

À propos des autrices



Arwa Ahmed Abdelrahim, M.D.

La D^{re} Arwa Ahmed Abdelrahim est présentement chercheuse postdoctorale en oncologie médicale spécialisée en oncologie gastro-intestinale au Centre de cancérologie de L'Hôpital d'Ottawa. Elle a obtenu son baccalauréat de médecine et de chirurgie ainsi que son doctorat en médecine à l'Université de Bahri au Soudan, puis s'est spécialisée en médecine interne et en oncologie médicale à la *Hamad Medical Corporation* au Qatar. Au cours de son stage en oncologie médicale au Qatar, elle a contribué à la réorganisation du comité des tumeurs hépatiques-pancréatiques-voies biliaires. Les intérêts de la D^{re} Ahmed portent sur la recherche clinique en oncologie gastro-intestinale et la recherche translationnelle.

Affiliations de l'autrice : Division de l'oncologie médicale, Département de médecine, L'Hôpital d'Ottawa, Université d'Ottawa, Ottawa (Ontario).



Rachel Goodwin, M.D.

La D^{re} Goodwin est professeure agrégée à l'Université d'Ottawa et pratique au Centre de cancérologie de L'Hôpital d'Ottawa. La D^{re} Goodwin a terminé ses études de médecine et sa formation en oncologie médicale à l'Université d'Ottawa et à L'Hôpital d'Ottawa. Elle a ensuite suivi une formation postdoctorale de deux ans en développement de médicaments au CCTG (Groupe canadien d'essais sur le cancer), à l'Université Queen's de Kingston. Elle travaille maintenant à Ottawa depuis près de quinze ans dans le domaine des tumeurs malignes gastro-intestinales. Elle participe activement à des essais cliniques en tant que coprésidente du site des maladies du côlon dans le groupe du CCTG et est présidente des essais cliniques gastro-intestinaux au Centre de cancérologie de L'Hôpital d'Ottawa. Elle s'intéresse particulièrement à la transition vers la pratique clinique des thérapies systémiques basées sur les biomarqueurs. La D^{re} Goodwin est coprésidente à titre d'oncologue médicale au sein de groupe des maladies gastro-intestinales du Programme de soins fondés sur les données probantes pour l'Ontario.

Affiliations de l'autrice : Division de l'oncologie médicale, Département de médecine, L'Hôpital d'Ottawa, Institut de recherche de L'Hôpital d'Ottawa (Ontario).

Choix du traitement de première intention pour le cancer des voies biliaires avancé non résécable

Arwa Ahmed Abdelrahim, M.D.
Rachel Goodwin, M.D.

Introduction

Les cancers des voies biliaires (CVB) constituent un ensemble de tumeurs malignes hétérogènes qui se développent à partir des voies biliaires (cholangiocarcinome intrahépatique [iCCA], cholangiocarcinome extrahépatique [eCCA] et cancer de la vésicule biliaire). Collectivement, ces néoplasies ont un pronostic sombre, attribué au stade avancé auquel elles sont diagnostiquées. Le CVB de stade avancé avait auparavant la réputation d'être moins sensible à la chimiothérapie. Cette théorie qui a été remise en cause au cours de la dernière décennie, probablement grâce à l'amélioration des techniques de drainage biliaire qui ont permis d'améliorer la fonction hépatique. Peu de progrès ont été réalisés dans le traitement des CVB avancés et non résécables au cours des quelques dernières années.

Aperçu du traitement de 1^{re} intention

Chimiothérapie

Avant 2010, il n'existait aucun protocole de chimiothérapie standard pour traiter le CVB avancé. Les patients étaient généralement traités par les chimiothérapies utilisées dans l'adénocarcinome pancréatique, telles que la gemcitabine ou la fluoropyrimidine, en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments. Différents protocoles de chimiothérapies d'association ont été étudiés, dans le cadre d'essais de phase II principalement.

L'essai randomisé de phase III *Advanced Biliary Cancer* (ABC-02) a démontré la supériorité de l'association gemcitabine et cisplatine par rapport à la gemcitabine seule, avec une survie globale médiane (SGm) de 11,7 mois (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 9,5 à 14,3) par rapport

à 8,1 mois (IC à 95 % : 7,1 à 8,7) et une survie sans progression médiane (SSPm) de 8 mois (IC à 95 % : 6,6 à 8,6) par rapport à 5 mois (IC à 95 % : 6,6 à 8,6), en faveur de l'association¹. L'essai ABC-02 était une extension de l'essai précédent ABC-01 qui a également montré une amélioration du taux de contrôle tumoral avec le même schéma thérapeutique combiné par rapport à la gemcitabine seule².

Les effets indésirables rapportés dans l'essai ABC-02 étaient comparables entre les deux groupes de traitement, à l'exception de la fonction hépatique, qui était plus mauvaise dans le groupe gemcitabine seule (27,1 %) que dans le groupe de l'association (16,7 %). Cela pourrait s'expliquer par une meilleure maîtrise de la maladie dans le groupe sous traitement d'association, permettant un meilleur drainage biliaire. Dans la pratique clinique réelle, le traitement combiné semble généralement bien toléré par les patients.

D'autres doublets de chimiothérapies (p. ex. : capécitabine + cisplatine, gemcitabine + oxaliplatine) n'ont pas permis d'améliorer les résultats par rapport à la gemcitabine associée au cisplatine^{3,4}. Alors que les schémas thérapeutiques à trois agents (p. ex. : mFOLFIRINOX [oxaliplatine + leucovorine + irinotécan + fluorouracile], gemcitabine + paclitaxel lié à l'albumine + gemcitabine, GEMOX [gemcitabine + oxaliplatine] + capécitabine) ont montré de meilleurs taux de réponse par rapport à la gemcitabine et le cisplatine, cela ne s'est pas traduit par une amélioration statistiquement significative de la SG⁵⁻⁷. La gemcitabine et le cisplatine sont restés le traitement standard pendant plus d'une décennie, jusqu'à l'essai TOPAZ-, qui a changé la pratique.

Doublet de chimiothérapies associé à un inhibiteur de point de contrôle immunitaire (IPCI)

TOPAZ-1 était un essai de phase III à répartition aléatoire et à double insu, contrôlé par placebo, évaluant l'ajout du durvalumab ou du placebo à l'association gemcitabine et cisplatine⁸. Au total, 685 patients atteints d'un CVB avancé non résécable ou métastatique, non traité auparavant ou récidivant, ont été randomisés pour recevoir soit du durvalumab, soit un placebo, en association avec la gemcitabine et le cisplatine pendant huit cycles, suivis d'un traitement d'entretien par durvalumab ou placebo. L'essai a montré une amélioration de la SG médiane avec l'association chimiothérapie + durvalumab, qui a atteint 12,8 mois (IC à 95 % : 11,1 à 14,0) par rapport à 11,5 mois (IC à 95 % : 10,1 à 12,5) pour le groupe chimiothérapie + placebo (rapport des risques instantanés [RRI] : 0,80; IC à 95 % : 0,66 à 0,97; $p = 0,021$). La SSP a également été améliorée avec une SSPm de 7,2 mois (IC à 95 % : 6,7 à 7,4) pour le groupe chimiothérapie-durvalumab par rapport à 5,7 mois (IC à 95 % : 5,6 à 6,7) pour le groupe placebo.

Les résultats de cette étude se sont avérés meilleurs et plus prononcés avec un traitement de plus de six mois. Le taux de SG estimé à 24 mois était de 24,9 % (IC à 95 % : 17,9 à 32,5) pour le groupe chimiothérapie-durvalumab par rapport à 10,7 % (IC à 95 % : 4,7 à 18,8) pour le groupe placebo. L'association chimiothérapie + durvalumab n'a pas entraîné d'augmentation de la toxicité, les taux d'effets indésirables de grade 3 ou 4 étant comparables dans les deux groupes (75,7 % pour le groupe avec durvalumab et 77,8 % pour le groupe placebo). Le recours à l'immunothérapie a été bien tolérée, avec des effets indésirables de grades 3/4 liés à l'immunité rapportés chez 2,4 % des patients dans le groupe ayant reçu la chimiothérapie associée au durvalumab.

L'essai de phase III KEYNOTE-966 avait une conception similaire, mais a recruté davantage de patients ($N = 1\,069$)⁹. Les patients atteints d'un CVB localement avancé non résécable ou métastatique ont été randomisés pour recevoir le pembrolizumab ou un placebo en association avec la gemcitabine et le cisplatine (Gem-Cis) pendant 8 cycles, suivis d'un traitement d'entretien par la gemcitabine associée au pembrolizumab ou à un placebo. La SGm a été plus longue dans le groupe pembrolizumab, soit de 12,7 mois (IC à 95 % : 11,5 à 13,6) par rapport à 10,9 mois (IC à 95 % :

9,9 à 11,6) dans le groupe placebo (RRI : 0,83 [IC à 95 % : 0,72 à 0,95]), avec un taux de SG estimé à 24 mois de 25 % (IC à 95 % : 21 à 29) dans le groupe pembrolizumab et de 18 % (IC à 95 % : 15 à 22) dans le groupe placebo. La SSPm dans le groupe pembrolizumab était de 6,5 mois (IC à 95 % : 5,7 à 6,9) par rapport à 5,6 mois (IC à 95 % : 5,1 à 6,6) dans le groupe placebo.

Les études TOPAZ-1 et KEYNOTE-966 ont par conséquent montré une amélioration des résultats grâce à l'association d'un IPCI et d'une chimiothérapie standard, ce qui en fait le traitement de première intention dans le cancer des voies biliaires localement avancé ou métastatique. Ces schémas thérapeutiques d'association ont présenté des profils d'innocuité acceptables, avec des résultats comparables sur le plan des effets indésirables de grade 3 ou 4 dans les études TOPAZ-1 et KEYNOTE-966 (75,7 % contre 77,8 % pour le groupe placebo) et (79 % contre 75 % pour le groupe placebo), respectivement.

Thérapies ciblées

Le séquençage de nouvelle génération (SNG) a amélioré notre compréhension du profil moléculaire des cancers des voies biliaires. Diverses mutations, amplifications et altérations génétiques ont été décrites dans les CVB, avec une incidence variable dans chaque sous-type de néoplasie, reflétant leur étiologie différente (**Figure 1**). Les implications thérapeutiques de certaines de ces altérations ont été établies à l'aide d'une thérapie ciblée dans différentes études menées au cours de la dernière décennie.

L'incidence d'une instabilité microsatellitaire élevée (IMS-E) ou d'une déficience du système de réparation des mésappariements (dSRM) dans les CVB est faible, comprise entre 1 % et 3 %, et peut être héréditaire, comme dans les tumeurs sporadiques ou associées au syndrome de Lynch^{10,11}. Le dépistage de l'IMS-E ou d'une dSRM suscite un intérêt croissant pour presque toutes les tumeurs solides, car il constitue un facteur prédictif utile de la réponse aux IPCI¹². Dans l'essai de phase II KEYNOTE-158, l'utilisation du pembrolizumab chez des patients atteints de tumeurs solides (non colorectales) avec IMS-E/dSRM a permis d'obtenir une SGm cliniquement significative de 20,1 mois (IC à 95 % : 14,1 à 27,1)¹³. Le taux de réponse objective (TRO) était de 30,8 % (IC à 95 % : 25,8 à 36,2 %) avec une durée de réponse (DDR) médiane de 47,5 mois. Cette étude avait recruté 351 patients, dont 22 (6,3 %) atteints d'un CVB.

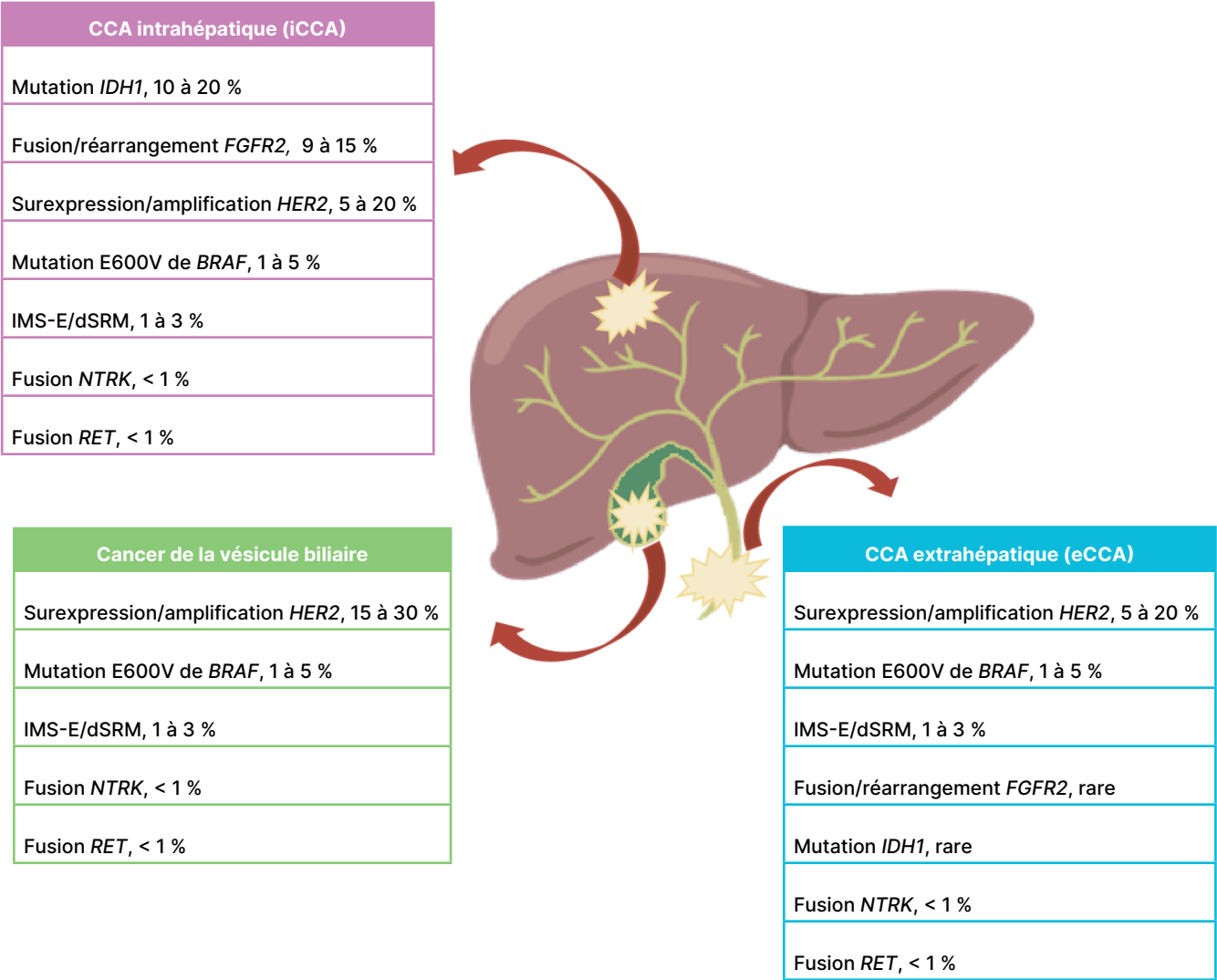


Figure 1. Mutations, amplifications et altérations génétiques dans le cancer des voies biliaires. L'incidence variable selon chaque sous-type de tumeur reflète leur étiologie différente; avec l'aimable autorisation de Arwa Ahmed Abdelrahim, M.D., et Rachel Goodwin, M.D.

Abréviations : **BRAF** : *rapidly accelerated fibrosarcoma B*; **CCA** : cholangiocarcinome; **dSRM** : déficience du système de réparation des mésappariements; **FGFR** : *fibroblast growth factor receptor* (inhibiteur du récepteur du facteur de croissance des fibroblastes); **HER2** : human epidermal growth factor receptor-2 (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain); **IDH1** : isocitrate dehydrogenase 1 (enzyme isocitrate déshydrogénase 1); **IMS-E** : instabilité microsatellitaire élevée; **NTRK** : *neurotrophic tyrosine kinase receptor*; **RET** : *rearranged during transfection*.

Le dostarlimab est un autre anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur 1 de mort cellulaire programmée (PD-1) et qui a démontré une activité clinique prouvée dans les tumeurs solides avec IMS-E/dSRM. Dans l'essai multicentrique de phase I GARNET, qui a recruté 327 patients, dont 10 (3,1 %) atteints d'un CVB, le dostarlimab a permis d'obtenir un TRO de 44,0 %

(IC à 95 % : 38,6 à 49,6 %), avec 72,2 % des répondeurs qui ont présenté une réponse durable pendant 12 mois ou plus¹⁴. Avec l'approbation de la gemcitabine et du cisplatine associés à un IPCI dans le CVB avancé ou non résecable, un IPCI est disponible pour les cas rares de CVB avec IMS-E/dMMR. L'utilisation d'un IPCI est considérée comme la pratique

standard chez ces patients, à condition qu'il n'y ait pas de contre-indication à l'immunothérapie. Aucune étude n'a comparé la chimiothérapie associée à un IPCI à la monothérapie par IPCI chez cette population de patients; mais dans les cas cliniques où la chimiothérapie entraîne une toxicité, nous recommandons d'arrêter la chimiothérapie et de poursuivre l'IPCI seul.

Le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) est une protéine réceptrice tyrosine kinase membranaire connue pour favoriser la croissance et la prolifération cellulaires dans divers types de cancer lorsqu'elle est surexprimée ou amplifiée. Dans le CVB, HER2 est plus fréquent dans le cancer de la vésicule biliaire, avec une incidence rapportée de 15 à 30 %, contre 10 à 20 % dans le eCCA et 3 à 5 % dans le iCCA¹⁵. Au fil des ans, des preuves cumulées ont montré une activité clinique lorsque HER2 est ciblé dans le CVB avec différents agents, principalement après la progression d'une ou plusieurs lignes de traitement. Le zanidatamab est un anticorps monoclonal humanisé bispécifique qui inhibe la protéine HER2 via deux domaines différents et dont l'activité clinique a été prouvée dans le traitement du CVB après progression sous une chimiothérapie à base de gemcitabine¹⁶. HERIZON BTC-302 est un essai clinique randomisé de phase 3 en cours qui étudie l'ajout du zanidatamab au traitement standard de première intention par Gem-Cis, avec ou sans IPCI, dans le CVB avancé HER2 positif¹⁷. L'essai évalue l'efficacité et l'innocuité du zanidatamab dans le cadre d'un traitement de première intention, avec comme critère d'évaluation principal la SSP chez les patients dont le statut est HER2-positif IHC 3+. Il s'agit du premier essai clinique de phase III portant sur l'intégration des altérations moléculaires dans le traitement de première intention du CVB, et ses résultats pourraient influencer le traitement de ce sous-groupe de patients.

Choix du traitement

Traitement de 1^{re} ligne

Le choix du traitement de première intention dans les CVB avancés ou métastatiques avec un statut du SRM efficace ou inconnu dépend de nombreux facteurs, tels que la disponibilité/couverture du médicament, l'état général du patient, les conditions médicales concomitantes (p. ex., contre-indication à

l'immunothérapie) et les antécédents médicaux. Au Canada, le Gem-Cis associé à un IPCI constitue le traitement de première intention standard pour les patients atteints d'un CVB n'ayant pas de contre-indication aux IPCI. Santé Canada a approuvé une indication pour la chimiothérapie associée au durvalumab en 2022, suivie en 2023 d'une indication pour la chimiothérapie associée au pembrolizumab. Les lignes directrices cliniques mentionnent l'utilisation du durvalumab ou du pembrolizumab en association avec la chimiothérapie comme une option acceptable¹⁸. Les deux médicaments sont administrés avec le même schéma de chimiothérapie de 8 cycles, suivis d'un traitement d'entretien soit seul (durvalumab), soit en association avec la gemcitabine (pembrolizumab). La décision de poursuivre le traitement d'entretien par gemcitabine + IPCI dépend de nombreux facteurs, notamment les effets secondaires de la chimiothérapie chez le patient, tels que la myélosuppression, l'état général et la capacité à tolérer deux médicaments systémiques, ainsi que la volonté de se rendre au centre de cancérologie toutes les 3 semaines plutôt que toutes les 4 semaines pour recevoir des perfusions. Une discussion avec le patient sur les avantages et les inconvénients peut aider à prendre cette décision.

L'association Gem-Cis sans IPCI reste une option de première intention pour le cancer avancé des voies biliaires. En effet, dans le groupe placebo de l'essai TOPAZ-1, 18 % des patients ont rapporté une réponse partielle et 0,6 % ont présenté une réponse complète. La chimiothérapie seule est un choix approprié pour les patients présentant une contre-indication aux IPCI, comme les patients ayant subi une greffe d'organe, les patients atteints d'une maladie auto-immune modérée à sévère ou ayant déjà présenté une toxicité sévère liée aux IPCI. Le carboplatine peut être utilisé comme substitut au cisplatine si la toxicité l'exige. La gemcitabine en monothérapie est recommandée chez les patients qui ne sont pas candidats à un doublet de chimiothérapies en raison d'un mauvais état de santé général.

Lignes de traitement ultérieures

Après le traitement de première intention, les patients atteints d'un CVB qui progresse, ont un pronostic de survie défavorable, et la possibilité de bénéficier d'un traitement de deuxième intention est limitée aux patients présentant un bon état général. Actuellement, il n'existe pas de traitement de 2^e intention standard pour les CVB avancés ou

métastatiques. Toutefois, une chimiothérapie à base de 5-fluorouracile est généralement utilisée dans ce contexte, après progression sous un traitement d'association à base de gemcitabine.

La chimiothérapie FOLFOX (acide folinique, 5-fluorouracile, oxaliplatine) est devenue une option thérapeutique largement acceptée après l'essai de phase III ABC-06, qui a montré une amélioration de la SG lorsque l'on ajoutait un traitement de deuxième ligne par FOLFOX au contrôle actif des symptômes, par rapport au contrôle actif des symptômes seul, avec une SG de 6,2 mois contre 5,3 mois, et un taux de SG à 12 mois de 25,9 % contre 11,4 %, respectivement¹⁹. D'autres schémas thérapeutiques peuvent également être utilisés, notamment le FOLFIRI (acide folinique, 5-fluorouracile, irinotécan) et l'inhibiteur de tyrosine kinase, le régorafénib^{20,21}.

La thérapie ciblée peut être plus efficace que la chimiothérapie. De nombreuses études ont démontré une activité antitumorale clinique de médicaments ciblant les altérations moléculaires dans les CVB avancés en deuxième ligne et au-delà. Il est préférable d'effectuer l'analyse du profil moléculaire de la tumeur à l'aide du séquençage génomique ou du SNG dès l'apparition d'une maladie avancée. La disponibilité et le financement des analyses et des médicaments sont les principaux obstacles qui orientent le processus de sélection du traitement vers d'une thérapie spécifique ou pas. Nous avons résumé dans le **tableau 1** les altérations moléculaires dans les CVB pouvant être ciblées et les études pertinentes sur les thérapies ciblées.

Orientations futures

La principale avancée dans le traitement de première intention du CVB a été l'ajout d'un IPCI au protocole de chimiothérapie standard à base de gemcitabine et de cisplatine. On manque cependant encore de biomarqueurs permettant de prédire quels patients tireront le plus grand bénéfice de l'immunothérapie.

Les CVB sont toujours traités collectivement comme une seule et même maladie, bien que les progrès des études génomiques aient montré qu'ils peuvent non seulement avoir une localisation anatomique différente, mais aussi présenter des altérations génétiques différentes régissant la pathogenèse de chaque sous-type de maladie. Cela souligne l'importance des études axées sur

le passage des thérapies ciblées en traitement de 1^{re} intention.

L'évaluation de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) est une technique émergente désormais largement utilisée dans différentes études sur les tumeurs solides et qui pourrait permettre de surmonter l'hétérogénéité tumorale. Dans le CVB, l'ADNtc peut être utilisé pour identifier les facteurs oncogènes responsables de la résistance acquise à la chimiothérapie ou à la thérapie ciblée, ou pour identifier les altérations génétiques afin d'aider à choisir le traitement approprié. Dans une étude exhaustive portant sur l'ADN sans cellule (ADNsc), qui combine l'ADNtc et les cellules tumorales circulantes (CTC), dans des échantillons provenant de 1 671 patients atteints d'un CVB avancé, des altérations génétiques exploitables ont été détectées chez 44 % des patients³³. Cette analyse a montré que la concordance entre l'ADNsc et les tissus pour la détection des mutations était élevée pour les mutations *IDH1* (87 %) et la mutation V600E du gène *BRAF* (100 %), alors qu'elle était faible pour la détection des fusions de *FGFR2* (18 %). Ces études de corrélation sont essentielles étant donné qu'il est souvent difficile d'obtenir des tissus adéquats chez les patients atteints d'un cancer localement avancé non résécable.

Conclusion

L'amélioration du traitement du CVB reste un besoin non satisfait dans le contexte des tumeurs solides. Avec l'ajout des IPCI à la chimiothérapie ces dernières années, une amélioration significative a été observée dans le traitement du CVB avancé, plaçant le durvalumab et le pembrolizumab comme des ajouts à la chimiothérapie d'efficacité égale. Les progrès réalisés dans les analyses de profil moléculaire ont non seulement amélioré notre compréhension des différents sous-types de la maladie, mais ont également ouvert la voie à l'exploration de thérapies ciblées, ajoutant ainsi davantage d'options thérapeutiques lors d'une progression après le traitement de 1^{re} ligne. Le choix du traitement est plus difficile au-delà du traitement de 1^{re} intention et dépend des altérations génomiques exploitables, de l'état général du patient, de ses préférences, de la disponibilité et du coût.

Biomarqueur	Médicament	Essai	Phase	Type de tumeur	Ligne	N	Paramètre d'évaluation principal
Mutation <i>IDH1</i>	Ivosidénib	ClarIDHy ^{22,23}	III	CCA	2 ^e ou 3 ^e	185	SSPm : 2 à 7 mois
Réarrangement/fusion <i>FGFR2</i>	Pémigatinib	FIGHT-202 ²⁴	II	CCA	2 ^e ou plus	107	TRO : 35,5 %
	Futibatinib	FOENIX-CCA ²⁵	II	iCCA	2 ^e ou plus	103	TRO : 42 %
Surexpression/amplification <i>HER2neu</i>	Pertuzumab + trastuzumab	MyPathway ²⁶	Ila	CVB	2 ^e ou plus	39	TRO : 23 %
	Zanidatamab	HERIZON-BTC-01 ¹⁶	Ilb	CVB	2 ^e	80	TRO : 41,3 %
	Tucatinib + trastuzumab	SGNTUC-019 ²⁷	II	Cohorte CVB	2 ^e ou plus	30	TRO : 46,7 %
	Trastuzumab déruxtécán	HERB ²⁸	II	CVB	2 ^e	22	TRO : 36,4 %
Fusion <i>NTRK</i>	Entrectinib	STARTRK-2 ²⁹	II	Étude de type panier	Toute ligne	155	TRO : 61,3 %
	Larotrectinib	NAVIGATE ³⁰	I/II	Étude de type panier	Toute ligne	55	TRO : 75 %
Fusion <i>RET</i>	Pralsetinib	ARROW ³¹	I/II	Étude de type panier	Toute ligne	29	TRO : 57 %
V600E <i>BRAF</i>	Dabrafénib + tramétinib	ROAR ³²	II	Cohorte CVB	2 ^e ou plus	43	TRO : 47 %

Tableau 1. Altérations moléculaires dans les cancers des voies biliaires pouvant être ciblées et études pivots; avec l'aimable autorisation de Arwa Ahmed Abdelrahim, M.D., et Rachel Goodwin, M.D.

Abréviations : **BRAF** : *rapidly accelerated fibrosarcoma B*; **FGFR** : *fibroblast growth factor receptor* (inhibiteur du récepteur du facteur de croissance des fibroblastes); **HER2** : *human epidermal growth factor receptor-2* (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain); **IDH1** : *isocitrate dehydrogenase 1* (enzyme isocitrate déshydrogénase 1); **NTRK** : *neurotrophic tyrosine kinase receptor*; **RET** : *rearranged during transfection*; **SSPm** : survie sans progression médiane; **TRO** : taux de réponse objective.

Reconnaissant l'importance des analyses moléculaires, le Collectif canadien pour le cholangiocarcinome C3 (*Canadian Cholangiocarcinoma Collaborative C3*) a soutenu un programme canadien visant à améliorer l'accessibilité des patients à ces tests. Grâce à un panel d'experts, ils garantissent une meilleure sélection des traitements, de meilleurs résultats et un meilleur accès aux essais cliniques.

Autrice correspondante

Rachel Goodwin, M.D.

Courriel : rgoodwin@toh.ca

Divulgations des liens financiers

A. A. : Aucune déclarée.

R. G. : Honoraires de conférencière/comité

aviseur : AAA, Amgen, Astellas, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, CPD Network. Eisai, Ipsen, Merck, Pfizer; **Subventions indépendantes à des fins éducatives :** Apobiologix, Ipsen, Pfizer; **Soutien pour les déplacements:** Ipsen

Références

1. Valle J, Wasan H, Palmer DH. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(14):1273-81. doi: 10.1056/NEJMoa0908721.
2. Valle JW, Wasan H, Johnson P. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas or other biliary tract tumours: a multicentre randomised phase II study - The UK ABC-01 Study. *Br J Cancer*. 2009;101(4):621-7. doi: 10.1038/sj.bjc.6605211.
3. Sharma A, Kalyan Mohanti B, Pal Chaudhary S, Sreenivas V, Kumar Sahoo R, Kumar Shukla N, et al. Modified gemcitabine and oxaliplatin or gemcitabine + cisplatin in unresectable gallbladder cancer: Results of a phase III randomised controlled trial. *Eur J Cancer*. 2019;123:162-170. doi: 10.1016/j.ejca.2019.10.004.
4. Lee J, Hong TH, Lee IS, You YK, Lee MA. Comparison of the efficacy between gemcitabine-cisplatin and capecitabine-cisplatin combination chemotherapy for advanced biliary tract cancer. *Cancer Res. Treat*. 2014;47:259-265. doi: 10.4143/crt.2013.230.
5. Phelip JM, Desrame J, Edeline J, Barbier E, Terrebbonne E, Michel P, et al. Modified FOLFIRINOX Versus CISGEM chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer (PRODIGE 38 AMEBICA): A randomized phase II study. *J Clin Oncol*. 2022;40:262-271. doi: 10.1200/JCO.21.00679.
6. Shroff RT, Guthrie KA, Scott AJ, Borad MJ, Goff LW, et al. SWOG 1815: A phase III randomized trial of gemcitabine, cisplatin, and nab-paclitaxel versus gemcitabine and cisplatin in newly diagnosed, advanced biliary tract cancers. *J Clin Oncol*. 2023;41:LBA490.
7. Markussen A, Jensen LH, Diness LV, Larsen FO. Treatment of patients with advanced biliary tract cancer with either oxaliplatin, gemcitabine, and capecitabine or cisplatin and gemcitabine—A randomized phase II trial. *Cancers*. 2020;12:1975. doi: 10.3390/cancers12071975.
8. Oh DY, Ruth He A, Qin S, Chen LT, Okusaka T, Vogel A, et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *NEJM Evid*. 2022;1(8):EVIDo2200015. doi: 10.1056/EVIDo2200015.
9. Kelley RK, Ueno M, Yoo C. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10391):1853-1865. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00727-4.
10. Vanderwalde A, Spetzler D, Xiao N. Microsatellite instability status determined by next-generation sequencing and compared with PD-L1 and tumor mutational burden in 11,348 patients. *Cancer Med*. 2018;7(3):746-756. doi: 10.1002/cam4.1372.
11. Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med*. 2016;22(11):1342-1350. doi: 10.1038/nm.4191.
12. Le DT, Durham JN, Smith KN. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409-413. doi: 10.1126/science.aan6733.
13. Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol*. 2022;33(9):929-938. doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.519.
14. André T, Berton D, Curigliano G. Antitumor activity and safety of dostarlimab monotherapy in patients with mismatch repair deficient solid tumors: A nonrandomized controlled trial. *JAMA Netw Open*. 2023;6(11):e2341165. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.41165.
15. Juan W Valle, Angela Lamarca, Lipika Goyal. New Horizons for Precision Medicine in Biliary Tract Cancers. *Cancer Discov*. 2017 Sep;7(9):943-962. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-0245. Epub 2017 Aug 17.
16. Harding JJ, Fan J, Oh DY. Zanidatamab for HER2-amplified, unresectable, locally advanced or metastatic biliary tract cancer (HERIZON-BTC-01): a multicentre, single-arm, phase 2b study. *Lancet Oncol*. 2023;24:772-782.

17. James J. Harding, Teresa Macarulla, Shubham Pant. HERIZON-BTC-302: A phase 3 study of zanidatamab with standard-of-care (SOC) therapy vs SOC alone for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced/metastatic biliary tract cancer (BTC). *Journal of Clinical Oncology*. https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.TPS64
18. Leigh J, Ahmed A, Aubin F. Eastern Canadian Gastrointestinal Cancer Consensus Conference 2024. *Curr Oncol*. 2025;32(3):175. doi: 10.3390/curroncol32030175.
19. Angela Lamarca, Daniel H Palmer, Harpreet Singh Wasan. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2021 May;22(5):690-701. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00027-9. Epub 2021 Mar 30.
20. Caparica R, Lengele A, Bekolo W, Hendlisz A. FOLFIRI as second-line treatment of metastatic biliary tract cancer patients. *Autops Case Rep* 2019;9:e2019087.
21. Sun W, Patel A, Normolle D. A phase 2 trial of regorafenib as a single agent in patients with chemotherapy-refractory, advanced, and metastatic biliary tract adenocarcinoma. 2019;125(6):902-909. doi: 10.1002/cnrc.31872.
22. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(6):796-807. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30157-1.
23. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM. Final overall survival efficacy results of ivosidenib for patients with advanced cholangiocarcinoma with IDH1 mutation: The Phase 3 randomized clinical ClarIDHy trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(11):1669-1677. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.3836.
24. Ghassan K Abou-Alfa, Vaibhav Sahai, Antoine Hollebecque. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020 May;21(5):671-684. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30109-1. Change the number according to order
25. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A. Futibatinib for FGFR2-rearranged intrahepatic cholangiocarcinoma. *N Engl J Med*. 2023;388(3):228-239. doi: 10.1056/NEJMoa2206834.
26. Javle M, Borad MJ, Azad NS. Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive metastatic biliary tract cancer (MyPathway): A multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol* 2021;22:1290-1300.
27. Nakamura Y, Mizuno N, Sunakawa Y. Tucatinib and trastuzumab for previously treated human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic biliary tract cancer (SGNTUC-019): A phase II basket study. *J Clin Oncol* 2023;41:5569-5578.
28. Ohba A, Morizane C, Kawamoto Y. Trastuzumab deruxtecan in human epidermal growth factor receptor 2-expressing biliary tract cancer (HERB; NCCH1805): A multicenter, single-arm, phase II trial. *J Clin Oncol*. 2024;42(27):3207-3217. doi: 10.1200/JCO.23.02010.
29. Krzakowski MJ, Lu S, Cousin S. Updated analysis of the efficacy and safety of entrectinib in patients (pts) with locally advanced/metastatic NTRK fusion-positive (NTRK-fp) solid tumors [ASCO abstract] *J Clin Oncol*. 2022;40(16_suppl):3099. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.3099.
30. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378:731-739.
31. Subbiah V, Cassier PA, Siena S. Pan-cancer efficacy of pralsetinib in patients with RET fusion-positive solid tumors from the phase 1/2 ARROW trial. *Nat Med* 2022;28:1640-1645.
32. Subbiah V, Lassen U, Élez E. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1234-1243.
33. Berchuck JE, Facchinetti F, DiToro DF. The clinical landscape of cell-free DNA alterations in 1671 patients with advanced biliary tract cancer. *Ann Oncol* 2022;33:1269-83.