

Traitements médicaux des cancers avancés des voies biliaires : actualités et perspectives

*Medical therapy for
advanced biliary tract
cancers: Current
status and
perspectives*

Angélique Vienot¹
Cindy Neuzillet²

¹ CHRU de Besançon, Service
d'oncologie médicale, 3 boulevard
Alexandre Fleming, 25030 Besançon

² Institut Curie, Université Versailles
Saint-Quentin, Département
d'oncologie médicale, 35 rue Dailly,
92210 Saint Cloud



Correspondance : C. Neuzillet
cindy.neuzillet@curie.fr

▼ Résumé

Les cancers des voies biliaires (CVB) sont un groupe hétérogène de tumeurs au pronostic sombre. Dans cette revue, nous donnons un aperçu des options thérapeutiques systémiques pouvant être proposées dans les CVB avancés et des nouvelles stratégies en développement. La chimiothérapie à base de gemcitabine et de platine est le traitement standard en première ligne (L1) dans les CVB avancés. Le niveau de preuve est insuffisant pour recommander un schéma de chimiothérapie spécifique en deuxième ligne (L2), et les anticorps anti-récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR) et anti-angiogéniques n'ont pas montré d'amélioration de la survie chez des patients non sélectionnés. Ces dernières années, les connaissances sur l'hétérogénéité moléculaire des CVB ont considérablement augmenté avec l'avènement des analyses génomiques et transcriptomiques à large échelle, ouvrant de nouvelles perspectives pour les stratégies de thérapies dites ciblées. Parmi les développements en cours, le ciblage des altérations du gène codant pour le récepteur du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR) et de l'isocitrate déshydrogénase (IDH), et les immunothérapies sont les pistes les plus prometteuses.

▼ Abstract

Biliary tract cancers (BTC) are a heterogeneous group of epithelial neoplasms, with a poor prognosis. In this review, we provide an overview of the systemic treatment options that can be proposed in advanced BTC and new strategies under development. Gemcitabine and platinum-based chemotherapy is the standard first-line therapy (L1) in advanced BTC. The level of evidence is insufficient to recommend a specific second-line chemotherapy regimen (L2), and anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) and anti-angiogenic antibodies have not demonstrated any improvement in survival in unselected patient populations. In recent years, knowledge about the molecular heterogeneity of BTC has considerably increased with the advent of large-scale genomic and transcriptomic analyzes, opening up new perspectives for so-called targeted therapies. Among the ongoing developments, the targeting of fibroblast growth factor receptor (FGFR) and isocitrate dehydrogenase (IDH) gene alterations, and immunotherapies are the most promising avenues.

• **Key words:** biliary tract cancer, chemotherapy, fibroblast growth factor receptor, isocitrate dehydrogenase, molecular stratification, immune therapy

Pour citer cet article : Vienot A, Neuzillet C. Traitements médicaux des cancers avancés des voies biliaires : actualités et perspectives. Hépatogastro et Oncologie Digestive 2019 ; 26 : 429-438. doi : 10.1684/hpg.2019.1780

Abréviations

CCA :	cholangiocarcinome
CVB :	cancer des voies biliaires
dCCA :	cholangiocarcinome distal
eCCA :	cholangiocarcinome extrahépatique
EGFR :	récepteur du facteur de croissance épidermique
FGFR :	récepteur du facteur de croissance des fibroblastes
GEMCIS :	gemcitabine plus cisplatine
GEMOX :	gemcitabine plus oxaliplatine
HER :	récepteur du facteur de croissance épidermique humain
iCCA :	cholangiocarcinome intrahépatique
ICI :	inhibiteur de checkpoint immunitaire
IDH :	isocitrate déshydrogénase
L1 :	première ligne de traitement
L2 :	deuxième ligne de traitement
NTRK :	récepteur tyrosine kinase neurotrophique
pCCA :	cholangiocarcinome périhilaire
PS :	performance status
SG :	survie globale
SSP :	survie sans progression
VEGF :	facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
VEGFR :	récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

Introduction

Les cancers des voies biliaires (CVB) sont la deuxième tumeur primitive du foie en incidence (environ 2 000 et 10 000 nouveaux cas par an respectivement en France et en Europe) après le carcinome hépatocellulaire [1]. Les CVB (adénocarcinome dans 90 % des cas) sont classés en quatre sous-types en fonction de leur origine anatomique : (i) les cholangiocarcinomes (CCA) périphériques ou intrahépatiques (iCCA), développés au sein du parenchyme hépatique ; (ii) les CCA périhilaires (pCCA), les plus fréquents, appelés aussi « tumeurs de Klatskin », localisés entre les canaux biliaires de second ordre et le canal cystique ; (iii) les CCA distaux (dCCA), situés au niveau de la voie biliaire principale en-dessous de la bifurcation du canal cystique, regroupés avec les pCCA sous l'appellation de CCA extrahépatiques (eCCA) ; (iv) et les cancers de la vésicule biliaire [2].

Les CVB sont associés à un pronostic sombre, avec un taux de survie globale (SG) à cinq ans, tous stades confondus, de seulement 18 %. Ce pronostic défavorable est principalement dû à un diagnostic tardif : seulement 30 % à 40 % des patients atteints de CVB sont éligibles à une chirurgie, seul traitement à visée curative [2]. Après résection chirurgicale, une chimiothérapie adjuvante par capécitabine pendant six mois est la référence, sur la base des résultats de l'étude anglaise de phase III BILCAP, qui a montré une amélioration de la SG de 15 mois par rapport à la surveillance seule [3].

Chez les patients ayant une tumeur localement avancée, un protocole de radiochimiothérapie suivie d'une transplantation hépatique a été proposé par la Mayo Clinic pour les pCCA, mais n'est pas devenu un standard thérapeutique. Dans une méta-analyse, la chimiothérapie intra-artérielle hépatique présentait de meilleurs résultats de SG que d'autres techniques intra-artérielles hépatiques (radioembolisation, chimioembolisation, et embolisation sélective par microbilles chargées de chimiothérapie) [4]. Aucune de ces approches locorégionales n'a été évaluée dans des essais cliniques randomisés, mais elles peuvent être considérées comme une option pour les patients atteints de iCCA non résecable.

Le CVB avancé ou récidivant après chirurgie reste une maladie non curable, pour laquelle les options thérapeutiques sont limitées et reposent principalement sur les soins de support associés à la chimiothérapie dans le but d'améliorer la SG, la qualité de vie et le contrôle des symptômes [2]. Dans cette revue, nous donnons un aperçu des options thérapeutiques systémiques pouvant être proposées dans les CVB avancés et des nouvelles stratégies thérapeutiques ciblées et d'immunothérapies émergeant avec la stratification moléculaire récente de ces tumeurs.

Chimiothérapie

Première ligne de chimiothérapie

Des études prospectives randomisées anciennes ont montré que la chimiothérapie systémique améliorait la survie des patients ayant un CVB avancé par rapport aux soins de support seuls [5]. La combinaison gemcitabine plus cisplatine (GEMCIS ; gemcitabine 1 000 mg/m² et cisplatine 25 mg/m² à J1 et J8, tous les 21 jours) est devenue la chimiothérapie de référence en première ligne (L1) en 2010, sur la base de l'essai de phase III anglais ABC-02 [6]. Cette étude a montré la supériorité du GEMCIS par rapport à la gemcitabine en monothérapie (1 000 mg/m² à J1, J8 et J15, tous les 28 jours) en termes de SG (médiane : 11,7 mois *versus* 8,1 mois, $p < 0,001$) et de survie sans progression (SSP) (médiane : 8,0 mois *versus* 5 mois, $p < 0,001$) [6].

En raison d'une meilleure tolérance et d'une administration ambulatoire simplifiée, de nombreux centres français et européens utilisent la combinaison gemcitabine plus oxaliplatine (GEMOX ; gemcitabine 1 000 mg/m² à J1 et oxaliplatine 100 mg/m² à J1 ou J2, tous les 14 jours), considérée comme un standard équivalent au GEMCIS, avec des résultats de SG médiane de 10 à 12 mois [7]. D'autres études ont récemment montré des résultats encourageants avec le *nab*-paclitaxel et le S-1. L'étude de phase II/III AMEBICA PRODIGE 38 (NCT02591030), actuellement en cours, compare la chimiothérapie par FOLFIRINOX modifié au standard GEMCIS. Les principaux essais de chimiothérapies en L1 sont résumés dans le *tableau 1*.

TABEAU 1 • Principaux essais de chimiothérapie en première ligne dans les cancers des voies biliaires avancés.

Essai/Auteur, Année	Phase	Nombre de patients	Bras expérimental	Bras standard	SG médiane (mois)	SSP médiane (mois)
UK ABC 02/Valle <i>et al.</i> , 2010	III	410	GEMCIS	GEM	11,7 vs. 8,1	8,0 vs. 5,0
BT-22/Okusaka <i>et al.</i> , 2010	IIR	83	GEMCIS	GEM	11,2 vs. 7,7	5,8 vs. 3,7
Sharma <i>et al.</i> , 2010	IIR	88	GEMOX	5-FU/soins de support	9,5 vs. 4,6/4,5	8,5 vs. 3,5/2,8
Sharma <i>et al.</i> , 2010	II	50	GEMOX	-	7,5	3,0
André <i>et al.</i> , 2004	II	26	GEMOX	-	15,4 (PS 0-2) 7,6 (PS > 2)	5,7 (PS 0-2) 3,9 (PS > 2)
Phelip <i>et al.</i> , 2014	IIR	34	RTE+5-FU/CDDP	GEMOX	13,5 vs. 19,9	5,8 vs. 11,0
Sahai <i>et al.</i> , 2018	II	74	GEM plus nab-paclitaxel	-	12,4	7,7
Shroff <i>et al.</i> , 2017	II	60	GEMCIS plus nab-paclitaxel	-	> 20	11,4
FUGA-BT/Ueno <i>et al.</i> , 2018	III	354	GEM plus S-1	GEMCIS	ND	6,8 vs. 5,8
KHBO1401-MITSUBA Sakai <i>et al.</i> , 2018	III	246	GEMCIS plus S-1	GEMCIS	13,5 vs. 12,6	7,4 vs. 5,5

IIR : phase II randomisée ; GEMOX : gemcitabine + oxaliplatine, GEMCIS : gemcitabine + cisplatine, GEM : gemcitabine, RTE : radiothérapie, 5-FU : 5-fluorouracile, CDDP : cisplatine, SG : survie globale, SSP : survie sans progression, PS : *performance status*, ND : non déterminé.

Les doublets de chimiothérapie GEMCIS ou GEMOX sont le traitement de référence en première ligne chez les patients présentant un cancer avancé des voies biliaires

Au-delà de la première ligne de chimiothérapie

Après échec d'une chimiothérapie de L1, entre 15 % et 40 % des patients ayant un CVB avancé restent en bon état général et peuvent donc recevoir une ou plusieurs lignes de traitement ultérieures [6, 8]. Les données disponibles pour guider les décisions thérapeutiques dans cette situation sont limitées. Se pose tout d'abord la question de l'identification des patients les plus susceptibles de bénéficier d'une deuxième ligne de traitement (L2). La détermination de facteurs robustes pour la stratification pronostique est nécessaire pour améliorer la sélection des patients pour une L2 [9].

L'indice de performance ou *performance status* (PS) est un facteur pronostique indépendant fort et un paramètre « pragmatique » fréquemment utilisé en réunion de concertation multidisciplinaire pour estimer le bénéfice potentiel d'une chimiothérapie de L2. Les patients ayant un PS ≥ 2 sont probablement de mauvais candidats pour un traitement de L2 en raison de leur espérance de vie limitée, avec une SG médiane ne dépassant pas 3-4 mois [8, 10]. Outre le PS, des facteurs liés à la maladie sont aussi associés à la SG dans les analyses multivariées d'études rétrospectives : la localisation de la tumeur

primitive, le stade métastatique, la présence d'une carcinose péritonéale et un taux élevé d'antigène carbohydrate 19-9 (CA19-9). Des paramètres liés au traitement, *i.e.* l'antécédent de résection de la tumeur primitive et l'efficacité de la chimiothérapie de L1, sont également des facteurs prédictifs d'une SG plus longue (tableau 2). Notre groupe a récemment proposé le score CT2BIL permettant d'affiner la stratification pronostique des patients au début de la chimiothérapie de L2 (figure 1) [11].

Le bénéfice clinique de l'administration d'une chimiothérapie de L2 reste non démontré. L'essai de phase III ABC-06 (NCT01926236, FOLFOX *versus* soins de support) est en cours pour déterminer de manière prospective l'effet sur la SG de la chimiothérapie de L2 chez les patients en bon état général (PS 0-1) avec un CVB avancé. Dans l'étude française rétrospective multicentrique (cohorte AGE0 CT2BIL) récemment actualisée, les chimiothérapies les plus utilisées en L2 après échec d'une chimiothérapie à base de gemcitabine plus platine (GEMOX chez 91 % des patients) étaient les associations fluoropyrimidine plus irinotécan (48 %), fluoropyrimidine plus platine (23 %), et le 5-fluorouracile ou la capécitabine en monothérapie (16 %) [8, 11]. Il n'y avait pas de différence significative de survie entre ces différents schémas.

Le niveau de preuve est insuffisant pour recommander un schéma spécifique de chimiothérapie de deuxième ligne pour les cancers avancés des voies biliaires

TABEAU 2 • Résumé des études rétrospectives précédemment publiées sur la chimiothérapie de deuxième ligne chez des patients atteints d'un cancer des voies biliaires avancé.

Auteur, Année	Nombre de patients	SSP médiane (mois)	SG médiane (mois)	Facteurs pronostiques (analyses multivariées)
Brieau <i>et al.</i> , 2015	196	3,2	6,7	– PS 0-1 – Réponse partielle/stabilité en L1 – CA19-9 ≤ 400 UI/mL
Fornaro <i>et al.</i> , 2014	300	3,2	7,2	– PS 0 – CA19-9 ≤ 152 UI/mL – SSP avec L1 ≥ 6 mois – Chirurgie de la tumeur primitive
Fornaro <i>et al.</i> , 2015	174 Analyse poolée avec données publiées : 499	3,0 3,1	6,6 6,3	– PS 0 – CA19-9 < 157 UI/mL – Stade localement avancé
Kim <i>et al.</i> , 2017	321	1,9	6,5	– iCCA – Temps jusqu'à progression avec L1 > 4 mois – CA19-9 au diagnostic – Stade métastatique au diagnostic

CA19-9 : antigène carbohydre 19-9 ; iCCA : cholangiocarcinome intrahépatique ; L1 : première ligne de traitement ; PS : performance status ; SG : survie globale ; SSP : survie sans progression.

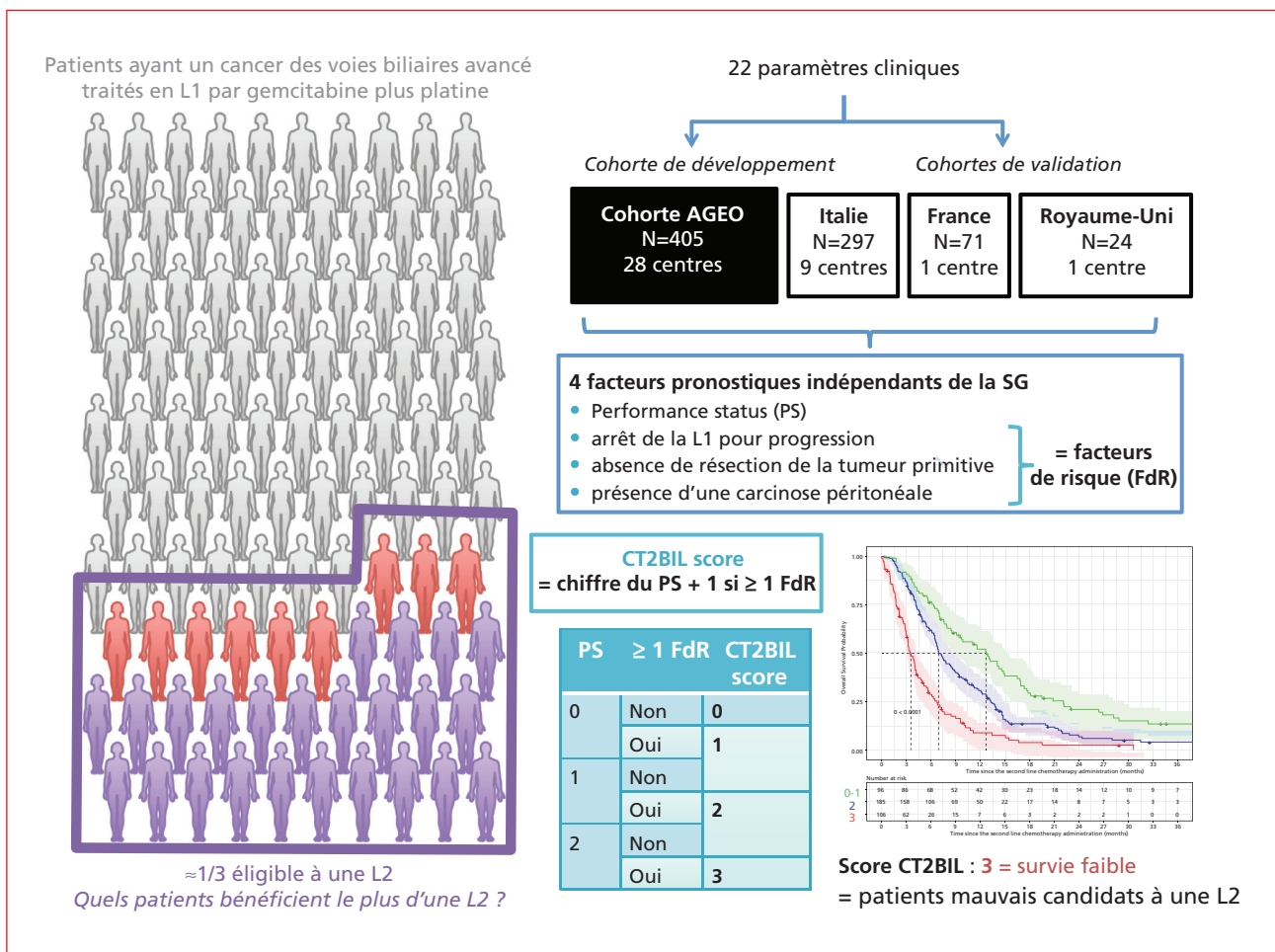


Figure 1 • Score CT2BIL, développement et validation d'un score pronostique permettant de prédire la survie globale des patients au début de la deuxième ligne de traitement. L1 : première ligne de traitement ; L2 : deuxième ligne de traitement ; PS : performance status ; FdR : facteur de risque ; SG : survie globale.

Dans l'ensemble, la chimiothérapie dans les CVB en L2 montre une efficacité limitée et le développement de nouvelles options thérapeutiques et l'identification de biomarqueurs pour affiner la sélection des patients sont nécessaires pour améliorer leur survie.

Thérapies ciblées

Thérapies ciblées « classiques »

Les deux classes de thérapies ciblées qui ont été les plus explorées dans le traitement des CVB sont les anti-EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique) et les anti-angiogéniques [9, 12].

La surexpression de l'EGFR a été décrite dans 11 % à 27 % des iCCA et dans 5 % à 19 % des eCCA [13]. Cependant, plusieurs études de phase II et III avec des anti-EGFR (erlotinib, cétuximab) n'ont montré aucune amélioration de la SSP ou de la SG par rapport à la chimiothérapie seule en L1 ou L2 [14]. À la différence d'autres cancers (par exemple, colorectaux), les mutations de *KRAS*, observées dans 9 % à 24 % des iCCA et 40 % des pCCA [13], ne semblaient pas être associées à la survie ni à la réponse tumorale chez les patients atteints de CVB traités par anti-EGFR [15].

Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et ses récepteurs (VEGFR) ont également été explorés en tant que cibles thérapeutiques dans les CVB. Plusieurs études de phase II ont évalué des agents anti-angiogéniques dans des CVB non sélectionnés (toutes localisations anatomiques et sans critère de sélection moléculaire), avec des résultats décevants. Cependant, il existe un rationnel pour les anti-angiogéniques spécifiquement dans les iCCA car ces tumeurs ont la particularité d'être souvent hypervasculaires et de surexprimer le VEGF-A. Dans de petites études de phase II ayant inclus uniquement des patients atteints de iCCA traités en L2 par sunitinib en monothérapie ou par bévécizumab en association avec le FOLFIRI, la médiane de SG atteignait respectivement 9,6 et 20 mois [9]. De plus, l'apatinib, une petite molécule inhibitrice du VEGFR-2, a démontré une activité anti-tumorale encourageante dans des études précliniques, et un essai de phase III est en cours en L2 spécifiquement dans les iCCA (NCT03251443). Les résultats d'études de phase II avec d'autres inhibiteurs multikinases anti-angiogéniques sont attendus (tableau 3).

/// Les thérapies ciblées « classiques » (anti-EGFR et anti-angiogéniques) n'ont pas montré d'activité clinique significative dans les essais randomisés ///

La surexpression de récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2) a été documentée dans 2 % des iCCA et 5 % à 20 % des pCCA, et dans 19 % des cancers de la vésicule biliaire [16]. Les résultats encourageants ont été obtenus avec le trastuzumab chez des

patients atteints d'un carcinome de la vésicule biliaire avec surexpression de HER2 et ont révélé l'intérêt potentiel de ces traitements chez des patients sélectionnés (tableau 3).

Dans l'ensemble, les essais portant sur des thérapies ciblées « classiques » utilisés seuls ou en association avec la chimiothérapie, n'ont montré jusqu'à présent qu'un bénéfice marginal dans le traitement des CVB. Cela peut s'expliquer en partie par l'hétérogénéité biologique et moléculaire de ces cancers et le manque de biomarqueurs permettant de prédire la réponse aux traitements.

Classifications moléculaires des cancers des voies biliaires

Les connaissances sur l'hétérogénéité biologique des CVB ont considérablement augmenté ces dernières années avec l'avènement des analyses génomiques et transcriptomiques à large échelle. Ces études ont permis d'identifier de nouvelles altérations moléculaires et d'ouvrir de nouvelles perspectives pour les thérapies dites ciblées dans certains sous-groupes moléculaires spécifiques de CVB [9, 17].

En 2015, Nakamura *et al.* [18] ont rapporté la présence d'altérations génétiques potentiellement ciblables dans 39 % des CVB (figure 2). Certaines anomalies étaient associées à la localisation de la tumeur primitive, avec des fréquences significativement différentes entre les iCCA, eCCA et les carcinomes de la vésicule biliaire.

Notamment, des altérations de l'isocitrate déshydrogénase 1/2 (IDH1/2), responsables de dérégulations épigénétiques, et du récepteur du facteur de croissance des fibroblastes 2 (FGFR2), favorisant la prolifération et la migration cellulaire, ainsi que la néoangiogenèse, ont été identifiées dans les iCCA (respectivement dans 23 % à 28 % et 7 % à 14 % des cas). Les altérations de *FGFR2* étaient associées à des SG spontanément plus prolongées et permettaient de prédire la réponse au traitement ciblant le FGFR. De nouveaux gènes de fusion ont également été identifiés dans les iCCA et d'autres sous-types, impliquant des gènes de la famille des récepteurs tyrosine kinase neurotrophiques (NTRK) (4 %).

Les eCCA présentaient quant à eux principalement des altérations de la famille des gènes de l'HER (*EGFR/ERBB2* dans 4 % à 25 % des pCCA et *ERBB2/ERBB3* dans 11 % à 14 % des dCCA). La classification de Nakamura *et al.* [18] comprenait également un sous-type de eCCA associé à une augmentation de l'expression des gènes impliqués dans l'immunité antitumorale et des mutations des gènes *TP53*, *BRCA1/2* (mécanisme de réparation de l'ADN) et *PI3KCA*. Ce groupe présentait une charge mutationnelle tumorale plus élevée et était associé à un mauvais pronostic. Récemment, Wardell *et al.* [19] ont détectés des mutations germinales délétères de gènes de prédisposition au cancer, tels que *BRCA1/2*, *RAD51D*, *MLH1* ou *MSH2*, chez 11 % des patients atteints de CVB.

TABEAU 3 • Essais en cours de phase II ou III évaluant des traitements ciblés du cancer des voies biliaires.

Molécule	Cibles (principales)	Phase	Population	Référence ClinicalTrial.gov
Anti-angiogéniques :				
Ramucirumab	VEGFR2	IIR	CCA avancé, \geq L1	NCT02711553 ; NCT02520141
Apatinib	VEGFR2	II	iCCA et CCA avancé, \geq L2	NCT03251443 ; NCT03144856 ; NCT03427242 ; NCT03521219
Lenvatinib	VEGFR, FGFR, PDGFR	II	CCA avancé, L2	NCT02579616
Sulfatinib	VEGFR, FGFR1, CSF1R	II	CCA avancé, L2	NCT02966821
Régorafenib	VEGFR, FGFR, CSF1R, TIE2, RET, RAF, BRAF, PDGFR	II	CCA avancé, \geq L1	NCT02115542 ; NCT02053376
Pazopanib	VEGFR1-3, PDGFR α et β , c-KIT	II	CCA avancé, L1	NCT01855724
Anti-EGFR et anti-HER2 :				
Varlitinib	EGFR, HER2, HER4	II-III	CCA avancé, L2	NCT03093870 ; NCT03231176
Trastuzumab	HER2	II	CCA avancé, HER2-positif, \geq L1	NCT03613168 ; NCT03185988
Inhibiteurs de FGFR :				
Pémigatinib (INCB054828)	FGFR1/2/3	III	CCA avancé, Réarrangement du gène <i>FGFR2</i> , \geq L1	NCT03656536 ; NCT02924376
Dérazantinib (ARQ 087)	pan-FGFR	II	iCCA avancé, Fusion du gène <i>FGFR2</i> , \geq L2	NCT03230318
Inhibiteur de IDH1 :				
Ivosidénib (AG-120)	IDH1	III	CCA avancé, Mutation du gène <i>IDH1</i> , \geq L2	NCT02989857
Inhibiteurs de TRK :				
Méréstinib	NTRK1/2/3, MET, AXL, ROS1, MST1R, FLT3	IIR	CCA avancé, \geq L1	NCT02711553
Larotrectinib (LOXO-101)	pan-TRK	II	CCA avancé, Fusion du gène <i>NTRK</i> , \geq L2	NCT02576431
Entrectinib (RXDX-101)	TRK, ROS1, ALK	II	CCA avancé, Fusion du gène <i>NTRK1/2/3</i> , <i>ROS1</i> , ou <i>ALK</i> , L1+	NCT02568267
Autres inhibiteurs :				
Bortézomib	Protéasome	III	iCCA métastatique, Mutation ou délétion du gène <i>PTEN</i> , L2	NCT03345303
Olaparib	PARP	II	CCA avancé, Mutation du gène <i>IDH1/2</i> , \geq L2	NCT03212274
Niraparib	PARP	II	CCA avancé, \geq L2	NCT03207347
Abémaciclib	CDK4/6	II	CCA avancé, \geq L2	NCT03339843
Copanlisib	PI3K	II	CCA avancé, L1	NCT02631590
Ponatinib	BCR-ABL	II	CCA avancé, Fusion du gène <i>FGFR2</i> , \geq L2	NCT02265341
Amcasertib (BBI503)	Cellules souches	II	CCA avancé, \geq L2	NCT02232633
ABC294640	Sphingosine kinase 2	II	CCA avancé, \geq L1	NCT03377179
RRx-001	Modulateur épigénétique	II	CCA avancé, L2	NCT02452970

IIR : phase II randomisée ; CCA : cholangiocarcinome ; CDK : cycline dépendante des kinases ; EGFR : récepteurs du facteur de croissance épidermique ; EI : effets indésirables ; FGFR : récepteur du facteur de croissance des fibroblastes ; HER : récepteur du facteur de croissance épidermique humain ; iCCA : cholangiocarcinome intrahépatique ; IDH : isocitrate déshydrogénase ; L1 : première ligne de traitement ; L2 : deuxième ligne de traitement ; NTRK : récepteur tyrosine kinase neurotrophique ; PARP : poly (ADP-ribose) polymérase ; PI3K : phosphoinositide 3-kinase ; PDGFR : récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes ; TRK : récepteur tyrosine kinase ; VEGFR : récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.

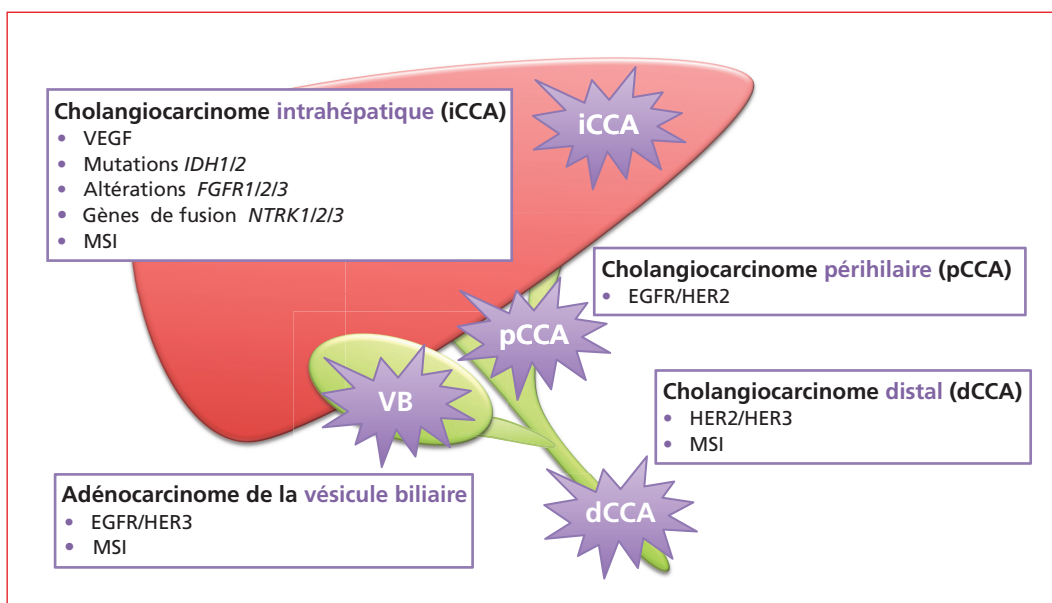


Figure 2 • Cibles moléculaires dans les différents sous-types anatomiques du cancer des voies biliaires. CCA : cholangiocarcinome ; EGFR : récepteur du facteur de croissance épidermique ; FGFR : récepteur du facteur de croissance des fibroblastes ; HER : récepteur du facteur de croissance épidermique humain ; IDH : isocitrate déshydrogénase ; MSI : instabilité des microsatellites ; NTRK : récepteur tyrosine kinase neurotrophique ; VEGF : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire ; VB : vésicule biliaire.

Les classifications moléculaires récentes des cancers des voies biliaires ouvrent la voie à des traitements guidés par le profil génomique et transcriptomique des tumeurs

« Nouvelles » molécules

La cohorte « CVB » de l'essai MOSCATO-01 a fourni la première preuve qu'un profil moléculaire par séquençage haut débit était faisable en pratique et pouvait apporter un bénéfice clinique pour ces patients [20]. Le taux de succès pour détecter au moins une altération moléculaire ciblable était d'environ 70 %. Plusieurs altérations moléculaires pour un même patient étaient identifiées dans 87 % des cas. L'administration de traitements ciblés sur ces anomalies a montré un bénéfice clinique (défini par le rapport SSP en L2 sur SSP en L1 > 1,3) chez 80 % des patients et un taux de réponse objective de 33 % [20]. Cette étude a suggéré que les patients ayant un CVB pourraient être de particulièrement bons candidats pour un traitement guidé par des biomarqueurs moléculaires en pratique clinique.

Les altérations d'*IDH* et de *FGFR* sont les deux principales cibles thérapeutiques « modernes » dans les CVB dont le développement clinique est le plus avancé [9]. Un essai de phase II avec un inhibiteur de *FGFR1/2/3* (BGJ398, infigratinib) a montré des premiers signes d'activité chez des patients prétraités porteurs d'un iCCA avancé avec une fusion du gène *FGFR2* [21]. Les résultats actualisés de

cette étude chez 71 patients sont prometteurs avec un taux de réponse objective de 26,9 % et de contrôle tumoral de 83,6 %, et une SSP médiane de 6,8 mois. Le profil de tolérance montrait 41 % de toxicités de grade 3-4 liées au traitement, principalement des hypophosphorémies (16,4 %), de la fatigue (3,3 %) et de la mucite (6,6 %) [21]. D'autres inhibiteurs de *FGFR* sont actuellement en cours d'évaluation dont un en phase III (NCT03656536) (tableau 3).

Cibler les mutations d'*IDH* dans les iCCA est une autre approche prometteuse. Une étude de phase I a inclus 73 patients avec un iCCA muté *IDH1* traités par un inhibiteur oral de *IDH1* (AG-120) après échec d'une L1 à base de gemcitabine [22]. Le taux de contrôle de la maladie était de 56 % et la SSP médiane de 3,8 mois. Les toxicités étaient acceptables (fatigue [21 %], nausées [18 %] et diarrhées [10 %]) sans toxicité limitante [22]. Le développement de cette molécule se poursuit dans un essai de phase III (NCT02989857) (tableau 3).

Une évaluation des inhibiteurs de *NTRK* (larotrectinib [NCT02576431], entrectinib [NCT02568267]) est également en cours dans des études de phase II chez des patients ayant un CVB avancé avec une fusion des gènes *NTRK1/2/3*. D'autres petites molécules inhibitrices peuvent être efficaces dans les CVB et sont actuellement évaluées dans plusieurs essais de phase II et III (tableau 3).

En résumé, de nouvelles perspectives thérapeutiques émergent d'une meilleure compréhension des mécanis-

mes biologiques et moléculaires sous-jacents à l'hétérogénéité des CVB.

Immunothérapies

L'immunothérapie a ouvert de nouvelles opportunités thérapeutiques en oncologie, y compris dans les CVB. Les liens entre l'inflammation et la carcinogenèse biliaire ont conduit à l'élaboration de stratégies pour moduler l'immunité antitumorale de l'hôte, par le biais de vaccins, de thérapies cellulaires adoptives ou d'inhibiteurs des points de contrôle (*checkpoints*) immunitaires (ICI) [9].

Les CVB semblent de bons candidats pour les ICI pour plusieurs raisons. Les classifications moléculaires décrites précédemment ont révélé un sous-groupe de tumeurs avec une charge mutationnelle élevée [18]. De plus, un sous-ensemble de CVB (5 % des pCCA et des carcinomes de la vésicule biliaire ; 10 % des iCCA et dCCA) est associé à un déficit de réparation des mésappariements de l'ADN (système MMR, *mismatch repair*) et/ou à une instabilité des microsatellites (MSI), à l'origine d'une production de

néo-antigènes immunogènes en grande quantité. L'expression de protéines inhibitrices des *checkpoints* immunitaires telles que le ligand du *programmed death receptor 1* (PD-L1) a été rapportée à la fois dans les iCCA et eCCA, et est fortement corrélée positivement aux lymphocytes infiltrant la tumeur. L'ensemble de ces éléments (charge mutationnelle et en néo-antigènes, expression de PD-L1, infiltrats lymphocytaires) sont des marqueurs prédictifs de réponse aux ICI.

Les ICI ont été testés dans les premières études sur les CVB avec des signes d'activité clinique. Le pembrolizumab, un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre PD-1, a montré une activité encourageante en monothérapie chez les patients ayant un CVB prétraité exprimant PD-L1 (> 1 % de cellules positives) [23]. Dans l'étude de phase Ib de KEYNOTE-028, parmi 89 patients atteints de CVB, 37 (42 %) avaient une tumeur PD-L1 positive et 24 patients ont reçu le pembrolizumab. Le taux de réponse objective était de 17 %, avec cinq patients ayant présenté une réponse prolongée (> 40 semaines) et de faibles taux de toxicités de type immunologique [23]. Un anticorps

TABLEAU 4 • Essais en cours de phase II ou III évaluant les immunothérapies dans le cancer des voies biliaires.

Molécule	Cibles	Phase	Population	Référence ClinicalTrial.gov
Immunothérapies en monothérapie ou combothérapie :				
Nivolumab plus ipilimumab	PD-1 et CTLA-4	IIR	CCA avancé, ≥ L1	NCT03101566 ; NCT02834013
Pembrolizumab	PD-1	II	CCA avancé, L2	NCT03110328
Nivolumab	PD-1	II	CCA avancé, ≥ L2	NCT02829918
Immunothérapies en association avec des chimiothérapies :				
KN035	PD-L1	III	CCA avancé, L1	NCT03478488
Durvalumab plus tréméliumab	PD-L1 et CTLA-4	IIR	CCA avancé, ≥ L1	NCT03473574 ; NCT03046862 ; NCT03704480
Pembrolizumab	PD-1	II	CCA avancé, ≥ L1	NCT03260712 ; NCT03111732
SHR-1210	PD-1	II	CCA avancé, ≥ L1	NCT03486678
Immunothérapies en association avec des traitements locorégionaux :				
Nivolumab +/- ipilimumab	PD-1 et CTLA-4	IIR	CCA avancé, ≥ L2	NCT02866383
Durvalumab plus tréméliumab	PD-L1 et CTLA-4	II	CCA avancé, ≥ L2	NCT03482102 ; NCT02821754
Immunothérapies en association avec d'autres thérapeutiques :				
SHR-1210 plus apatinib	PD-1	IIR	CCA avancé, ≥ L2	NCT03092895
Atézolizumab plus cobimétinib (inhibiteur de MEK)	PD-L1	IIR	CCA métastatique, ≥ L2	NCT03201458
Nivolumab plus rucaparib	PD-1	II	CCA avancé, ≥ L2	NCT03639935
Pembrolizumab plus sargramostim (GM-CSF)	PD-1	II	CCA avancé, ≥ L1	NCT02703714
Pembrolizumab plus sylvatron (Peg-interferon α2b)	PD-1	II	CCA avancé, ≥ L2	NCT02982720
Nivolumab plus entinostat (inhibiteur de HDAC)	PD-1	II	CCA avancé, ≥ L2	NCT03250273

IIR : phase II randomisée ; CCA : cholangiocarcinome ; CTLA-4 : *cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4* ; GM-CSF : *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* ; HDAC : histone désacétylase ; L1 : première ligne de traitement ; L2 : deuxième ligne de traitement ; PD-1 : *programmed death 1* ; PD-L1 : *programmed death ligand-1*.

bi-fonctionnel anti-TGFβ/anti-PD-1 (M7824) a aussi montré des résultats intéressants en monothérapie chez 30 patients asiatiques avec un CVB pré-traité ; des réponses prolongées étaient observées chez huit (27 %) patients [24].

Plusieurs essais de phase II et III (NCT03478488) en cours évaluent les anticorps anti-PD-1/PD-L1 en monothérapie ou en association avec des anti-CTLA-4, une chimiothérapie ou un autre traitement, dont l'étude française de phase II randomisée IMMUNO-BIL PRODIGE 57 (durvalumab plus tremelimumab ± paclitaxel en L2 [NCT03704480]) (tableau 4).

Parallèlement, un intérêt croissant s'est développé depuis plusieurs années autour du stroma et du microenvironnement tumoral ainsi que de son rôle de support et de promotion de la croissance tumorale et son implication dans la résistance aux traitements. Par analogie avec les cancers du pancréas, les CVB sont caractérisés par un stroma abondant jouant un rôle important dans le développement tumoral. Son ciblage pourrait constituer une nouvelle stratégie thérapeutique avec le développement des molécules ciblant les acteurs du microenvironnement (fibroblastes, fibrose) [12].

En synthèse, les immunothérapies sont en cours de développement clinique dans les CVB. Comme pour d'autres cancers, il reste encore à identifier des biomarqueurs permettant de prédire la réponse aux ICI de cette situation.

/// Le ciblage des altérations de FGFR et IDH dans les cholangiocarcinomes intrahépatiques et les immunothérapies sont les principales pistes thérapeutiques actuellement en cours d'exploration ///



TAKE HOME MESSAGES

- La chimiothérapie à base de gemcitabine et de platine est le standard en première ligne dans les cancers des voies biliaires avancés.
- Aucun traitement n'est actuellement validé en deuxième ligne.
- Les thérapies ciblées « classiques » (anti-EGFR et anti-angiogéniques) n'ont pas démontré leur efficacité dans les cancers des voies biliaires.
- L'hétérogénéité moléculaire des cancers des voies biliaires a été récemment dévoilée par des études génomiques et transcriptomiques, qui ont permis l'identification d'anomalies moléculaires qui pourraient être ciblées.
- Des signes d'activité clinique ont été observés avec les agents ciblant les anomalies de *FGFR*, d'*IDH* et les immunothérapies.

Conclusion

Comprendre les anomalies moléculaires, leurs mécanismes d'action et leur exploitation dans une perspective thérapeutique est un enjeu majeur dans les CVB.

L'identification de biomarqueurs pronostiques et prédictifs pour mieux stratifier les patients atteints de CVB et guider les décisions thérapeutiques est devenue un domaine de recherche important au cours des dernières années. La constitution de bases de données informatives ainsi que l'optimisation des interactions cliniciens-chercheurs sont nécessaires pour permettre une meilleure compréhension de l'histoire naturelle des CVB avancés. L'Association d'étude des Cancers et Affections Biliaires (ACABi) a été récemment créée dans cet objectif.

Liens d'intérêts :

AV : déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article. CN déclare les liens d'intérêts suivants : Investigatrice principale (coordonnateur) de l'étude IMMUNOBIL PRODIGE 57 ; Co-responsable scientifique de l'étude AMEBICA PRODIGE 38 ; Activités de conseil : Incyte, Merck.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1 • Lepage C, Capocaccia R, Hackl M, *et al.* Survival in patients with primary liver cancer, gallbladder and extrahepatic biliary tract cancer and pancreatic cancer in Europe 1999-2007: Results of EURO-CARE-5. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2015 ; 51 (15) : 2169-78.
- 2 • Valle JW, Borbath I, Khan SA, *et al.* Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016 ; 27 (Suppl. 5) : v28-37.
- 3 • Primrose JN, Fox R, Palmer DH, Prasad R, Mirza D, Anthony DA. Adjuvant capecitabine for biliary tract cancer : The BILCAP randomized study. *J Clin Oncol* 2017 ; 35(Suppl. 15) : 4006.
- 4 • Boehm LM, Jayakrishnan TT, Miura JT, *et al.* Comparative effectiveness of hepatic artery based therapies for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol* 2015 ; 111(2) : 213-20.
- 5 • Sharma A, Dwary AD, Mohanti BK, *et al.* Best supportive care compared with chemotherapy for unresectable gall bladder cancer: A randomized controlled study. *J Clin Oncol* 2010 ; 28(30) : 4581-6.
- 6 • Valle J, Wasan H, Palmer DH, *et al.* Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010 ; 362(14) : 1273-81.
- 7 • André T, Tournigand C, Rosmorduc O, *et al.* Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: A GERCOR study. *Ann Oncol* 2004 ; 15(9) : 1339-43.
- 8 • Brieu B, Dahan L, De Rycke Y, *et al.* Second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer after failure of the gemcitabine-platinum combination: A large multicenter study by the Association des Gastro-Entérologues Oncologues : Chemotherapy for Advanced Biliary Tract Cancer. *Cancer* 2015 ; 121(18) : 3290-7.
- 9 • Vienot A, Neuzillet C. Cholangiocarcinoma: The quest for a second-line systemic treatment. *Transl Cancer Res* 2018. doi : 10.21037/tcr.2018.10.05.
- 10 • Fornaro L, Cereda S, Aprile G, *et al.* Multivariate prognostic factors analysis for second-line chemotherapy in advanced biliary tract cancer. *Br J Cancer* 2014 ; 110(9) : 2165-9.
- 11 • Neuzillet C, Casadei Gardini A, Brieu B, *et al.* Prediction of overall survival with second-line therapy in biliary tract cancer: actualisation of the AGE0 CT2BIL cohort and European multicentre validations. *Eur J Cancer* 2019 ; 111 : 94-106. doi : 10.1016/j.ejca.2019.01.019. [Epub ahead of print].
- 12 • Neuzillet C, Rousseau B, Kocher H, Bourget P, Tournigand C. Unravelling the pharmacologic opportunities and future directions for targeted therapies in gastro-intestinal cancers Part 1 : GI carcinomas. *Pharmacol Ther* 2017 ; 174 : 145-72.

- 13** • Chong DQ, Zhu AX. The landscape of targeted therapies for cholangiocarcinoma: Current status and emerging targets. *Oncotarget* 2016 ; 7(29) : 46750-67.
- 14** • Lee J, Park SH, Chang H-M, *et al.* Gemcitabine and oxaliplatin with or without erlotinib in advanced biliary-tract cancer : a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012 ; 13(2) : 181-8.
- 15** • Leone F, Marino D, Cereda S, *et al.* Panitumumab in combination with gemcitabine and oxaliplatin does not prolong survival in wild-type KRAS advanced biliary tract cancer: A randomized phase 2 trial (Vecti-BIL study). *Cancer* 2016 ; 122(4) : 574-81.
- 16** • Galdy S, Lamarca A, McNamara MG, *et al.* HER2/HER3 pathway in biliary tract malignancies ; systematic review and meta-analysis : a potential therapeutic target? *Cancer Metastasis Rev* 2017 ; 36(1) : 141-57.
- 17** • Goldstein D, Lemech C, Valle J. New molecular and immunotherapeutic approaches in biliary cancer. *ESMO Open* 2017 ; 2(Suppl. 1) : e000152.
- 18** • Nakamura H, Arai Y, Totoki Y, *et al.* Genomic spectra of biliary tract cancer. *Nat Genet* 2015 ; 47 (9) : 1003-10.
- 19** • Wardell CP, Fujita M, Yamada T, *et al.* Genomic characterization of biliary tract cancers identifies driver genes and predisposing mutations. *J Hepatol* 2018 ; 68(5) : 959-69.
- 20** • Verlingue L, Malka D, Allorant A, *et al.* Precision medicine for patients with advanced biliary tract cancers: An effective strategy within the prospective MOSCATO-01 trial. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 ; 2017 ; 87 : 122-30.
- 21** • Javle M, Lowery M, Shroff RT, *et al.* Phase II Study of BGJ398 in Patients With FGFR-Altered Advanced Cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2018 ; 20 ; 36 (3) : 276-82.
- 22** • Lowery MA, Abou-Alfa GK, Burris HA, Janku F, Shroff RT, Cleary JM. Phase I study of AG-120, an IDH1 mutant enzyme inhibitor: Results from the cholangiocarcinoma dose escalation and expansion cohorts. *J Clin Oncol* 2017 ; 35 (Suppl. 15) : 4015.
- 23** • Bang Y-J, Doi T, Piha-Paul S, *et al.* Safety and efficacy of pembrolizumab in patients with advanced biliary tract cancers. *Eur J Cancer* 2015 ; 51 (Suppl. 3) : S112.
- 24** • Yoo C, Oh D-Y, Choi HJ, *et al.* 757PM7824 (MSB0011359C), a bifunctional fusion protein targeting PD-L1 and TGF- β , in Asian patients with pretreated biliary tract cancer: Preliminary results from a phase I trial. *Ann Oncol* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2018 Dec 30] ; 29 (suppl_8). Disponible à l'adresse suivante : <https://academic.oup.com/annonc/article/doi/10.1093/annonc/mdy282.140/5142030>.