

## Nouveaux standards et approches personnalisées dans le traitement des cholangiocarcinomes

*New standards and personalised approaches in cholangiocarcinoma*

Cindy Neuzillet

Institut Curie, Université Versailles  
Saint-Quentin, Département  
d'Oncologie Médicale, 35 rue Dailly,  
92210 Saint Cloud

Correspondance : C. Neuzillet  
[cindy.neuzillet@curie.fr](mailto:cindy.neuzillet@curie.fr)

### ▼ Résumé

Les cancers des voies biliaires (CVB) sont un groupe de tumeurs développées à partir de l'épithélium des voies biliaires, hétérogènes sur le plan anatomique, pronostic, moléculaire et thérapeutique. Le diagnostic de cholangiocarcinome (CCA), en particulier intra-hépatique, peut être difficile à l'imagerie, les principaux diagnostics différentiels étant le carcinome hépatocellulaire chez les patients cirrhotiques, et les métastases d'adénocarcinomes de primitif extra-hépatique. Dans les CVB localisés, la résection chirurgicale doit être envisagée chaque fois que possible et discutée au sein d'une équipe multidisciplinaire expérimentée en chirurgie hépato-biliaire. Après chirurgie, le traitement adjuvant par capecitabine pour six mois est considéré comme un nouveau standard depuis la publication des résultats de l'étude de phase III BILCAP. Le diagnostic est le plus souvent porté à un stade avancé (70 %), non accessible à la chirurgie. La chimiothérapie par gemcitabine plus cisplatine (CISGEM) et 5-FU, acide folinique et oxaliplatine (FOLFOX) sont les standards actuels dans les CVB avancés respectivement en première et deuxième ligne. La prise en charge évolue actuellement avec le démantèlement moléculaire de ces tumeurs pour la médecine personnalisée, en particulier pour les CCA intra-hépatiques. Les altérations d'*IDH* et de *FGFR*, identifiées chacune chez environ 10 %-20 % des CCA intra-hépatiques, sont les deux principales cibles thérapeutiques « modernes » dans les CVB dont le développement clinique est le plus avancé.

### ▼ Abstract

*Biliary tract carcinoma (BTC) is a group of tumors developed from biliary epithelium that displays anatomical, prognostic, molecular and therapeutic heterogeneity. The diagnosis of cholangiocarcinoma (CCA), especially intrahepatic CCA, may be difficult by imaging, the main differential diagnoses being hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients, and metastases of adenocarcinoma of extrahepatic primary site. In localized BTCs, surgical resection should be considered whenever possible and discussed in a multidisciplinary team experienced in hepatobiliary surgery. After surgery, capecitabine adjuvant therapy for 6 months is considered a new standard since the publication of the results of the BILCAP Phase III study. The diagnosis is most often made at an advanced stage (70%), not accessible to surgery. Chemotherapy with gemcitabine plus cisplatin (CISGEM) and 5FU, folinic acid and oxaliplatin (FOLFOX) are the current standards in advanced BTCs respectively in first and second line. Management is currently evolving with the molecular dismemberment of these tumors for personalized medicine, in particular for intrahepatic CCAs. IDH and FGFR alterations, each identified*

Cet article reprend les temps forts du symposium Incyte lors de l'ESMO 2019.

Pour citer cet article : Neuzillet C. Nouveaux standards et approches personnalisées dans le traitement des cholangiocarcinomes. *Hépatogastro et Oncologie Digestive* 2019 ; 26 : 5-13. doi : 10.1684/hpg.2019.1889

*in approximately 10%-20% of intrahepatic CCAs, are the two main "modern" therapeutic targets in BTCs with the most advanced clinical development.*

• **Key words:** IDH, FGFR, surgery, chemotherapy, targeted therapies

## Abréviations

ACUP	adénocarcinome de primitif inconnu
ADNtc	ADN tumoral circulant
CCA	cholangiocarcinome
CHC	carcinome hépatocellulaire
FGFR2	<i>fibroblast growth factor receptor 2</i>
HR	<i>hazard ratio</i>
IC95 %	intervalle de confiance à 95 %
IDH1	isocitrate déshydrogénase-1
MSI	tumeur avec instabilité des microsatellites
PS	<i>performance status</i>
SG	survie globale
SSP	survie sans progression

## Épidémiologie des cancers des voies biliaires

### Des tumeurs hétérogènes et rares

Les cancers des voies biliaires (CVB) sont un groupe hétérogène d'adénocarcinomes développés à partir de l'épithélium des voies biliaires. Ils représentent la deuxième tumeur primitive du foie termes d'incidence après le carcinome hépatocellulaire (CHC) [1]. La localisation anatomique permet d'en distinguer quatre sous-types : (1) les cholangiocarcinomes (CCA) intra-hépatiques ou périphériques, développés au sein du parenchyme hépatique ; (2) les CCA péri-hilaires ou extra-hépatiques proximaux, entre les canaux biliaires de second ordre et le canal cystique, comprenant les tumeurs de Klatskin ; (3) les CCA extra-hépatiques distaux, siégeant au niveau de la voie biliaire principale en dessous de la bifurcation du canal cystique ; et (4) les adénocarcinomes de la vésicule biliaire [1]. Les CCA représentent la majorité des CVB (80 %-82 % des formes localisées et 60 %-72 % des formes avancées).

Les CVB sont des tumeurs rares, avec une incidence < 6/100 000, soit environ 2 000 à 3 000 nouveaux cas par an en France [1]. Cette incidence, variable dans le monde (supérieure en Asie), est en augmentation, principalement pour les CCA intra-hépatiques [1, 2]. Les principaux facteurs de risque sont les maladies inflammatoires chroniques des voies biliaires, les parasitoses (douve en Asie), la consommation d'alcool, les infections par les virus des hépatites B et C, le syndrome métabolique et surtout la présence d'une cirrhose (risque relatif : 20) [1, 2]. Le pronostic des CVB est sombre, avec un taux de survie globale (SG) à cinq ans inférieur à 20 %, en raison (i) d'un diagnostic souvent tardif, à un stade avancé

(dans 70 % des cas), du fait de symptômes initiaux non ou peu spécifiques, et (ii) de récives post-opératoires fréquentes [1].

**Les cancers des voies biliaires sont un groupe hétérogène d'adénocarcinomes développés à partir de l'épithélium des voies biliaires**

### Un challenge diagnostique

Le diagnostic de CCA, en particulier intra-hépatique, peut être difficile à l'imagerie. Les deux principaux diagnostics différentiels sont les CHC et les métastases d'adénocarcinomes de primitif « inconnu » (ACUP) [3].

Les CHC représentent 90 % des tumeurs malignes primitives du foie et se développent le plus souvent sur une hépatopathie chronique sous-jacente. Les CCA intra-hépatiques se développent quant à eux le plus souvent sur foie non-cirrotique, mais affectent aussi les patients cirrotiques, et peuvent présenter la même apparence en imagerie, justifiant le recours large à la biopsie tumorale chez ces patients [4]. Il existe par ailleurs des formes de chevauchement entre ces deux types de tumeurs (hépatocholangiocarcinome).

Les CVB sont par ailleurs fréquemment confondus avec des métastases de primitifs extra-hépatiques : la réalisation d'un profil moléculaire sur 252 ACUP permettait de reclasser 21 % d'entre eux en CVB, représentant l'origine la plus fréquente de ces lésions [5] ; la relecture de l'imagerie de 150 ACUP révélait que 12 % étaient compatibles avec un CCA intra-hépatique avec notamment un aspect de rétraction capsulaire typique (données non publiées, J. Valle).

**Le diagnostic de cholangiocarcinome, en particulier intra-hépatique, peut être difficile à l'imagerie**

## Traitements des formes localisées

### Chirurgie

Seulement 20 %-30 % des CCA sont résécables au moment du diagnostic, la non-résécabilité étant liée à la présence de localisations à distance, à une atteinte vasculaire, et/ou à l'importance de l'envahissement hépatique ne permettant pas de conserver un volume suffisant de parenchyme hépatique sain [2].

La résection chirurgicale, seul traitement qui permette une survie prolongée, doit être envisagée chaque fois que possible, et discutée au sein d'une équipe multidisciplinaire expérimentée en chirurgie hépato-biliaire [1].

L'objectif de la chirurgie est d'obtenir la résection complète (marges R0) de la tumeur et un curage ganglionnaire [1].

La sélection des patients pour la chirurgie est essentielle et basée sur l'analyse minutieuse des imageries pré-opératoires (IRM hépatique avec cholangio-IRM, scanner thoraco-abdomino-pelvien injecté) et l'évaluation de l'opérabilité (âge, état général, co-morbidités) [1].

La chirurgie présente des particularités selon la localisation de la tumeur primitive (intra-hépatique, extra-hépatique, vésicule biliaire). La morbidité et la mortalité des hépatectomies majeures peuvent être améliorées par le drainage biliaire pré-opératoire du futur foie restant en cas d'ictère puis, le cas échéant, l'embolisation portale pré-opératoire du foie à réséquer afin d'hypertrophier le futur foie restant si le volume de celui-ci est insuffisant à la volumétrie tomographique (< 30 % en l'absence de cirrhose, < 40 % en cas de cirrhose) [1]. Le drainage biliaire peut être complexe et doit être réalisé au sein d'équipes expérimentées.

L'envahissement microscopique des marges de résection (statut R1) (SG à cinq ans < 10 %), l'envahissement ganglionnaire (SG à 5 ans < 5%) et vasculaire sont les principaux facteurs de mauvais pronostic, ainsi que la taille tumorale, la multifocalité pour les CCA intra-hépatiques et le grade de différenciation [6].

Les récidives post-opératoires sont fréquentes et la SG à cinq ans des patients opérés ne dépasse pas 25 %-35 % [2]. Ces résultats ont conduit à poser la question de l'intérêt des traitements péri-opératoires.

**/// La résection chirurgicale doit être envisagée chaque fois que possible et discutée au sein d'une équipe multidisciplinaire expérimentée en chirurgie hépato-biliaire ///**

### Traitement néo-adjuvant

Un traitement néo-adjuvant est fréquemment impossible chez ces patients du fait de l'ictère et/ou de l'altération de l'état général. Il n'existe pas de données issues d'essais prospectifs randomisés permettant de recommander la réalisation d'un traitement néo-adjuvant (chimiothérapie et/ou radiothérapie pré-opératoire) [1]. Un protocole de radiochimiothérapie (RCT) suivie de transplantation hépatique a été établi par la Mayo Clinic pour les patients ayant un CCA péri-hilaire, mais n'est pas devenu un standard thérapeutique [7] ; cette stratégie multidisciplinaire est en cours d'évaluation *versus* une approche chirurgicale classique dans une étude de phase III (étude TRANS-PHIL, NCT02232932).

### Traitement adjuvant

Jusqu'en 2017, le niveau de preuve était trop faible pour recommander de façon systématique un traitement adjuvant chez les patients opérés d'un CVB [1] ; la plupart des centres proposaient une chimiothérapie adjuvante, en particulier en cas de résection R1 ou d'envahissement ganglionnaire, sur la base d'un faible niveau de preuve [8, 9]. L'étude française de phase III PRODIGE 12-ACCORD 18, qui comparait six mois de chimiothérapie adjuvante par GEMOX (gemcitabine et oxaliplatine) à la surveillance, s'est révélée négative pour son objectif principal (survie sans récurrence [SSR]) [10]. En revanche, l'étude anglaise de phase III BILCAP, qui évaluait une chimiothérapie adjuvante par capécitabine (selon un schéma classique de 1 250 mg/m<sup>2</sup>, deux fois par jour, 14 jours sur 21, pendant six mois) *versus* surveillance, bien que négative pour son objectif principal (SG sur la population en intention de traiter : 51,1 vs. 36,4 mois, Hazard Ratio [HR] = 0,81, p = 0,097), a montré une amélioration significative de la SG dans la population *per protocole* (HR = 0,75, p = 0,028) et après ajustement sur le sexe, grade et statut ganglionnaire (HR = 0,71, p < 0,01), et de la SSR avec la capécitabine [11]. Malgré la non-significativité de l'étude, en raison d'un gain de survie de 15 mois et d'un profil de tolérance favorable, le traitement adjuvant par capécitabine pour six mois est considéré comme un nouveau standard.

**/// Le traitement adjuvant par capécitabine pour six mois est considéré comme un nouveau standard ///**

### Tumeurs localement avancées à prédominance hépatique : place des traitements locorégionaux

Si les CCA extra-hépatiques sont anatomiquement et biologiquement proches des cancers du pancréas, et sont classiquement des tumeurs peu vascularisées, les CCA intra-hépatiques, à l'inverse, ont la particularité d'être des tumeurs souvent hypervasculaires au temps artériel [12]. Les traitements intra-artériels hépatiques (chimiothérapie, radioembolisation à l'Yttrium-90, chimioembolisation intra-artérielle hépatique conventionnelle, et embolisation sélective par micro-billes chargées de chimiothérapie) ont été étudiés pour le traitement des CCA intra-hépatiques localement avancés (non résécables, non métastatiques) dans certains centres [13]. Les effets de la radiothérapie interne sélective avec des microsphères d'Yttrium-90 ont été analysés dans une revue systématique de 12 études chez 298 patients atteints de CCA intra-hépatique non résécable : la SG médiane était de 15,5 mois ; une réponse tumorale partielle était observée chez 28 % des patients et une stabilité chez 54 % [14]. Elle est considérée comme une option dans les CCA intra-hépatiques localement avancés

et peut permettre, en association avec la chimiothérapie systémique « d'induction », d'obtenir un *downstaging* tumoral chez certains patients et d'envisager une résection secondaire [15]. La radiothérapie externe (par exemple, la stéréotaxie) peut aussi être proposée dans cette indication, et peut être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire en alternative à la chirurgie chez des patients fragiles/non opérables [16, 17]. En raison de la rareté des CVB, aucune de ces approches locorégionales n'a été évaluée dans des essais cliniques randomisés. L'étude SIRCCA (NCT02807181) évaluant la chimiothérapie par CISGEM (cisplatine et gemcitabine) seule ou associée à la radiothérapie interne sélective dans les CCA intra-hépatiques est en cours.

## Traitements des formes avancées

La grande majorité des CVB (70 %-80 %) sont diagnostiqués à un stade avancé et relèvent d'un traitement par soins de support et chimiothérapie lorsqu'elle est possible [1].

### Drainage biliaire

En cas de cholestase, le drainage biliaire constitue la principale mesure thérapeutique palliative en cas de tumeur non résécable ou chez les patients inopérables [1]. Il doit être réalisé avant de débiter une chimiothérapie [1].

Le caractère incomplet du drainage biliaire impacte négativement la survie et est source de morbidité (angiocholite, ictère, prurit) ; aussi le drainage doit être le plus complet possible, en privilégiant les secteurs fonctionnels et en minimisant le risque iatrogène (drainage de tout secteur opacifié, antibiothérapie) [18, 19]. En cas de tumeur complexe, il doit être confié à un centre expert possédant les compétences en endoscopie et en radiologie interventionnelle, qui doivent fréquemment être utilisées successivement ou simultanément [1].

### Chimiothérapie

L'objectif de la chimiothérapie est l'augmentation de la SG, mais aussi et surtout le maintien ou l'amélioration de la qualité de vie et le contrôle des symptômes (ictère, prurit, douleur) [1].

La chimiothérapie par CISGEM (gemcitabine et cisplatine) est le standard thérapeutique dans les CVB avancés en première ligne depuis 2010 sur la base de l'essai de phase III randomisé anglais ABC-02 qui a démontré la supériorité de ce doublet par rapport à la gemcitabine seule en termes de SG (médiane : 11,7 vs. 8,1 mois,  $p < 0,001$ ) et de survie sans progression (SSP) (médiane : 8,0 vs. 5,0 mois,  $p < 0,001$ ) [20]. L'étude randomisée de phase II/III PRODIGE 38-AMEBICA (NCT02591030), dont les résultats sont attendus, compare la tolérance et l'efficacité du CISGEM et de l'association FOLFIRINOX modifié (5-FU,

acide folinique, oxaliplatine et irinotécan) chez les patients ayant un CVB avancé.

Il n'existait pas jusqu'à récemment de standard thérapeutique de deuxième ligne [1]. L'étude ABC-06, présentée à l'ASCO en 2019, a démontré la supériorité du FOLFOX modifié (5-FU, acide folinique, oxaliplatine) par rapport aux soins de support seuls après échec d'une première ligne par CISGEM (SG médiane : 6,2 vs. 5,3 mois, HR = 0,69,  $p = 0,031$ ) [21].

**/// La chimiothérapie par CISGEM (gemcitabine et cisplatine) est le standard thérapeutique de première ligne des formes avancées ///**

### Thérapies ciblées

Les thérapies ciblées « classiques » (principalement anti-EGFR et anti-angiogéniques) ont échoué à apporter un bénéfice de survie dans le traitement des CVB dans des populations de patients non sélectionnés [22, 23]. Des études génomiques comparatives entre CCA intra-hépatiques, extra-hépatiques et adénocarcinomes de la vésicule biliaire ont permis de révéler l'hétérogénéité moléculaire de ces tumeurs et d'identifier certaines anomalies génétiques spécifiquement présentes dans certaines localisations [22, 24-28]. Ces classifications moléculaires des CVB ont ouvert la voie à des traitements bioguidés personnalisés [29].

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 clinique et pouvait apporter un bénéfice chez ces patients [27]. Le taux de succès pour détecter au moins une altération moléculaire pouvant être ciblée était d'environ 70 %. L'administration de traitements ciblés sur ces anomalies a montré un bénéfice clinique (défini par le rapport SSP avec la thérapie ciblée sur SSP avec la ligne antérieure  $> 1,3$ ) chez 80 % des patients et un taux de réponse objective de 33 %.

**/// Des études génomiques ont permis d'identifier certaines anomalies génétiques spécifiques de certaines localisations, ouvrant la voie à un traitement bioguidé personnalisé ///**

### • Mutations IDH1

Les mutations de l'isocitrate déshydrogénase-1 (*IDH1*), impliquée dans le métabolisme cellulaire mitochondrial, sont présentes dans 10 % à 20 % des CCA intra-hépatiques [30]. Elles n'ont pas d'impact sur le pronostic des patients. L'ivosidénib (AG120) est un inhibiteur de la forme mutée d'*IDH1*. Dans une étude de phase I chez 73 patients, il avait montré un premier signal d'activité avec

**TABLEAU 1** • Inhibiteurs de FGFR en cours de développement clinique dans les cancers des voies biliaires avancées.

Molécule	Laboratoire	Taux de réponse	Statut actuel
Infigratinib (BGJ398)	Novartis/QED	26,9 %	Étude phase III PROOF en première ligne vs. CISGEM dans les CCA avec fusions <i>FGFR2</i> (NCT03773302)
Dérazantinib (ARQ 087)	Arqule/Basilea	20,7 %	Étude phase II dans les CCA intra-hépatiques avec fusion <i>FGFR2</i> (NCT03230318)
Pémigatinib (INCB54828)	Incyte	35,5 % (fusions <i>FGFR2</i> )	Étude phase III FIGHT-302 en première ligne vs. CISGEM dans les CCA avec fusions <i>FGFR2</i> (NCT03656536)
Futibatinib (TAS-120)	Taiho	25 % (fusions <i>FGFR2</i> )	Étude phase II dans les CCA intra-hépatiques avec fusion <i>FGFR2</i> (NCT02052778)

CCA : cholangiocarcinome

une SSP médiane de 3,8 mois et une SG médiane de 13,8 mois [31]. L'étude de phase III ClarIDHy, présentée à l'ESMO 2019, a montré la supériorité de l'ivosidénib, par rapport au placebo chez des patients atteints de CVB avec mutation *IDH1* pré-traités (SSP : HR = 0,37,  $p < 0,001$ ) [32].

### • Fusions *FGFR2*

Les translocations du gène codant le récepteur 2 du *fibroblast growth factor (FGFR2)* sont présentes elles aussi dans 10 % à 20 % des CCA intra-hépatiques et sont associées à des survies plus favorables [30, 33]. Plusieurs molécules inhibitrices de FGFR ont été développées (tableau 1). Parmi ces molécules, le pémigatinib, inhibiteur oral de *FGFR1/2/3*, a fait l'objet d'une étude de phase II, FIGHT-202, dont les résultats ont été présentés à l'ESMO 2019 [34]. Cette étude a inclus des patients atteints de CCA localement avancés ou métastatiques, en progression après au moins une ligne de traitement, avec un *performance status* (PS) : 0-2. Les patients étaient répartis en trois cohortes : (i) tumeurs présentant une fusion ou un réarrangement de *FGFR2* (cohorte A,  $n = 107$ ), (ii) tumeurs avec autres altérations génétiques de *FGF/FGFR* (cohorte B,  $n = 20$ ) et (iii) tumeurs sans

altération de *FGF/FGFR* (cohorte C,  $n = 18$ ). L'objectif principal était le taux de réponse dans la cohorte A. Les résultats sont résumés dans le tableau 2 et la figure 1. Cinquante-six fusions étaient identifiées, *BICC1* étant le partenaire le plus fréquemment observé [35]. L'étude était en faveur d'une activité clinique du pémigatinib avec un taux de réponse de 35,5 %, une SSP médiane de 6,9 mois et une SG médiane de 21,1 mois. L'hyperphosphorémie était la toxicité la plus fréquente (exclusive-ment de grade 1-2). Une hypophosphorémie était observée chez 23 % des patients (grade 3-4 : 12 %) et un décollement séreux rétinien chez 4 % (sans séquelle). Ces toxicités étaient gérables et n'ont été à l'origine d'un arrêt du traitement que chez 9 % des patients. Une étude de phase III, FIGHT-302 (NCT03656536), est en cours évaluant le pémigatinib en première ligne vs. la chimiothérapie de référence par CISGEM chez des patients atteints de CCA avec réarrangement de *FGFR2*.

### • Cibles « agnostiques » : NTRK et MSI

Le gène *NTRK* code pour le récepteur TRK, un récepteur membranaire ubiquitaire dont la signalisation est associée

**TABLEAU 2** • Évaluation de la réponse selon RECIST v1.1 dans l'étude FIGHT-202.

	Cohorte A ( $n = 107$ ) Fusions/réarrangements <i>FGFR2</i>	Cohorte B ( $n = 20$ ) Autres altérations génétiques <i>FGF/FGFR</i>	Cohorte C ( $n = 18$ ) Absence d'altération <i>FGF/FGFR</i>
Taux de réponse (%) (IC95 %)	35,5 (26,50-45,35)	0	0
Meilleure réponse objective, n (%) :			
Réponse complète	3 (2,8)	0	0
Réponse partielle	35 (32,7)	0	0
Stabilité	50 (46,7)	8 (40,0)	4 (22,2)
Progression	16 (15,0)	7 (35,0)	11 (61,1)
Non évaluable	3 (2,8)	5 (25,0)	3 (16,7)
Durée de réponse (mois), médiane (IC95 %)	7,5 (5,7-14,5)	–	–
Taux de contrôle (%) (IC95 %)	82 (74-89)	40 (19-64)	22 (6-48)

IC95 % : intervalle de confiance à 95 %.



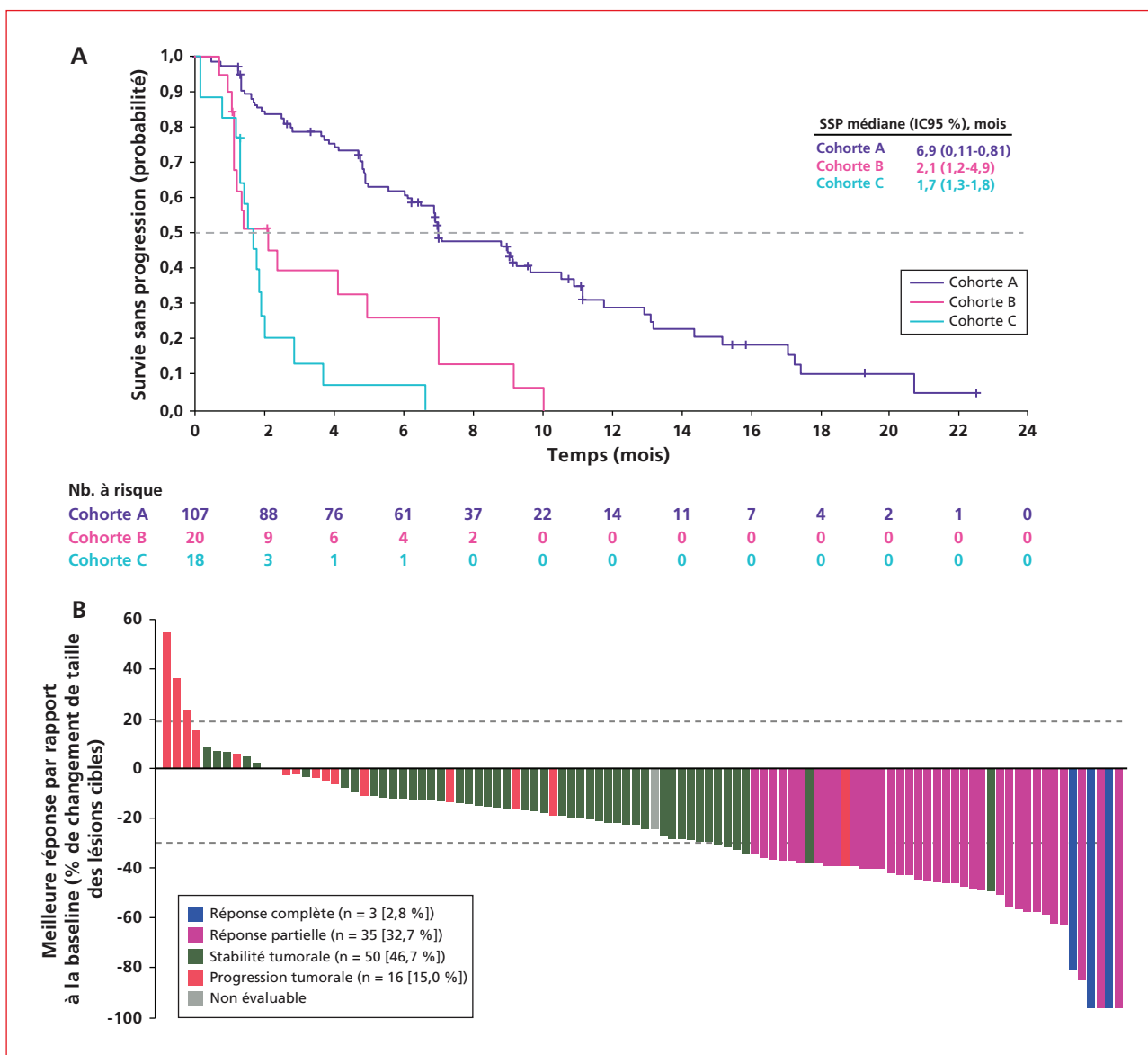
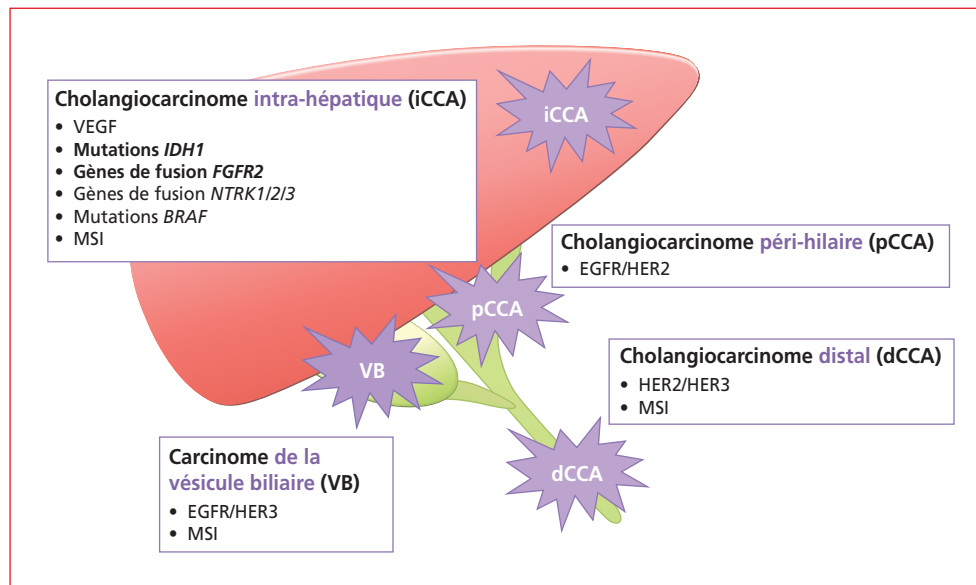


Figure 1 • Résultat de survie sans progression (A) et réponse dans la cohorte A (B) de l'étude FIGHT-202.

TABLEAU 3 • Études évaluant des thérapies ciblées dans les cholangiocarcinomes.

Étude	Population cible	Molécule(s)	Phase	Objectif principal	Résultat
ROAR Wainberg 2019	CVB avec mutation <i>BRAF</i> V600E	Dabrafénib + tramétinib	II monobras (n = 33)	Taux de réponse	RO : 42 % mSSP : 9,2 mois
REACHIN Demols 2019	CVB (majorité de CCA intra-hépatiques)	Régorafénib	II randomisée vs. placebo (n = 66)	SSP	mSSP : 3,0 vs. 1,5 mois (HR = 0,49, p = 0,005)
MyPathway Javle 2017	CVB avec surexpression/ amplification ou mutation <i>HER2</i>	Pertuzumab + trastuzumab	II (n = 8 amplifications/ surexpressions et 3 mutations)	Taux de réponse	RO : 3/8 et 1/3 mSSP : 4,2 et 2,8 mois
SUMMIT Harding 2019	CVB avec mutation <i>HER2</i>	Nératinib	II (n = 19)	Taux de réponse	RO : 10,5 %

CCA : cholangiocarcinome ; CVB : cancer des voies biliaires ; HR : hazard ratio ; RO : réponse objective ; SSP : survie sans progression ; mSSP : survie sans progression médiane.



**Figure 2** • Résumé des principales anomalies moléculaires pouvant être ciblées dans les cancers des voies biliaires selon la localisation du primitif.

à la voie des MAP kinases. Des fusions du gène *NTRK* (notamment avec *ALK* ou *ROS1*) sont observées dans 3,5 % des CCA intra-hépatiques [36]. Des inhibiteurs de *NTRK* (entrectinib, larotrectinib) ont été développés et ont montré leur efficacité dans les tumeurs avec fusions de *NTRK*, ayant conduit à une ATU pan-tumeur pour le larotrectinib [37, 38].

Par ailleurs, une sous-population de CCA (< 4 %) présente un phénotype d'instabilité des microsatellites (MSI), leur conférant une sensibilité aux inhibiteurs de point de contrôle immunitaire [39]. En dehors des tumeurs MSI, les anti-PD1 (pembrolizumab, nivolumab) ont montré des taux de réponse entre 5 % et 18 % et des réponses prolongées chez certains patients [40, 41]. Plusieurs essais de phase II et III en cours évaluent des stratégies d'immunothérapie, dont l'étude française de phase II randomisée PRODIGE 57-IMMUNO-BIL (NCT03704480).

### • Autres cibles

D'autres altérations génétiques moins fréquentes pouvant être ciblées ont été identifiées dans les CVB et ont fait l'objet d'études spécifiques, dont une sélection est présentée dans le [tableau 3](#).

## Conclusions et perspectives

Au total, les CVB sont :

- des tumeurs rares, de mauvais pronostic ;
- hétérogènes sur le plan anatomique, épidémiologique et thérapeutique ;

- dont la prise en charge est multidisciplinaire et fait appel à des centres experts (chirurgie, traitements locorégionaux, et plus récemment plateformes de génomique) ;
- dont le traitement a évolué au cours des dernières années (standardisation de l'adjuvant et des traitements de première et deuxième ligne) ;

### → TAKE HOME MESSAGES

- Les cancers des voies biliaires sont un groupe de tumeurs hétérogènes sur le plan anatomique, pronostique, moléculaire et thérapeutique.
- Le diagnostic est le plus souvent porté à un stade avancé (70 %).
- La chimiothérapie par gemcitabine plus cisplatine (CISGEM) et 5-FU, acide folinique et oxaliplatine (FOLFOX) sont les standards actuels dans les formes avancées respectivement en première et deuxième ligne.
- La prise en charge évolue actuellement avec le démantèlement moléculaire de ces tumeurs pour la médecine personnalisée, en particulier pour les cholangiocarcinomes intra-hépatiques.
- Les altérations d'*IDH* et de *FGFR*, identifiées chacune chez environ 10 %-20 % des cholangiocarcinomes intra-hépatiques, sont les deux principales cibles thérapeutiques « modernes » dans les cancers des voies biliaires dont le développement clinique est le plus avancé.

– en cours de démantèlement moléculaire pour les thérapies ciblées.

Les principales cibles moléculaires par localisation sont résumées dans la **figure 2**. L'étude SAFIR ABC 10, d'ouverture prochaine, évaluera une stratégie de maintenance guidée sur le profil moléculaire de la tumeur.

Ces évolutions récentes posent la question de la réalisation d'un profil moléculaire systématique pour ces patients, dont les modalités, en particulier le type de panel (ADN ou ARN) et le tissu cible (tumeur ou sang), et l'organisation logistique au niveau territorial restent à définir.

### Liens d'intérêts :

L'auteur déclare les liens d'intérêts suivants en rapport avec l'article : Coordinatrice nationale de l'étude IMMUNOBIL PRODIGE 57 ; Co-responsable scientifique de l'étude AMEBICA PRODIGE 38 ; Interventions ponctuelles pour le laboratoire AstraZeneca (essai clinique, boards).

### Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1 • Valle JW, Borbath I, Khan SA, *et al.* Biliary cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016 ; 27 : v28-v37.
- 2 • Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2014 ; 60 : 1268-89.
- 3 • Forner A, Vidili G, Rengo M, *et al.* Clinical presentation, diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Liver Int* 2019 ; 39(Suppl. 1) : 98-107.
- 4 • Vilana R, Forner A, Bianchi L, *et al.* Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma in cirrhosis patients may display a vascular pattern similar to hepatocellular carcinoma on contrast-enhanced ultrasound. *Hepatology* 2010 ; 51 : 2020-9.
- 5 • Hainsworth JD, Rubin MS, Spigel DR, *et al.* Molecular gene expression profiling to predict the tissue of origin and direct site-specific therapy in patients with carcinoma of unknown primary site : a prospective trial of the Sarah Cannon research institute. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 217-23.
- 6 • Mavros MN, Economopoulos KP, Alexiou VG, Pawlik TM. Treatment and Prognosis for Patients With Intrahepatic Cholangiocarcinoma : Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg* 2014 ; 149 : 565-74.
- 7 • Darwish Murad S, Kim WR, Harnois DM, *et al.* Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology* 2012 ; 143 : 88-98.
- 8 • 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 ; 30 : 1934-40.
- 9 • Takada T, Amano H, Yasuda H, *et al.* Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 2002 ; 95 : 1685-95.
- 10 • Edeline J, Bonnetain F, Phelip JM, *et al.* Gemox versus surveillance following surgery of localized biliary tract cancer : Results of the PRODIGE 12-ACCORD 13 (UNICANCER GI) phase III trial. *J Clin Oncol* 2019 ; 37 : 658-67.
- 11 • Primrose JN, Fox R, Palmer DH, *et al.* Adjuvant capecitabine for biliary tract cancer : The BILCAP randomized study. *Lancet Oncol* 2019 ; 20 : 663-673.
- 12 • Wiggers JK, Ruys AT, Groot Koerkamp *et al.* Differences in immunohistochemical biomarkers between intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2014 ; 29 : 1582-94.

- 13 • Boehm LM, Jayakrishnan TT, Miura JT, *et al.* Comparative effectiveness of hepatic artery based therapies for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol* 2015 ; 111 : 213-20.
- 14 • Al-Adra DP, Gill RS, Axford SJ, *et al.* Treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with yttrium-90 radioembolization: A systematic review and pooled analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015 ; 41 : 120-127.
- 15 • Edeline J, Toucheffeu T, Guiu B, *et al.* *JAMA Oncol* 2019, *in press*.
- 16 • Hong TS, Wo JY, Yeap BY, *et al.* Multi-institutional phase II study of high-dose hypofractionated proton beam therapy in patients with localized, unresectable hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2016 ; 34 : 460-8.
- 17 • Tao R, Krishnan S, Bhosale PR, *et al.* Ablative Radiotherapy Doses Lead to a Substantial Prolongation of Survival in Patients With Inoperable Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Retrospective Dose Response Analysis. *J Clin Oncol* 2016 ; 34 : 219-26.
- 18 • Deviere J, Baize M, de Toef J, Cremer M. Long-term follow-up of patients with hilar malignant stricture treated by endoscopic internal biliary drainage. *Gastrointest Endosc* 1988 ; 34 : 95-101.
- 19 • Vienne A, Hobeika E, Gouya H, *et al.* Prediction of drainage effectiveness during endoscopic stenting of malignant hilar strictures: the role of liver volume assessment. *Gastrointest Endosc* 2010 ; 72 : 728-35.
- 20 • Valle J, Wasan H, Palmer DH, *et al.* Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 1273-1281.
- 21 • Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, *et al.* ABC-06 | A randomised phase III, multi-centre, open-label study of Active Symptom Control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin/5-FU chemotherapy (ASC + mFOLFOX) for patients with locally advanced/metastatic biliary tract cancers (ABC) previously-treated with cisplatin/gemcitabine (CisGem) chemotherapy. ASCO meeting 2019 2019, Abstract #4003.
- 22 • Valle JW, Lamarca A, Goyal L, *et al.* New Horizons for Precision Medicine in Biliary Tract Cancers. *Cancer Discov* 2017 ; 7(9) : 943-62.
- 23 • Neuzillet C, Rousseau B, Kocher H, *et al.* Unravelling the pharmacologic opportunities and future directions for targeted therapies in gastro-intestinal cancers Part 1 : GI carcinomas. *Pharmacol Ther* 2017 ; 174 : 145-72.
- 24 • Jain A, Kwong LN, Javle M. Genomic Profiling of Biliary Tract Cancers and Implications for Clinical Practice. *Curr Treat Options Oncol* 2016 ; 17 : 58.
- 25 • Churi CR, Shroff R, Wang Y, *et al.* Mutation profiling in cholangiocarcinoma: Prognostic and therapeutic implications. *PLoS One* 2014 ; 9 : e115383.
- 26 • Wang P, Dong Q, Zhang C, *et al.* Mutations in isocitrate dehydrogenase 1 and 2 occur frequently in intrahepatic cholangiocarcinomas and share hypermethylation targets with glioblastomas. *Oncogene* 2013 ; 32 : 3091-100.
- 27 • Goyal L, Govindan A, Sheth RA, *et al.* Prognosis and clinicopathologic features of patients with advanced stage isocitrate dehydrogenase (IDH) mutant and IDH wild-type intrahepatic cholangiocarcinoma. *Oncologist* 2015 ; 20 : 1019-27.
- 28 • Wu YM, Su F, Kalyana-Sundaram S, *et al.* Identification of targetable FGFR gene fusions in diverse cancers. *Cancer Discov* 2013 ; 3 : 636-47.
- 29 • 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* 2017 ; 87 : 122-130.
- 30 • Valle JW, Lamarca A, Goyal L, *et al.* New horizons for precision medicine in biliary tract cancers. *Cancer Discov* 2017 ; 7 : 943-62.
- 31 • Lowery MA, Burris HA 3rd, Janku F, *et al.* Safety and activity of ivosidenib in patients with IDH1-mutant advanced cholangiocarcinoma: A phase 1 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019 ; 4 : 711-20.
- 32 • Abou-Alfa GK, Macarulla Mercade T, Javle M *et al.* ClariDHy : A global, phase 3, randomized, double-blind study of ivosidenib (IVO) vs placebo in patients with advanced cholangiocarcinoma (CC) with an isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) mutation. ESMO meeting 2019 2019, Abstract LBA10.
- 33 • Jain A, Borad MJ, Kelley RK, *et al.* Cholangiocarcinoma with FGFR genetic aberrations: A unique clinical phenotype. *JCO Precision Oncology* 2018 ; 1-12.
- 34 • Vogel A, Sahai V, Hollebecque A, *et al.* FIGHT-202: a phase 2 study of pemigatinib in patients (pts) with previously treated locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma (CCA). ESMO meeting 2019, Abstract LBA 0.
- 35 • Hollebecque A, Silverman I, Owens S, *et al.* Comprehensive genomic profiling and clinical outcomes in patients (pts) with fibroblast growth factor receptor rearrangement-positive (FGFR2+) cholangiocarcinoma (CCA) treated with pemigatinib in the fight-202 trial ESMO meeting 2019, Abstract 720P.



**36** • Ross JS, Wang K, Gay L, *et al.* New routes to targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinomas revealed by next-generation sequencing. *Oncologist* 2014 ; 19 : 235-42.

**37** • Drilon A, Nagasubramanian R, Blake JF, *et al.* A Next-Generation TRK Kinase Inhibitor Overcomes Acquired Resistance to Prior TRK Kinase Inhibition in Patients with TRK Fusion-Positive Solid Tumors. *Cancer Discov* 2017 ; 7 : 963-72.

**38** • Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, *et al.* Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 2018 ; 378 : 731-9.

**39** • Le DT, Durham JN, Smith KN, *et al.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017 ; 357 : 409-413.

**40** • Bang YJ, Ueno M, Malka D, *et al.* Pembrolizumab (pembro) for advanced biliary adenocarcinoma : Results from the KEYNOTE-028 (KN028) and KEYNOTE-158 (KN158) basket studies. ASCO meeting 2019, Abstract 4079.

**41** • Kim R, Kim D, Alese O, *et al.* A Phase II multi institutional study of nivolumab in patients with advanced refractory biliary tract cancers (BTC). ESMO GI meeting 2018, Abstract 0009.