyzed. The first group (Cape group) included patients treated with oral chemotherapy by capecitabine (1250 mg/m² twice daily on days 1 to 14 of a 21-day cycle, for a theoretical total of 8 cycles). The second group (surveillance group) included patients diagnosed before 2017 who did not receive adjuvant chemotherapy according to standard of care at this time. Eligible patients were aged of 18 years or older and had undergone curative intent resection for BTC (iCCA, pCCA, dCCA or gallbladder carcinoma). Ampullary carcinomas were excluded. Other exclusion criteria were the existence of unresectable metastatic disease at diagnosis, a focal or neoadjuvant treatment before surgery, patients under juridical protection, at risk of poor compliance, pregnant or breast-feeding women, transplanted patients or those who refused medical data collection.

Data were retrospectively collected from electronic medical records into the Cleanweb™ database, then anonymized.

Collected data including demographic, clinical, biological, histological and molecular characteristics. Comorbidities were quantified according to Charlson's index. Surgical management, pathological stage, margin status, type of adjuvant treatment, number of cycles, dose reductions, toxicities and survival data were recorded.

The ACABi PRONOBIL cohort was approved by ethics board.

3.2 Objectives

The primary objective was to measure the OS of patients with BTC received curative surgery in real life. OS was defined as time from surgery to death, whatever the cause. Living patients are censored at the last follow up time.

Secondary objectives were to measure the disease-free survival (DFS), defined as the time of surgery to progression or death, describe safety (toxicities according to Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), treatment completion rates, dose reductions).

3.3 Statistical analysis

Median with interquartile range and frequencies were provided for the description of continuous and categorical variables, respectively. Continuous and categorical variables were compared between groups using Wilcoxon test and chi2-test (or Fischer's exact test, if appropriate), respectively.

Follow-up was calculated using the reverse Kaplan-Meier estimation.

OS and DFS were estimated using the Kaplan-Meier method, described using median with 95% confidence intervals (95%CI) and compared between groups with the log-

rank test. The association between factors and survival was assessed with univariate Cox-proportional-hazard models, providing hazard ratio (HR) and 95%CI. The proportionality assumption in Cox regression models was tested using Schoenfeld residuals. If violated, the difference in restricted mean survival time (RMST) between the groups was estimated.

To limit potential bias due to confounding factors parameters between Capecitabine group and surveillance group, a propensity score method was used. An univariable logistic regression was first used to model the probability to be in the surveillance group, then variables with a p-value < 0.10 were introduced into the multivariable model. The area under the curve (AUC) and Hosmer-Lemeshow test statistic were estimated to assess model fit.

The inverse probability of treatment weighting method (IPTW) was applied in a Cox regression model to assess the association between Cape group and survivals.

Values of p-value < 0.05 were considered statistically significant and all tests were two sided.

All analyses were performed using SAS software version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC) and R software version 4.1.

4. Results

4.1 Population characteristics

Between January 1988 and January 2024, a total of 404 patients diagnosed with localized BTC who underwent surgery with curative intent were selected. Our study population included 324 patients from university hospitals and comprehensive cancer

centers. 200 patients (Cape group) received adjuvant chemotherapy with Capecitabine, and 124 patients diagnosed before 2017 did not receive adjuvant treatment (surveillance group) (Figure 4).

80 patients receiving another adjuvant chemotherapy and were excluded, 45 (25.3%) received a combination of gemcitabine + oxalipatin (GEMOX), 13 (16.3%) received a combination of gemcitabine + cisplatin (GEMCIS), 10 (12.5%) Gemcitabine alone and 12 (15%) another protocol (Figure 4).

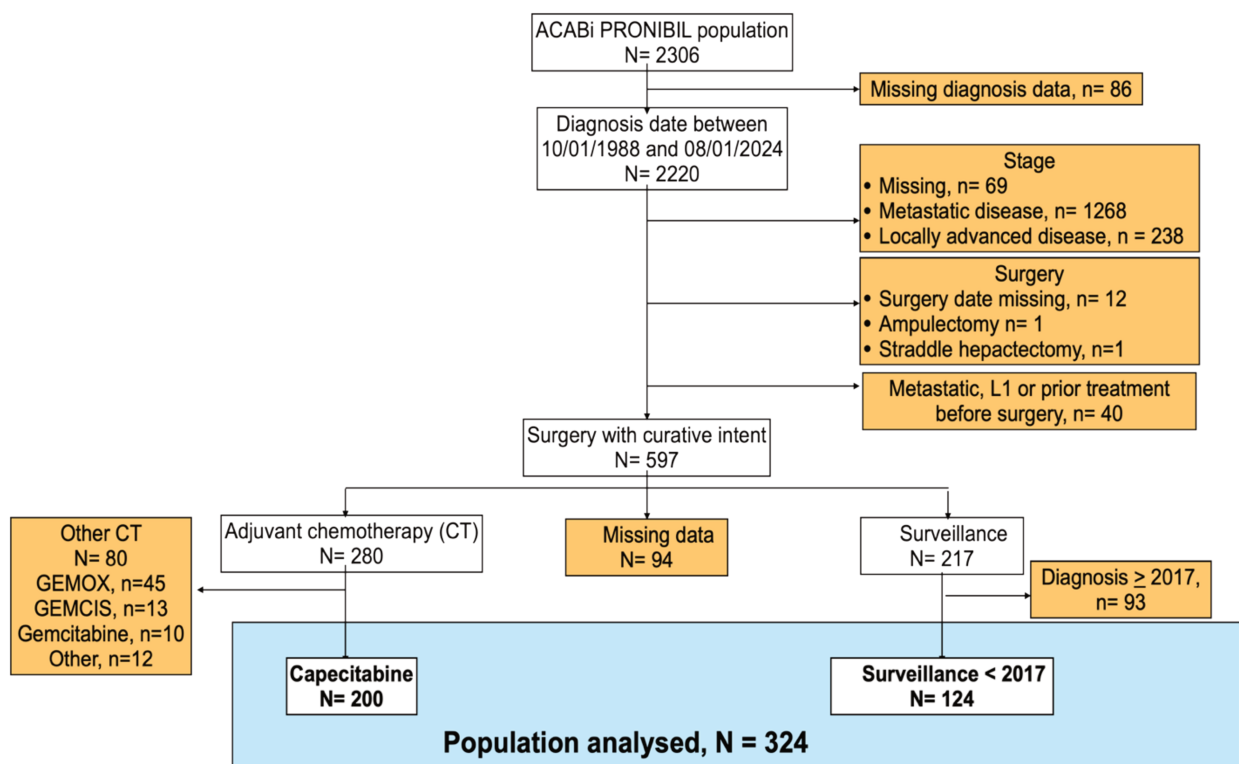


Figure 4: Flow chart

Patients in the Capecitabine group were significantly older (67,9 years vs 61,7 years in the surveillance group, $p = 0.0006$), were more ECOG PS 0 at the time of diagnosis (58% vs 37.7% in the surveillance group, $p = 0.001$), had less multifocal disease (6.4% vs 14.5% in the surveillance group, $p = 0.0176$), less bi-lobar disease (4.3% vs 13.4 in

the no CT cohort, $p= 0.0042$). However, Cape group had more lymph nodes involvement ($p= 0.0014$) (Table 3).

Among the patients who received Capecitabine, 43.4% had a iCCA, 17.9% a pCCA, 29.1% a dCCA and 9.7 a gallbladder carcinoma, 36.36% underwent biliary drainage and 8.8% an underlying cirrhosis. Margins were R0 in 82,7% of patients, R1 in 15,5% and R2 in 1,7% with missing data in 26 patients. Diseases were in majority well to moderately differentiated. Despite missing data 43,5% of patients had a vascular invasion, 65,1% a perinervous involvement, 75,3% had a tumor $\geq$ pT2 and 50,7% were N0 (Table 3).

		Overall population N=324 (%)	Cape group N=200 (%)	Surveillance group N=124 (%)	P value
Gender (n,%)	Male	182 (56.17)	106 (53)	76 (61.3)	0.1438
	Female	142 (43.83)	94 (47)	48 (38.7)	.
Age (years, Q1Q3)	Median	65.7 (56.8-72.2)	67.9 (60.1-73.35)	61.7 (54.8-69.3)	0.0006
	Missing	11	4	7	.
Smoking (n, %)	Never	126 (53.16)	87(53.7)	39 (52)	0.1409
	Ex-smokers	64 (27.00)	48 (29.6)	16 (21.3)	.
	Active	47 (19.83)	27 (16.7)	20 (26.7)	.
	Missing	87	38	49	.
Charlson score (n, %)	None	70 (23.03)	45 (23.7)	25 (21.4)	0.7250
	At least one	234 (76.97)	145 (76.3)	89 (78.1)	.
	Missing	20	10	10	.
Underlying cirrhosis (n,%)	No	288 (91.14)	177 (91.2)	111 (91)	0.9385
	Yes	28 (8.86)	17 (8.8)	11 (9)	.
	Missing	8	6	2	.
Performance status ECOG (n,%)	0	131 (50.00)	91 (58)	40 (37.7)	0.001
	1	123 (46.95)	59 (37.8)	64 (60.4)	.
	2	6 (2.29)	5 (3.2)	1 (0.9)	.
	3	2 (0.76)	1 (0.6)	1 (0.9)	.
	Missing	62	44	18	.
BMI (kg/m2)	n	238	171	67	0.6954
	Median (Q1-Q3)	25.5 (22.9-28.7)	25.6 (22.9-28.8)	25.4 (22.8-28.1)	.
	Missing	86	29	57	.
Tumour site (n,%)	iCCA	146 (45.77)	85 (43.4)	61 (49.6)	0.0889
	pCCA	47 (14.73)	35 (17.9)	12 (9.8)	.

	dCCA	88 (27.59)	57 (29.1)	31 (25.2)	.
	Gallbladder	38 (11.91)	19 (9.7)	19 (15.4)	.
	Missing	5	4	1	.
Biliary drainage (n,%)	No	203 (66.78)	119 (63.6)	84 (71.8)	0.1417
	Yes	101 (33.22)	68 (36.4)	33 (28.2)	.
	Missing	20	13	7	.
Multifocal disease (n,%)	No	277 (90.52)	177 (93.6)	100 (85.5)	0.0176
	Yes	29 (9.48)	12 (6.4)	17 (14.5)	.
	Missing	18	11	7	.
Bi-lobar disease (n,%)	No	276 (92.31)	179 (95.7)	97 (86.6)	0.0042
	Yes	23 (7.69)	8 (4.3)	15 (13.4)	.
	Missing	25	13	12	.
Type of surgery (n,%)	Hepatectomy/ segmentectomy	172 (53.58)	106 (53.3)	66 (54.1)	0.2480
	CDP	82 (25.55)	57 (28.6)	25 (20.5)	.
	Main bile duct resection	15 (4.67)	9 (9.5)	6 (4.9)	.
	Other	52 (16.20)	27 (13.6)	25 (20.5)	.
	Missing	3	1	2	.
Resection margin (n,%)	R0	234 (83.87)	144 (82.7)	90 (85.7)	0.8541
	R1	41 (14.70)	27 (15.5)	14 (13.3)	.
	R2	4 (1.43)	3 (1.7)	1 (0.9)	.
	Missing	45	26	19	.
Differentiation (n,%)	Well	91 (37.76)	63 (38.4)	28 (36.4)	0.2830
	Moderately	116 (48.13)	80 (48.8)	36 (46.7)	.
	Low	24 (9.96)	17 (10.4)	7 (9.1)	.
	Not evaluable	10 (4.15)	4 (2.4)	6 (7.8)	.
	Missing	83	36	47	.
Vascular invasion (n,%)	No	132 (54.77)	98 (56.6)	34 (50)	0.3508
	Yes	109 (45.23)	75 (43.5)	34 (50)	.
	Missing	73	27	56	.
Perinervous involvement (n,%)	No	89 (39.04)	58 (34.9)	31 (50)	0.0381
	Yes	139 (60.96)	108 (65.1)	31 (50)	.
	Missing	96	34	62	.
pT (n, %)	1	54 (22.69)	41 (24.7)	13 (18.1)	0.0716
	2	110 (46.22)	82 (49.4)	28 (38.9)	.
	3	66 (27.73)	38 (22.9)	28 (38.9)	.
	4	8 (3.36)	5 (3)	3 (4.2)	.
	Missing	86	34	52	.
pN (n, %)	0	122 (57.01)	76 (50.7)	46 (71.9)	0.0014
	1	71 (33.18)	53 (35.3)	18 (28.1)	.
	2	21 (9.81)	21 (14)	0	.
	Missing	110	50	60	.

Table 3: Baseline characteristics

4.2 Overall survival (OS) and disease-free survival (DFS)

In the Cape group, median OS was 43.5 months (95% CI=35.4 - 48.0) and DFS was 15.8 months (95%CI= 14.1-20.3) (Figure 2 and 3). In the surveillance group, median OS was 44.6 months (95%CI = 37.7-54.8) and DFS was 13.3 months (95%CI= 10.1-17.5) (Figure 5 and 6).

In univariable analysis, no significant statistical association between Cape group treatment and OS (logrank p-value=0.1788; HR (95%CI) = 1,24 (0.91-1.69)) or DFS was found (logrank p-value=0.0923; HR (95%CI) =0,80 (0.62-1.04) Similar result was observed in RMST analysis (p-value=0.172 for OS and 0.125 for DFS).

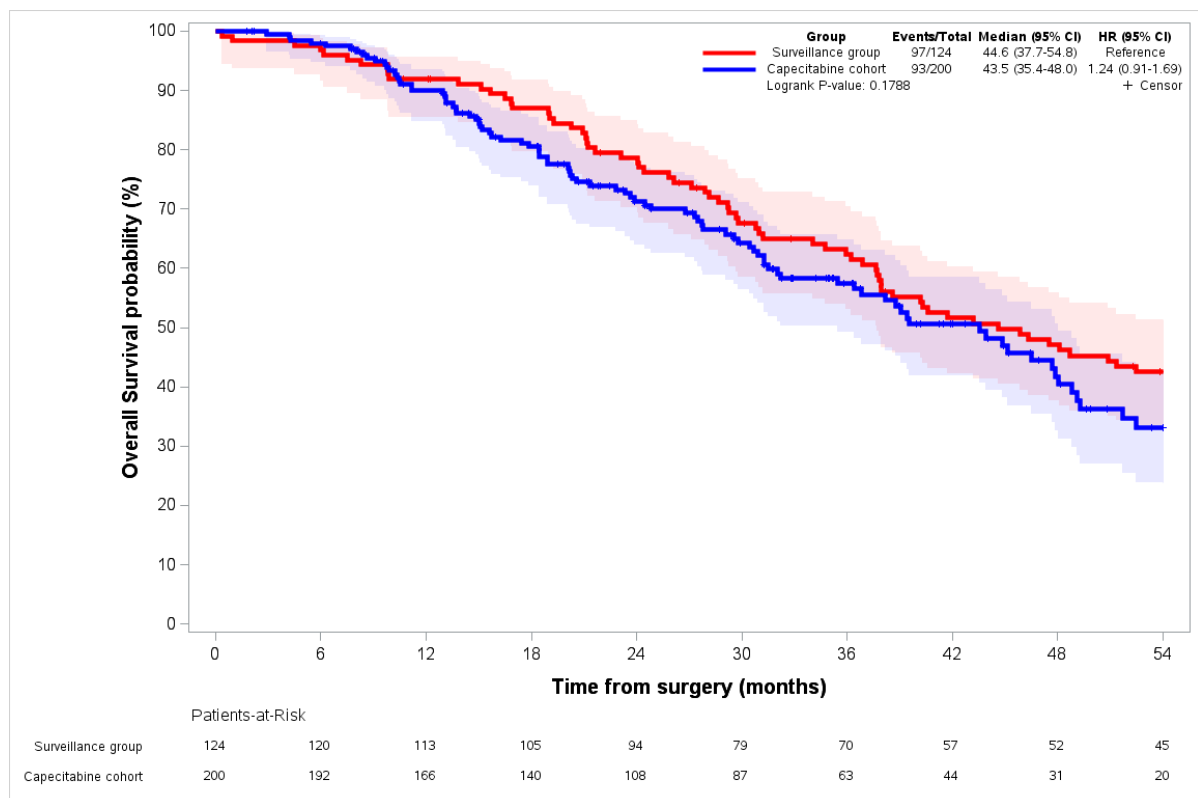


Figure 5: OS according to adjuvant *Capecitabine*

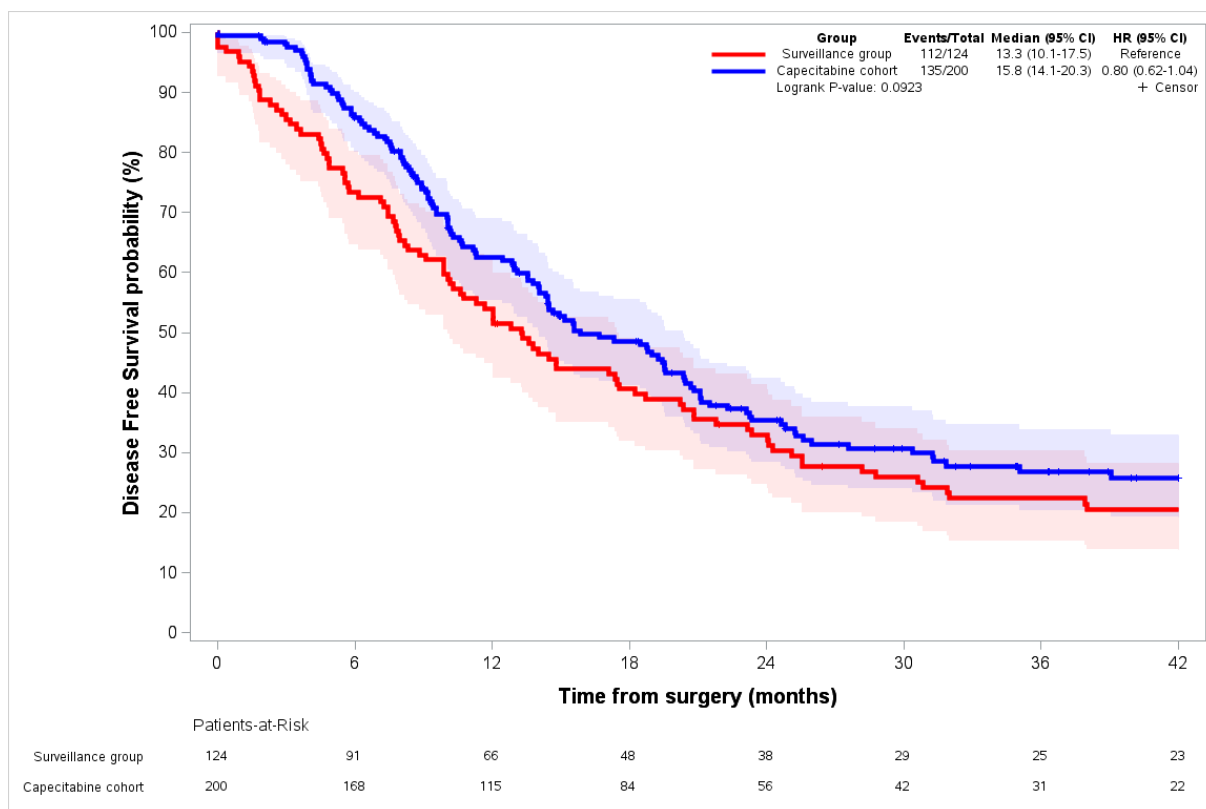


Figure 6: DFS according to adjuvant Capecitabine

3 patients died within 90 days of surgery, 1 (0.05%) in the Cape group and 2 in the surveillance group (1.6%).

Median follow-up for all patients was 54.8 months (95%CI 48.2-61.5) and respectively 39 months in the Cape group (95%CI 34.9-44.9) and 123.6 months (95%CI 89-147.2) in the surveillance group. The 3-year OS rates were 57.44% and 62.36%, and the 3-year DFS rates were 26.88% and 22.35% for Cape group and surveillance group respectively (Table 4).

	1-year OS rate (%)	95%CI	2-year OS rate (%)	95%CI	3-year OS rate (%)	95%CI
Cape group	90.02	84.8 - 93.52	71.32	63.99 - 77.43	57.44	49.24 - 64.79
Surveillance group	91.94	85.53 - 95.58	78.67	70.28 - 84.95	62.36	53 - 70.39

	1-year DFS rate (%)	95%CI	2-year DFS rate (%)	95%CI	3-year DFS rate (%)	95%CI
Cape group	62.60	55.33 - 69.03	35.34	28.36 - 42.39	26.88	20.31 - 33.86
Surveillance group	54.00	44.83 - 62.29	32.91	24.71 - 41.33	22.35	15.31 - 30.23

Table 4: OS and DFS rates

4.3 Propensity score analysis

To reduce bias due to potential confounding factors unbalanced between the two groups we used a propensity score approach. The multivariable logistic regression including age, localization, multifocal-disease, bi-lobar disease, time between diagnosis and surgery, pT and pN to estimate the probability to be in the surveillance group exhibited an AUC of 0.79.

Due to a high number of missing data, ECOG PS was not included in the final logistic model, but a sensitivity analysis with this variable was performed and give similar results (data not shown).

In IPTW analysis we observed a significant statistical association between Cape group and DFS (IPTW HR (CI95%) Cape group vs surveillance group = 0.76 (0.60-0.96), p-

value= 0.0224) but not with OS (IPTW HR (CI95%) Cape group vs surveillance group= 0.85 (0.65-1.12), p-value= 0.2517).

4.4 Prognostic factors associated with OS and DFS

After describing different therapeutic strategies, we searched for prognostic factors associated with OS and DFS in patients who received capecitabine and those who did not receive adjuvant treatment.

In univariate analysis, Capecitabine treatment was not associated with OS or with DFS. On the other hand, vascular invasion, poor general health (PS 2), lymph node involvement and pT3 status were significantly associated with worse OS (Table 5)

In univariate analysis, lymph node involvement and $\geq$ pT2 status were significantly associated with worse DFS (Table 5).

		OS				DFS			
		n (events)	HR	95%CI	Pvalue	n (events)	HR	95%CI	Pvalue
Sex	Male	182 (113)	1.000		0.11311	182 (137)	1.000		0.57048
	Female	142 (77)	0.790	0,59-1,06	.	142 (110)	1.075	0,84-1,38	.
Age	<70	204 (126)	1.000		0.45132	204 (158)	1.000		0.67344
	≥70	109 (58)	1.128	0,82-1,54	.	109 (82)	1.059	0,81-1,38	.
Localisation	iCCA	146 (85)	1.000		0.44941	146 (114)	1.000		0.36271
	Gallbladder	38 (22)	0.892	0,55-1,45	.	38 (26)	0.753	0,49-1,16	.
	dCCA	88 (55)	1.223	0,87-1,72	.	47 (33)	0.765	0,52-1,13	.
	pCCA	47 (26)	1.262	0,81-1,96	.	88 (70)	0.982	0,73-1,32	.
Differenciation	Well	91 (44)	1.000		0.38397	91 (64)	1.000		0.61347
	Moderately	116 (66)	1.384	0,94-2,03	.	116 (87)	1.178	0,85-1,63	.
	Poorly	24 (14)	1.277	0,69-2,35	.	24 (19)	1.379	0,82-2,32	.
	NE	10 (6)	1.513	0,64-3,56	.	10 (7)	1.145	0,52-2,5	.
Vascular invasion	No	248 (144)	1.000		0.04274	248 (188)	1.000		0.09089
	Yes	42 (30)	1.506	1,01-2,24	.	42 (38)	1.352	0,95-1,92	.
ECOG PS	0	97 (50)	1.000		0.04767	97 (72)	1.000		0.61927
	1	108 (65)	1.127	0,78-1,64	.	108 (84)	1.087	0,79-1,49	.
	2	14 (10)	2.368	1,19-4,7	.	14 (11)	1.356	0,72-2,56	.
Resection	R0	234 (132)	1.000		0.77179	234 (174)	1.000		0.62364
	R1-R2	45 (26)	1.065	0,7-1,63	.	45 (33)	1.098	0,76-1,6	.
pN	N-	122 (57)	1.000		0.00007	122 (80)	1.000		0.00005
	N+	92 (60)	2.172	1,48-3,18	.	92 (79)	1.946	1,41-2,68	.
pT	1	54 (24)	1.000		0.03460	54 (33)	1.000		0.01056
	2	110 (52)	1.312	0,8-2,16	.	110 (80)	1.562	1,04-2,35	.
	3	74 (53)	1.844	1,13-3,01	.	74 (63)	1.917	1,26-2,93	.
Treatment	Surveillance	124 (97)	1		0.1790	124 (112)	1.000		0.0927
	Capecitabine	200 (93)	1.24	0.91-1.69		200 (135)	0.80	0,62-1,04	.

Table 5. Univariate Cox model for OS and DFS in patients with Capecitabine and patients with surveillance alone

4.5 Safety and drug delivery

All tolerability data from the Capecitabine group are summarized in Table 6. In this part, we focus on patients who received adjuvant chemotherapy with capecitabine. The mean time between surgery and start of chemotherapy was 2.26 months (standard derivation 1.78). A mean number of 6.36 (std 2.39) cycles were administered. For patients for whom data were available, 71 (48.97%) received at least a dose reduction, the mean dose reduction was 32.49% (std 20.32) and toxicities responsible for discontinuation of chemotherapy occurred in 66 (35.11%) patients. As expected, the most common toxicities are those affecting the digestive system (45.2%, including 13.3% of grade 3-4 effects) and the skin, principally hand-foot syndrome (44.1% including 27% of grade 3-4 effects).

		Capecitabine n=200
		n %
Number of cycles	Mean (std)	6.36 (2.39)
	Missing	20
Dose reduction	No	74 (51)
	Yes	71 (49)
	Missing	55
If reduction, most important reduction	mean (std)	32.49 (20.3)
	q1-Q3	20-40
	missing	3
Hematological toxicity	No	139 (74.3)
	Yes	48 (25.7)
	Missing	13
Grade 3-4	No	41 (85.4)
	Yes	7 (14.6)
Neuropathy	No	172 (92.5)
	Yes	14 (7.5)
	Missing	14
Grade 3-4	No	13 (92.9)
	Yes	1 (7.1)
Digestive toxicity	No	102 (54.8)
	Yes	84 (45.2)
	Missing	14
Grade 3-4	No	72 (86.8)
	Yes	11 (13.3)
	Missing	1
Skin toxicity	No	81 (56.9)
	Yes	64 (44.1)
	Missing	55
Grade 3-4	No	46 (73)
	Yes	17 (27)
	Missing	1
Infectious complications	No	170 (91)
	Yes	17(9)
	Missing	13
Toxicity responsible for postponement/interruption of chemotherapy	No	122 (64.9)
	Yes	66 (35.1)
	Missing	12

Table 6: Management of treatment and toxicities

4.6 Treatment at recurrence

Among patients with recurrence treated in first line, 74% received GEMCIS chemotherapy in the Cape group vs 36.6 % in the surveillance group ($p < 0.0001$). This protocol was the standard of care for the patient with locally advanced or metastatic BTC until 2022 and the adjunction of immunotherapy. GEMOX was also used especially until it did not demonstrate equivalence between GEMCIS in 2019 but is still an alternative for patients unable to receive cisplatin (60,95,96). 8 patients in the capecitabine cohort received targeted therapy ($p = 0.0032$) (Table 7).

		Patients with recurrence n = 224	Capecitabine n = 108	Surveillance n = 106	pvalue
CT L1 (n %)	No	21 (9.8)	13 (11.8)	8 (7.7)	0.3106
	Yes	193 (90.2)	97 (88.2)	96 (92.3)	.
	missing	10	8	2	
If patients with recurrence received L1 chemotherapy (n= 193), type					
	GEMOX	62 (32.8)	13 (13.5)	49 (52.7)	<0.0001
	GEMCIS	105 (55.6)	71 (74)	34 (36.6)	
	FOLFIRINOX	5 (2.6)	1 (1)	4 (4.3)	
	Other	17 (9)	11 (11.5)	6 (6.4)	
	Missing	4	1	3	
Targeted therapy	No	179 (95.7)	85 (91.4)	94 (100)	0.0032
	Yes	8 (4.3)	8 (8.6)	0	
	Missing	6	4	2	

Table 7: Treatment at recurrence

4.7 Molecular alterations

In the overall population, a molecular profile was performed in 61 patients (18.8%). Among patients with available profiles, 4 (6.56%) IDH 1 mutations, 6 (9.84%) FGFR2 fusions, 5 (8.20%) and 1 (1.64%) BRAF V600 mutations were identified. Among the 36 patients with a KRAS screening, 13 were mutated (36,11%). Among the 131 patients with MMR screening, 13 (9.92%) had a pMMR status (Table 8).

		overall population n=324		Capecitabine cohort n=200		Surveillance group n=124	
		n	%	n	%	n	%
Molecular profile	Missing	263	.	176	.	87	.
	No alteration	9	14.75	3	12.50	6	16.22
	IDH1 mutation	4	6.56	3	12.50	1	2.70
	FGFR2 fusion	6	9.84	1	4.17	5	13.51
	HER2 amplification	5	8.20	3	12.50	2	5.41
	BRAF V600E mutation	1	1.64	.	.	1	2.70
	Other	36	59.02	14	58.33	22	59.46
KRAS	Missing	288	.	186	.	102	.
	Wild-type	23	63.89	7	50.00	16	72.73
	mutated	13	36.11	7	50.00	6	27.27
MMR result	Missing	193	.	100	.	93	.
	dMMR	13	9.92	13	13.00	0	0
	pMMR	118	90.08	87	87.00	31	100.00

Table 8 : Molecular profiles

5. Discussion

Biliary tract cancers are highly heterogeneous diseases with a poor prognosis. Despite statistically questionable analyses in the BILCAP trial, capecitabine is the only adjuvant chemotherapy in western countries to have shown an improvement in overall survival since the 2010s. Thanks to those results and its “large size effect”, capecitabine has become the new standard of care in the adjuvant setting.

Interventional studies are currently ongoing, including chemotherapy and targeted therapy or immunotherapy. The phase 3 ACTICCA-1 trial ([NCT02170090](#)) is comparing GEMCIS vs capecitabine, with RFS as primary endpoint. The phase 2 randomized ADJUBIL trial ([NCT05239169](#)) is evaluating the anti-tumor activity between immune check point inhibitors (Durvalumab and Tremelimumab) with or

without capecitabine with RFS as primary endpoint. The phase 3 ARTEMIDE-Biliary01 trial ([NCT06109779](#)) is assessing the efficacy of rilvegostomig (an Aati-PD1/TIGIT bispecific antibody) compared to placebo in investigator's association choice of chemotherapy (capecitabine, S-1 or GEMCIS). The randomized phase 2/3 PURITY study ([NCT06037980](#)) is evaluating the combination of gemcitabine, cisplatin and nabpaclitaxel as neoadjuvant treatment of resectable BTC with high risk of recurrence. The French randomized phase 2 SIROCHO trial ([NCT05265208](#)) evaluating the efficacy of selective internal radiation therapy combined with capecitabine as neoadjuvant treatment of resectable iCCA. Studies including GEMCIS could participate to select clones resistant to the first line disease at progression.

To our knowledge, our study is the only retrospective real-life study conducted in a large population, focusing on patients undergoing CVB surgery and receiving capecitabine in the adjuvant setting. The majority of retrospective CVB studies have focused on locally advanced non-operable or metastatic diseases. Retrospective studies evaluating adjuvant chemotherapy (other protocols than capecitabine) have found no association between adjuvant chemotherapy and improved overall survival ([88-90](#)).

We aimed to measure real-life efficacy, tolerance and toxicity data, in patients less selected than those in randomized clinical trials. For comparative purposes, we also included patients who had not received adjuvant treatment before 2017, time to the first BILCAP results communication.

Firstly, it is interesting to note that the median OS of patients in the surveillance group was 44.6 months (CI95 [37.7-54.8]), which is similar to other data from phase 3 clinical trials: 36.4 months (CI95 [29.7-44.5]) in the BILCAP study, 50.8 months (CI95 [38-NR])

in PRODIGE 12, 63.8 months in the BCAT study, 25.9 (CI95 [22.8-29.1]) months in a Canadian retrospective real-life study (59-61.87). In those randomized trials, stratifications factors were applied, primary tumour site and resection margin status were common factors. It is interesting to note that R1 definition is different around the countries: presence of tumor cells at the margin in United States and tumors without 1 mm margin in United Kingdom (used for BILCAP).

The median OS and DFS of real-life patients receiving capecitabine is poorer than in the BILCAP study, probably because patients were less selected, older (median age 67,9 years vs 62 years) had a different repartition of localizations and had probably more advanced disease (6.4% of multifocal disease and 4;3% of bi-lobar disease). A French real-life retrospective study focusing on patients diagnosed between 2014 and 2015 found a percentage of resected patients of 11.2%, and among these patients 17.1% finally presented with distant metastases (36). It cannot be ruled out that some patients in our study were locally advanced and were wrongly deemed resectable and undergo surgery. A small percentage of patients had multifocal disease or bi-lobar involvement, respectively 9.48% and 7.69% of our overall population. We chose to retain these patients after individual data examination. For our future practice we need a better selection of patient including a standardized definition of risk of recurrence factors.

To limit bias due to the non-randomization and the unbalanced characteristics of the two groups, we applied a propensity score.

In contrast to progression-free survival, despite a trend, there was no significant difference in overall survival according to the IPTW method in patients receiving

adjuvant capecitabine chemotherapy. This raises the question of whether capecitabine merely delays recurrence, without reducing the risk.

Univariate analysis of clinical and pathological characteristics showed that ECOG PS ≥ 2 , pT3 stage and vascular or lymph node invasion were associated with poorer overall survival.

In terms of toxicity, our data on patients treated with capecitabine reinforce the clinical impressions. We observed 44% of skin toxicity, including 27% grade 3-4, infectious complications in 9% of patients and 35% of toxicities responsible for treatment deferral or interruption. In comparison, in the BILCAP study, 60% of patients had hand-foot syndrome, 20% of which was grade 3-4, < 1% had infectious complications and 32% discontinued treatment due to toxicity (68).

There are, however, several limitations, and our study must be interpreted with caution. We cannot exclude the presence of a bias in data collection, known as information bias. In addition, there is a significant amount of missing data, which is not relevant to retrospective studies, mainly anatomopathological data (differentiation, vascular invasion, peri-nervous, pT, pN status). Our actual population is heterogeneous, and as mentioned above, we cannot rule out the possibility that some patients had at least locally advanced or even metastatic disease, and still received capecitabine in an “adjuvant” setting. For our future practice, we need better patient selection, including a standardized definition of risk factors for recurrence.

6. Conclusion

Adjuvant chemotherapy with capecitabine is recognized as a standard of care after resection of BTC. Our study showed that capecitabine provided a modest benefit in terms of disease-free survival, but had no statistically significant impact on overall survival, with a manageable safety profile, confirming the results of the BILCAP study in real-life situations. The results of the phase 3 ACTICCA-01 study comparing capecitabine vs. GEMCIS are awaited and could modify the place of capecitabine in the adjuvant setting during the next months. Finally, translational analysis could revolutionize adjuvant BTC management in the coming years in the precision medicine age.

III. Discussion

Les cancers des voies biliaires sont des maladies très hétérogènes qui ont un pronostic sombre. Malgré des analyses discutables sur le plan statistique concernant l'essai pivot BILCAP, la capécitabine est la seule molécule, dans les pays occidentaux, à avoir montré une amélioration de la survie globale depuis les années 2010 et y compris en raison du « large size effect » est devenue le standard de prise en charge en situation adjuvante.

Plusieurs études interventionnelles sont en cours. L'étude de phase 3 ACTICCA-1 ([NCT02170090](#)) compare le GEMCIS à la capécitabine, le critère principal étant la survie sans récurrence. L'étude randomisée de phase 2 ADJUBIL ([NCT05239169](#)) compare l'activité anti tumorale de deux inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (Durvalumab et Tremelimumab) avec ou sans capecitabine, avec également comme

critère d'évaluation principal la survie sans récurrence. L'étude de phase 3 ARTEMIDE-Biliary01 ([NCT06109779](#)) évalue l'efficacité du rilvegostomig (un anticorps bispécifique anti-PD1/TIGIT) par rapport à un placebo associé à une chimiothérapie laissée au choix de l'investigateur (capécitabine, S-1 ou GEMCIS). L'étude randomisée de phase 2/3 PURITY ([NCT06037980](#)) évalue l'association de gemcitabine, de cisplatine et de paclitaxel comme traitement néoadjuvant des CVB résécables avec un risque élevé de récurrence. Les études incluant le protocole GEMCIS posent la question d'une éventuelle sélection de clones résistants et pourraient compromettre les traitements de première ligne en cas de progression.

Notre étude est à notre connaissance la seule étude rétrospective de vie réelle menée chez une large population, qui s'intéresse aux patients opérés de CVB recevant de la capécitabine en situation adjuvante. La large majorité des études rétrospectives portant sur les CVB s'intéressent aux maladies localement avancées non opérables ou métastatiques. Les études rétrospectives s'intéressant à la chimiothérapie adjuvante (protocoles autres que la capécitabine) ne trouvent pas d'association entre chimiothérapie adjuvante et amélioration de la survie globale ([97–99](#)).

Nous avons voulu mesurer en vie réelle les données d'efficacité de tolérance/toxicité, chez des patients moins sélectionnés que ceux des essais cliniques randomisés. Nous avons également inclus à but comparatif des patients n'ayant pas reçu de traitement adjuvant avant 2017, date des premières communications des résultats de BILCAP.

Tout d'abord, il est intéressant de relever que la médiane de survie globale des patients du groupe surveillance, n'ayant pas reçu de traitement adjuvant, était de 44,6 mois (IC95 [37.7-54.8]). Ceci est équivalent aux autres données issues des essais cliniques : 36,4 mois (IC95 [29,7-44,5]) dans l'étude BILCAP ; 50,8 mois (IC95 [38-NR])

dans PRODIGE 12 ; 63,8 mois dans l'étude BCAT ; 25,9 mois (IC95 [22,8-29,1]) dans une étude de vie réelle rétrospective canadienne (68–70,100). Le tableau 7 souligne l'hétérogénéité des patients inclus dans les différentes études. Dans ces essais randomisés, des facteurs de stratification ont été appliqués, le site de la tumeur primaire et le statut de la marge de résection étaient des facteurs communs pour les trois essais. Il est intéressant de noter que la définition de la R1 est différente selon les pays : présence de cellules tumorales sur la marge aux États-Unis et tumeurs sans marge de 1 mm au Royaume-Uni (utilisée pour BILCAP). La médiane de survie globale et de survie sans maladie des patients de vie réelle recevant de la capécitabine est moins bonne que dans l'étude BILCAP, probablement parce que notre population est moins sélectionnée et présente une maladie plus avancée.

Une étude rétrospective française de vie réelle issue des données du PMSI s'intéressant aux patients diagnostiqués entre 2014 et 2015 retrouve un pourcentage de patients opérés de seulement 11,2% parmi lesquels 17,1% présentent finalement des métastases à distance (36). On ne peut pas exclure que certains patients de notre étude étaient localement avancés et ont été jugés résécables à tort et opérés. Un faible pourcentage de patients présentait une maladie multifocale ou une atteinte bi-lobaire, respectivement 9,48% et 7,69% de notre population globale. Nous avons choisi de conserver ces patients après examen des données cliniques dont nous disposions.

N (%)	BCAT 225		PRODIGE 12 194		BILCAP 447		BILCAP REAL 324	
	Gemcitabine 117	Surveillance 108	GEMOX 95	Surveillance 99	Capecitabine 223	Surveillance 224	Capecitabine 200	Surveillance 124
Localisation								
iCCA	0	0	41 (43)	45 (46)	43 (19)	41 (18)	85 (43)	61 (50)
pCCA	51 (44)	51 (47)	10 (11)	5 (5)	65 (29)	63 (28)	35 (18)	12 (10)
dCCA	66 (56)	57 (53)	27 (28)	28 (28)	76 (34)	83 (36)	57 (29)	31 (25)
Vésicule	0	0	17 (18)	21 (21)	39 (17)	40 (18)	19 (10)	19 (15)
Maquant							4	1
Histologie								
R1	11 (9)	14 (13)	13 (14)	12 (12)	84 (38)	84 (38)	27 (16)	14 (13)
Manquant							26	19
N+	42 (36)	36 (33)	35 (37)	36 (36)	108 (48)	102 (46)	74 (50)	18 (28)
Manquant							50	60
> pT2	65 (56)	59 (55)	32 (34)	37 (37)	Non renseigné	Non renseigné	43 (26)	31(43)
Manquant							34	52

Tableau 7 : principales caractéristiques des patients des études randomisées évaluant une chimiothérapie adjuvante et de notre étude

Pour limiter les biais dus au caractère non randomisé de notre étude et aux caractéristiques déséquilibrés des deux groupes, nous avons appliqué un score de propension.

Contrairement à la survie sans progression, malgré une tendance, il n'y a pas de différence significative en termes de survie globale selon la méthode de l'IPTW chez les patients recevant une chimiothérapie adjuvante par capecitabine. Cela renforce l'hypothèse selon laquelle la capécitabine ne ferait que différer la survenue d'une récurrence sans réellement diminuer ce risque.

L'analyse des caractéristiques cliniques et pathologiques nous a permis, en analyse univariée, de montrer qu'un état général ECOG PS ≥ 2 , un stade pT3, une invasion vasculaire ou ganglionnaire étaient associés à une moindre survie globale.

En termes de toxicité, nos données sur les patients traités par capécitabine renforcent nos impressions cliniques avec 44% de toxicité cutanée (dont 27% de grade 3-4), des complications infectieuses chez 9% des patients et 35% de toxicités responsables de report ou d'interruption de traitement. En comparaison, dans l'étude BILCAP, 60% des patients présentaient un syndrome main-pied (dont 20% de grade 3-4), < 1% des complications infectieuses et 32% ont arrêté le traitement en raison de toxicité (70).

Nous sommes cependant face à plusieurs limites et notre étude doit être interprétée avec prudence. On ne peut pas exclure la présence d'un biais de recueil des données, on parle de biais d'information. D'autre part, il existe un nombre important de données manquantes, inhérentes aux études rétrospectives, principalement des données anatomopathologiques (différenciation, envahissement vasculaire, péri nerveux, statut pT, pN). Nous ne pouvons pas exclure la présence de facteurs confondants et notre étude manque probablement de puissance. Enfin, notre population réelle est

hétérogène et comme mentionné précédemment on ne peut pas exclure que certains patients présentaient une maladie au moins localement avancée voir métastatique et ce ces patients ont tout de même reçu de la capécitabine en situation « adjuvante ». Nos patients, traités en centres de lutte contre le cancer et en centres hospitaliers universitaires reflètent les données de vie réelle mais dans une population qui n'en reste pas moins traitée en centre expert alors qu'en France la prise en charge des CVB est encore majoritairement décentralisée (36).

Pour notre pratique future, nous avons besoin d'une meilleure sélection des patients, incluant notamment une définition standardisée des facteurs de risque de récurrence.

IV. Conclusion

Notre étude rétrospective descriptive multicentrique avait pour objectif d'évaluer en vie réelle la survie et les toxicités des patients traités par capécitabine en situation adjuvante d'un CVB opéré. Notre travail a mis en évidence qu'en vie réelle, la capécitabine apportait un bénéfice modeste en termes de survie sans maladie, sans toutefois avoir d'impact statistiquement significatif sur la survie globale, confirmant ainsi en situation de vie réelle les résultats de l'étude BILCAP. Les résultats de l'étude de phase 3 ACTICCA-1 comparant la capécitabine vs GEMCIS sont attendus et pourraient modifier la place de la capécitabine en situation adjuvante. Enfin l'analyse translationnelle pourrait permettre le développement de thérapies ciblées adjuvantes dans les prochaines années.

V. Références

1. SPF. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Vésicule et voies biliaires [Internet]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-vesicule-et-voies-biliaires>
2. SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-tumeurs-solides-etude-a-partir>
3. Lepage C, Cottet V, Chauvenet M, Phelip JM, Bedenne L, Faivre J, et al. Trends in the incidence and management of biliary tract cancer: A French population-based study. *J Hepatol*. 2011 Feb;54(2):306–10.
4. Banales JM, Cardinale V, Carpino G, Marzioni M, Andersen JB, Invernizzi P, et al. Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 May;13(5):261–80.
5. Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, Rodrigues PM, Khan SA, Roberts LR, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Sep;17(9):557–88.
6. Gupta A, Dixon E. Epidemiology and risk factors: intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2017 Apr;6(2):101–4.

7. Bertuccio P, Malvezzi M, Carioli G, Hashim D, Boffetta P, El-Serag HB, et al. Global trends in mortality from intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2019 Jul;71(1):104–14.
8. Kendall T, Verheij J, Gaudio E, Evert M, Guido M, Goeppert B, et al. Anatomical, histomorphological and molecular classification of cholangiocarcinoma. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2019 May;39 Suppl 1:7–18.
9. Roskams TA, Theise ND, Balabaud C, Bhagat G, Bhathal PS, Bioulac-Sage P, et al. Nomenclature of the finer branches of the biliary tree: Canals, ductules, and ductular reactions in human livers. *Hepatology*. 2004;39(6):1739–45.
10. tnacd_chap-08-cancer-voies-biliaires_2023-09-28_0.pdf [Internet]. Available from: https://www.snfge.org/sites/www.snfge.org/files/tnacd/2024-01/tnacd_chap-08-cancer-voies-biliaires_2023-09-28_0.pdf
11. Miller G, Jarnagin WR. Gallbladder carcinoma. *Eur J Surg Oncol EJSO*. 2008 Mar 1;34(3):306–12.
12. Conway AM, Morris GC, Smith S, Vekeria M, Manoharan P, Mitchell C, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma hidden within cancer of unknown primary. *Br J Cancer*. 2022 Aug 1;127(3):531–40.
13. Nakanuma Y, Sato Y, Harada K, Sasaki M, Xu J, Ikeda H. Pathological classification of intrahepatic cholangiocarcinoma based on a new concept. *World J Hepatol*. 2010 Dec 27;2(12):419–27.
14. Sithithaworn P, Yongvanit P, Duenngai K, Kiatsopit N, Pairojkul C. Roles of liver fluke infection as risk factor for cholangiocarcinoma. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci*. 2014;21(5):301–8.

15. Barner-Rasmussen N, Pukkala E, Hadkhale K, Färkkilä M. Risk factors, epidemiology and prognosis of cholangiocarcinoma in Finland. *UEG J.* 2021 Sep 1;9.
16. Ilyas SI, Eaton JE, Gores GJ. Primary Sclerosing Cholangitis as a Premalignant Biliary Tract Disease: Surveillance and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 Nov 1;13(12):2152–65.
17. Clements O, Eliahoo J, Kim JU, Taylor-Robinson S, Khan S. Risk Factors for Intrahepatic and Extrahepatic Cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2019 Sep 1;72.
18. Blanc JF. Prise en charge du cholangiocarcinome intra-hépatique.
19. Cai H, Kong WT, Chen CB, Shi GM, Huang C, Shen YH, et al. Cholelithiasis and the risk of intrahepatic cholangiocarcinoma: a meta-analysis of observational studies. *BMC Cancer.* 2015 Nov 2;15(1):831.
20. Hsing AW, Gao YT, Han TQ, Rashid A, Sakoda LC, Wang BS, et al. Gallstones and the risk of biliary tract cancer: a population-based study in China. *Br J Cancer.* 2007 Dec 3;97(11):1577–82.
21. Zhou Y, Zhao Y, Li B, Huang J, Wu L, Xu D, et al. Hepatitis viruses infection and risk of intrahepatic cholangiocarcinoma: evidence from a meta-analysis. *BMC Cancer.* 2012 Jul 16;12(1):289.
22. Lazaridis KN, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Gastroenterology.* 2005 May;128(6):1655–67.
23. Palmer WC, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* 2012 Jul 1;57(1):69–76.

24. Mecklin JP, Järvinen HJ, Virolainen M. The association between cholangioaroinoma and hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. *Cancer*. 1992;69(5):1112–4.
25. Anwar S, Hall C, White J, Deakin M, Farrell W, Elder JB. Hereditary non-polyposis colorectal cancer: an updated review. *Eur J Surg Oncol EJSO*. 2000 Nov;26(7):635–45.
26. Maynard H, Stadler ZK, Berger MF, Solit DB, Ly M, Lowery MA, et al. Germline alterations in patients with biliary tract cancers: A spectrum of significant and previously underappreciated findings. *Cancer*. 2020;126(9):1995–2002.
27. Choi J, Ghaz HM, Peeraphatdit T, Baichoo E, Addissie BD, Harmsen WS, et al. Aspirin Use and the Risk of Cholangiocarcinoma. *Hepatol Baltim Md*. 2016 Sep;64(3):785–96.
28. Marcano-Bonilla L, Schleck CD, Harmsen WS, Sadr-Azodi O, Borad MJ, Patel T, et al. Aspirin, statins, non-aspirin NSAIDs, metformin and the risk of Biliary Cancer: A Swedish population-based cohort study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2022 Apr 1;31(4):804–10.
29. Brindley PJ, Bachini M, Ilyas SI, Khan SA, Loukas A, Sirica AE, et al. Cholangiocarcinoma. *Nat Rev Dis Primer*. 2021 Sep 9;7(1):1–17.
30. Ilyas SI, Khan SA, Hallemeier CL, Kelley RK, Gores GJ. Cholangiocarcinoma — evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018 Feb;15(2):95–111.
31. Rodrigues PM, Olaizola P, Paiva NA, Olaizola I, Agirre-Lizaso A, Landa A, et al. Pathogenesis of Cholangiocarcinoma. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2021 Jan

24;16(1):433–63.

32. Choi JH, Thung SN. Recent Advances in Pathology of Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancers*. 2024 Apr 17;16(8):1537.

33. Valle JW, Lamarca A, Goyal L, Barriuso J, Zhu AX. REVIEW | New horizons for precision medicine in biliary tract cancers. *Cancer Discov*. 2017 Sep;7(9):943–62.

34. Carloni R, Rizzo A, Ricci AD, Federico AD, De Luca R, Guven DC, et al. Targeting tumor microenvironment for cholangiocarcinoma: Opportunities for precision medicine. *Transl Oncol*. 2022 Aug 14;25:101514.

35. O'Rourke CJ, Munoz-Garrido P, Aguayo EL, Andersen JB. Epigenome dysregulation in cholangiocarcinoma. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis*. 2018 Apr 1;1864(4, Part B):1423–34.

36. Neuzillet C, Emery C, Teissier C, Bouée S, Lièvre A. Patient healthcare trajectories of intrahepatic cholangiocarcinoma in France: A nationwide retrospective analysis. *Lancet Reg Health - Eur*. 2022 Apr;15:100324.

37. Bridgewater JA, Goodman KA, Kalyan A, Mulcahy MF. Biliary Tract Cancer: Epidemiology, Radiotherapy, and Molecular Profiling. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* [Internet]. 2016 May 19 Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/EDBK_160831

38. Management and Extent of Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma - ScienceDirect [Internet]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1055320708001270>

39. Jarnagin WR, Shoup M. Surgical Management of Cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis*. 2004 Jun 11;24:189–99.

40. Outcome of treatment for distal bile duct cancer - Fong - 1996 - BJS (British Journal of Surgery) - Wiley Online Library [Internet]. Available from: <https://bjssjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bjs.1800831217>
41. Influence of Surgical Margins on Outcome in Patients With In...: Annals of Surgery [Internet]. Available from: https://journals.lww.com/annalsofsurgery/abstract/2011/11000/influence_of_surgical_margins_on_outcome_in.21.aspx
42. Spolverato G, Yakoob MY, Kim Y, Alexandrescu S, Marques HP, Lamelas J, et al. The Impact of Surgical Margin Status on Long-Term Outcome After Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2015 Nov 1;22(12):4020–8.
43. 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*. 2016 Jan;113(5):575–80.
44. Mavros MN, Economopoulos KP, Alexiou VG, Pawlik TM. Treatment and Prognosis for Patients With Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg*. 2014 Jun 1;149(6):565–74.
45. Izquierdo-Sanchez L, Lamarca A, La Casta A, Buettner S, Utpatel K, Klümper HJ, et al. Cholangiocarcinoma landscape in Europe: Diagnostic, prognostic and therapeutic insights from the ENSCCA Registry. *J Hepatol*. 2022 May;76(5):1109–21.
46. Patel AH, Harnois DM, Klee GG, LaRusso NF, Gores GJ. The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2000 Jan 1;95(1):204–7.
47. Yamashita S, Passot G, Aloia TA, Chun YS, Javle M, Lee JE, et al. Prognostic

value of carbohydrate antigen 19-9 in patients undergoing resection of biliary tract cancer. *Br J Surg*. 2017 Feb 3;104(3):267–77.

48. Gundín-Menéndez S, Santos VM, Parra-Robert M, Pla XF, Fradera JMA, Porto RM. Serum CA 19.9 Levels in Patients With Benign and Malignant Disease: Correlation With the Serum Protein Electrophoretic Pattern. *Anticancer Res*. 2019 Feb;39(2):1079–83.

49. Sarcognato S, Sacchi D, Fassan M, Fabris L, Cadamuro M, Zanusi G, et al. Cholangiocarcinoma. *Pathologica*. 2021 Jun 1;113(3):158–69.

50. Yeh YC, Lei HJ, Chen MH, Ho HL, Chiu LY, Li CP, et al. C-Reactive Protein (CRP) is a Promising Diagnostic Immunohistochemical Marker for Intrahepatic Cholangiocarcinoma and is Associated With Better Prognosis. *Am J Surg Pathol*. 2017 Dec;41(12):1630.

51. Blanc JF, Neuzillet C. RECOMMANDATIONS DE L'ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU FOIE. 2022;

52. Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, Llovet JM, Park JW, Patel T, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2014 Jun 1;60(6):1268–89.

53. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, Kelley RK, Klumpen HJ, Malka D, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023 Feb;34(2):127–40.

54. Boudjema K, Sulpice L, Garnier S, Bretagne JF, Gandon Y, Rohou T. A Simple System to Predict Perihilar Cholangiocarcinoma Resectability. *J Gastrointest Surg*. 2013 Jul 1;17(7):1247–56.

55. Lee SE, Kim KS, Kim WB, Kim IG, Nah YW, Ryu DH, et al. Practical Guidelines for the Surgical Treatment of Gallbladder Cancer. *J Korean Med Sci.* 2014 Oct 8;29(10):1333–40.
56. Grandadam S, Compagnon P, Arnaud A, Olivié D, Malledant Y, Meunier B, et al. Role of Preoperative Optimization of the Liver for Resection in Patients with Hilar Cholangiocarcinoma Type III. *Ann Surg Oncol.* 2010 Dec 1;17(12):3155–61.
57. Edeline J, Lamarca A, McNamara MG, Jacobs T, Hubner RA, Palmer D, et al. Locoregional therapies in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and pooled analysis. *Cancer Treat Rev.* 2021 Sep;99:102258.
58. Breuer E, Mueller M, Doyle MB, Yang L, Darwish Murad S, Anwar IJ, et al. Liver Transplantation as a New Standard of Care in Patients With Perihilar Cholangiocarcinoma? Results From an International Benchmark Study. *Ann Surg.* 2022 Nov;276(5):846.
59. 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.* 2012 Jul;143(1):88-98.e3.
60. Oh DY, Ruth He A, Qin S, Chen LT, Okusaka T, Vogel A, et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evid [Internet].* 2022 Jul 26 1(8). Available from: <https://evidence.nejm.org/doi/10.1056/EVIDoa2200015>
61. Kelley RK, Ueno M, Yoo C, Finn RS, Furuse J, Ren Z, et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised,

double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. 2023 Jun 3;401(10391):1853–65.

62. Le Roy B, Gelli M, Pittau G, Allard MA, Pereira B, Serji B, et al. Neoadjuvant chemotherapy for initially unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. Br J Surg. 2018 May 14;105(7):839–47.

63. Goetze TO. Gallbladder carcinoma: Prognostic factors and therapeutic options. World J Gastroenterol. 2015 Nov 21;21(43):12211–7.

64. Nakeeb A, Pitt HA. Radiation therapy, chemotherapy and chemoradiation in hilar cholangiocarcinoma. HPB. 2005;7(4):278–82.

65. Effect of Adjuvant Chemotherapy With Fluorouracil Plus Folinic Acid or Gemcitabine vs Observation on Survival in Patients With Resected Periapillary Adenocarcinoma: The ESPAC-3 Periapillary Cancer Randomized Trial | Oncology | JAMA | JAMA Network [Internet]. [Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1216477>

66. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? - - 2002 - Cancer - Wiley Online Library [Internet]. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.10831?sid=nlm%3Apubmed>

67. Horgan AM, Amir E, Walter T, Knox JJ. Adjuvant Therapy in the Treatment of Biliary Tract Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Oncol. 2012 Jun;30(16):1934–40.

68. 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*. 2018 Feb 5;105(3):192–202.

69. Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, Watelet J, Hammel P, Joly JP, et al. Gemcitabine and Oxaliplatin Chemotherapy or Surveillance in Resected Biliary Tract Cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): A Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2019 Mar 10;37(8):658–67.

70. 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*. 2019 May;20(5):663–73.

71. Bridgewater J, Fletcher P, Palmer DH, Malik HZ, Prasad R, Mirza D, et al. Long-Term Outcomes and Exploratory Analyses of the Randomized Phase III BILCAP Study. *J Clin Oncol*. 2022 Jun 20;40(18):2048–57.

72. Nakachi K, Ikeda M, Konishi M, Nomura S, Katayama H, Kataoka T, et al. Adjuvant S-1 compared with observation in resected biliary tract cancer (JCOG1202, ASCOT): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2023 Jan;401(10372):195–203.

73. Jeong H, Kim KP, Jeong JH, Hwang DW, Lee JH, Kim KH, et al. Adjuvant gemcitabine plus cisplatin versus capecitabine in node-positive extrahepatic cholangiocarcinoma: the STAMP randomized trial. *Hepatol Baltim Md*. 2023 May 1;77(5):1540–9.

74. Maillard M, Launay M, Royer B, Guitton J, Gautier-Veyret E, Broutin S, et al. Quantitative impact of pre-analytical process on plasma uracil when testing for dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Br J Clin Pharmacol*. 2023 Feb;89(2):762–72.

75. Haute Autorité de Santé [Internet]. Des recommandations pour prévenir certaines toxicités sévères des chimiothérapies par fluoropyrimidines. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2892234/fr/des-recommandations-pour-prevenir-certaines-toxicites-severes-des-chimiotherapies-par-fluoropyrimidines
76. Lorient MA, Ciccolini J, Thomas F, Barin-Le-Guellec C, Royer B, Milano G, et al. Dépistage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) et sécurisation des chimiothérapies à base de fluoropyrimidines : mise au point et recommandations nationales du GPCO-Unicancer et du RNP-Gx. *Bull Cancer (Paris)*. 2018 Apr 1;105(4):397–407.
77. Mattison LK, Fourie J, Desmond RA, Modak A, Saif MW, Diasio RB. Increased Prevalence of Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency in African-Americans Compared with Caucasians. *Clin Cancer Res*. 2006 Sep 25;12(18):5491–5.
78. Mueller F, Büchel B, Köberle D, Schürch S, Pfister B, Krähenbühl St, et al. Gender-specific elimination of continuous-infusional 5-fluorouracil in patients with gastrointestinal malignancies: results from a prospective population pharmacokinetic study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013 Feb;71(2):361–70.
79. Clocchiatti A, Cora E, Zhang Y, Dotto GP. Sexual dimorphism in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2016 May;16(5):330–9.
80. 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*. 2015 Aug 20;33(24):2617–22.
81. Silva VWK, Askan G, Daniel TD, Lowery M, Klimstra DS, Abou-Alfa GK, et al.

Biliary carcinomas: pathology and the role of DNA mismatch repair deficiency. *Chin Clin Oncol*. 2016 Oct;5(5):62–62.

82. Efficacy and safety of pembrolizumab for the treatment of advanced biliary cancer: Results from the KEYNOTE-158 and KEYNOTE-028 studies - Piha-Paul - 2020 - *International Journal of Cancer* - Wiley Online Library [Internet]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.33013>

83. Delaye M, Neuzillet C, Sabourin JC. Portrait moléculaire dans les cancers des voies biliaires : enquête nationale de pratique auprès des plateformes françaises. *Bull Cancer* (Paris) [Internet]. 2024 Sep 23; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007455124003102>

84. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2020 Nov;31(11):1491–505.

85. Nakamura H, Arai Y, Totoki Y, Shirota T, Elzawahry A, Kato M, et al. Genomic spectra of biliary tract cancer. *Nat Genet*. 2015 Sep;47(9):1003–10.

86. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro G, Melisi D, Al-Rajabi R, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020 May;21(5):671–84.

87. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, Valle JW, Morizane C, Karasic TB, et al. Futibatinib for *FGFR2* -Rearranged Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *N Engl J Med*. 2023 Jan 19;388(3):228–39.

88. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, et al. Final

Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With *IDH1* Mutation: The Phase 3 Randomized Clinical ClarIDHy Trial. *JAMA Oncol*. 2021 Nov 1;7(11):1669.

89. Galdy S, Lamarca A, McNamara MG, Hubner RA, Cella CA, Fazio N, et al. HER2/HER3 pathway in biliary tract malignancies; systematic review and meta-analysis: a potential therapeutic target? *Cancer Metastasis Rev*. 2017 Mar 1;36(1):141–57.

90. Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study - *The Lancet Oncology* [Internet]. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(21\)00336-3/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(21)00336-3/abstract)

91. Ohba A, Morizane C, Ueno M, Kobayashi S, Kawamoto Y, Komatsu Y, et al. Multicenter phase II trial of trastuzumab deruxtecan for HER2-positive unresectable or recurrent biliary tract cancer: HERB trial. *Future Oncol*. 2022 Jun 1;18(19):2351–60.

92. Lee C kun, Chon HJ, Cheon J, Lee MA, Im HS, Jang JS, et al. Trastuzumab plus FOLFOX for HER2-positive biliary tract cancer refractory to gemcitabine and cisplatin: a multi-institutional phase 2 trial of the Korean Cancer Study Group (KCSG-HB19–14). *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jan 1;8(1):56–65.

93. Nakamura Y, Mizuno N, Sunakawa Y, Canon JL, Galsky MD, Hamilton E, et al. Tucatinib and Trastuzumab for Previously Treated Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Biliary Tract Cancer (SGNTUC-019): A Phase II Basket Study. *J Clin Oncol*. 2023 Dec 20;41(36):5569–78.

94. Meric-Bernstam F, Beeram M, Hamilton E, Oh DY, Hanna DL, Kang YK, et al.

Zanidatamab, a novel bispecific antibody, for the treatment of locally advanced or metastatic HER2-expressing or HER2-amplified cancers: a phase 1, dose-escalation and expansion study. *Lancet Oncol*. 2022 Dec 1;23(12):1558–70.

95. 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*. 2010 Apr 8;362(14):1273–81.

96. Sharma A, Kalyan Mohanti B, Pal Chaudhary S, Sreenivas V, Kumar Sahoo R, Kumar Shukla N, et al. Modified gemcitabine and oxaliplatin or gemcitabine + cisplatin in unresectable gallbladder cancer: Results of a phase III randomised controlled trial. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2019 Dec;123:162–70.

97. Gbolahan OB, Zhi X, Liu Y, Shah MM, Kooby DA, Alese OB. Adjuvant Chemotherapy and Outcomes in Older Adult Patients With Biliary Tract Cancer. *JAMA Netw Open*. 2024 Jan 11;7(1):e2351502.

98. Sharib J, Liu A, McIntyre SMH, Rhodin KE, Kemeny NE, Cercek A, et al. Adjuvant chemotherapy for resected intrahepatic cholangiocarcinoma confers no survival advantage. *J Clin Oncol* [Internet]. 2023 Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.560

99. Jeong HT, Lee J, Jo HH, Kim HG, Han J. The effect and therapeutic compliance of adjuvant therapy in patients with cholangiocarcinoma after R0 resection: a retrospective study. *J Yeungnam Med Sci*. 2023 Jan 31;40(1):65–77.

100. Boutin M, Krishnan T, Safo M, Yang J, Jafari H, Davies JM, et al. Real-world experience supporting the role of oncologic resection and adjuvant chemotherapy in biliary tract cancers. *Ther Adv Med Oncol*. 2024 Apr 15;16:17588359241247008.

VI. Appendix

Center	n
Villejuif - Institut Gustave Roussy	89
Lille - CHRU de Lille	46
Tours - CHRU de Tours	30
Lyon - HCL - EH & X-Rousse	29
Marseille - IPC	20
Montpellier - CHU de Montpellier	19
Rennes - Centre Eugène Marquis	18
Reims - CHU de Reims	18
Poitiers - CHU de Poitiers	15
Dijon - CHU de Dijon	11
Amiens - CHU d'Amiens	9
Institut Curie	8
Grenoble - CHU de Grenoble	7
Orléans - CHR d'Orléans	3
AP-HP - Hôpital Henri Mondor	1
AP-HP - Hôpital Ambroise Paré, Boulogne Billancourt	1

Table 1: Inclusions according to centers

		Univariable logistic regression				Multivariable logistic regression			
		n (surveillance)	OR	95%CI	pvalue	n (surveillance)	OR	95%CI	pvalue
Sex	Male	182 (76)	1		0.1444				
	Female	142 (48)	0.71	0.45-1.12					
Age	Continuous	313 (177)	0.96	0.94-0.98	0.0006	189 (55)	0.97	0.93-1.00	0.0607
Smoking	Missing	87							
	Never	126 (39)	1		0.1456				
	reformed smoker	64 (16)	0.74	0.38-1.47	0.3935				
	active	47 (20)	1.65	0.83-3.30	0.1540				
Underlying cirrhosis	Missing	8							
	No	288 (111)	1		0.9383				
	Yes	28 (11)	1.03	0.47-2.28					
Localisation	intrahepatic	146 (61)	1		0.0951	75 (23)	1		0.7454
	perihilar	47 (12)	0.48	0.23-1.00	0.0484	31 (6)	0.69	0.20-2.35	0.5536
	extrahepatic distal	88 (31)	0.76	0.44-1.31	0.3207	65 (20)	1.27	0.45-3.57	0.6479
	gall bladder	38 (19)	1.39	0.68-2.85	0.3637	18 (6)	0.76	0.19-2.96	0.6863
Tumor differentiation	Well	88 (26)	1		0.9416				
	moderately	101 (33)	1.15	0.62-2.15	0.6436				
	poorly	29 (8)	0.91	0.36-2.31	0.8403				
	not assessable	28 (9)	1.13	0.45-2.82	0.7943				
Biliary drainage	Missing	20							
	No	203 (84)	1		0.1426				
	Yes	101 (33)	0.69	0.42-1.14					
Multifocal disease	No	277 (100)	1		0.0207	175 (48)	1		0.0496
	Yes	29 (17)	2.51	1.15-5.46		14 (7)	0.26	0.07-1.00	
Bi-lobar disease	No	276 (97)	1		0.0064	174 (46)	1		0.0795
	Yes	23 (15)	3.46	1.42-8.45		15 (9)	3.43	0.87-13.57	
Vascular invasion	Missing	34							
	No	248 (97)	1		0.6759				
	Yes	42 (15)	0.87	0.44-1.71					
ECOG PS	0	131 (40)	1		0.0012				
	1-3	131 (66)	2.31	1.39-3.83					
Resection margin	R0	234 (90)	1		0.5161				
	R1-R2	45 (15)	0.80	0.41-1.57					
Time between diagnosis and surgery	<1month	105 (59)	1		<0.0001	53 (11)	1		0.0017
	>1 month	219 (65)	3.04	1.87-4.92		136 (29)	0.27	0.12-0.61	
ypN	Missing	110							
	N-	122 (46)	1		0.0047	104 (38)	1		0.0006
	N+	92 (18)	0.40	0.21-0.76		85 (17)	0.20	0.08-0.50	
yPT	1	54 (13)	1		0.0335	43 (11)	1		0.0034
	2	110 (28)	1.08	0.51-2.30	0.848	84 (17)	0.46	0.15-1.40	0.1732
	3-4	74 (31)	2.27	1.05-4.94	0.038	62 (27)	2.56	0.78-8.44	0.1221

Table 2 : Propensity score

AUTEURE : Nom :	NOÉ	Prénom : Claire
Date de soutenance : 12 novembre 2024		
Titre de la thèse : Étude rétrospective mesurant en vie réelle les données de survie et de toxicité de la Capécitabine en situation adjuvante dans les cancers des voies biliaires.		
Thèse - Médecine - Lille 2024		
Cadre de classement : <i>Oncologie</i>		
DES + FST/option : Oncologie - Oncologie médicale		
Mots-clés : Cancer des voies biliaires, cholangiocarcinome, adjuvant, capécitabine		
Contexte : Les cancers des voies biliaires (CVB) sont une entité hétérogène de tumeurs rares dont le pronostic est sombre, y compris à un stade localisé. La chimiothérapie orale par capécitabine en situation adjuvante pendant 6 mois est reconnue comme référence depuis la publication en 2019 des résultats de l'essai de phase 3 BILCAP. Cependant les données de vie réelle manquent. Matériel et Méthodes : Étude française rétrospective multicentrique à partir des données de patients opérés d'un CVB entre 1988 et 2023, issus de la cohorte PRODIGE- 83-ACABI-PRNOBIL. Critères d'éligibilité : cholangiocarcinome intrahépatique, périhilaire, distal ou carcinome de vésicule biliaire traité par chirurgie à visée curative sans traitement préalable. Deux groupes ont été comparés : les patients ayant reçu de la capécitabine adjuvante (groupe Cape) et les patients n'ayant pas reçu de traitement adjuvant avant 2017 (groupe surveillance). Le critère d'évaluation principal était la survie globale (OS). Les critères secondaires étaient la survie sans maladie (SSM) et la toxicité. Résultats : 324 patients ont été inclus, 200 dans le groupe Cape et 124 dans le groupe surveillance. La SG médiane était de 43,5 mois (IC95% = 35,4-48,0) et 44,6 mois (IC95% 37,7-54,8) respectivement dans le groupe Cape et le groupe surveillance. Le performance statut ECOG ≥ 2, le stade pT3, l'invasion vasculaire et ganglionnaire étaient associés à une moins bonne SG. La SSM était de 15,8 mois (IC95% = 14,1-20,3) dans le groupe Cape et de 13,3 mois (IC95% = 10,1-17,5) dans le groupe surveillance. Pour limiter les biais dus à la non-randomisation et aux caractéristique déséquilibrés des groupes, nous avons appliqué un score de propension. Dans l'analyse de probabilité inverse de pondération du traitement (IPTW), nous avons observé une association statistique significative entre le groupe Cape et la SSM (IPTW HR (CI95%) groupe Cape vs surveillance = 0,76 (0,60-0,96), pvalue = 0,0224), mais pas en SG. Dans le groupe Cape, 49% des patients ont subi au moins une réduction de dose, 35% ont dû interrompre le traitement en raison de la toxicité (principalement gastro-intestinale, 13,3% de grade 3-4 ; et cutanée, 27% de grade 3-4). Conclusions : La capécitabine en situation adjuvante est associée à une augmentation de la SSM, sans impact statistiquement significatif sur la SG des patients opérés de CBV confirmant ainsi en « vie réelle » les résultats de l'étude BILCAP.		
<u>Composition du Jury :</u>		
Président :	Monsieur le Professeur Nicolas PENEL	
Assesseurs :	Monsieur le Professeur Emmanuel BOLESZLAWSKI	
	Monsieur le Docteur Anthony TURPIN	
Directrice de thèse :	Madame le Docteur Pauline PARENT	