



**HAL**  
open science

## Apport de l'immunothérapie dans le traitement des cancers des voies biliaires avancés

Matthieu Delaye, Astrid Lièvre, Cindy Neuzillet

### ► To cite this version:

Matthieu Delaye, Astrid Lièvre, Cindy Neuzillet. Apport de l'immunothérapie dans le traitement des cancers des voies biliaires avancés. *Bulletin du Cancer*, 2022, 109 (11), pp.11S11-11S20. 10.1016/S0007-4551(22)00464-7 . hal-03930644

**HAL Id: hal-03930644**

**<https://univ-rennes.hal.science/hal-03930644v1>**

Submitted on 13 Mar 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

## **Apport de l'immunothérapie dans le traitement des cancers des voies biliaires avancés**

*Contribution of immunotherapy in the treatment of advanced biliary tract cancer*

Matthieu Delaye<sup>1,2</sup>, Astrid Lièvre<sup>2,3</sup>, Cindy Neuzillet<sup>1,2</sup>

1. Institut Curie, département d'oncologie médicale. Université Versailles-Saint-Quentin (UVSQ). Saint-Cloud, France
2. Association pour l'étude des Cancers et Affections des voies Biliaires (ACABi), Paris, France
3. Service des maladies de l'appareil digestif, CHU de Rennes, Université de Rennes 1, INSERM U1242, Chimie Oncogénèse Stress Signalisation, Rennes, France

**Correspondant** : Matthieu Delaye, Institut Curie, département d'oncologie médicale. Université Versailles-Saint-Quentin (UVSQ). Saint-Cloud, France. [mdelayer@sfr.fr](mailto:mdelayer@sfr.fr)

### **Abstract :**

Les cancers des voies biliaires (CVB) sont des tumeurs rares au pronostic sombre. Leur traitement, au stade avancé, repose sur des associations de chimiothérapies, dont l'amplitude et la durée du bénéfice sont limitées. L'immunothérapie a émergé ces dernières années comme une nouvelle voie thérapeutique dans les CVB. Cependant, le bénéfice avec les traitements actuellement disponibles semble plus modeste que dans d'autres localisations tumorales et les marqueurs prédictifs de réponse à ces traitements restent à identifier. Cet article de synthèse résume le rationnel, les données actuelles et les perspectives et enjeux du développement de l'immunothérapie dans les CVB.

### **Abstract (English) :**

Biliary tract cancers (BTC) are rare tumors with a poor prognosis. Their treatment, at an advanced stage, relies on combinations of chemotherapies, which have a limited range and duration of benefit. Immunotherapy has emerged in recent years as a new therapeutic approach for BTC. However, the benefit with currently available treatments seems more modest than in other tumor locations and the predictive markers of response to these treatments remain to be identified. This review article

summarizes the rationale, current data, and prospects and challenges for the development of immunotherapy in BTC.

**Mots clés :** Cancers des voies biliaires, immunothérapie, biomarqueurs,

**Key Words :** Biliary tract cancer, immunotherapy, biomarkers

## Apport de l'immunothérapie dans le traitement des cancers des voies biliaires avancés

*Contribution of immunotherapy in the treatment of advanced biliary tract cancer*

### **Abstract :**

Les cancers des voies biliaires (CVB) sont des tumeurs rares au pronostic sombre. Leur traitement, au stade avancé, repose sur des associations de chimiothérapies, dont l'amplitude et la durée du bénéfice sont limitées. L'immunothérapie a émergé ces dernières années comme une nouvelle voie thérapeutique dans les CVB. Cependant, le bénéfice avec les traitements actuellement disponibles semble plus modeste que dans d'autres localisations tumorales et les marqueurs prédictifs de réponse à ces traitements restent à identifier. Cet article de synthèse résume le rationnel, les données actuelles et les perspectives et enjeux du développement de l'immunothérapie dans les CVB.

### **Abstract (English) :**

Biliary tract cancers (BTC) are rare tumors with a poor prognosis. Their treatment, at an advanced stage, relies on combinations of chemotherapies, which have a limited range and duration of benefit. Immunotherapy has emerged in recent years as a new therapeutic approach for BTC. However, the benefit with currently available treatments seems more modest than in other tumor locations and the predictive markers of response to these treatments remain to be identified. This review article summarizes the rationale, current data, and prospects and challenges for the development of immunotherapy in BTC.

**Mots clés :** Cancers des voies biliaires, immunothérapie, biomarqueurs,

**Key Words :** Biliary tract cancer, immunotherapy, biomarkers

## Introduction :

1  
2  
3 Les cancers des voies biliaires (CVB) sont des tumeurs rares. En France, elles représentent 2 000 à  
4  
5 4 000 cas par an, soit 10 à 15% des cancers primitifs du foie (2<sup>ème</sup> en incidence derrière les  
6  
7 carcinomes hépatocellulaires), et moins de 1% de l'ensemble des cancers [1] [2]. Selon leur  
8  
9 localisation anatomique, on distingue les cholangiocarcinomes intra-hépatiques (iCCA), les  
10  
11 cholangiocarcinomes extra-hépatiques (eCCA) (péri-hilaires et distaux) et les adénocarcinomes de la  
12  
13 vésicule biliaire (VB). Ces tumeurs sont hétérogènes sur le plan épidémiologique, clinique,  
14  
15 moléculaire et thérapeutique. Leur pronostic est globalement sombre, avec des taux de survie  
16  
17 globale (SG) relative tous stades confondus à 1, 3 et 5 ans de respectivement 25%, 10% et 7% dans  
18  
19 un registre français [3]. Ceci s'explique en partie par un diagnostic à un stade avancé dans la grande  
20  
21 majorité des cas (>70%).  
22  
23  
24  
25

26  
27 Le traitement de référence au stade avancé repose sur des associations de chimiothérapies  
28  
29 (cisplatine-gemcitabine [CISGEM] en première ligne et 5FU/acide folinique-oxaliplatine [FOLFOX] en  
30  
31 2ème ligne), après un éventuel drainage biliaire si nécessaire [4]. Des traitements loco-régionaux,  
32  
33 comprenant la radiothérapie interne sélective, la chimio-embolisation et la chimiothérapie intra-  
34  
35 artérielle hépatique, ou la radiothérapie externe, peuvent être discutés dans le contexte spécifique  
36  
37 des iCCA sans extension métastatique à distance [4]. Les résultats en termes de SG médiane obtenus  
38  
39 dans les essais de chimiothérapies restent limités [5] [6], soulignant le besoin d'innovation  
40  
41 thérapeutique pour ces cancers.  
42  
43  
44  
45

46  
47 Une meilleure caractérisation des CVB avec l'essor des techniques de séquençage à haut débit a  
48  
49 révélé leur hétérogénéité biologique et permis de mettre en évidence des anomalies moléculaires  
50  
51 ciblables en thérapeutique [7]. Par ailleurs, les liens entre inflammation et carcinogénèse biliaire  
52  
53 d'une part, et des études sur le microenvironnement tumoral des CVB ayant révélé la présence  
54  
55 d'infiltrats immunitaires dans ces tumeurs d'autre part, ont donné un rationnel pour le  
56  
57 développement de stratégies d'immunothérapie [8]. De nombreux essais de phase I ou II portant sur  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

des molécules d'immunothérapie ont été conduits dans les CVB et l'essai de phase III TOPAZ-1, dont les résultats ont été présentés en 2022, a été le premier à démontrer un bénéfice significatif en SG de l'association CISGEM + durvalumab (anticorps anti-PDL1) contre CISGEM + placebo [9].

Cependant, l'amplitude du bénéfice était faible et les biomarqueurs prédictifs de réponse identifiés étaient limités.

L'immunothérapie est ainsi une voie thérapeutique prometteuse dans les CVB mais son utilisation reste à optimiser.

Cet article de synthèse présente le rationnel justifiant de l'utilisation de l'immunothérapie dans les CVB, les données actuellement disponibles d'efficacité et de tolérance de ces traitements ainsi que les biomarqueurs et les stratégies thérapeutiques émergentes.

## **1) Les chimiothérapies systémiques dans les CVB avancés : les standards actuels**

### **1.1) Traitements de première ligne**

Le traitement systémique de référence de première ligne des CVB au stade métastatique ou localement avancé non résecable, chez les patients dont l'état général est conservé (*performance status* (PS) 0-2), est une chimiothérapie par CISGEM, association de cisplatine 25 mg/m<sup>2</sup> et gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J8, toutes les 3 semaines. Cela repose sur les résultats de l'étude ABC-02 [5].

Cette étude de phase III anglaise, randomisée et multicentrique comparait une chimiothérapie par CISGEM à une chimiothérapie par gemcitabine seule (3 semaines sur 4) chez 410 patients atteints de CVB localement avancé ou métastatique.

La chimiothérapie était réalisée sur 2 heures, incluant 1 heure et 30 minutes d'hydratation limitée à 1,5L de NaCl 0,9% au total avec électrolytes, du fait des petites doses de cisplatine. Elle était réalisée pour un maximum de 8 cycles, avec ensuite une pause thérapeutique jusqu'à progression.

1 Dans cette étude, la chimiothérapie par CISGEM a montré un bénéfice en SG (médiane : 11,7 mois  
2 [IC95% 9,5-14,3] contre 8,1 mois [IC95% 7,1-8,7] ; HR : 0,64 ; p<0,001) et en survie sans progression  
3  
4 (SSP) (8,0 mois [IC95% 6,6-8,6] contre 5,0 mois [IC95% 4,0-5,9] ; p<0.001) en comparaison à la  
5  
6 gemcitabine seule. Le profil de toxicité était globalement comparable entre les deux bras de  
7  
8 traitements, en dehors de l'hémato-toxicité, en particulier la neutropénie, plus fréquente dans le  
9  
10 bras CISGEM. Il n'y avait pas plus de neutropénie fébrile ou de toxicité rénale dans le bras CISGEM.  
11  
12

13  
14 Une stratégie de maintenance par gemcitabine en monothérapie, après 24 semaines de bithérapie, si  
15  
16 elle est souvent proposée en pratique, n'a pas fait l'objet de données prospectives de bonne qualité  
17  
18 permettant de la valider. Il en est de même pour la poursuite du CISGEM au-delà de 24 semaines. En  
19  
20 effet, les SG dans les essais ABC-02 [5] et BT-22 [10] (avec des durées de traitement par CISGEM de  
21  
22 24 et de 48 semaines respectivement) étaient équivalentes.  
23  
24

25  
26 Dans les analyses en sous-groupes, le bénéfice du CISGEM était moins prononcé chez les patients  
27  
28 avec un PS = 2 [11]. La gemcitabine seule est donc considérée comme une option dans cette  
29  
30 population [12].  
31  
32

33  
34 La chimiothérapie par GEMOX (gemcitabine/oxaliplatine) a longtemps été très largement utilisée en  
35  
36 France [13], sur la base des résultats d'une méta-analyse portant sur 33 études (près de 1 500  
37  
38 patients), qui montraient une SG équivalente entre la chimiothérapie par CISGEM et celle par GEMOX  
39  
40 (9,7 mois et 9,5 mois respectivement) [14]. Aujourd'hui, elle peut être une option, notamment chez  
41  
42 les patients chez qui il existe un risque de toxicité rénale du cisplatine [12]. De même, une étude  
43  
44 indienne n'ayant inclus que des cancers de la vésicule biliaire a montré la non infériorité du CAPOX  
45  
46 (capécitabine plus oxaliplatine) par rapport au GEMOX et permet de positionner le CAPOX comme  
47  
48 une alternative au CISGEM en cas de contre-indication à celui-ci [15]. Cependant, il est à noter que  
49  
50 les données d'efficacité de ces schémas à base d'oxaliplatine sont moins robustes que celles du  
51  
52 CISGEM, qu'il n'existe pas de comparaison directe entre le GEMOX ou le CAPOX et le CISGEM et que  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1  
2 la recommandation de l'utilisation d'une combinaison de chimiothérapies comprenant l'oxaliplatine  
3 en 2ème ligne n'incite pas à utiliser cette molécule en 1ère ligne.  
4

5 Enfin, la chimiothérapie par FOLFIRINOX (5FU/acide folinique, irinotécan et oxaliplatine) a été  
6 évaluée versus CISGEM dans l'étude de phase II AMEBICA PRODIGE 38 [16]. Dans cette étude non  
7 comparative, la SSP cible dans le bras FOLFIRINOX n'était pas atteinte (SSP à 6 mois à 44,6% (IC90%,  
8 35,7 à 53,7) pour un seuil fixé à 59%). De plus, les SSP et SG médianes ne semblaient pas supérieures  
9 à celles du bras CISGEM (SSP médiane à 6,2 mois (IC95%, 5,5 à 7,8) pour le FOLFIRINOX et 7,4 mois  
10 (IC95%, 5,6 à 8,7) pour le CISGEM et SG médiane à 11,7 mois (IC95%, 9,5 à 14,2) pour le FOLFIRINOX  
11 et 13,8 mois (IC95%, 10,9 to 16,1) pour le CISGEM). L'évaluation de cette combinaison en première  
12 ligne ne s'est donc pas poursuivie dans une étude de phase III et le CISGEM a confirmé sa place de  
13 standard en première ligne.  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26

27 D'autres schémas de chimiothérapie (incluant notamment le nab-paclitaxel et le nal-iri) ont été  
28 évalués et sont résumés dans le Tableau 1.  
29  
30  
31

## 32 **1.2) Traitements de deuxième ligne**

33 En 2ème ligne, en l'absence d'information sur le profil moléculaire ou d'altération ciblable, le  
34 traitement de référence est une chimiothérapie par FOLFOX, (oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup>, acide folinique  
35 350 mg, 5FU 400 mg/m<sup>2</sup> (bolus), et 2400 mg/m<sup>2</sup> en diffusion intraveineuse continue sur 46 heures)  
36 toutes les deux semaines. Ce standard a été validé dans l'étude ABC-06 [6].  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45

46 Dans cette étude de phase III, randomisée, multicentrique, 162 patients pris en charge pour un CVB  
47 localement avancé ou métastatique ayant progressé sous ou après une chimiothérapie par CISGEM  
48 étaient randomisés entre une chimiothérapie par FOLFOX associée aux soins de support ou des soins  
49 de support seuls. La chimiothérapie était administrée pour un maximum de 12 cycles. On observait  
50 un bénéfice en SG dans le bras chimiothérapie par rapport au bras soins de support seuls (6,2 mois  
51 [IC95% 5,4-7,6] contre 5,3 mois [IC95% 4,1-5,8] respectivement, HR 0,69 [IC95% 0,50-0,97] ;  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65



1 L'amplitude du bénéfice de SG était cependant modeste et la question de l'utilisation de cette  
2 bithérapie plutôt qu'une monothérapie se pose. En effet, les données combinées de plusieurs  
3  
4 cohortes multicentriques européennes (405 patients) n'ont pas montré d'impact du type de  
5  
6 chimiothérapie de seconde ligne (5-FU en monothérapie, FOLFIRI (5FU/acide folinique et irinotecan)  
7  
8 ou association 5FU et platine) sur la SG après une première ligne par CISGEM ou GEMOX [13]. En  
9  
10 Corée du Sud, l'étude NIFTY a montré la supériorité du 5FU/nal-iri sur le 5FU seul mais ses résultats  
11  
12 ne peuvent être extrapolés à une population non asiatique [24] [25]. Les résultats de l'étude  
13  
14 randomisée de phase II NalIRICC (NCT03043547 ; 5FU-leucovorine +/- irinotécan nano-liposomal)  
15  
16 réalisée dans 17 centres allemands, présentés à l'ESMO 2022, sont négatifs : pas de supériorité du  
17  
18 bras expérimental contre le bras contrôle en termes de SSP (2,76 versus 2,3 mois en médianes) ou en  
19  
20 SG (6,9 mois versus 8,21 mois) [26]. Enfin, une étude asiatique récente, réalisée chez 118 patients en  
21  
22 seconde ligne après CISGEM, a montré une efficacité équivalente du mFOLFOX et du mFOLFIRI en  
23  
24 termes de SG, SSP et taux de réponse, avec un spectre d'effets secondaires différent [23]. Les études  
25  
26 randomisées de phase II et III en 2<sup>ème</sup> ligne sont résumées dans le **tableau 1**.

27  
28  
29 Il est à noter que l'AFEF et le TNCD recommandent de réaliser un profil moléculaire somatique dès la  
30  
31 1<sup>ère</sup> ligne, et positionnent en priorité les thérapies ciblées en 2<sup>ème</sup> ligne en présence d'altérations  
32  
33 ciblables devant leur efficacité numériquement supérieure au FOLFOX (bien qu'on ne dispose pas  
34  
35 d'étude comparative contre le FOLFOX).

## 36 37 38 **2) Rationnel de l'utilisation de l'immunothérapie dans les CVB**

39  
40  
41 Les traitements d'immunothérapie ont révolutionné la prise en charge des cancers ces dernières  
42  
43 années. Plusieurs éléments biologiques ont justifié l'exploration de ces traitements dans les CVB.

44  
45  
46 Premièrement, l'inflammation joue un rôle important dans la carcinogenèse des CVB. Elle est le  
47  
48 mécanisme explicatif de la plupart des principaux facteurs de risque comme les infections  
49  
50 parasitaires biliaires (endémiques en Asie), les hépatopathies chroniques pour les iCCA, et la  
51  
52 cholangite sclérosante primitive pour les eCCA [27]. Des molécules du complexe majeur  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1 d'histocompatibilité de classe I sont exprimées de manières constitutives dans les CVB et les  
2 cholangiocytes peuvent activer les lymphocytes Natural Killer (NK) [28].  
3

4  
5 Deuxièmement, certains CVB ont un potentiel immunogène de par le nombre de mutations qu'ils  
6 peuvent contenir (charge mutationnelle). Le séquençage de l'exome entier de 239 CVB retrouvait  
7 qu'environ 6 % des tumeurs avaient une charge mutationnelle élevée (> 11,13/Mb) et 2%  
8 présentaient un déficit du système de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR) [29].  
9

10  
11 Enfin, les CVB sont infiltrés par des cellules immunitaires, dont la valeur pronostique a été mise en  
12 évidence. L'infiltrat immunitaire est composé en majorité de lymphocytes T CD8+ et CD4+ tandis que  
13 les lymphocytes B CD20+ et NK sont moins fréquents [30]. L'infiltrat est également riche en  
14 lymphocytes T régulateurs. Le type d'infiltrat immunitaire pourrait différer selon la localisation  
15 tumorale [31] [32]. Les lymphocytes infiltrant la tumeur (TILs) sont retrouvés à un niveau significatif  
16 chez plus de 50% des patients atteints de CVB et ont une valeur pronostique [33] [34] [31]. Le taux de  
17 lymphocytes NK et l'expression de CMH de classe I sont également associés à une meilleure survie. A  
18 l'opposé, l'infiltrat en neutrophiles et en macrophages M2 est associé à une moins bonne survie [35].  
19 Le taux de lymphocytes T régulateurs semble lui associé à un meilleur pronostic, mais sa valeur  
20 pronostique est débattue. [31].  
21

22  
23 Les CVB semblent capables d'échapper à l'immunité anti-tumorale par différents mécanismes  
24 comme l'activation de la voie PD-1/PD-L1, l'expression de PD-L1 étant retrouvée chez environ 1/3  
25 des tumeurs et associée à la différenciation tumorale, au stade TNM et inversement corrélée à  
26 l'infiltration lymphocytaire CD8+ [27] [32]. La présence de cellules myéloïdes suppressives chez les  
27 patients atteints de CVB a également été mise en évidence comme mécanisme d'échappement à  
28 l'immunité anti-tumorale [36].  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57

### 58 **3) Données actuelles de l'immunothérapie dans les CVB**

59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

Plusieurs essais de phase I à III ont évalué diverses modalités d'immunothérapies dans les CVB

**(Figure 1)** [37].

Les premiers résultats intéressants ont été rapportés dans la population des patients dont la tumeur présente un déficit du système de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR), soit moins de 5% des CVB [38]. La déficience du système MMR (dMMR) entraîne une instabilité des microsatellites (MSI), qui est associée à une immunogénicité tumorale élevée en raison d'une charge mutationnelle/néoantigénique importante. Il est associé à une sensibilité aux inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (ICPI), ce qui a été démontré notamment dans la KEYNOTE-158, étude de phase II pan-cancer, qui a inclus 233 patients atteints de cancers non-colorectaux avec déficit du système MMR (dMMR), dont 22 CVB, et qui étudiait l'effet du pembrolizumab en monothérapie chez ces patients [39]. Chez les patients atteints de cholangiocarcinomes, le taux de réponse objective était de 41 % (IC95% 20,7-63,6), la SSP médiane à 4,2 mois (IC95% 2,1-Non atteint) et la SG médiane à 24,3 mois (IC95% 4,1-24,9).

Au-delà des tumeurs MSI, l'étude KEYNOTE-28 a montré des signaux d'efficacité avec l'anti-PD-1 pembrolizumab en monothérapie chez 23 patients atteints de CVB avancés PD-L1-positifs (prototypage de score combiné, seuil de positivité  $\geq 1\%$ ) et prétraités, avec un taux de réponse objective à 13 % (IC95% 2,8-33,6) [40]. Il en est de même chez des patients non sélectionnés (N=46), avec l'anti-PD-1 nivolumab seul, avec un taux de réponse objective de 11 % et un taux de contrôle de la maladie de 50 % [41]. Ces valeurs étaient supérieures à celles observées avec le pembrolizumab en monothérapie chez les patients non sélectionnés dans l'étude KEYNOTE-158 (N=104), où le taux de réponse objective était de 5,8% (IC95% 2,1-12,1) mais avec une durée de réponse médiane non atteinte [40]. La combinaison anti-PD-1 (nivolumab) et anti-CTLA4 (ipilimumab) a été étudiée dans l'essai de phase 2 CA209-538, qui incluait 39 patients atteints de CVB [42]. Le taux de réponse objective était de 23 % et le taux de contrôle de la maladie à 44%. Les premiers résultats de l'étude IMMUNOBIL PRODIGE 57, étudiant, chez 106 patients pré-traités de leur CVB, l'association

1 durvalumab (anti-PD-L1) et tremelimumab (anti CTLA4), association ayant obtenu des résultats dans  
2 les carcinomes hépato-cellulaires, ont montré un taux de réponse objective de 9,7% et un taux de  
3 contrôle de la maladie de 40,8% [43]. La SSP médiane était de 2,5 mois (IC95% 2,0-3,2) et la SG  
4 médiane à 8,0 mois (IC95% 5,7-11,7). Dans le sous-groupe des patients contrôlés à la première  
5 évaluation, représentant 40% de l'effectif, la SG médiane était à près de 18 mois contre 4,1 mois chez  
6 ceux ayant progressé.

7  
8  
9  
10  
11  
12  
13 Les ICPI ont été étudiés en association à la chimiothérapie. L'association du nivolumab au CISGEM,  
14 chez des patients naïfs de chimiothérapie, permettait d'obtenir une SSP à 4,2 mois (IC90% 2,8-5,6) et  
15 une SG à 15,4 mois (IC90% 11,8-non atteinte) dans un essai de phase I [44]. Dans un essai de phase II,  
16 l'association CISGEM et durvalumab +/- tremelimumab permettait d'obtenir des taux de réponse  
17 objective à 72 % et 70 % respectivement [45].

18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27 Ces données ont conduit à la réalisation de l'essai de phase III TOPAZ-1, qui comparait la  
28 combinaison CISGEM + durvalumab par rapport au CISGEM + placebo en première ligne de  
29 traitement des CVB avancés [9]. L'étude montrait un bénéfice en SG (12,8 mois [IC95% 11,1-14,0]  
30 avec le durvalumab contre 11,5 [IC95% 10,1-12,5] pour le bras contrôle ; HR 0,80 [IC95% 0,66-0,97],  
31 p=0,021), en SSP (7,2 mois [IC95% 6,7-7,4] avec le durvalumab contre 5,7 [IC95% 5,6-6,7] pour le bras  
32 contrôle ; HR 0,75 [IC95% 0,63-0,89], p=0,001) et en taux de réponse objective (26,7% avec le  
33 durvalumab contre 18,7% pour le bras contrôle ; odds ratio à 1,60 [IC95% 1,11-2,31], p=0,011).

34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43 L'amplitude du bénéfice est donc modérée. Cependant, la courbe de survie globale semble former un  
44 plateau si bien que l'écart dans les taux de survie semble s'élargir avec le temps (SG à 18 et 24 mois  
45 de 35,1% et 24,9% dans le bras expérimental contre 25,6% et 10,4% dans le bras contrôle  
46 respectivement). Cette tendance devra être confirmée après prolongation du suivi (actuellement, le  
47 suivi médian est d'environ 16 mois) mais cette étude assoit les anti-PD(L)1 comme une arme dans  
48 l'arsenal thérapeutique pour les CVB et la combinaison CISGEM + durvalumab devient un standard de  
49 première ligne, au moins théorique (en attendant un enregistrement et un remboursement), dans les  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1 CVB avancés. D'autres associations d'immunothérapie à la chimiothérapie ont été étudiées ou sont à  
2 l'étude, comme l'association durvalumab, tremelimumab et paclitaxel (bras B de l'étude IMMUNOBIL  
3  
4 PRODIGE 57) qui a dû être interrompue pour cause de toxicité [46] ou l'association CISGEM ±  
5  
6 pembrolizumab dans l'étude KEYNOTE 966 (NCT04003636).  
7

8  
9  
10 Les ICPI ont également été étudiés en association aux anti-angiogéniques. Le rationnel de  
11  
12 l'association repose principalement sur le fait que le VEGF-A exerce un rôle d'immunomodulation  
13  
14 [47]. L'association d'un anti-VEGF à un ICPI permet d'inhiber le rôle délétère du VEGF sur les cellules  
15  
16 présentatrices d'antigènes, d'inhiber l'action d'induction que peut avoir le VEGF sur les lymphocytes  
17  
18 T régulateurs, de restaurer la fonction effectrice T et d'augmenter l'infiltration lymphocytaire [47].  
19  
20 Dans l'essai LEAP-005, l'association d'un ICPI (pembrolizumab) et d'un anti-VEGF (lenvatinib), a  
21  
22 montré un profil de tolérance acceptable et des signaux d'activité chez 31 patients atteints de CVB  
23  
24 avancés en seconde ligne thérapeutique [48]. Dans l'essai de phase II REGOMUNE, l'association de  
25  
26 l'avelumab au regorafenib montrait un taux de contrôle de la maladie de 51,7% avec une SSP  
27  
28 médiane à 2,5 mois (IC95% 1,9-5,5) et une SG médiane à 11,9 mois (IC95% 6,2-non atteinte) [49]. Le  
29  
30 profil de tolérance était acceptable. Plusieurs autres essais sont en cours (NCT04677504,  
31  
32 NCT03797326, NCT04010071)  
33  
34  
35  
36  
37

38  
39 D'autres types d'immunothérapie ont été testées dans les CVB. Les vaccins thérapeutiques ont  
40  
41 montré des résultats décevants dans des essais de phase I en dehors d'un vaccin à 4 peptides  
42  
43 (Lymphocyte antigen 6 complex locus K, TTK protein kinase, insulin-like growth factor-II mRNA-  
44  
45 binding protein 3 and DEP domain containing 1) d'administration hebdomadaire, qui a montré un  
46  
47 taux de réponse objective de 66% chez 9 patients dans un essai de phase I, avec un profil de  
48  
49 tolérance satisfaisant [50]. Les CAR-T cells, ciblant HER2, utilisées chez 9 patients atteints d'un CVB  
50  
51 surexprimant HER2, ont démontré leur faisabilité, un profil de tolérance acceptable ainsi que des  
52  
53 signaux d'activité (1 réponse partielle et 3 stabilités de la maladie) [51]  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

#### 4) Biomarqueurs

1  
2  
3 Ainsi, l'immunothérapie et principalement les ICPI ont montré leur activité dans les CVB, mais le  
4  
5 bénéfice reste limité à un sous-groupe de patients. Un des enjeux du développement des  
6  
7 immunothérapies dans les CVB est donc de mettre en évidence les caractéristiques et biomarqueurs  
8  
9 permettant d'identifier ce ou ces sous-groupes de patients *a priori*.

10  
11  
12 Dans l'étude TOPAZ-1, les analyses en sous-groupe permettaient de dégager certains facteurs  
13  
14 prédictifs d'intérêt [9]. Premièrement, les patients d'origine asiatique semblaient bénéficier de  
15  
16 l'association plus que les autres (HR (IC95%) : 0,67 (0,54–0,83)). Deuxièmement, le bénéfice de  
17  
18 l'association CISGEM + durvalumab était plus important chez les patients atteints de iCCA en SG et  
19  
20 SSP (HR (IC95%) : 0,76 (0,58–0,98) et 0,79 (0,64–0,99) respectivement) et d'eCCA en SSP uniquement  
21  
22 (HR (IC95%) : 0,52 (0,35–0,78)) [9]. Les patients atteints de cancers de la vésicule biliaire en tiraient  
23  
24 moins de bénéfice. Enfin, l'expression de PD-L1 (évaluée par le score TAP (pour tumor area  
25  
26 positivity, présentant la proportion de cellules tumorales et/ou immunitaires présentant une  
27  
28 coloration PD-L1 à n'importe quelle intensité) avec un seuil  $\geq 1\%$  était associée à une meilleure SSP  
29  
30 (HR (IC95%) 0,73 (0,59–0,91)) et SG (HR (IC95%) 0,79 (0,61–1,00), résultat à la limite de la  
31  
32 significativité. Le score CPS (pour *Combined Positive Score*), valide dans d'autres tumeurs, n'a pas été  
33  
34 étudié dans l'étude TOPAZ-1.

35  
36  
37 Il existe ainsi des biomarqueurs relativement établis dans les CVB, car retrouvés dans plusieurs  
38  
39 études. Sur le plan clinique, il s'agit de l'origine ethnique et de la localisation tumorale. Comme dans  
40  
41 l'étude TOPAZ-1, cette dernière était prédictive de réponse dans l'étude CA209-538 où les réponses  
42  
43 sous l'association nivolumab et ipilimumab n'étaient observées que chez les patients atteints de iCCA  
44  
45 et VB [42].

46  
47  
48 Sur le plan biologique, il s'agit du statut MSI-H/dMMR et du statut PD-L1. En effet, comme mis en  
49  
50 évidence dans la plupart des autres tumeurs solides, le statut MSI, associé à une immunogénicité  
51  
52 tumorale élevée en raison d'une charge mutationnelle/néoantigénique importante, pourrait être  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

prédicatif de réponse aux ICPI dans les CVB. C'est ce que suggèrent les résultats de la KEYNOTE-158 [39]. Chez les 22 patients ayant un CVB MSI-H/d-MMR, le taux de réponse objective, la SG et la SSP étaient supérieurs aux données des autres ICPI en monothérapie dans les CVB. Cependant, tous les patients n'étaient pas répondeurs, soulignant le caractère imparfait de ce biomarqueur dans les CVB. De plus, seuls un peu plus de 2% des CVB sont MSI, ajoutant une limite supplémentaire à de biomarqueur [52]. Dans cette même étude, chez les 104 patients atteints de CVB pMMR, le statut PD-L1 (score combiné avec un seuil à 1%),  $\geq 1\%$  chez 58,7% des patients, apparaissait également comme un biomarqueur potentiellement intéressant [40]. En effet, bien que le design de l'étude ne permettait pas de réaliser de comparaison statistique, le taux de réponse objective était meilleur dans le sous-groupe des patients avec une tumeur avec expression de PD-L1 (6,6 % contre 2,9%). Ce résultat n'était en revanche pas retrouvé pour la SSP et la SG.

D'autres biomarqueurs, parfois établis dans d'autres type de cancers, pourraient émerger dans les CVB. Il n'existe pas, pour l'instant, de données suffisantes sur les capacités prédictives du TMB (pour Tumor Mutational Burden), reflet de l'instabilité génomique, et biomarqueur prédictif de réponse à l'immunothérapie dans plusieurs sous-type tumoraux [53]. Selon le seuil choisi, 3 à 20 % des tumeurs auraient un TMB élevé, principalement les VB et les eCCA [54].

Il en est de mêmes pour les TILs, dont le caractère prédictif de réponse aux ICPI dans les CVB n'est pas établi. Les altérations moléculaires telles que les fusions de FGFR et les mutations d'IDH1 seraient inversement corrélées à la réponse au ICPI. Dans les iCCA, ces anomalies semblent mutuellement exclusives de l'expression des gènes de point de contrôle immunitaire (PD-1, PD-L2 et BTLA) [55]. D'autres altérations comme BRAF, BRCA2, RNF43 et TP53 semblent en revanche associées à l'expression de PD-L1 sans qu'il existe, pour l'heure, de données cliniques évaluant la valeur prédictive de ces altérations [56]. Enfin, l'analyse des signatures du microenvironnement tumoral, des fibroblastes associés au cancer, ou des vésicules extracellulaires représentent des pistes

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

potentielles. Les résultats des programmes ancillaires des essais portant sur l'immunothérapie dans les CVB apporteront des données supplémentaires dans les prochaines années.

## 5) Perspectives

A côté de la meilleure identification des patients pouvant bénéficier d'une stratégie d'immunothérapie, plusieurs stratégies thérapeutiques sont en développement dans les CVB pour augmenter l'efficacité de l'immunothérapie (**figure 1**) [**tableau 2**].

Une première stratégie consiste à utiliser l'ICPI en association, notamment pour augmenter l'immunogénicité des tumeurs ou améliorer le recrutement immunitaire. Les associations à la chimiothérapie et aux anti-angiogéniques ont été les premières développées et à apporter des résultats, comme mentionné plus tôt.

D'autres associations émergent, comme l'association d'un ICPI à un agent hypométhylant, qui pourrait également être une option intéressante, ces derniers conduisant à une augmentation de l'expression antigénique et à une régulation positive de CTLA-4 et PD-L1. Une étude portant sur l'association durvalumab et guadecitabine chez des patients atteints de CVB, adénocarcinomes pancréatiques ou carcinomes hépato-cellulaires est en cours (NCT03257761). L'association d'un ICPI à une thérapie ciblée est également une option étudiée du fait de leur capacité d'immunomodulation, par exemple observé avec les inhibiteurs de MEK [62], et de modulation du microenvironnement tumoral, par exemple observé avec les inhibiteurs de FGFR [63]. Dans un essai de phase 2 portant sur 77 patients atteints de CVB prétraités, l'association de l'atezolizumab au cobimetinib (inhibiteur de MEK) permettait d'obtenir une SSP supérieure à l'atezolizumab seul (3,65 mois contre 1,87 mois, HR (IC90%) : 0,58 (0,35–0,93)), validant la preuve de concept [57].

Cibler le microenvironnement tumoral semble en effet être une opportunité intéressante dans les CVB. Les fibroblastes associés au cancers (CAF) interagissent avec les cellules tumorales (notamment via sécrétions de médiateurs pro-tumoraux) et les cellules immunitaires (recrutement de cellules myéloïdes suppressives) l'ensemble en faveur de la progression tumorale [64]. L'action de



1 l'everolimus et du nintedanib sur les CAF a été mis en évidence en pré-clinique, sans donnée clinique  
2 pour l'instant [65][66]. Une autre stratégie ciblant le microenvironnement immunitaire consiste en la  
3  
4 stimulation des autres cellules immunitaires comme les cellules dendritiques ou les macrophages, via  
5  
6 les agonistes de CD40 [67]. Un essai de phase I en monothérapie ou en association à  
7  
8 l'immunothérapie est en cours (NCT03329950).  
9

10  
11 Le microbiote intestinal ou intratumoral pourrait également devenir une cible thérapeutique pour  
12  
13 optimiser l'efficacité de l'immunothérapie. Dans le mélanome, le cancer bronchique non à petites  
14  
15 cellules et le carcinome rénal à cellules claires, le profil du microbiote intestinal est associé à la  
16  
17 réponse à l'immunothérapie [68]. La prise d'antibiotique 2 mois avant ou 1 mois après  
18  
19 l'immunothérapie influence la survie des patients [68]. Il n'existe pas pour l'heure de données  
20  
21 spécifiques dans les CVB [69].  
22  
23

24  
25 De nombreux autres partenaires sont à l'étude, en association aux ICPI, qu'il s'agisse de traitements  
26  
27 conventionnels comme la chimiothérapie (NCT03046862), la radiothérapie stéréotaxique  
28  
29 (NCT02866383, NCT03482102) ou les inhibiteurs de PARP (NCT03991832), ou de partenaires  
30  
31 innovants comme les inhibiteurs d'ATR (NCT04298008), ou de DKK1 (NCT04057365) (**Tableau 2**).  
32  
33

34  
35 Une seconde stratégie consiste à développer de nouvelles formes d'immunothérapie. Les vaccins  
36  
37 thérapeutiques et les CAR-T cells, mentionnés précédemment, représentent deux premiers  
38  
39 exemples. A la frontière entre les thérapies ciblées et les immunothérapies, les anticorps  
40  
41 bispécifiques engageant les T représentent également une classe thérapeutique intéressante dans les  
42  
43 CVB, bien qu'il n'existe pour l'heure pas de données cliniques [70] [71]. D'autres anticorps bi-  
44  
45 spécifiques, n'engageant pas les T mais réalisant un double blocage sont en développement, comme  
46  
47 le XmAb20717, ciblant à la fois PD-1 et CTLA-4 (NCT05297903). Enfin, les protéines de fusion, comme  
48  
49 le bintrafusp alfa, ciblant TGF-beta et PD-L1, représentent une nouvelle classe d'immunothérapie  
50  
51 intéressante bien que l'étude de phase II/III conduite dans les CVB ait été interrompue pour manque  
52  
53 d'efficacité [61].  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1  
2  
3 **Conclusion :**  
4

5  
6 L'immunothérapie est une stratégie thérapeutique potentiellement prometteuse dans les CVB  
7  
8 avancés. Elle est devenue un standard théorique de première ligne. Cependant, son bénéfice est  
9  
10 limité à un faible effectif de patients. Mieux identifier les facteurs prédictifs de réponse à  
11  
12 l'immunothérapie, et donc de résistance primaire ; de même que développer de nouvelles molécules  
13  
14 ou associations de molécules, sont les enjeux du développement de cette classe thérapeutique dans  
15  
16  
17 les CVB  
18  
19  
20

21 Références :

- 22  
23 1. Defossez G, Le Guyader Peyrou S, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en  
24 France métropolitaine entre 1990 et 2018. Synthèse. Saint Maurice : Santé publique France, 2019. 20 p.  
25 Disponible à partir des URL : <http://www.santepubliquefrance.fr/> ; [https://geodes.santepubliquefrance.fr/](https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=home)  
26 #c=home ; <http://lesdonnees.e-cancer.fr/> ; <https://www.e-cancer.fr/> (consultés le 05/10/2022)  
27  
28 2. Neuzillet C, Emery C, Teissier C, et al. Patient healthcare trajectories of intrahepatic cholangiocarcinoma in  
29 France: A nationwide retrospective analysis. *Lancet Reg Health Eur.* 2022 Feb 5;15:100324.  
30  
31 3. Lepage C, Cottet V, Chauvenet M, et al. Trends in the incidence and management of biliary tract cancer: a  
32 French population-based study. *J Hepatol* 2011 Feb;54(2):306–10  
33  
34 4. Malka D, Blanc JF, Boudjema K, et al. « Cancer des voies biliaires ». Thésaurus National de Cancérologie  
35 Digestive, Juillet 2022, en ligne [<http://www.tncd.org>].  
36  
37 5. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N*  
38 *Engl J Med* 2010 Apr 8;362(14):1273–81  
39  
40 6. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control  
41 for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.*  
42 2021 May;22(5):690-701  
43  
44 7. Boilève A, Hilmi M, Delaye M, et al. Biomarkers in Hepatobiliary Cancers: What is Useful in Clinical Practice?  
45 *Cancers (Basel).* 2021 May 30;13(11):2708.  
46  
47 8. Boilève A, Hilmi M, Smolenschi C, et al. Immunotherapy in Advanced Biliary Tract Cancers. *Cancers (Basel).*  
48 2021 Mar 29;13(7):1569  
49  
50 9. Oh D-Y, He A R, Qin S, et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer.  
51 *NEJM evidence.* 2022 Jun. DOI:<https://doi.org/10.1056/EVIDoaa2200015>  
52  
53 10. Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with  
54 biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer* 2010 Aug 10;103(4):469–74  
55  
56 11. Valle JW, Furuse J, Jitlal M, et al. Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-  
57 analysis of two randomised trials. *Ann Oncol* 2014; 25:391–398  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

12. Valle JW, Borbath I, Khan SA, et al. ESMO Guidelines Committee. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016 Sep;27(suppl 5):v28-v37
13. Neuzillet C, Casadei Gardini A, Briau B, et al. AGEO (Association des Gastro-Entérologues Oncologues); GICO (Italian Group of Cholangiocarcinoma) Investigators; Gustave Roussy Institute Cohort; Barts Cancer Institute Cohort. Prediction of survival with second-line therapy in biliary tract cancer: Actualisation of the AGEO CT2BIL cohort and European multicentre validations. *Eur J Cancer.* 2019 Apr;111:94-106
14. Fiteni F, Nguyen T, Vernerey D, et al. Cisplatin/gemcitabine or oxaliplatin/gemcitabine in the treatment of advanced biliary tract cancer: a systematic review. *Cancer Med* 2014 Dec;3(6):1502–11
15. Kim ST, Kang JH, Lee J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin versus gemcitabine plus oxaliplatin as first-line therapy for advanced biliary tract cancers: a multicenter, open-label, randomized, phase III, noninferiority trial. *Ann Oncol.* 2019 May 1;30(5):788-795.
16. Phelip JM, Desrame J, Edeline J, 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 Jan 20;40(3):262-271
17. Sharma A, Kalyan Mohanti B, Pal Chaudhary S, 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 Dec;123:162-170.
18. Sahai V, Catalano PJ, Zalupski MM, et al. Nab-Paclitaxel and Gemcitabine as First-line Treatment of Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018 Dec 1;4(12):1707-1712.
19. Shroff RT, Javle MM, Xiao L, et al. Gemcitabine, Cisplatin, and nab-Paclitaxel for the Treatment of Advanced Biliary Tract Cancers: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019 Jun 1;5(6):824-830.
20. Morizane C, Okusaka T, Mizusawa J, et al. Combination gemcitabine plus S-1 versus gemcitabine plus cisplatin for advanced/recurrent biliary tract cancer: the FUGA-BT (JCOG1113) randomized phase III clinical trial. *Ann Oncol.* 2019 Dec 1;30(12):1950-1958.
21. Ioka T, Kanai M, Kobayashi S, et al. Randomized phase III study of Gemcitabine, Cisplatin plus S-1 (GCS) versus Gemcitabine, Cisplatin (GC) for Advanced Biliary Tract Cancer (KHBO1401-MITSUBA). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2022 Jul 28.
22. Perkhof L, Striefler J, Sinn B, et al. Nal-IRI with 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin or gemcitabine plus cisplatin in advanced biliary tract cancer: Final results of the NIFE-trial (AIO-YMO HEP-0315), a randomized phase II study of the AIO biliary tract cancer group. *Annals of Oncology* (2021) 32 (suppl\_5): S1283-S1346. 10.1016/annonc/annonc741
23. Choi IS, Kim KH, Lee JH, et al. A randomised phase II study of oxaliplatin/5-FU (mFOLFOX) versus irinotecan/5-FU (mFOLFIRI) chemotherapy in locally advanced or metastatic biliary tract cancer refractory to first-line gemcitabine/cisplatin chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2021 Sep;154:288-295.
24. Yoo C, Kim KP, Jeong JH, et al. Liposomal irinotecan plus fluorouracil and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin for metastatic biliary tract cancer after progression on gemcitabine plus cisplatin (NIFTY): a multicentre, open-label, randomised, phase 2b study. *Lancet Oncol.* 2021 Nov;22(11):1560-1572.
25. Yoo C, Kim K, Kim I, et al. Final results from the NIFTY trial, a phase IIb, randomized, open-label study of liposomal Irinotecan (nal-IRI) plus fluorouracil (5-FU)/leucovorin (LV) in patients (pts) with previously treated metastatic biliary tract cancer (BTC). *Annals of Oncology* (2022) 33 (suppl\_7): S19-S26. 10.1016/annonc/annonc1036

- 1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65
26. Vogel A, Wenzel P, Folprecht G, et al. Nal-IRI and 5-FU/LV compared to 5-FU/LV in patients with cholangio- and gallbladder carcinoma previously treated with gemcitabine-based therapies (NALIRICC – AIO-HEP-0116). *Annals of Oncology* (2022) 33 (suppl\_7): S19-S26. 10.1016/annonc/annonc1036
  27. Duffy G, Makarova-Rusher O. V, Greten T. F. The case for immune-based approaches in biliary tract carcinoma, *Hepatology*, vol. 64, no 5, p. 1785-1791, 2016
  28. Schruppf E, Tan C, Karlsen TH, et al. The biliary epithelium presents antigens to and activates natural killer T cells. *Hepatology*. 2015 Oct;62(4):1249-59.
  29. Nakamura H, Arai Y, Totoki Y, et al. Genomic spectra of biliary tract cancer. *Nat Genet*. 2015 Sep;47(9):1003-10.
  30. Liu D, Heij LR, Czigany Z, et al. The role of tumor-infiltrating lymphocytes in cholangiocarcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*. 2022 Apr 7;41(1):127.
  31. Goeppert B, Frauenschuh L, Zucknick M, et al. Prognostic impact of tumour-infiltrating immune cells on biliary tract cancer. *Br J Cancer*. 2013 Nov 12;109(10):2665-74.
  32. Fontugne J, Augustin J, Pujals A, et al. PD-L1 expression in perihilar and intrahepatic cholangiocarcinoma. *Oncotarget*. 2017 Apr 11;8(15):24644-24651.
  33. Sabbatino F, Villani V, Yearley JH, et al. PD-L1 and HLA Class I Antigen Expression and Clinical Course of the Disease in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 2016 Jan 15;22(2):470-8.
  34. Nakakubo Y, Miyamoto M, Cho Y, et al. Clinical significance of immune cell infiltration within gallbladder cancer. *Br J Cancer*. 2003 Nov 3;89(9):1736-42.
  35. Kitano Y, Okabe H, Yamashita YI, et al. Tumour-infiltrating inflammatory and immune cells in patients with extrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Cancer*. 2018 Jan;118(2):171-180.
  36. Xu XD, Hu J, Wang M, et al. Circulating myeloid-derived suppressor cells in patients with pancreatic cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2016 Feb;15(1):99-105.
  37. Valle JW, Kelley RK, Nervi B, et al. Biliary tract cancer. *Lancet*. 2021 Jan 30;397(10272):428-444.
  38. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017 Jul 28;357(6349):409-413.
  39. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair–Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J. Clin. Oncol*. 2020 Jan 1;38(1):1-10
  40. Piha-Paul SA, Oh DY, Ueno M, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab for the treatment of advanced biliary cancer: Results from the KEYNOTE-158 and KEYNOTE-028 studies. *Int J Cancer*. 2020 Oct 15;147(8):2190-2198
  41. Kim RD, Chung V, Alese OB, et al., A Phase 2 Multi-institutional Study of Nivolumab for Patients With Advanced Refractory Biliary Tract Cancer, *JAMA Oncol*. 2020 Jun 1;6(6):888-894
  42. Klein O, Kee D, Nagrial A, et al. Evaluation of Combination Nivolumab and Ipilimumab Immunotherapy in Patients With Advanced Biliary Tract Cancers: Subgroup Analysis of a Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020 Sep 1;6(9):1405-1409.
  43. Delaunay M, Assenat E, Dahan L, et al. Durvalumab (D) plus tremelimumab (T) immunotherapy in patients (Pts) with advanced biliary tract carcinoma (BTC) after failure of platinum-based chemotherapy (CTx): Interim results of the IMMUNOBIL GERCOR D18-1 PRODIGE-57 study. *Journal of Clinical Oncology* 2022 40:16\_suppl, 4108-4108

- 1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65
44. Ueno M, Ikeda M, Morizane C, et al. Nivolumab alone or in combination with cisplatin plus gemcitabine in Japanese patients with unresectable or recurrent biliary tract cancer: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 1 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 611–21
  45. Oh DY, Lee KH, Lee DW. Gemcitabine and cisplatin plus durvalumab with or without tremelimumab in chemotherapy-naïve patients with advanced biliary tract cancer: an open-label, single-centre, phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jun;7(6):522-532.
  46. Boilève A, Hilmi M, Gougis P, et al. Triplet combination of durvalumab, tremelimumab, and paclitaxel in biliary tract carcinomas: Safety run-in results of the randomized IMMUNOBIL PRODIGE 57 phase II trial. *Eur J Cancer*. 2021 Jan;143:55-63.
  47. Hilmi M, Neuzillet C, Calderaro J, et al. Angiogenesis and immune checkpoint inhibitors as therapies for hepatocellular carcinoma: current knowledge and future research directions. *J Immunother Cancer*. 2019 Nov 29;7(1):333.
  48. Villanueva L, Lwin Z, Chung HCC, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for patients with previously treated biliary tract cancers in the multicohort phase 2 LEAP-005 study. Vol. 39, *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology (ASCO); 2021. p. 4080–4080
  49. Cousin S, Cantarel C, Guegan JP, et al. Regorafenib-Avelumab Combination in Patients with Microsatellite Stable Colorectal Cancer (REGOMUNE): A Single-arm, Open-label, Phase II Trial. *Clin Cancer Res*. 2021 Apr 15;27(8):2139-2147.
  50. Aruga A, Takeshita N, Kotera Y, et al. Long-term Vaccination with Multiple Peptides Derived from Cancer-Testis Antigens Can Maintain a Specific T-cell Response and Achieve Disease Stability in Advanced Biliary Tract Cancer. *Clin Cancer Res*. 2013 Apr 15;19(8):2224-31.
  51. Feng, K.; Liu, Y.; Guo, Y.; et al. Phase I study of chimeric antigen receptor modified T cells in treating HER2-positive advanced biliary tract cancers and pancreatic cancers. *Protein Cell* 2018, 9, 838–847.
  52. Goeppert B, Roessler S, Renner M, et al. Mismatch repair deficiency is a rare but putative therapeutically relevant finding in non-liver fluke associated cholangiocarcinoma. *Br J Cancer*. 2019 Jan;120(1):109-114.
  53. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol*. 2020 Oct;21(10):1353-1365.
  54. Abdel-Wahab R, Ali SM, Borad MJ et al. Variations in DNA repair genomic alterations and tumor mutation burden in biliary tract cancer (BTC) subtypes. *J. Clin. Oncol*. 2018, 36, 263
  55. Jusakul A, Cutcutache I, Yong C.H, et al. Whole-Genome and Epigenomic Landscapes of Etiologically Distinct Subtypes of Cholangiocarcinoma. *Cancer Discov*. 2017, 7, 1116–1135
  56. Mody K, Starr J, Saul M, et al. Patterns and genomic correlates of PD-L1 expression in patients with biliary tract cancers. *J Gastrointest Oncol*. 2019 Dec;10(6):1099-1109.
  57. Yarchoan M, Cope L, Ruggieri AN, et al. Multicenter randomized phase II trial of atezolizumab with or without cobimetinib in biliary tract cancers. *J Clin Invest*. 2021 Dec 15;131(24):e152670.
  58. Yamamoto K, Ueno T, Kawaoka T, et al. MUC1 peptide vaccination in patients with advanced pancreas or biliary tract cancer. *Anticancer. Res*. 2005, 25, 3575–3579.
  59. Kaida M, Morita-Hoshi Y, Soeda A, et al. Phase 1 Trial of Wilms Tumor 1 (WT1) Peptide Vaccine and Gemcitabine Combination Therapy in Patients with Advanced Pancreatic or Biliary Tract Cancer. *J. Immunother*. 2011, 34, 92–99.
  60. Aruga A, Takeshita N, Kotera Y, et al. Phase I clinical trial of multiple-peptide vaccination for patients with advanced biliary tract cancer. *J. Transl. Med*. 2014, 12, 61.

- 1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48
61. Yoo C, Oh DY, Choi HJ, et al. Phase I study of bintrafusp alfa, a bifunctional fusion protein targeting TGF- $\beta$  and PD-L1, in patients with pretreated biliary tract cancer. *J Immunother Cancer*. 2020 May;8(1):e000564.
61. Dushyanthen S, Teo ZL, Caramia F, et al. Agonist immunotherapy restores T cell function following MEK inhibition improving efficacy in breast cancer. *Nat Commun*. 2017 Sep 19;8(1):606.
63. Palakurthi S, Kuraguchi M, Zacharek SJ, et al. The Combined Effect of FGFR Inhibition and PD-1 Blockade Promotes Tumor-Intrinsic Induction of Antitumor Immunity. *Cancer Immunol Res*. 2019 Sep;7(9):1457-1471.
64. Carloni R, Rizzo A, Ricci AD, et al. Targeting tumor microenvironment for cholangiocarcinoma: Opportunities for precision medicine. *Transl Oncol*. 2022 Aug 14;25:101514.
65. Heits N, Heinze T, Bernsmeier A, et al. Influence of mTOR-inhibitors and mycophenolic acid on human cholangiocellular carcinoma and cancer associated fibroblasts. *BMC Cancer*. 2016 May 20;16:322.
66. Yamanaka T, Harimoto N, Yokobori T. Nintedanib inhibits intrahepatic cholangiocarcinoma aggressiveness via suppression of cytokines extracted from activated cancer-associated fibroblasts. *Br J Cancer*. 2020 Mar;122(7):986-994
67. Diggs LP, Ruf B, Ma C, et al. CD40-mediated immune cell activation enhances response to anti-PD-1 in murine intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2021 May;74(5):1145-1154.
68. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*. 2018;359:91-7.
69. Wheatley RC, Kilgour E, Jacobs T, et al. Potential influence of the microbiome environment in patients with biliary tract cancer and implications for therapy. *Br J Cancer*. 2022 Mar;126(5):693-705.
70. Sangsuwannukul T, Supimon K, Chieochansin T, et al. Antitumor activity of T cells secreting  $\alpha$ CD133- $\alpha$ CD3 bispecific T-cell engager against cholangiocarcinoma. *PLoS One*. 2022 Mar 21;17(3):e0265773
71. Wathikhinnakon M, Luangwattananun P, Sawasdee N, et al. Combination gemcitabine and PD-L1xCD3 bispecific T cell engager (BiTE) enhances T lymphocyte cytotoxicity against cholangiocarcinoma cells. *Sci Rep*. 2022 Apr 13;12(1):6154.

49  
50  
51  
52  
53

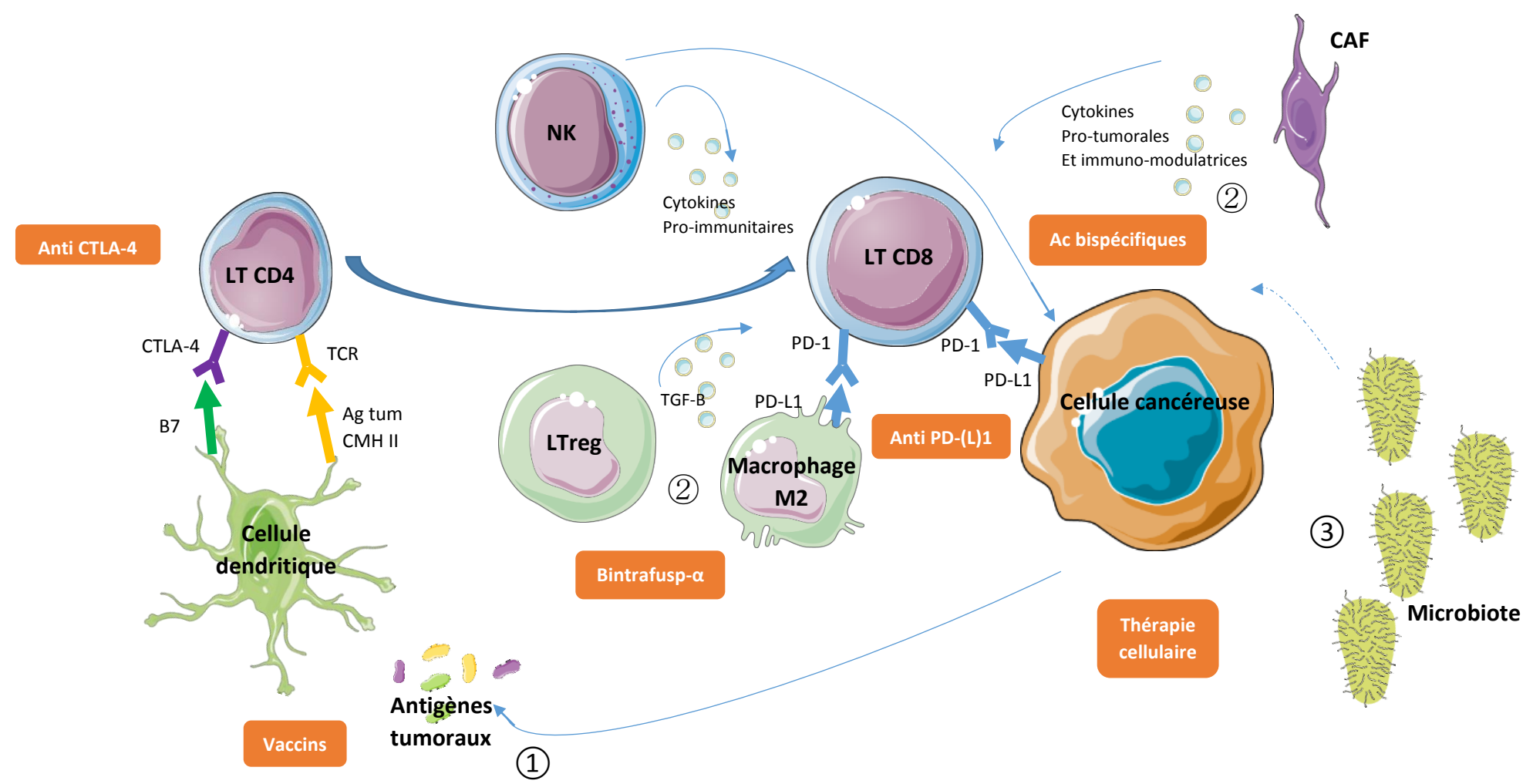
**Tableau 1 : Sélection d'études de phase II et III étudiant d'autres schémas de chimiothérapie que les standards en L1 et L2 dans les cancers des voies biliaires avancés**

54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

**Figure 1 : Support biologique de l'utilisation des immunothérapies dans les cancers des voies biliaires et cibles émergentes** (1 : modification de l'expression antigénique et de la présentation antigénique, 2 : ciblage du microenvironnement tumoral, 3 : ciblage du microbiote). Ag tum : antigènes tumoraux ; CAF : cancer associated fibroblasts ; CMH : complexe majeur d'histocompatibilité; CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte antigen-4; LT : lymphocytes T ; LTreg :

lymphocytes T régulateurs ; NK : natural killer ; PD-1: programmed cell death 1; PD-L1: programmed cell death-ligand 1; TCR T-cell receptor ; TGF-B : Transforming growth factor beta

**Tableau 2 : Essais portant sur les nouvelles stratégies d'immunothérapie dans les cancers des voies biliaires avancés**





**Figure 1 : Support biologique de l'utilisation des immunothérapies dans les cancers des voies biliaires et cibles émergentes** (1 : modification de l'expression antigénique et de la présentation antigénique, 2 : ciblage du microenvironnement tumoral, 3 : ciblage du microbiote). Ag tum : antigènes tumoraux ; CAF : cancer associated fibroblasts ; CMH : complexe majeur d'histocompatibilité; CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte antigen-4; LT : lymphocytes T ; LTreg : lymphocytes T régulateurs ; NK : natural killer ; PD-1: programmed cell death 1; PD-L1: programmed cell death-ligand 1; TCR T-cell receptor ; TGF-B : Transforming growth factor beta

Étude	Ligne	Phase	Nombre de patients	Bras expérimental	Bras standard	SG médiane (mois)	SSP médiane (mois)
Phelip et al., 2022 [16]	L1	Phase II/III	190	<b>FOLFIRINOX</b>	GEMCIS	11,7 vs 13,8	6,2 vs 7,4
Sharma et al., 2019 [17]	L1	III Non inf.	260 (VB)	<b>mGEMOX</b>	GEMCIS	9,0 vs 8,3	5,0 vs 4,0
Kim et al., 2019 [15]	L1	III Non inf.	222	<b>CAPOX</b>	GEMOX	10,6 vs 10,4	5,8 vs 5,3
Sahai et al., 2018 [18]	L1	II	74	GEM plus <b>nab-paclitaxel</b>	-	12,4	7,7
Shroff et al., 2017 [19]	L1	II	60	GEMCIS plus <b>nab-paclitaxel</b>	-	> 20	11,4
Morizane et al., 2019 [20]	L1	III Non-inf.	354	GEM plus <b>S-1</b>	GEMCIS	15,1 vs 13,4	6,8 vs 5,8
Ioka et al., 2022 [21]	L1	III Sup.	246	GEMCIS plus <b>S-1</b>	GEMCIS	13,5 vs 12,6	7,4 vs 5,5
Perkhofer et al. 2021 [22]	L1	II	93	Nal-IRI/5FU	GEMCIS	15,9 vs 13,63	5,98 vs 6,87
Choi et al. 2021 [23]	L2	II	118	mFOLFIRI	mFOLFOX	5,7 vs 6,3	2,1 vs 2,8
Yoo et al. 2022 [24] [25]	L2	II	174	5FU/nal-iri	5-FU	8,6 vs 5,3	3,9 vs 1,5
Vogel et al. 2022 [26]	L2	II	100	5FU/nal-iri	5-FU	6,9 vs 8,21	2,76 vs 2,3

Tableau 1 : Sélection d'études de phase II et III étudiant d'autres schémas de chimiothérapie que les standards en L1 et L2 dans les cancers des voies biliaires avancés

**Tableau 2 : Essais portant sur les nouvelles stratégies d'immunothérapie dans les cancers des voies biliaires avancés**

Stratégie	Objectif	Essais publiés	Essais en cours
Association à la chimiothérapie	Augmenter l'immunogénicité des tumeurs	<b>Première ligne:</b> - Phase 2 : CISGEM et durvalumab +/- tremelimumab ****[45] - Phase 3 : CISGEM + durvalumab **[9]	<b>Première ligne:</b> - Phase 2 : CISGEM + pembrolizumab (NCT03260712) - Phase 3 : CISGEM ± pembrolizumab (NCT04003636) - Phase 3 : KN035 + GEMOX ( NCT03478488)
		<b>Deuxième ligne ou plus:</b> - Phase I : nivolumab au CISGEM ****[44]	<b>Deuxième ligne ou plus:</b> - Phase 2 : pembroluzumab + CAPOX (NCT03111732)
Association aux anti-VEGF	Augmenter l'immunogénicité des tumeurs et améliorer le recrutement immunitaire	<b>Première ligne:</b>	<b>Première ligne:</b> - Phase 2 : CISGEM + atezolizumab +/- bevacizumab (NCT04677504)
		<b>Deuxième ligne ou plus:</b> - Phase 2 : pembrolizumab + lenvatinib ****[48] - Phase 2 : atezolizumab + regorafenib ****[49]	<b>Deuxième ligne ou plus:</b> - Phase 2 : toripalimab + axitinib (NCT04010071) - Phase 2 : pembrolizumab + lenvatinib (NCT03797326)
Association aux traitements locorégionaux	Augmenter l'immunogénicité des tumeurs		<b>Deuxième ligne ou plus:</b> - Phase 2 : Radiothérapie + durvalumab + tremelimumab (NCT03482102) - Phase 2 : SIRT + durvalumab +/- tremelimumab (NCT04238637) - Phase 2 : camrelizumab + radiothérapie (NCT03898895)
Association aux thérapies ciblées	Immunomodulation	<b>Deuxième ligne ou plus:</b> - Phase 2 : atezolizumab + cobimetinb ****[57]	<b>Deuxième ligne ou plus:</b> - Phase 2 : durvalumab + olaparib (NCT03991832)

			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Phase 2 : nivolumab + rucaparib (NCT 03639935)</li> <li>- Phase 2 : durvalumab + AZD6738 (NCT04298008)</li> <li>- Phase 2 : nivolumab + DKN-01 (NCT04057365)</li> </ul>
Association aux agents hypométhylants	Augmentation de l'expression antigénique et à une régulation positive de CTLA-4 et PD-L1		<p><b>Deuxième ligne ou plus:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Phase 2 : durvalumab + guadecitabine (NCT03257761)</li> <li>- Phase 2 : nivolumab + entinostat (NCT03250273)</li> </ul>
Association aux agonistes de CD40	Stimulation des cellules dendritiques et macrophages		<p><b>Deuxième ligne ou plus:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Phase I: CDX-1140 +/- immunothérapie</li> </ul>
CAR-T cells	Modification des LT autologues pour re-direction vers une cible choisie	<p><b>Deuxième ligne ou plus:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Phase I: CAR-T cell anti-HER2 *.*.*.* [50]</li> </ul>	<p><b>Deuxième ligne ou plus:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Phase I: MUC1-CAR-T (NCT03633773)</li> <li>- Phase 1: CAR-T intra-tumorale (NCT04951141)</li> </ul>
Vaccins thérapeutiques	Diriger la réponse immunitaire vers une cible choisie	<p><b>Deuxième ligne ou plus:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Phase 1 vaccin mono-peptidique (MUC1, WT-1) *.*.*.* [58] [59]</li> <li>- Phase I : vaccine tri-peptidique *.*.*.* [60]</li> <li>- Phase I: vaccine tetra-peptidiques *.*.*.* [60]</li> </ul>	
Anticorps bispécifiques et protéines de fusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Double blocage (PD-1 et CTLA-4, TGF-beta et PD-L1)</li> <li>- Diriger la réponse immunitaire vers une cible choisie (Ac bispécifique engageant les T)</li> </ul>	<p><b>Deuxième ligne ou plus:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Phase I: bintrafusp alfa *.*.*.* [61]</li> <li>- Phase II/III arrêtée pour futilité</li> </ul>	<p><b>Deuxième ligne ou plus:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Phase II: XmAb20717 en monothérapie (NCT05297903)</li> </ul>

Résultats selon les objectifs de l'étude : \* Signal d'efficacité, \*\* Supériorité au standard, \*\*\* Tolérance évaluée comme satisfaisante