

Nouvelles thérapeutiques dans le traitement des cancers pancréatiques et biliaires

New therapeutics in pancreatic and biliary tract cancers

Anthony Lopez*



Cancer du pancréas

Nous l'avons tous remarqué, l'incidence du cancer du pancréas a fortement augmenté ces dernières années : il est devenu le deuxième cancer digestif, derrière le cancer colorectal (1). Les raisons le plus souvent évoquées sont l'amélioration des techniques d'imagerie et la progression de l'obésité (2). En revanche, son pronostic a peu évolué, avec une survie relative à 5 ans de 3,2% il y a 30 ans, contre 7,2% actuellement, selon les données du SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*) [3]. Il pourrait devenir, en 2020, la deuxième cause de décès par cancer aux États-Unis. Les difficultés thérapeutiques résident notamment dans la charge mutationnelle élevée des adénocarcinomes du pancréas (AP), avec en moyenne 120 mutations par patient (4). De plus, il existe une intense stromaréaction, qui est à l'origine de la tumeur et responsable de sa progression, mais qui constitue également une barrière physique à la pénétration des agents cytotoxiques au sein des cellules tumorales (5). Cependant, il semble que l'AP ne soit pas une maladie seulement locorégionale, mais aussi "systémique" (6), sous-tendant le fait qu'une chimiothérapie ou une thérapie ciblée soit nécessaire. Après une longue période d'études négatives, la recherche sur l'AP est actuellement foisonnante et pleine d'espoir.

L'ère des chimiothérapies... et des déceptions

L'histoire du traitement de l'AP localement avancé ou métastatique a été jalonnée de très nombreux essais de phase III négatifs. C'est en 1997 que le premier signe d'efficacité a été obtenu par H.A. Burris et al.,

grâce à une étude randomisée montrant une augmentation significative de la survie globale (SG) chez des patients atteints d'un AP avancé traités par gemcitabine hebdomadaire 3 semaines sur 4 par rapport aux patients traités par fluorouracil hebdomadaire toutes les semaines (5,7 contre 4,4 mois; $p = 0,0025$) [7]. Ce protocole est donc naturellement devenu le standard thérapeutique. Par la suite, de nombreuses études ont tenté de mettre en évidence un protocole de chimiothérapie supérieur à la gemcitabine hebdomadaire, le plus souvent en associant la gemcitabine à une autre molécule. Toutes les études testant une chimiothérapie cytotoxique "classique" ont été négatives. On peut ainsi citer les échecs du GEMOX (gemcitabine + oxaliplatine) en 2005 (8), du GEMCIS (gemcitabine + cisplatine) en 2006 (9), de l'association gemcitabine + capécitabine en 2008 (10) ou du LV5FU2 (folinate de calcium + fluorouracil) – cisplatine en 2010 (11).

Les premières tentatives de thérapies ciblées

Avant l'avènement du FOLFIRINOX, plusieurs thérapies ciblées ont été évaluées dans des essais de phase III. En 2002, S.R. Bramhall et al. ont évalué un inhibiteur de métalloprotéinase matricielle, le marimastat, associé à la gemcitabine, par rapport à la gemcitabine seule. La SG a été de 5,5 mois dans les 2 bras ($p = 0,95$) [12]. Le tipifarnib est un inhibiteur oral de la farnésyltransférase, qui régule négativement l'oncoprotéine RAS. Dans un essai de phase III, 651 patients ont été randomisés pour recevoir soit du tipifarnib (200 mg \times 2/j) associé à de la gemcitabine, soit de la gemcitabine seule (13). Les SG médianes ont été respectivement de 6,4 et 6,0 mois ($p = 0,75$).

* Service d'hépatogastroentérologie, CHRU de Nancy.

Points forts⁺⁺

- » L'incidence du cancer du pancréas est en forte hausse depuis plusieurs décennies ; il devient ainsi le deuxième cancer digestif, derrière le cancer colorectal.
- » Les difficultés thérapeutiques résident notamment dans la charge mutationnelle élevée et l'intense stromaréaction des adénocarcinomes pancréatiques.
- » De nombreuses thérapies ciblées se sont avérées inefficaces dans le cancer du pancréas, mais les pistes les plus encourageantes sont représentées par les inhibiteurs de JAK (*JANus Kinase*) et les associations de molécules jouant sur l'immunité.
- » L'ensemble des études évaluant des thérapies ciblées dans le cholangiocarcinome est négatif.
- » Le *screening* moléculaire paraît indispensable pour proposer de véritables thérapies ciblées, comme, par exemple, des inhibiteurs de FGFR (*Fibroblast Growth Factor Receptor*) ou d'IDH (*isocitrate déshydrogénase*).

Les antiangiogéniques

Le bévacizumab, anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le VEGFA, a été évalué dans 2 études. La première, publiée en 2009, a comparé un protocole gemcitabine + erlotinib + bévacizumab à un protocole associant gemcitabine, erlotinib et placebo chez 607 patients (14). La dose d'erlotinib était de 100 mg/j, et la dose de bévacizumab était de 5 mg/kg/2 sem. La SG médiane a été de 7,1 mois dans le bras avec bévacizumab et de 6,0 mois dans le bras avec placebo ($p = 0,2087$). En revanche, la survie sans progression (SSP) a été supérieure dans le bras bévacizumab (4,6 versus 3,6 mois ; $p = 0,0002$). Les effets indésirables liés au bévacizumab étaient notamment l'épistaxis (42 % des patients), l'hypertension artérielle (20 %), les accidents thromboemboliques artérioveineux (18 %) et la protéinurie (5 %). La seconde étude, réalisée par le groupe américain CALGB (Cancer and Leukemia Group B) en 2010, a comparé l'efficacité du bévacizumab associé à la gemcitabine, d'une part, à la gemcitabine seule, d'autre part (15). La dose de bévacizumab était de 10 mg/kg/2 sem. La SG a été de 5,8 mois dans le groupe bévacizumab et de 5,9 mois dans le groupe placebo ($p = 0,95$). L'axitinib est un inhibiteur oral des récepteurs 1, 2 et 3 du VEGF. Dans un essai de phase III comparant gemcitabine seule et gemcitabine + axitinib (5 à 10 mg \times 2/j), les SG médianes respectives étaient de 8,3 et 8,5 mois ($p = 0,54$) [16]. Le sorafénib est un inhibiteur multible oral de kinases (anti-VEGFR de types 2 et 3, anti-PDGF et anti-RAF). L'étude BAYPAN, publiée en 2012, a comparé sorafénib + gemcitabine et gemcitabine seule chez 104 patients (17). La SSP médiane, qui était le critère de jugement principal, était moins bonne dans le groupe expérimental que dans le groupe contrôle (3,8 versus 5,7 mois ; $p = 0,90$). Les SG médianes n'étaient pas non plus significativement différentes (8,0 versus 9,2 mois ; $p = 0,23$). La dernière génération d'anti-VEGF, représentée par l'aflibercept, a également été évaluée dans un essai de phase III, publié en 2013 (18). Il s'agit d'une protéine de fusion recombinante composée de fragments du domaine extracellulaire des récepteurs de types 1 et 2 du VEGF associés à un fragment Fc d'immunoglobuline G1 humaine.

L'aflibercept va ainsi piéger le VEGFA, le VEGFB et le PIGF (facteur de croissance placentaire). Les patients étaient randomisés entre gemcitabine + aflibercept (4 mg/kg/2 sem.) et gemcitabine seule. L'étude a été interrompue prématurément pour futilité, avec une SG médiane (critère de jugement principal) de 6,5 mois dans le bras expérimental et de 7,8 mois dans le bras contrôle ($p = 0,20$).

Les anti-EGFR

Concernant les anti-EGFR, le cétuximab n'a été évalué que dans un seul essai de phase III randomisé américain incluant 743 patients, traités par gemcitabine seule ou gemcitabine + cétuximab (400 mg/m² à la première perfusion, puis 250 mg/m²/semaine) [19]. Le critère de jugement principal était la SG. Celle-ci a été de 5,9 mois dans le bras gemcitabine seule et de 6,3 mois dans le bras gemcitabine + cétuximab ($p = 0,19$). Le taux de réponse objective et la survie sans progression n'étaient pas significativement différents. Comme attendu, il y a eu plus de rashs cutanés et de réactions allergiques parmi les patients ayant reçu du cétuximab.

À notre connaissance, aucun essai de phase III n'a évalué le panitumumab en cas d'AP localement avancé ou métastatique. Une méta-analyse présentée au congrès de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) de 2015 n'a pas retrouvé de bénéfice de SG des anti-EGFR (HR = 0,90 ; IC₉₅ = 0,78-1,04 ; $p = 0,15$) [20].

Partant du principe qu'il y a dans la plupart des AP une surexpression de HER1/EGFR, l'erlotinib, un inhibiteur oral des tyrosine kinases HER1/EGFR, a été testé à la dose de 100 et de 150 mg/j en plus de la gemcitabine (1 000 mg/m² selon le protocole décrit plus haut) [21]. La SSP a été meilleure dans le bras erlotinib + gemcitabine que dans le bras gemcitabine seule (6,2 versus 5,9 mois ; $p = 0,038$). Cependant, cela correspondait en valeur absolue à une augmentation de la SG médiane de 12 jours. Concernant la tolérance, il y a eu plus de cas de diarrhée, d'infection, de stomatite et surtout de rash cutané sous erlotinib. La qualité de vie a été similaire dans les 2 groupes. La commission de transparence de la Haute Autorité de santé a donc considéré que le

Mots-clés

Thérapie ciblée
Immunothérapie
Cancer
Pancréas
Voies biliaires

Highlights

» *Incidence of pancreatic cancer has been strongly increasing for several decades, making it the second digestive cancer, behind colorectal cancer.*

» *Therapeutic difficulties are due to high mutational load and intense desmoplastic reaction in pancreatic cancer.*

» *Numerous targeted therapies were shown to be ineffective in pancreatic cancer, but most promising leads are represented by JANus Kinase (JAK) inhibitors and combination of immunotherapies.*

» *All studies about targeted therapies in cholangiocarcinoma are negative.*

» *Molecular screening seems necessary for developing real targeted therapies, such as Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) or Isocitrate Dehydrogenase (IDH) inhibitors.*

Keywords

Targeted therapy
Immunotherapy
Cancer
Pancreas
Biliary tract

service médical rendu était insuffisant et a émis un avis défavorable sur le remboursement de l'erlotinib dans cette indication.

La grande avancée dans le cancer du pancréas

Il aura donc fallu attendre 2011 et la publication dans le *New England Journal of Medicine* d'une étude française pour enfin faire bouger les lignes (22). Entre décembre 2005 et octobre 2009, 482 patients âgés de 75 ans au maximum, de score ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0 ou 1 et atteints d'un AP métastatique ont été randomisés entre un bras de chimiothérapie à base de gemcitabine et un bras à base de FOLFIRINOX (oxaliplatine 85 mg/m², leucovorine 400 mg/m², irinotécan 180 mg/m², fluorouracil 400 mg/m² puis 2 400 mg/m² pendant 46 h, protocole répété toutes les 2 semaines). Le critère de jugement principal était la SG. Pour la première fois dans l'histoire de l'AP, une SG proche de 1 an a été atteinte. La SG médiane était de 11,1 mois dans le groupe FOLFIRINOX contre 6,8 mois dans le bras gemcitabine (HR = 0,57 ; IC₉₅ = 0,45-0,73 ; p < 0,001). Les médianes de SSP ont été respectivement de 6,4 et de 3,3 mois (p < 0,001). La différence de SG s'observait dans tous les sous-groupes étudiés. Concernant la tolérance, la toxicité hématologique a été significativement plus élevée dans le groupe FOLFIRINOX que dans le groupe gemcitabine (neutropénies : 45,7 versus 21,0 % ; neutropénies fébriles : 5,4 versus 1,2 %), tout comme la diarrhée (12,7 versus 1,8 %) et la neuropathie périphérique (9,0 versus 0,0 %). Cependant, cette toxicité s'est avérée assez facile à gérer au quotidien grâce à la prescription systématique de GCSF (*Granulocyte Colony-Stimulating Factor*) et de ralentisseurs du transit, comme le loperamide. Ce protocole demeure à l'heure actuelle le traitement de référence de première ligne dans les AP métastatiques chez les patients de 75 ans ou moins et de score ECOG 0 ou 1.

Les "nouvelles" chimiothérapies

Les résultats de l'étude MPACT publiés en 2013 représentent, sans conteste, la seconde avancée marquante de ces dernières années (23). Cette étude a évalué l'efficacité du nab-paclitaxel associé à la gemcitabine par rapport à la gemcitabine seule. Bien qu'il s'agisse d'un agent cytotoxique "standard" et pas d'une thérapie ciblée à proprement parler, le

nab-paclitaxel présente un mode d'action novateur, reposant sur des nanoparticules de paclitaxel fixées à de l'albumine, permettant une meilleure pénétration de la drogue au sein de la tumeur, notamment grâce à une traversée plus facile du stroma. De plus, son action est synergique avec celle de la gemcitabine, car elle augmente sa concentration intratumorale. Huit cent soixante et un patients atteints d'un AP métastatique ont été randomisés. La dose de nab-paclitaxel était de 125 mg/m². Les patients de score ECOG 2 pouvaient être inclus mais n'ont représenté que 7 % de la population. La SG a été de 8,5 mois dans le bras nab-paclitaxel contre 6,7 mois dans le bras contrôle (p < 0,001). Ces données ont été actualisées en 2014, avec des SG respectives de 8,7 et 6,6 mois (p < 0,0001) [24]. Concernant la tolérance, les toxicités de grade 3 et plus dont la fréquence a été plus importante dans le bras expérimental, par rapport à celles constatées dans le bras contrôle, la neutropénie (38 versus 27 %), la fatigue (17 versus 7 %) et la neuropathie périphérique (17 versus 1 %). Récemment, une analyse post hoc de l'étude MPACT a montré que la survie des patients ayant une neuropathie périphérique de grade 3 était plus longue que celle des patients qui en étaient indemnes (14,9 versus 5,9 mois ; p < 0,0001) [25]. Le nab-paclitaxel semble donc être une bonne alternative au FOLFIRINOX en première ligne métastatique dans les AP, notamment chez les patients de score ECOG 2 ou présentant des perturbations légères du bilan hépatique. Le souci majeur est médicoéconomique, puisque ce produit n'est pas remboursé mais seulement inscrit sur la liste en sus.

Le S-1 est une combinaison de 3 agents : le tégafur (prodrogue du fluorouracil), le giméracil (inhibiteur de la dihydropyrimidine déshydrogénase) et l'otéracil (inhibiteur de l'activation du fluorouracil au niveau gastro-intestinal, qui réduit donc sa toxicité digestive). Il est approuvé au Japon pour le traitement des AP métastatiques depuis 2006, mais toujours indisponible en France. Dans une étude de non-infériorité publiée en 2013, 834 patients présentant un AP localement avancé ou métastatique ont été randomisés pour recevoir de la gemcitabine seule, du S-1 seul ou l'association des 2 (26). En termes de SG, le S-1 n'était pas significativement inférieur à la gemcitabine (9,7 versus 8,1 mois), mais l'association S-1 + gemcitabine n'était pas supérieure à la gemcitabine seule (10,1 versus 8,8 mois). Par rapport à la gemcitabine, le S-1 était associé à significativement moins de toxicité hématologique et digestive. Malgré tout, une méta-analyse publiée en 2014 a

conclu que le risque de décès était moins important avec une association gemcitabine + S-1 qu'avec la gemcitabine seule (HR = 0,80 ; IC₉₅ = 0,67-0,95 ; p = 0,01) [27].

De même que le nab-paclitaxel, l'irinotécan nanoliposomal semble être une piste prometteuse. Cette forme permet de diminuer la dégradation de l'irinotécan dans la circulation systémique tout en multipliant par 5 sa concentration intratumorale. Dans l'étude NAPOLI-1, la SG médiane était significativement meilleure avec l'association irinotécan nanoliposomal + fluorouracil qu'avec le fluorouracil seul (6,1 versus 4,2 mois ; p = 0,012) après échec de la gemcitabine en première ligne (28). En revanche, il n'y avait pas de différence significative entre l'irinotécan nanoliposomal en monothérapie et le fluorouracil (p = 0,94). Une étude de phase II est actuellement en cours pour comparer, en première ligne, irinotécan nanoliposomal + fluorouracil, FOLFIRINOX (avec de l'irinotécan nanoliposomal), et nab-paclitaxel + gemcitabine (NCT02551991).

Enfin, l'évofosfamide (TH-302), est une prodrogue activée en cas d'hypoxie permettant le relargage d'un agent alkylant, le dibromo isophosphoramidate. Malgré une phase II encourageante, les résultats de l'essai de phase III MAESTRO n'ont pas montré de bénéfice en SG de l'évofosfamide associé à la gemcitabine par rapport à la gemcitabine seule (8,7 versus 7,6 mois ; p = 0,059) [29].

Les thérapies ciblées actuelles

L'avènement des nouvelles techniques de séquençage de l'ADN, à l'origine d'un "démembrement moléculaire" des tumeurs et donc d'une médecine de précision, n'a malheureusement pas profité pour le moment aux patients atteints d'AP. Près de 90 % des AP sont porteurs d'une mutation activatrice de KRAS. Comme nous l'avons dit plus haut, le tipifarnib, un inhibiteur oral de la farnésyltransférase, n'a pas montré de bénéfice en survie (13). Avec le tramétinib, un inhibiteur oral de MEK approuvé en cas de mélanome métastatique à BRAF muté, la SG n'est pas non plus améliorée (30), pas plus qu'avec le pimasertib, un autre anti-MEK oral (31).

Les kinases Janus (JAK) sont des tyrosine kinases qui activent des signaux de transduction et des activateurs de transcription (STAT). Une fois activés, les STAT sont transloqués dans le noyau et déclenchent la transcription de gènes impliqués dans la prolifération cellulaire. Le ruxolitinib, un inhibiteur de JAK 1/2, a été évalué en association avec la capéci-

tabine dans un essai de phase II chez des patients atteints d'un AP métastatique progressif sous gemcitabine (32). Aucune différence significative en SG n'a été mise en évidence entre les 2 groupes (p = 0,25). Deux études de phase III sont actuellement en cours, dans le prolongement de cette étude de phase II (NCT02117479 et NCT02119663).

Le bon fonctionnement de la voie mTOR-PI3K-AKT empêche la prolifération tumorale. Les mutations de PIK3CA sont rares dans les AP. Un essai de phase II a évalué l'évérolimus, un inhibiteur oral de mTOR, après progression sous gemcitabine. Il est négatif (33).

L'intense réaction desmoplastique des AP est contrôlée par des signaux paracrines tels que la voie des *Hedgehog*. Cette voie peut être activée par des mutations portant sur SMO (SMO [*SMOothered, frizzled class receptor*]). Plusieurs études ont évalué des inhibiteurs de SMO, comme le saridégib ou le vismodégib, en association avec la gemcitabine, et ont obtenu des résultats négatifs (34, 35). Une autre enzyme, la LOXL2 (*lysyl oxydase like 2*), est associée à la réaction desmoplastique : elle favorise la transformation épithéliomésenchymateuse. Le simtuzumab est un anticorps monoclonal anti-LOX L2. Dans un essai de phase II randomisé, 233 patients présentant un AP métastatique non traités auparavant ont été randomisés pour recevoir gemcitabine + simtuzumab (200 mg à J1 et J15), gemcitabine + simtuzumab (700 mg) ou gemcitabine + placebo. La SSP n'a pas été significativement différente dans les 3 groupes : respectivement 3,5, 3,7 et 3,7 mois (36). La dégradation d'un composant essentiel de la matrice extracellulaire, comme l'acide hyaluronique, pourrait améliorer la diffusion intratumorale des cytotoxiques. Le PEGPH20 est une hyaluronidase recombinante humaine pégylée, actuellement testée dans une étude de phase II en association avec du nab-paclitaxel et de la gemcitabine chez des patients atteints d'un AP métastatique jamais traité (37). Le bras contrôle recevait l'association nab-paclitaxel + gemcitabine. Le critère de jugement principal était la SSP. Dans l'analyse intermédiaire présentée au congrès de l'ASCO® de 2015, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 bras (5,7 versus 5,2 mois ; p = 0,10), sauf chez les patients dont le taux d'acide hyaluronique était élevé (9,2 versus 4,3 mois ; p = 0,03). À noter que l'étude a été temporairement interrompue en raison de la survenue importante d'événements thromboemboliques veineux (42 versus 25 %), à l'origine d'un amendement obligeant la prescription systématique d'une thromboprophylaxie. Le PEGPH20 est également

évalué en association avec le FOLFIRINOX dans une étude de phases I et II, dont les résultats ne sont pour le moment pas disponibles (NCT01959139). Enfin, une autre voie de recherche porte sur les cellules souches tumorales, et notamment la voie Notch, qui intervient dans la régulation de la prolifération de cette sous-population cellulaire. Il existe 4 récepteurs Notch et 5 ligands, dont DLL4. Une étude de phase I a évalué le demcizumab, un anticorps anti-DLL4, associé à la gemcitabine et au nab-paclitaxel en première ligne (38). La tolérance a été acceptable, en dehors d'insuffisances cardiaques. Le taux de réponse a été de 41 %. La phase II est en cours (NCT02289898). Le tarextumab, un anticorps anti-récepteur Notch 2 et 3, était associé à 35 % de réponses partielles dans un essai de phase I (39). La phase II vient tout juste de s'achever (NCT01647828). Un aperçu des essais cliniques en cours dans l'adénocarcinome du pancréas est présenté dans le [tableau I](#).

L'immunothérapie

L'AP n'a pas échappé au boom de l'immunothérapie. PD-1 (*Programmed Death 1*) est un récepteur immunitaire "checkpoint" exprimé par les lymphocytes T activés. En exprimant PD-L1 ou PD-L2 (*Programmed Death Ligand*), les cellules tumorales et stromales pancréatiques inhibent ainsi la réponse immunitaire de l'hôte. Les anticorps anti-PD-L1 ou anti-PD-1 permettent ainsi de restaurer partiellement la réponse immunitaire. Même si environ deux tiers des AP exprimeraient PD-L1 ou PD-L2 (40), aucune réponse objective n'a été retrouvée dans un essai de phase I qui a évalué un anti-PD-L1 chez 14 patients atteints d'un AP (41). La solution pourrait venir des inhibiteurs de récepteurs des chimiokines. En effet, les chimiokines sécrétées par les fibroblastes exprimant des protéines d'activation inhibent la réponse immunitaire et pourraient ainsi diminuer l'efficacité des anti-PD-L1. Un essai de phase Ib teste actuellement l'association d'un anti-PD-L1 et d'un inhibiteur de chimiokines chez des patients atteints de tumeurs solides (NCT02301130). La seconde molécule star de l'immunothérapie, l'ipilimumab (un anti-CTLA-4), n'a entraîné aucune réponse objective chez 27 patients atteints d'un AP localement avancé ou métastatique (42). Cependant, il est intéressant de souligner que 1 patient a présenté une réponse partielle après une première phase de progression selon RECIST, ce qui suggère que ces critères ne sont probablement pas adaptés à l'immunothérapie. La stimulation du CD40, un récepteur du TNF présent sur les macrophages antitumoraux, constituerait une autre approche. Le taux de réponse objective était de 19 % dans une étude de phase I portant sur 22 patients, en association avec la gemcitabine (43). Une autre équipe a évalué l'efficacité d'un virus oncolytique (le Réolysin®) chez des patients atteints d'un AP à KRAS muté, partant du principe que la réplication virale ne se fait que dans les cellules où la voie RAS est activée (44). Le Reolysin® était associé à une chimiothérapie de type carboplatine + paclitaxel (effet synergique). Aucun gain en SSP ni en SG n'a été observé par rapport au bras chimiothérapie seule. Enfin, des lymphocytes T génétiquement modifiés pour exprimer des récepteurs chimériques d'antigènes tumoraux ont été testés chez des patients atteints de tumeurs solides (45), mais il existe de sérieux doutes sur la toxicité de tels traitements. La vaccinothérapie pourrait également stimuler la réponse immunitaire de l'hôte. Ainsi, le GVAX pancréas exprime le GMCSF (*Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor*), entraînant un

Tableau I. Essais cliniques en cours dans l'adénocarcinome pancréatique avancé ou métastatique.

Traitement	Mécanisme d'action	Phase
BYL719	Inhibiteur de PI3K α	I
Enzalutamide (MDV3100)	Antagoniste des récepteurs aux androgènes	I
OMP54F28	Voie Wnt	I
Vantictumab	Voie Wnt	I
Demcizumab	Anti-DLL4	II
GS5745	Anti-MMP9	I
Indoximod (D-1MT)	Inhibiteur d'IDO	I/II
Nécuparanib	Antitumoral direct	I
Sélinexor	Inhibiteur de XPO1	Ib/II
Momélotinib	Inhibiteur de JAK	III
Ruxolitinib	Inhibiteur de JAK	III
INCB039110	Inhibiteur de JAK	Ib/II
PEGPH20	Hyaluronidase	Ib/II
Ensituximab	Anti-MUC5AC	I/II
ADI-PEG 20	Arginine désaminase	Ib
Hydroxychloroquine	Inhibiteur de l'autophagie	I/II
Olaparib	Inhibiteur de PARP	III
Mogamulizumab, MEDI4736, trémélimumab	Anti-CCR4, anti-PD-L1, anti-CTLA-4	I

IDO : indoleamine 2,3-dioxygénase ; JAK : kinase Janus ; PARP : poly-ADP-ribose-polymérase-1 ; XPO : exportine.

recrutement des cellules dendritiques, qui vont phagocyter les cellules tumorales et présenter les antigènes tumoraux aux lymphocytes T. Dans un essai de phase II randomisé incluant 90 patients déjà traités, le GVAX précédé de cyclophosphamide (pour augmenter la réponse au vaccin) a permis d'obtenir une SG de 6,1 mois, contre 3,9 mois ($p = 0,02$) pour le GVAX (vaccin composé de GM-CSF [*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*]) suivi de CRS-207 (souche de *listeria monocytogenes* atténuée) [utilisé comme "booster" du vaccin] (46). Le GVAX augmenterait aussi l'expression de PD-1 et de PD-L1, ouvrant la voie à des associations thérapeutiques. Cependant, un essai de phase III incluant plus de 1 000 patients traités par chimiothérapie avec ou sans GV1001 (un vaccin peptidique) en première ligne s'est montré négatif (47).

Conclusion

L'AP est une maladie complexe, dont l'incidence a significativement augmenté ces dernières années, ce qui explique l'intense recherche clinique actuelle. Cependant, de nombreuses molécules prometteuses en phase I ou II n'ont pas confirmé leur efficacité ultérieurement. Les 2 raisons principales sont une charge mutationnelle élevée et une intense réaction desmoplastique. Parmi les différentes voies de recherche, celle portant sur les inhibiteurs de JAK est la plus avancée, avec 2 essais de phase III en cours. Les premières tentatives faites avec l'immunothérapie ont été plutôt décevantes, mais l'association avec un agoniste de CD40 ou une vaccinothérapie pourrait augmenter son efficacité.

Cholangiocarcinome

Le cholangiocarcinome reste une tumeur rare, avec une incidence annuelle de 0,2/100 000 personnes pour les formes intra-hépatiques et de 1,1/100 000 pour les formes extra-hépatiques. Ces chiffres sont globalement stables depuis 30 ans (48). Environ 30 à 40 % des cholangiocarcinomes sont accessibles à une résection chirurgicale, qui reste le seul traitement curatif. Les chimiothérapies cytotoxiques sont indiquées dans les autres cas, avec une survie à 5 ans entre 5 et 10 %. Les mécanismes moléculaires impliqués dans le développement du cholangiocarcinome sont complexes et mal connus, mais 70 % des tumeurs sont porteuses d'au moins 1 altération génétique constituant une cible thérapeutique

potentielle. Plus d'une centaine de molécules sont actuellement testées dans le cholangiocarcinome non résecable.

La difficile émergence d'un standard

Du fait de sa rareté, très peu d'essais randomisés ont été publiés sur le cholangiocarcinome. Dans une remarquable méta-analyse de 2007, F. Eckel et al. dénombraient seulement 3 essais randomisés parmi les 104 études publiées entre 1985 et 2006 ayant évalué la chimiothérapie dans le cholangiocarcinome non résecable (49). L'essai de phase II autrichien avait inclus 51 patients, qui ont été traités par mitomycine C (8 mg/m² à J1) + gemcitabine (2 000 mg/m² à J1 et J15 toutes les 4 semaines) ou par mitomycine C + capécitabine (2 000 mg/m² de J1 à J14) [50]. Les SG médianes étaient respectivement de 6,7 et de 9,3 mois. Le second essai de phase II, émanant de l'EORTC, avait randomisé 58 patients entre un schéma par fluorouracil haute dose (3 g/m² sur 24 h, répété toutes les semaines pendant 6 semaines, avec 1 semaine de pause) et un schéma de type fluorouracil (2 g/m² sur 2 h, même schéma) + cisplatine (50 mg/m²/2 sem. pendant 6 sem.) [51]. Les médianes de SG étaient respectivement de 5 et de 8 mois. Enfin, le seul essai de phase III publié avant 2007 a comparé un protocole de type ECF (épirubicine + cisplatine + fluorouracil) au fluorouracil + étoposide (52). Les SG médianes étaient de 9 et de 12 mois ($p = 0,21$), mais seuls 54 patients ont été inclus. L'étude manquait donc de puissance pour espérer mettre en évidence une différence en survie statistiquement significative. En 2010, J. Valle et al. ont rapporté les résultats de l'essai de phase III randomisé ABC-02, instaurant ainsi un standard thérapeutique encore d'actualité (53). Au total, 410 patients atteints d'un cancer des voies biliaires (cholangiocarcinome, cancer vésiculaire ou cancer ampullaire) non résecable ou métastatique ont été randomisés entre un schéma gemcitabine + cisplatine (respectivement 1 000 mg/m² et 25 mg/m² à J1 et J8, toutes les 3 semaines) et un schéma à base de gemcitabine seule (1 000 mg/m² à J1, J8 et J15 toutes les 4 semaines). Les SG médianes respectives étaient de 11,7 et de 8,1 mois ($p < 0,001$). Ce bénéfice était observé quelle que soit l'extension de la maladie et la topographie de la tumeur primitive. En revanche, pour les 52 patients de score ECOG 2, les auteurs rapportaient un HR de 0,90 (IC₉₅ : 0,49-1,66). La SSP médiane était majorée de 3 mois dans le groupe gemcitabine + cisplatine (8,0

versus 5,0 mois ; $p < 0,001$), au prix d'une augmentation de la toxicité hématologique. En France, ce protocole est peu utilisé, contrairement au GEMOX, malgré l'absence de comparaison directe entre ces 2 schémas. Depuis la publication de l'étude ABC-02, aucune chimiothérapie cytotoxique "classique" n'a montré d'efficacité, en dehors du S-1, en association avec la gemcitabine (54), et de l'association gemcitabine et cisplatine (55). Aucun essai de phase III n'est disponible avec le S-1, mais les résultats des études plus précoces sont encourageants. Cependant, il n'est pour l'instant pas disponible en France.

Les antiangiogéniques

Les antiangiogéniques ont été évalués dans plusieurs études de faible niveau de preuve. Une étude américaine de phase II non randomisée a montré une SG médiane de 12,7 mois parmi 35 patients traités par GEMOX + bévécizumab (10 mg/kg à J1 et J15, tous les 28 jours) [56]. Une seconde étude a testé un schéma de type bévécizumab (5 mg/kg) + erlotinib (150 mg/j pendant 28 jours) chez 53 patients, et obtenu une SG médiane de 9,9 mois (57). Le sorafénib a été évalué dans 2 essais de phase II, soit avec de la gemcitabine (58), soit avec de la gemcitabine et du cisplatine (59). Dans les 2 cas, la survie n'était pas améliorée et la toxicité était majorée. L'équipe britannique à l'origine de l'étude ABC-02 a évalué, en première ligne, le cédiranib, un inhibiteur oral des récepteurs 1, 2 et 3 du VEGF, en association avec la gemcitabine et le cisplatine, par rapport à la chimiothérapie seule (60). Aucun gain en SSP n'a été observé (8,0 versus 7,4 mois ; $p = 0,72$), ni en SG (14,1 versus 11,9 mois ; $p = 0,44$).

Dans une autre étude, le sunitinib, inhibiteur multicible et oral de kinases, administré en deuxième ligne chez 56 patients, était associé à un taux de réponse de 8,9 % et à une SSP de 1,7 mois (61). À noter qu'une étude française au schéma similaire, présentée aux Journées francophones d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive (JFHOD) de 2015, a rapporté une SG de 9,6 mois (62). Enfin, une étude préclinique a suggéré une certaine efficacité de l'axitinib, un inhibiteur oral des récepteurs 1, 2 et 3 du VEGF (63).

Les anti-EGFR

Concernant les anti-EGFR, l'essai de phase II BINGO, publié en 2014, a randomisé 150 patients entre un

schéma de type GEMOX + cétuximab (500 mg/m²/2 sem.) et du GEMOX seul (64). L'objectif principal – l'obtention d'un taux de SSP à 4 mois d'au moins 60 % dans le bras expérimental – a été atteint (63 versus 54 %). Cependant, les médianes de SSP (6,1 versus 5,5 mois) et de SG (11,0 versus 12,4 mois) étaient similaires dans les 2 bras. Les mutations de KRAS et de BRAF concernaient respectivement 19 et 5 % des patients. Elles ne modifiaient pas le pronostic. Un deuxième essai de phase II randomisé au schéma comparable a été publié en 2015 par une équipe taïwanaise (65). Le taux de réponse objectif (critère de jugement principal) n'était pas significativement différent dans les 2 groupes (27 versus 15 % ; $p = 0,12$), ni la SG (10,6 versus 9,8 mois ; $p = 0,91$). En revanche, il y avait une tendance à l'amélioration de la SSP (6,7 versus 4,1 mois ; $p = 0,05$). Le statut KRAS muté était retrouvé chez 36 % des patients, mais n'influçait pas le pronostic.

À notre connaissance, 2 études ont évalué le panitumumab dans les cancers des voies biliaires. La première est une étude de phase II monobras testant le panitumumab (9 mg/kg à J1) en association avec l'irinotécan (100 mg/m²) et avec la gemcitabine (1000 mg/m² à J1 et J8) [66]. La SG a été de 12,9 mois, et la SSP, de 9,7 mois. L'essai italien publié en 2015 était plus intéressant conceptuellement, puisqu'il a randomisé 89 patients exclusivement de statut KRAS sauvage entre GEMOX + panitumumab (6 mg/kg) et GEMOX seul (67). La SSP (critère de jugement principal) n'était pas améliorée par l'anti-EGFR (5,3 versus 4,4 mois ; $p = 0,27$), ni la SG (9,9 versus 10,2 mois ; $p = 0,42$).

L'erlotinib a également été évalué dans un essai de phase III randomisé (à 100 mg/j), en association avec le GEMOX, par rapport au GEMOX seul (68). La SSP (critère de jugement principal) n'était pas significativement différente dans les 2 groupes (5,8 versus 4,2 mois ; $p = 0,087$). Les SG médianes étaient similaires (9,5 mois dans les 2 groupes ; $p = 0,611$).

Enfin, le lapatinib, un inhibiteur oral de tyrosine kinases dirigé contre l'EGFR 1 et 2, a été testé chez 17 patients atteints d'un cholangiocarcinome avancé, et a obtenu une SG médiane de 5,2 mois (69).

La voie mTOR-PI3K-AKT

Celle-ci a peu été explorée dans les cholangiocarcinomes. L'étude de phase II monobras ITMO a évalué l'évérolimus à 10 mg/j en monothérapie chez 39 patients en progression après une première

ligne de chimiothérapie (70). Le taux de réponse objective a été de 5,1%, avec une SSP de 3,2 mois et une SG de 7,7 mois.

L'immunothérapie

L'essai "basket" de phase Ib KEYNOTE-028 a évalué le pembrolizumab, un anticorps anti-PD-1, dans de multiples tumeurs solides. Parmi les 89 patients atteints d'un cancer des voies biliaires, 37 (42 %) surexprimaient PD-L1, et 24 ont été inclus (71). Ils avaient tous déjà été traités. Le taux de réponse global a été de 17 %. Les toxicités de grade 3-4 ont concerné 17 % des patients (anémie, colite, atteinte cutanée). Un essai de phases I et II associant pembrolizumab et chimiothérapie à base de FOLFOX est en cours (NCT02268825).

Les thérapies ciblées actuelles

Les échecs de thérapies ciblées pourraient être liés à l'absence d'identification préalable de mutations ou d'altérations moléculaires au sein des tumeurs. Un essai de phase II monobras a évalué le sélumétinib, un inhibiteur de MEK 1/2, chez 28 patients porteurs d'un cancer des voies biliaires en deuxième ligne (72). Les médianes de SSP et de SG ont été respectivement de 3,7 et de 9,8 mois, sans différence statistiquement significative entre les patients exprimant peu ou fortement AKT ou ERK. Il y avait cependant une tendance à l'amélioration de la SG, mesurée à 5,4 mois chez les patients pERK inférieur à 1 contre 11,4 mois chez les autres ($p = 0,5$). De nombreux essais évaluant des thérapies ciblées avec stratification des patients sur des biomarqueurs moléculaires sont en cours. Les anomalies les plus fréquentes, retrouvées dans 45 % des cholangiocarcinomes, seraient les fusions FGFR2 (73). Les fusions sont des cibles thérapeutiques prometteuses, comme en atteste la fusion EML-ALK dans le cancer bronchique. Ainsi, le crizotinib, un anti-ALK, a été approuvé dans le cancer bronchique ALK+. Le BGJ398 est un inhibiteur sélectif de FGFR actuellement testé dans un essai de phase II monobras chez des patients atteints d'un cholangiocarcinome avancé en deuxième ligne et présentant des fusions FGFR2 (NCT02150967). Le ponatinib, un inhibiteur oral multicyclique de tyrosine kinases, est actuellement évalué chez des patients avec un cholangiocarcinome avancé présentant des

fusions FGFR2 (NCT02265341). La seconde cible potentielle serait constituée par les mutations d'IDH1 et 2, présentes chez 17 % des patients (73). Une étude de phase I et une autre de phases I et II testent actuellement l'AG-120 (inhibiteur d'IDH1) et l'AG-221 (inhibiteur d'IDH2), chez des patients atteints d'une tumeur solide avancée présentant respectivement une mutation sur IDH1 (NCT02073994) ou IDH2 (NCT02273739). Un aperçu des essais cliniques en cours dans le cholangiocarcinome est présenté dans le [tableau II](#).

Tableau II. Essais cliniques en cours dans le cholangiocarcinome avancé ou métastatique.

Traitement	Mécanisme d'action	Phase
BGJ398	Inhibiteur de FGFR	II
Ponatinib	Inhibiteur de FGFR	II
AG-120	Inhibiteur d'IDH1	I
AG-221	Inhibiteur d'IDH2	I
Cabozantinib	ITK multicyclique : c-MET, AXL, VEGFR-2,...	II
Régorafénib	ITK multicyclique : VEGFR, PDGFR- β , FGFR1,...	I/II
LY2801653	ITK multicyclique : c-MET, FLT3, AXL, ROS1,...	I
BKM120	Inhibiteur de PI3K	II
Sélumétinib	Inhibiteur de MEK 1/2	I
PLX8394	Anti-BRAF	I/IIa
Pazopanib	ITK multicyclique : VEGFR, PDGFR, FGFR, KIT	II
CX-4945	ITK anti-CX2	I/II

IDH : isocitrate deshydrogénase ; ITK : inhibiteur de tyrosine kinase ; FGFR : Fibroblast Growth Factor Receptors ; MEK : Methyl Ethyl Ketone ; PDGFR : Platelet-Derived Growth Factor Receptor ; PI3K : Phosphoinositide 3-Kinase ; VEGFR : récepteur du VEGF.

Conclusion

Comme pour l'AP, la validation d'un standard de chimiothérapie pour le traitement des cholangiocarcinomes non résécables a été difficile. Aucune thérapie ciblée n'a fait la preuve de son efficacité, et les premiers résultats concernant l'immunothérapie n'emportent pas la conviction. Cependant, l'absence de *screening* moléculaire préalable pourrait expliquer ces échecs à répétition. Les études actuelles évaluent donc des traitements ciblant des anomalies moléculaires précises, comme les fusions FGFR ou les mutations d'IDH1 et 2. Cette approche constitue un espoir pour des tumeurs au pronostic sombre. ■

L'auteur n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts.

Références bibliographiques

1. Binder-Foucard F et al. Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period: solid tumors. *Rev Epid Santé Publique* 2014.
2. Arnold M et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol* 2015.
3. Siegel RL et al. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016.
4. Waddell N et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature* 2015.
5. Neesse A et al. Stromal biology and therapy in pancreatic cancer: a changing paradigm. *Gut* 2015.
6. Rhim AD et al. EMT and dissemination precede pancreatic tumor formation. *Cell* 2012.
7. Burris HA 3rd et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997.
8. Louvet C et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005.
9. Heinemann V et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2006.
10. Bernhard J et al. Clinical benefit and quality of life in patients with advanced pancreatic cancer receiving gemcitabine plus capecitabine versus gemcitabine alone: a randomized multicenter phase III clinical trial—SAKK 44/00-CECOG/PAN.1.3.001. *J Clin Oncol* 2008.
11. Dahan L et al. Combination 5-fluorouracil, folinic acid and cisplatin (LV5FU2-CDDP) followed by gemcitabine or the reverse sequence in metastatic pancreatic cancer: final results of a randomised strategic phase III trial (FFCD 0301). *Gut* 2010.
12. Bramhall SR et al. A double-blind placebo-controlled, randomised study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first line therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2002.
13. Van Cutsem E et al. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2004.
14. Van Cutsem E et al. Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009.
15. Kindler H et al. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). *J Clin Oncol* 2010.
16. Kindler HL et al. Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: a double-blind randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011.
17. Goncalves A et al. BAYPAN study: a double-blind phase III randomized trial comparing gemcitabine plus sorafenib and gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2012.
18. Rougier P et al. Randomised, placebo-controlled, double-blind, parallel-group phase III study evaluating aflibercept in patients receiving first-line treatment with gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2013.
19. Philip PA et al. Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S0205. *J Clin Oncol* 2010.
20. McNamara MG et al. Targeting the epidemial growth factor receptor (EGFR) in addition to chemotherapy in patients (pts) with advanced pancreas cancer: A systematic review and meta-analysis. *ESMO 2015, abstract 2293*.
21. Moore MJ et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007;25(15):1960-6.
22. Conroy T et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364(19):1817-25.
23. Von Hoff DD et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013;369(18):1691-703.
24. Goldstein D, Hammel P et al. Updated survival from a randomized phase III trial (MPACT) of nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone for patients (pts) with metastatic adenocarcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 2014;32(Suppl. 3):254.
25. Goldstein D et al. Development of peripheral neuropathy and its association with survival during treatment with nab-paclitaxel plus gemcitabine for patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas: A subset analysis from a randomised phase III trial (MPACT). *Eur J Cancer* 2016;52:85-91.

@ Retrouvez l'intégralité
des références bibliographiques
sur www.edimark.fr

ÉMISSION SPÉCIALE

ECCO 2016

European Crohn's and Colitis Organisation
Amsterdam, 16-19 mars 2016

MODÉRATEUR

Pr Laurent Peyrin-Biroulet (Nancy)

ORATEURS

Pr David Laharie (Bordeaux)

Pr Xavier Roblin (Saint-Étienne)

Retrouvez l'émission spéciale sur
www.edimark.fr/ESP/ECCO/2016

Site réservé aux professionnels de santé

PLEIN ÉCRAN SUR LES MICI



Sous l'égide de



Directeur de la publication : Claudie Damour-Terrasson - Rédacteurs en chef : Pr Laurent Peyrin-Biroulet (Nancy) et Philippe Sogni (Paris)
Attention, ceci est un compte-rendu de congrès et/ou un recueil de résumés de communications de congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche; ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités de santé françaises et ne doivent donc pas être mises en pratique.
Conformément à la loi 78-17 Informatique et libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification aux données vous concernant.
Cette émission spéciale est éditée par Edimark SAS, 2, rue Sainte-Marie - 92418 Courbevoie Cedex - Tél. : 01 46 67 63 00 - Fax: 01 46 67 63 10

Avec le soutien institutionnel de



Références bibliographiques

26. Ueno H et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study. *J Clin Oncol* 2013;31(13):1640-8.
27. Li Q et al. Efficacy and safety of gemcitabine-fluorouracil combination therapy in the management of advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2014;9(8):e104346.
28. Wang-Gillam A et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2015.
29. Van Cutsem E et al. Evoxofamide (TH-302) in combination with gemcitabine in previously untreated patients with metastatic or locally advanced unresectable pancreatic ductal adenocarcinoma: Primary analysis of the randomized, double-blind phase III MAESTRO study. *J Clin Oncol* 2016.
30. Infante JR et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of trametinib, an oral MEK inhibitor, in combination with gemcitabine for patients with untreated metastatic adenocarcinoma of the pancreas. *Eur J Cancer* 2014.
31. Van Cutsem E et al. Phase II randomized trial of MEK inhibitor pimasertib or placebo combined with gemcitabine in the first-line treatment of metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2015.
32. Hurwitz HJ et al. Randomized, double-blind, phase II study of ruxolitinib or placebo in combination with capecitabine in patients with metastatic pancreatic cancer for whom therapy with gemcitabine has failed. *J Clin Oncol* 2015.
33. Wolpin BM et al. Oral mTOR inhibitor everolimus in patients with gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009.
34. Madden JI. Infinity reports update from phase 2 study of saridegib plus gemcitabine in patients with metastatic pancreatic cancer. *Infinity Pharmaceuticals*, 2012. <http://phx.corporate-ir.net/phoenix.zhtml?c=121941&p=irol-newsArticle&ID=1653550&highlight>
35. Catenacci DV et al. Randomized phase Ib/II study of gemcitabine plus placebo or vismodegib, a Hedgehog pathway inhibitor, in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2015.
36. Benson A III BJ, Wainberg ZA et al. A phase 2 randomized, double-blind, placebo controlled study of simtuzumab or placebo in combination with gemcitabine for the first line treatment of pancreatic adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2014.
37. Hingorani SR et al. High response rate and PFS with PEGPH20 added to nab-paclitaxel/gemcitabine in stage IV previously untreated pancreatic cancer patients with high-HA tumors: Interim results of a randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2015.
38. Hidalgo MJM, Carrato A, et al. A phase 1b study of the anti-cancer stem cell agent demcizumab (DEM) and gemcitabine (GEM) +/- paclitaxel protein bound particles (nab-paclitaxel) in patients with pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2014.
39. Bendell JCA, Smith L, et al. Final results of a phase 1b of OMP-59R5 (anti-notch 2/3 stem cell antibody) in combination with nab-paclitaxel and gemcitabine (NAB-P + GEM) in patients (PTS) with untreated metastatic pancreatic cancer (MPC): ALPINE study. *Ann Oncol* 2014, abstract 688P.
40. Nomi T et al. Clinical significance and therapeutic potential of the programmed death-1 ligand/programmed death-1 pathway in human pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2007.
41. Brahmer JR et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012;366(26):2455-65.
42. Royal RE et al. Phase 2 trial of single agent ipilimumab (anti-CTLA-4) for locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma. *J Immunother* 2010.
43. Beatty GL et al. A phase I study of an agonist CD40 monoclonal antibody (CP-870,893) in combination with gemcitabine in patients with advanced pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2013.
44. Bekaii-Saab TNA, Lesinski G, et al. A multi-institutional randomized phase 2 trial of the oncolytic virus Reolysin in the first line treatment metastatic adenocarcinoma of the pancreas (MAP). *Ann Oncol* 2014.
45. Beatty GL et al. Mesothelin-specific chimeric antigen receptor mRNA-engineered T cells induce anti-tumor activity in solid malignancies. *Cancer Immunol Res* 2014.
46. Le DT et al. Safety and survival with GVAX pancreas prime and *Listeria Monocytogenes*-expressing mesothelin (CRS-207) boost vaccines for metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015.
47. Middleton G et al. Gemcitabine and capecitabine with or without telomerase peptide vaccine GV1001 in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer (TeloVac): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014.
48. Lepage C et al. Trends in the incidence and management of biliary tract cancer: a French population-based study. *J Hepatol* 2011.
49. Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer* 2007.
50. Kornek GV et al. Mitomycin C in combination with capecitabine or biweekly high-dose gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer: a randomised phase II trial. *Ann Oncol* 2004.
51. Ducreux M et al. A randomised phase II trial of weekly high-dose 5-fluorouracil with and without folinic acid and cisplatin in patients with advanced biliary tract carcinoma: results of the 40955 EORTC trial. *Eur J Cancer* 2005.
52. Rao S et al. Phase III study of 5FU, etoposide and leucovorin (FELV) compared to epirubicin, cisplatin and 5FU (ECF) in previously untreated patients with advanced biliary cancer. *Br J Cancer* 2005.
53. Valle J et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010.
54. Kim HS et al. Phase II study of gemcitabine and S-1 combination chemotherapy in patients with metastatic biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015.
55. Kanai M et al. A multi-institution phase II study of gemcitabine/cisplatin/S-1 (GCS) combination chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer (KHBO 1002). *Cancer Chemother Pharmacol* 2015.
56. Zhu AX et al. Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and bevacizumab in advanced biliary-tract cancers and correlation of changes in 18-fluorodeoxyglucose PET with clinical outcome: a phase 2 study. *Lancet Oncol* 2010.
57. Lubner SJ et al. Report of a multicenter phase II trial testing a combination of biweekly bevacizumab and daily erlotinib in patients with unresectable biliary cancer: a phase II Consortium study. *J Clin Oncol* 2010.
58. Moehler M et al. Gemcitabine plus sorafenib versus gemcitabine alone in advanced biliary tract cancer: a double-blind placebo-controlled multicentre phase II AIO study with biomarker and serum programme. *Eur J Cancer* 2014.
59. Lee JK et al. A phase II study of gemcitabine and cisplatin plus sorafenib in patients with advanced biliary adenocarcinomas. *Br J Cancer* 2013.
60. Valle JW et al. Cediranib or placebo in combination with cisplatin and gemcitabine chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer (ABC-03): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015.
61. Yi JH et al. A phase II study of sunitinib as a second-line treatment in advanced biliary tract carcinoma: a multicentre, multinational study. *Eur J Cancer* 2012.
62. Amin A BM et al. Evaluation du sunitinib comme traitement de deuxième ligne du cholangiocarcinome intra-hépatique avancé (étude de phase II SUN-CK) : tolérance, efficacité et données translationnelles. *JFHOD*. 2015:CO39.
63. Takahashi H et al. Axitinib (AG-013736), an oral specific VEGFR TKI, shows potential therapeutic utility against cholangiocarcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2014.
64. Malka D et al. Gemcitabine and oxaliplatin with or without cetuximab in advanced biliary-tract cancer (BINGO): a randomised, open-label, non-comparative phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014.
65. Chen JS, Hsu C, Chiang NJ, Tsai CS, Tsou HH, Huang SF, et al. A KRAS mutation status-stratified randomized phase II trial of gemcitabine and oxaliplatin alone or in combination with cetuximab in advanced biliary tract cancer. *Ann Oncol* 2015.
66. Sohal DP et al. A phase II trial of gemcitabine, irinotecan and panitumumab in advanced cholangiocarcinoma. *Ann Oncol* 2013.
67. Leone F et al. Panitumumab in combination with gemcitabine and oxaliplatin does not prolong survival in wild-type KRAS advanced biliary tract cancer: A randomized phase 2 trial (Vecti-BIL study). *Cancer* 2016.
68. Lee J et al. Gemcitabine and oxaliplatin with or without erlotinib in advanced biliary-tract cancer: a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012.
69. Ramanathan RK et al. A phase II study of lapatinib in patients with advanced biliary tree and hepatocellular cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009.
70. Buzzoni R et al. Activity and safety of RAD001 (everolimus) in patients affected by biliary tract cancer progressing after prior chemotherapy: a phase II ITMO study. *Ann Oncol* 2014.
71. Bang YJ DT, De Braud F, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab (MK-3475) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer: Interim results of KEYNOTE-028. *Ann Oncol*. 2015.
72. Bekaii-Saab T et al. Multi-institutional phase II study of selumetinib in patients with metastatic biliary cancers. *J Clin Oncol* 2011.
73. Sia D et al. Massive parallel sequencing uncovers actionable FGFR2-PPH1N1 fusion and ARAF mutations in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Nat Commun* 2015.