

DOSSIER THÉMATIQUE : LE CHOLANGIOMCARCINOME

Traitement systémique des cancers biliaires avancés : présent et futur

Systemic treatment of advanced biliary cancers: present and future

Nicolas Williet, Valérie Boige, Michel Ducreux, David Malka

Unité de Gastro-entérologie, Département de Médecine Oncologique, Institut Gustave Roussy, Université Paris XI,
114 rue Edouard Vaillant, F-94805 Villejuif
malka@igr.fr

■ Résumé

Deux essais randomisés de phase III récents ont démontré que les combinaisons gemcitabine – platine (schémas GEMOX et GEMCIS) étaient supérieures en termes de survie globale aux meilleurs soins de support et à la gemcitabine seule, respectivement, faisant de ces deux schémas les options thérapeutiques de choix en première ligne de traitement des patients atteints de cancers biliaires avancés. Si aucune donnée ne permet de définir

actuellement de standard au-delà de la première ligne, un schéma à base de fluoropyrimidine peut être proposé sur la foi d'une revue systématique de plus de 100 essais de chimiothérapie. L'inhibition ciblée d'altérations moléculaires oncogéniques tumorales d'intérêt, comme l'activation de la voie EGFR ou de MEK, seule ou en association à la chimiothérapie, a permis d'obtenir des premiers résultats encourageants.

Mots-clés

Cancers biliaires, Chimiothérapie, Agents ciblés

■ Abstract

Two randomized phase III trials have recently demonstrated that gemcitabine – platinum combinations (GEMOX and GEMCIS regimens) were superior in terms of overall survival over best supportive care and gemcitabine alone, respectively, making these two regimens treatment options of choice in first-line treatment of patients with advanced biliary cancers. Although no data

are currently available beyond first-line therapy, fluoropyrimidine-based regimens can be proposed on the basis of a systematic review of over 100 trials of chemotherapy. The targeted inhibition of tumor oncogenic molecular alterations of interest such as EGFR pathway or MEK activation, alone or in combination with chemotherapy, has yielded encouraging results.

Keywords

Biliary tract cancers, Chemotherapy, Targeted therapies

■ Introduction

Des progrès significatifs ont été accomplis ces dernières années dans le traitement des cancers biliaires avancés. En l'absence d'avancées déterminantes dans le traitement néo-adjuvant ou adjuvant avant ou après résection à visée curative, ainsi que dans le traitement locorégional des formes localement avancées non résécables, nous consacrerons cette revue au traitement systémique des formes avancées (métastatiques ou non).

■ Chimiothérapie

La chimiothérapie est-elle légitime ?

Jusqu'en 2010, un seul essai contrôlé randomisé scandinave de petite taille avait montré une amélioration de la qualité de vie et de la survie globale avec une chimiothérapie par 5-fluoro-uracile (5FU) et acide folinique (plus etoposide si bon état général) par rapport aux soins de support exclusifs chez des patients avec

cancer biliaire ou pancréatique avancé, n'atteignant cependant pas la significativité statistique dans le sous-groupe des patients atteints de cancer biliaire, et au prix d'une toxicité non négligeable (grade 3-4 : 41 %) [1] (Tableau 1). En 2010, un essai contrôlé randomisé indien, cette fois-ci spécifiquement dévolu aux cancers biliaires avancés, a montré une supériorité en termes de taux de réponse objective et de survie globale d'une chimiothérapie par gemcitabine et oxaliplatine par rapport aux soins de support exclusifs (mais aussi par rapport à une chimiothérapie par 5FU et acide folinique) [2]. On notera toutefois que cet essai était monocentrique, n'a inclus que 81 patients, et était dédié exclusivement aux carcinomes (Tableau 1). Collectivement, ces deux essais montrent d'une part que l'association 5FU-acide folinique en bolus est toxique et peu active dans les cancers biliaires avancés, et d'autre part, qu'une chimiothérapie de première ligne associant gemcitabine et oxaliplatine est une option thérapeutique légitime chez les patients avec cancer vésiculaire (et par extension, biliaire en général) avancé dont l'état général n'est pas trop altéré (en pratique avec un statut de performance OMS ou ECOG 0 à 2).

Quelle chimiothérapie de première ligne ?

Un deuxième essai contrôlé randomisé publié en 2010 a conforté l'association gemcitabine – platine comme standard de chimiothérapie en première ligne de traitement des cancers biliaires avancés [3]. L'essai britannique ABC-02 a démontré, chez 410 patients avec statut de performance ECOG 0 à 2 et obstruction biliaire contrôlée (bilirubinémie totale < 1,5 N), la supériorité du schéma GEMCIS sur la gemcitabine seule (administrée selon le schéma classique de Burris *et al.*) (Tableau 2). Fait notable, la faible dose unitaire du cisplatine (25 mg/m² en 1 h dans 1 litre de sérum physiologique à J1 et J8, J1 = J21) n'a nécessité qu'une hydratation réduite (500 ml de sérum physiologique en 30 mn avant gemcitabine [1 g/m² en 30 mn à J1 et J8, J1 = 21]), et explique sans doute pour une bonne part la toxicité grade 3-4, notamment hématologique, certes un peu supérieure, mais somme toute tout à fait acceptable (anémie : 8 % vs 3 %, $p = 0,04$; neutropénie : 25 % vs 17 %, $p = 0,03$). Le bénéfice de survie avec le schéma GEMCIS était indépendant du stade

Tableau 1. Cancers biliaires avancés : essais contrôlés randomisés comparant chimiothérapie et soins de support exclusifs

Essai (premier auteur, année [référence])	Traitement	Patients (n)	Taux de réponse (%)	Survie globale (mois)	P
Glimelius, 1996 [1]	5FU-acide folinique (± etoposide)	18	11	6,5	0,10
	Soins de support	19	0	2,5	
	Gemcitabine-oxaliplatine ¹	26	31	9,5	
Dwary, 2010 [2]	5FU-acide folinique	28	14	4,6	0,039
	Soins de support	27	0	4,5	

5FU : 5-fluoro-uracile.

¹ Gemcitabine 900 mg/m² + Oxaliplatine 80 mg/m² J1+J8, J1 = J21.

Tableau 2. Cancers biliaires avancés : résultats des essais randomisés comparant gemcitabine-cisplatine (schéma GEMCIS) et gemcitabine

	ABC-02 [3]			BT-22 [4]		
	P	HR [IC ₉₅]		P	HR [IC ₉₅]	
Phase	III			II randomisée		
Patients (n)	410			84		
ECOG 0-1 (%)	88			100		
Bilirubinémie	< 1,5 N			< 3 N		
Traitements	GEMCIS vs Gemcitabine			GEMCIS vs Gemcitabine		
Durée (semaines)	24			48		
Réponse objective (%)*	26 vs 15	0,26**	ND	19,5 vs 12	0,38	ND
Contrôle tumoral (%)	81 vs 72	0,049	ND	68 vs 50	0,12	ND
Survie sans progression (mois)	8,0 vs 5,0	< 0,001	0,63 [0,51-0,77]	5,8 vs 3,7	0,08	0,66 [0,41-1,05]
Survie globale (mois)	11,7 vs 8,1	< 0,001	0,64 [0,52-0,80]	11,2 vs 7,7	0,14	0,69 [0,42-1,13]

HR : ratio de risque. IC : intervalle de confiance. ND : non disponible.

* Chez 303 patients avec maladie mesurable (selon investigateur ; confirmation non exigée).

** Rapporté au congrès de l'ASCO 2009.

tumoral (localement avancé ou métastatique), mais aussi du site tumoral primitif (voies biliaires intra- ou extra-hépatiques, hile, vésicule biliaire, ampoule de Vater), un point particulièrement débattu dans la littérature. Ces résultats ont été confortés par ceux de l'essai randomisé de phase II japonais BT-22 [4] (tableau 2). Au total, ces résultats font du schéma GEMCIS le premier standard de chimiothérapie de première ligne chez les patients avec cancer biliaire avancé.

Quelle chimiothérapie au-delà de la première ligne ?

Aucun essai randomisé n'étant disponible dans la littérature, aucune donnée ne permet de définir des options thérapeutiques en deuxième ligne ou au-delà. Le bien-fondé même d'une deuxième ligne n'est pas formellement établi, y compris chez les patients dont l'état général permet encore de la discuter. Tout au plus peut-on suggérer qu'une succession gemcitabine-platine puis chimiothérapie à base de fluoropyrimidine puisse être raisonnable en termes de toxicité et de possibilité de réponse ou à tout le moins de stabilisation tumorale. En effet, dans une revue systématique de 104 essais de chimiothérapie de première ligne rapportés entre 1985 et 2006 (5 à 65 patients par étude, 2810 patients analysés au total) et tous non randomisés sauf trois (deux essais randomisés de phase II et un essai randomisé de phase III chez 47 patients), les fluoropyrimidines, la gemcitabine et les platines étaient les trois types d'agents cytotoxiques semblant à privilégier, avec globalement des taux de réponse (médian : 23 %), temps à progression (médian : 4,1 mois) et survies globales (médiane : 8,2 mois) restant faibles [5].

■ Agents ciblés

Agents ciblés seuls

Neuf études à ce jour (toutes de phase II, non randomisées) ont évalué un agent ciblé seul (ou l'association de deux agents ciblés) en première ligne de traitement ou au-delà chez des patients

atteints de cancer biliaire avancé [6-14] (Tableau 3). Les résultats enregistrés avec le bortezomib [6], le sorafenib [8,9] et le lapatinib [13] sont décevants. L'erlotinib a été évalué chez 42 patients (dont 16 avec carcinome vésiculaire), parmi lesquels 24 (57 %) avaient reçu antérieurement une chimiothérapie [10]. Une expression tumorale d'*EGFR* était trouvée dans 29 des 36 cas étudiés (81 %). La toxicité était celle attendue avec cet agent (rash, diarrhée, asthénie). Le taux de réponse était faible (trois réponses partielles, soit 8 %) mais avec un taux de contrôle tumoral intéressant (50 %) et une survie globale de 7,5 mois. Globalement, l'activité des agents ciblés testés jusqu'à présent apparaît marginale lorsqu'ils sont utilisés seuls, à l'exception peut-être de la combinaison erlotinib-bevacizumab [11,12] et du selumetinib [14], dont les résultats en termes de survie sans (ou de temps à) progression et de survie globale sont proches de ceux rapportés avec la chimiothérapie cytotoxique systémique. Concernant ce dernier, on notera que quatre des cinq cas de progression tumorale (et aucun cas de réponse objective) ont été observés parmi les 11 patients avec immunohistochimie tumorale négative pour la forme phosphorylée (activée) d'ERK – ce que l'on peut interpréter comme un échec d'inhibition de MEK par le selumetinib – [14]. Par ailleurs, aucune mutation tumorale de BRAF et seulement deux mutations tumorales de KRAS (7 %) ont été observées parmi les 28 patients.

Combinaisons agent ciblé – chimiothérapie

Cinq études à ce jour, dont deux randomisées, ont évalué des combinaisons agent ciblé – chimiothérapie [15-19] (Tableau 4). La combinaison GEMOX – bevacizumab a été évaluée dans une étude de phase II mono-bras, de sorte qu'on ne peut distinguer l'effet respectif de la chimiothérapie et du bevacizumab [15]. L'objectif principal de l'étude n'a pas été atteint, avec un taux de survie sans progression à 6 mois de 63 %, inférieur à l'objectif de 70 %. Dans une étude ancillaire, la réponse métabolique, évaluée par tomographie par émission de positons à deux mois, était corrélée au contrôle tumoral (réponse ou non-progression).

Tableau 3. Cancers biliaires avancés : agents ciblés seuls

Essai (1 ^{er} auteur, année [référence])	Phase	Ligne	Traitement	Cibles	Patients (n)	Réponse (%)	Survie sans / temps à progression (mois)	Survie globale (mois)
Costello, 2009 [6]	II	1-3	Bortezomib	Protéasome	20	0	1,5	9,5
Buzzoni, 2010 [7]	II	2	Everolimus	<i>mTOR</i>	18	6	-	-
Bengala, 2010 [8]	II	1 à 5	Sorafenib	<i>VEGFR, BRAF</i>	46	2	2,3	4,4
El-Khoueir, 2011 [9]	II	1	Sorafenib	<i>VEGFR, BRAF</i>	31	0	3	9,0
Philip, 2006 [10]	II	1 ou 2	Erlotinib	<i>EGFR</i>	42	8	2,6	7,5
Olesen, 2009 [11]	II	2	Erlotinib + Bevacizumab	<i>EGFR</i> <i>VEGF</i>	15	13	-	-
Lubner, 2010 [12]	II	1	Erlotinib + Bevacizumab	<i>EGFR</i> <i>VEGF</i>	53	12	4,4	9,9
Ramanathan, 2009 [13]	II	1 ou 2	Lapatinib	<i>EGFR, HER2</i>	17	0	1,8	5,2
Bekail-Saab, 2011 [14]	II	1 ou 2	Selumetinib	<i>MEK1/2</i>	28	12	3,7	9,8

Tableau 4. Cancers biliaires avancés : combinaisons agent ciblé – chimiothérapie.

Essai (1 ^{er} auteur, année [référence])	Phase	Ligne	Traitement	Cibles	Patients (n)	Réponse (%)	Survie sans / temps à progression (mois)	Survie globale (mois)
Zhu, 2010 [15]	II	1 ou 2	GEMOX + Bevacizumab	VEGFR	35	40	7,0	12,7
Jensen, 2011 [16]	II	1	GEMOX- Capecitabine + Panitumumab	EGFR	46	33	8,3	10,0
Gruenberger, 2010 [17]	II	1	GEMOX + Cetuximab	EGFR	30	63	8,3	12,7
Malka, 2009 [19]	IIIR	1	GEMOX + Cetuximab Gemox	EGFR -	74 76	- -	61 %** 50 %**	- -
Lim, 2011 [20]	III	1	GEMOX + Erlotinib Gemox	EGFR -	135 133	34 18	5,8*** 4,2***	9,5 9,5

IIIR : phase II randomisée. GEMOX : gemcitabine plus oxaliplatine.

* Statut tumoral KRAS sauvage.

** Taux de survie sans progression à 4 mois, analyse intermédiaire planifiée chez les 36 premiers patients.

*** $p = 0,0796$.

La combinaison GEMOX – anti-EGFR a été évaluée dans les quatre autres études. Les premiers résultats de la strate « statut tumoral KRAS sauvage » d'une étude suédoise ont été rapportés récemment [16] – la strate « statut tumoral KRAS muté » enregistrant un rythme d'inclusion plus lent du fait semble-t-il d'un taux de mutations tumorales KRAS faible, autour de 10 % (communication personnelle). Là encore, le profil mono-bras de l'étude ne permet pas d'évaluer l'impact du panitumumab dans les résultats observés. Ainsi, dans une étude autrichienne de phase II, le taux de réponse (63 %), la survie sans progression (8,3 mois) et la survie globale (12,7 mois) ont été parmi les plus élevés rapportés à ce jour en traitement des cancers biliaires avancés, avec même un taux de résection secondaire de 30 % [17], suggérant un biais de sélection dans cette étude monocentrique menée dans un centre médico-chirurgical réputé [18]. On notera que là aussi, les mutations *KRAS* étaient peu fréquentes (trois patients, soit 10 %) [17]. L'essai de phase II randomisé franco-allemand BINGO (*Biliary cancers : EGFR INhibition, Gemcitabine and Oxaliplatin*) a randomisé 150 patients entre GEMOX plus cetuximab et GEMOX seul. L'analyse intermédiaire planifiée sur les 36 premiers patients montrait un taux de survie sans progression à 4 mois de 50 % dans le bras GEMOX seul et de 61 % dans le bras combiné. L'objectif principal (obtenir un taux de survie sans progression à 4 mois d'au moins 60 % dans le bras combiné) a donc été atteint. La tolérance semblait également bonne. Enfin, les résultats d'un essai sud-coréen de phase III comparant GEMOX seul ou GEMOX plus erlotinib (100 mg/j) ont été rapportés au dernier congrès de l'ASCO [20]. L'objectif principal (survie sans progression) n'a pas été atteint ($p = 0,0796$) dans la population globale de l'essai ($n = 268$), mais l'a été dans le sous-groupe des patients atteints de cholangiocarcinome ($n = 180$) (5,9 vs 3,0 mois, $p = 0,0495$). A noter que malgré un taux de réponse supérieur (34 % vs 18 %), le taux de contrôle était similaire, de même que la survie globale (9,5 mois dans les deux bras, $p = 0,61$). Enfin, là encore, le taux de mutations tumorales de *KRAS* était bas, de l'ordre de 10 % (communication personnelle).

Conclusion

Les deux premiers essais randomisés de phase III concernant la chimiothérapie systémique de première ligne des cancers biliaires avancés ont permis d'établir la chimiothérapie systémique comme standard thérapeutique d'une part [2], et l'association gemcitabine-platine (schéma GEMCIS) comme schéma de référence d'autre part [3] – une option étant le schéma GEMOX, malgré l'absence d'essai contrôlé randomisé comparant ces deux schémas. Des premiers résultats encourageants ont été obtenus avec les agents ciblés, notamment en association à la chimiothérapie.

Take home messages

- Les fluoropyrimidines, la gemcitabine et les dérivés du platine sont les cytotoxiques à privilégier
- La chimiothérapie (par gemcitabine et oxaliplatine) est supérieure aux soins de support
- La combinaison gemcitabine-cisplatine (schéma GEMCIS) est le premier standard de première ligne chez les patients avec cancer biliaire avancé à l'état général encore conservé. Le schéma GEMOX est une alternative raisonnable.
- Si l'état général est trop altéré, l'abstention est recommandée (soins de support exclusifs).
- Aucune donnée ne permet de définir actuellement de standard en deuxième ligne ou au-delà.
- Aucune donnée ne valide encore un agent ciblé seul ou en association à la chimiothérapie, tant en première ligne qu'au-delà.

Références

1. Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996;7:593-600.

2. 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;28:45816.
3. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *New Engl J Med* 2010;362:1273-81.
4. Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer* 2010;103:469-74.
5. Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: A pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer* 2007;96:896-902.
6. Costello MR, Meropol NJ, Denlinger CS, et al. A phase II trial of the proteasome inhibitor bortezomib in patients with recurrent or metastatic adenocarcinoma of the bile duct or gallbladder (NCI #6135). *J Clin Oncol* 2009;27(suppl):abstr e15605.
7. Buzzoni R, Pusceddu S, Platania M, et al. Efficacy and safety of RAD001 in advanced biliary tract cancer (BTC) patients (pts) progressing after first-line chemotherapy: A phase II study. *J Clin Oncol* 2010;28(suppl):abstr e14500.
8. Bengala C, Bertolini F, Malavasi N, et al. Sorafenib in patients with advanced biliary tract carcinoma: a phase II trial. *Br J Cancer* 2010;102:68-72.
9. El-Khoueiry AB, Rankin C, Ben-Josef E, et al. SWOG 0514: a phase II study of sorafenib in patients with unresectable or metastatic gallbladder carcinoma and cholangiocarcinoma. *Invest New Drugs* 2011;sous presse.
10. Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, et al. Phase II study of erlotinib in patients with advanced biliary cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3069-74.
11. Olesen RK, Rohrberg K, Ladekarl M, et al. A phase II study of erlotinib and bevacizumab in patients with advanced upper gastrointestinal (GI) cancers refractory to chemotherapy. *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium* 2009;abstr 170.
12. Lubner SJ, Mahoney MR, Kolesar JL, et al. Report of a multicenter Phase II trial testing a combination of biweekly bevacizumab and daily erlotinib in patients with unresectable biliary cancer: A Phase II Consortium Study. *J Clin Oncol* 2010;28:3491-7.
13. Ramanathan RK, Belani CP, Singh DA, et al. A phase II study of lapatinib in patients with advanced biliary tree and hepatocellular cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;64:777-83.
14. Bekaii-Saab T, Phelps MA, Li X, et al. Multi-institutional phase II study of selumetinib in patients with metastatic biliary cancers. *J Clin Oncol* 2011;29:2357-63.
15. Zhu AX, Meyerhardt JA, Blaszkowsky LS, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and bevacizumab in advanced biliary-tract cancers and correlation of changes in 18-fluorodeoxyglucose PET with clinical outcome: a phase 2 study. *Lancet Oncol* 2010;11:48-54.
16. Jensen LH, Lindebjerg J, Ploen J, et al. Marker driven systemic treatment of inoperable cholangiocarcinomas: Panitumumab and combination chemotherapy in KRAS wild-type tumors. *J Clin Oncol* 2011;29(suppl):abstr 4101.
17. Gruenberger B, Schueller J, Heubrandtner U, et al. Cetuximab, gemcitabine, and oxaliplatin in patients with unresectable advanced or metastatic biliary tract cancer: a phase 2 study. *Lancet Oncol* 2010;11:1142-8.
18. Malka D, Boige V, Ducreux M. Biliary cancers, chemotherapy, and cetuximab. *Lancet Oncol* 2010;11:1110-2.
19. Malka D, Trarbach T, Fartoux L, et al. A multicenter, randomized phase II trial of gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) alone or in combination with biweekly cetuximab in the first-line treatment of advanced biliary cancer: Interim analysis of the BINGO trial. *J Clin Oncol* 2009;27(suppl):abstr 4520.
20. Lim HY, Lee J, Chang H, et al. Phase III study of gemcitabine/oxaliplatin (GEMOX) with or without erlotinib in unresectable, metastatic biliary tract carcinoma. *J Clin Oncol* 2011;29(suppl):abstr LBA4032.