

# Cancers digestifs

## Digestive cancers

D. Malka<sup>1</sup>



### Cancer du côlon non métastatique

Après avoir montré que la présence d'ADN tumoral circulant (ADNtc) chez les patients ayant un cancer du côlon de stade II (1) ou un cancer du rectum T3/T4 et/ou N+ (2) permettait d'identifier les sujets les plus à risque de rechute, la même équipe australienne s'est cette fois intéressée aux patients présentant un cancer du côlon de stade III (Tie J et al., abstr. 3516). Les prélèvements ont été réalisés chez 95 patients après la chirurgie puis avant, pendant et à la fin de la chimiothérapie (CT) adjuvante. Au total, 20 % des patients ont rechuté. Les résultats sont impressionnants et mettent en évidence une survie sans rechute (SSR) très inférieure chez les 20 % de patients ayant de l'ADNtc détectable après la chirurgie et chez les 17 % des patients positifs à l'issue de la CT. Après la CT adjuvante, la détection d'ADNtc indique un risque de récurrence à 2 ans de 82 %, contre 27 % lorsque l'ADNtc n'est pas détecté. Même chez les patients ayant un antigène carcinoembryonnaire (ACE) postopératoire normal, l'ADNtc est un bon marqueur du risque

de récurrence : 84 % de récurrence en cas de positivité, contre 55 % en l'absence d'ADNtc détecté (figure 1). Si ces données se confirment (un essai de phase III, DYNAMIC-III, est en cours), le monitoring de l'ADNtc permettrait d'identifier en temps réel les patients les plus sensibles ou résistants à la CT adjuvante. Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont susceptibles d'affecter l'efficacité de la capécitabine en modifiant sa dissolution et son absorption du fait de l'élévation du pH gastrique (3, 4). Une étude monocentrique rétrospective canadienne a exploré l'impact des IPP chez 389 patients traités en adjuvant pour un cancer colorectal (CCR) [Wong G et al., abstr. 3614]. La SSR à 3 ans était significativement réduite dans le groupe XELOX (n = 214) chez les patients traités par IPP (23 %) [70 contre 83 % ; p = 0,03], alors qu'il n'y avait pas de différence significative dans le groupe FOLFOX (n = 175 ; IPP : 28 %). En analyse multivariée, les IPP multipliaient par 2 le risque de récurrence (HR = 2,0 ; p = 0,03). Dans l'attente d'une étude prospective, les auteurs suggèrent de privilégier le FOLFOX si un traitement par IPP doit être maintenu pendant la CT adjuvante.

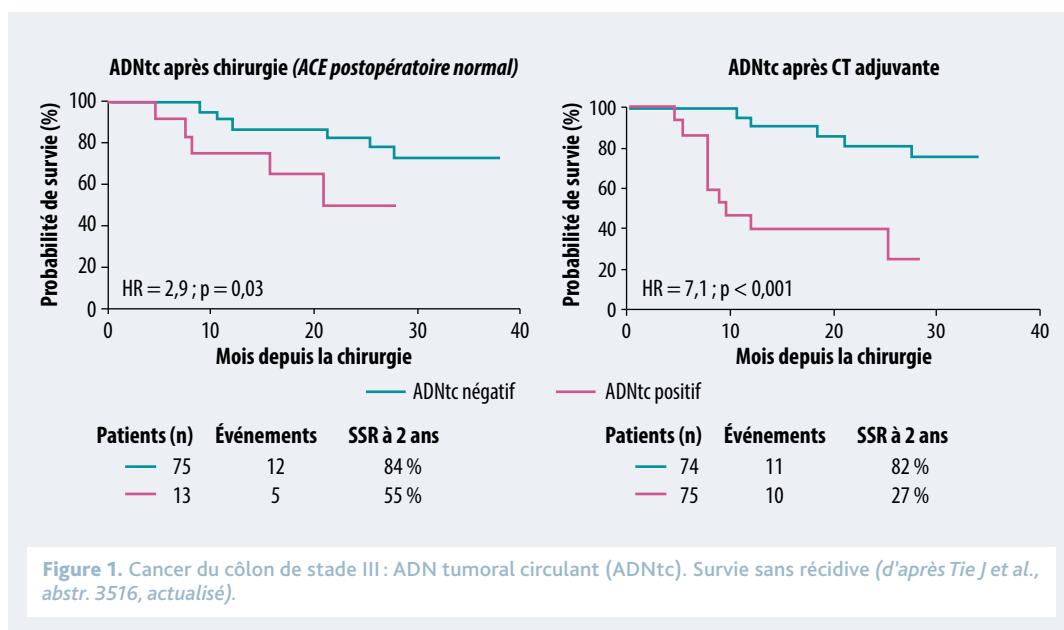


Figure 1. Cancer du côlon de stade III : ADN tumoral circulant (ADNtc). Survie sans récurrence (d'après Tie J et al., abstr. 3516, actualisé).

<sup>1</sup> Département de médecine oncologique, Gustave-Roussy, Villejuif; université Paris-Saclay.

# Points forts<sup>++</sup>

- » La chimiohyperthermie intrapéritonéale n'améliore pas les résultats de la résection optimale des carcinomes péritonéaux colorectaux ; en préventif, elle n'améliore pas le pronostic des cancers colorectaux à haut risque de récurrence péritonéale.
- » Le bénéfice du trastuzumab après progression dans le cancer de l'estomac n'est pas démontré. En deuxième ligne, le pembrolizumab n'est pas plus efficace que le paclitaxel, sauf en cas d'instabilité des microsatellites.
- » Succès du cabozantinib en deuxième ligne du carcinome hépatocellulaire.
- » L'association témozolomide + capécitabine est supérieure au témozolomide seul dans le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques G1-2.
- » Le FOLFIRINOX modifié (irinotécan 150 mg/m<sup>2</sup>, pas de FU bolus) est le nouveau standard en traitement adjuvant du cancer du pancréas.

# Mots-clés

- Cancers digestifs
- Essais randomisés
- Chimiothérapie
- Thérapies ciblées

## Cancer du rectum

L'étude de phase II randomisée sud-coréenne ADORE, qui comparait chez 321 patients atteints d'un cancer du rectum au stade ypII (ypT3-4, N0) ou ypIII (ypT1-4, N1-2) 4 mois de CT adjuvante par 5-fluorouracile (5-FU) [380 mg/m<sup>2</sup> 1 sem./mois] et acide folinique (FL) ou FOLFOX après radiochimiothérapie (RCT) préopératoire et exérèse totale du mésorectum avait fait grand bruit à l'époque (5). La survie sans maladie (SSM) à 3 ans était meilleure chez les patients traités par FOLFOX (72 versus 63 % ; HR = 0,66 ; IC<sub>95</sub> : 0,43-0,99 ; p = 0,047) au prix d'une augmentation significative, mais acceptable, de la toxicité hématologique, digestive et neurologique. En analyse de sous-groupes, les stades ypII semblaient tirer un bénéfice du FOLFOX moins important. Les résultats à long terme (suivi médian de 74,1 mois) de cet essai montrent une SSM toujours meilleure dans le bras FOLFOX (68 versus 57 % ; HR = 0,63 ; IC<sub>95</sub> : 0,43-0,93 ; p = 0,02) [Hong YS et al., abstr. 3501] (figure 2). L'analyse de sous-groupes met en évidence un bénéfice plus important dans les stades ypIII (HR = 0,59 ; p = 0,019), ypN1b (HR = 0,35 ; p = 0,017), ypN2 (HR = 0,47 ;

p = 0,048) [figure 3, p. 460], les hauts grades histologiques (HR = 0,28 ; p = 0,045), en l'absence d'envahissement lymphovasculaire (HR = 0,55 ; p = 0,013) ou périnerveux (HR = 0,53 ; p = 0,01), chez les hommes (HR = 0,62 ; p = 0,039) et les moins de 65 ans (HR = 0,64 ; p = 0,034). La survie globale (SG) n'était pas significativement améliorée (78 versus 76 % à 6 ans ; HR = 0,73 ; IC<sub>95</sub> : 0,45-1,19 ; p = 0,21). Dans l'analyse de sous-groupes pour la SG, les patients de stade ypN2 et ceux ayant une régression tumorale minime sont ceux qui bénéficient le plus du FOLFOX (HR = 0,42 ; p = 0,04 et HR = 0,42 ; p = 0,043, respectivement).

Dans le cancer du rectum, l'oxaliplatine semble avoir sa place en adjuvant plutôt qu'en préopératoire : lors de la même session orale, les résultats à long terme de l'étude PETACC-6 montrent l'absence de bénéfice en SSM (71 % à 5 ans dans les 2 bras ; HR ajusté = 1,02 ; IC<sub>95</sub> : 0,82-1,28 ; p = 0,84) ou en SG (83 versus 80 % à 5 ans ; HR ajusté = 1,17 ; IC<sub>95</sub> : 0,89-1,54 ; p = 0,25) à l'addition d'oxaliplatine lors de la RCT préopératoire ou à la capécitabine adjuvante chez des patients présentant un cancer du rectum cT3/T4 et/ou cN+ (Schmoll HJ et al., abstr. 3500). Dans une autre étude, chinoise

## Highlights

» Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy does not improve the results of optimal resection of colorectal peritoneal carcinomatosis; as a preventive measure, it does not improve the prognosis of colorectal cancers at high risk of peritoneal recurrence.

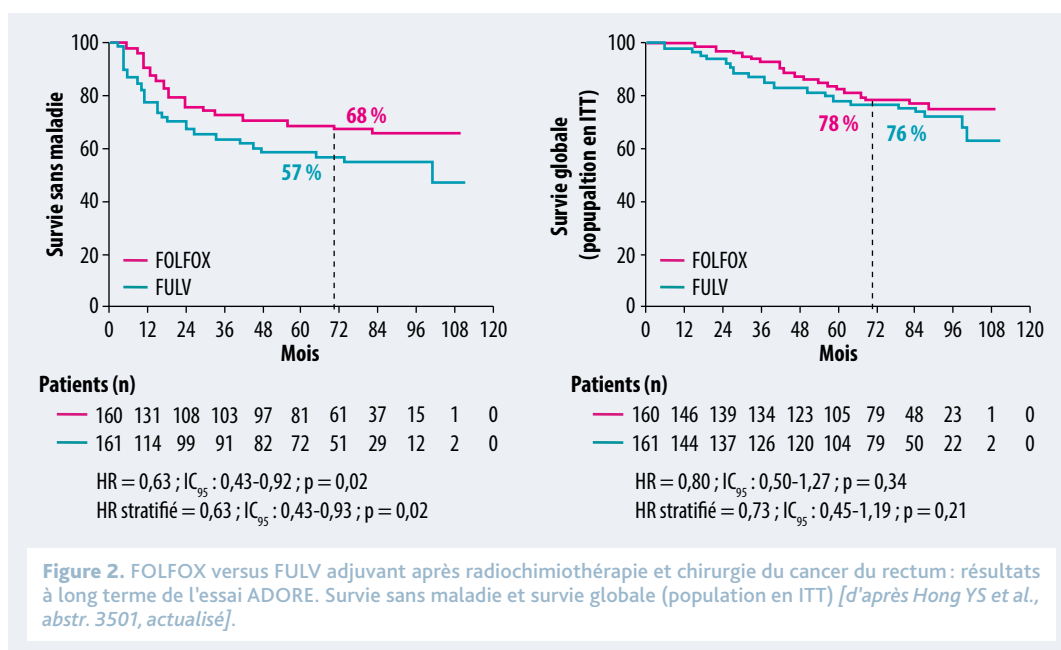
» No benefit of trastuzumab after progression in stomach cancer. In second line, no superiority of pembrolizumab over paclitaxel, except in case of microsatellite instability.

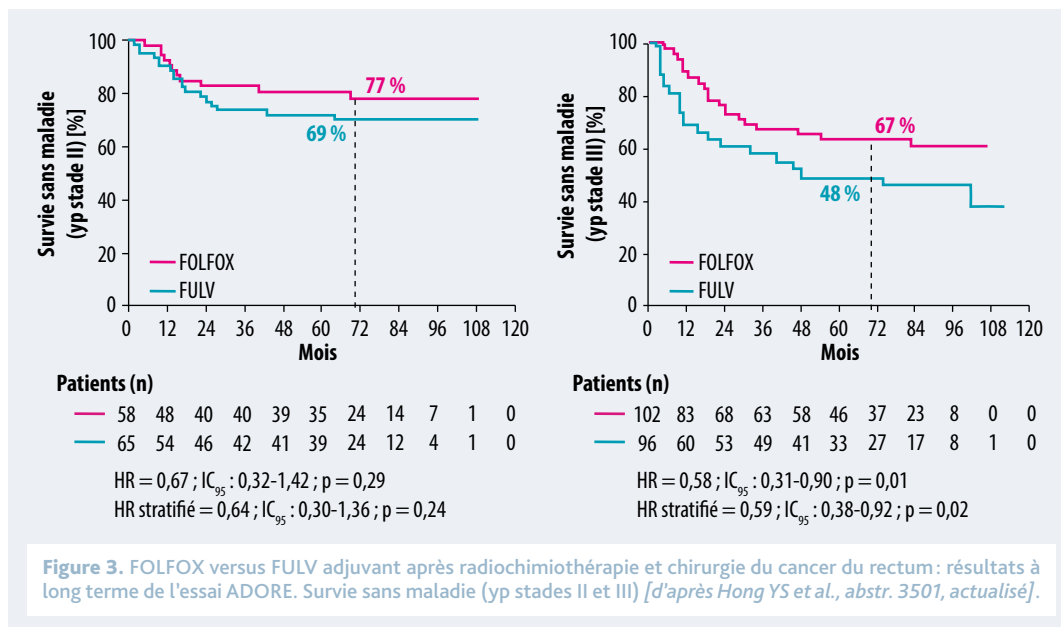
» Success of cabozantinib in the second line treatment of hepatocellular carcinoma.

» Modified FOLFIRINOX (irinotecan 150 mg/m<sup>2</sup>, no FU bolus) is the new standard in the adjuvant treatment of pancreatic cancer.

## Keywords

- Digestive cancers
- Randomized trials
- Chemotherapy
- Targeted therapies





(FOWARC), incluant 495 patients atteints d'un cancer du rectum de stade II-III, le taux de récurrence locale, la SSM et la SG à 3 ans étaient comparables dans les 3 bras : 5-FU + RT, FOLFOX + RT ou FOLFOX seul (Deng Y et al., abstr. 3502). Le FOLFOX seul pourrait ainsi être une option en cas de RT impossible.

### Cancer colorectal métastatique

L'étude de phase II randomisée allemande VOLFI (AIO-KRK0109), dont les premiers résultats avaient été présentés à l'ESMO 2017, a évalué une tri-CT par FOLFOXIRI modifié (irinotécan réduit à 150 mg/m<sup>2</sup> et 5-FU à 3 000 mg/m<sup>2</sup>, sans bolus) en association avec le panitumumab par rapport au FOLFOXIRI seul, chez 96 patients ayant un indice de performance (PS) 0-1 et un cancer colorectal métastatique (CCRM) non résectable, RAS sauvage (Geissler M et al., abstr. 3509). L'objectif principal de l'étude était le taux de réponse objective (RO). Les résultats d'efficacité étaient en faveur du bras combiné affichant un taux de RO de 87 versus 61 % pour le bras FOLFOXIRI seul (p = 0,004) et un taux de contrôle tumoral de 97 versus 79 % (p = 0,007), respectivement. L'avantage en termes de taux de RO était statistiquement significatif en cas de primitif gauche (91 versus 61 % ; p = 0,03), mais non en cas de primitif droit (70 versus 38 % ; p = NS), toutefois, le faible effectif de l'étude ne permettait pas de conclure. Les patients BRAF muté (n = 16) bénéficiaient également de la quadrithérapie (86 versus 22 % ; p = 0,041). Le taux de résection secon-

daire chez les patients avec métastases potentiellement résectables était de 75 % (n = 12) dans le bras combiné contre 36 % (n = 4) dans le bras contrôle. Il n'y avait pas de différence en termes de survie sans progression (SSP) [9,7 versus 10,1 mois ; p = 0,72]. Les événements indésirables de grade 3-5 étaient significativement plus fréquents dans le bras combiné (33 versus 12 % ; p = 0,03), mais les données de qualité de vie étaient similaires dans les 2 bras. Ces résultats actualisés de la première et seule étude randomisée à ce jour comparant tri-CT sans et avec thérapie ciblée suggèrent donc l'intérêt d'une quadrithérapie avec anti-EGFR en première ligne de traitement du CCRM RAS sauvage, notamment en cas de primitif colique gauche. Les résultats finaux de l'essai randomisé de phase II français PRODIGE 21 METHEP-2 sont plus mitigés (Ychou M et al., abstr. 3535). Pour mémoire, 256 patients ont été randomisés entre bi-CT (FOLFOX ou FOLFIRI) et tri-CT (FOLFIRINOX), en association avec une thérapie ciblée (cétuximab si statut RAS sauvage, bévacizumab sinon). Si le taux de résection R0/R1 (57 versus 48 %), la SSP (12,8 versus 11,5 mois ; HR = 0,73) et la SG (42,9 versus 37,7 mois ; HR = 0,80) ont été numériquement supérieurs, la significativité statistique n'a pas été atteinte (problème de puissance ?). Les taux de RO dans chaque bras n'ont pas été fournis ; dans une analyse exploratoire, ils étaient plus nombreux avec le cétuximab en association avec une bi- ou une tri-CT (mais on rappelle que la thérapie ciblée était allouée selon le statut RAS et non par randomisation). Les résultats contrastés de ces 2 études justifient l'essai randomisé français PANIRINOX en cours, qui compare FOLFIRINOX +



▶▶▶ panitumumab à FOLFOX + panitumumab, avec comme particularité la détermination du statut tumoral RAS et BRAF sur ADN circulant. Si le traitement d'entretien par fluoropyrimidine ± bévacizumab des patients atteints de CCRm est l'option de référence après CT d'induction avec bévacizumab, le traitement d'entretien après CT d'induction avec anti-EGFR est en revanche mal codifié (6). L'étude de phase II randomisée VALENTINO, menée en Italie chez 229 patients présentant un CCRm RAS sauvage, a échoué à démontrer la non-infériorité du panitumumab comparativement à l'association 5-FU + leucovorine (LV) + panitumumab en traitement d'entretien après 4 mois d'induction par FOLFOX + panitumumab (Pietrantonio F et al., abstr. 3505) [tableau 1]. De fait, ces résultats suggèrent plutôt de préférer l'association 5-FU + LV + panitumumab, au prix toutefois d'une toxicité de grade 3-4 supérieure: cutanée (22 versus 14 %), mucite (6 versus 1 %), syndrome main-pied (5 versus 1 %), diarrhée (4 versus 1 %), neutropénie (3 versus 0 %).

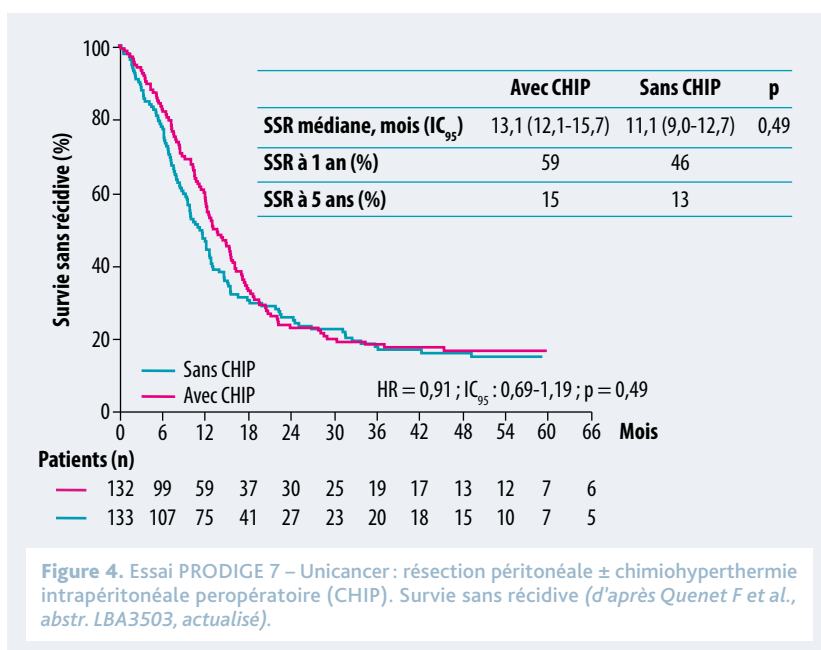
L'émergence de mutations RAS sous la pression thérapeutique exercée par les anti-EGFR montre l'intérêt de chercher ces mutations avant leur éventuelle réintroduction. L'étude de phase II italienne CRICKET les a cherchées de façon prospective et par biopsies liquides (Rossini D et al., abstr. 12007). Les patients, tous RAS/BRAF sauvage, initialement répondeurs à l'association irinotécan + cétuximab en première ligne (RO et SSP > 6 mois) ont été traités en troisième ligne par la même combinaison, au minimum 4 mois après la fin du traitement de première ligne. Une deuxième ligne sans anti-EGFR devait s'intercaler. Une biopsie liquide était réalisée avant le début de la troisième ligne à la recherche de mutations RAS/BRAF. Six patients (21 %) ont répondu et le taux de contrôle a été de 54 %. Parmi les 12 patients avec mutation RAS à la biopsie liquide, aucun n'a présenté de RO. La SSP des patients RAS sauvage sur la biopsie liquide a été supérieure à celle des patients avec mutation sur la biopsie liquide (3,9 versus 1,9 mois; HR = 0,48; p = 0,048). Ces résultats fournissent des arguments en faveur du concept de réintroduction des anti-EGFR, l'exclusion des patients porteurs d'une mutation RAS secondaire identifiée en biopsie liquide avant traitement permettant d'éviter un traitement inefficace.

La carcinose péritonéale d'origine colorectale (CPCR), même isolée, reste de mauvais pronostic, la SG médiane ne dépassant pas 18 mois (7). Plusieurs études prospectives et rétrospectives ainsi qu'une étude de phase III (8) ont suggéré l'intérêt de combiner chirurgie de cytoréduction maximale – contre la maladie supramillimétrique – et chimiohyperthermie intrapéritonéale peropératoire (CHIP) – contre la maladie inframillimétrique – avec des médianes de SG atteignant jusqu'à 40 mois. Le caractère complet de la résection macroscopique et l'index de carcinose péritonéale (Peritoneal Carcinomatosis Index [PCI]), compris entre 0 et 39 (importance de la carcinose gradée entre 0 et 3 dans chacune des 13 régions de l'abdomen) sont les 2 facteurs pronostiques majeurs. L'étude de phase III française PRODIGE 7 a randomisé 265 patients atteints de CPCR isolée (PCI < 25) entre chirurgie de cytoréduction seule ou suivie de CHIP (randomisation peropératoire). Les patients ont tous reçu une CT systémique pré-, post- ou péri-opératoire pendant 6 mois (Quenet F et al., abstr. LBA3503). La morbidité à 60 jours (24 versus 14 %; p = 0,03) et la durée d'hospitalisation étaient plus élevées dans le bras CHIP, et la SG non améliorée (41,7 versus 41,2 mois; p = 0,99), de même que la SSR (figure 4).

Tableau 1. Essai VALENTINO : panitumumab ± FU/LV en traitement d'entretien. Survie sans progression (d'après Pietrantonio F et al. abstr. 3505, actualisé).

	Panitumumab	Panitumumab + 5-FU/LV
SSP à 10 mois, % (IC <sub>95</sub> )	53 (43-64)	63 (54-73)
SSP médiane, mois (IC <sub>95</sub> )	10,2 (8,9-12,2)	13,0 (10,5-16,0)
Taux de réponse objective (%)	67	66
Durée de réponse (mois)	9,8	12,6

LV : leucovorine.

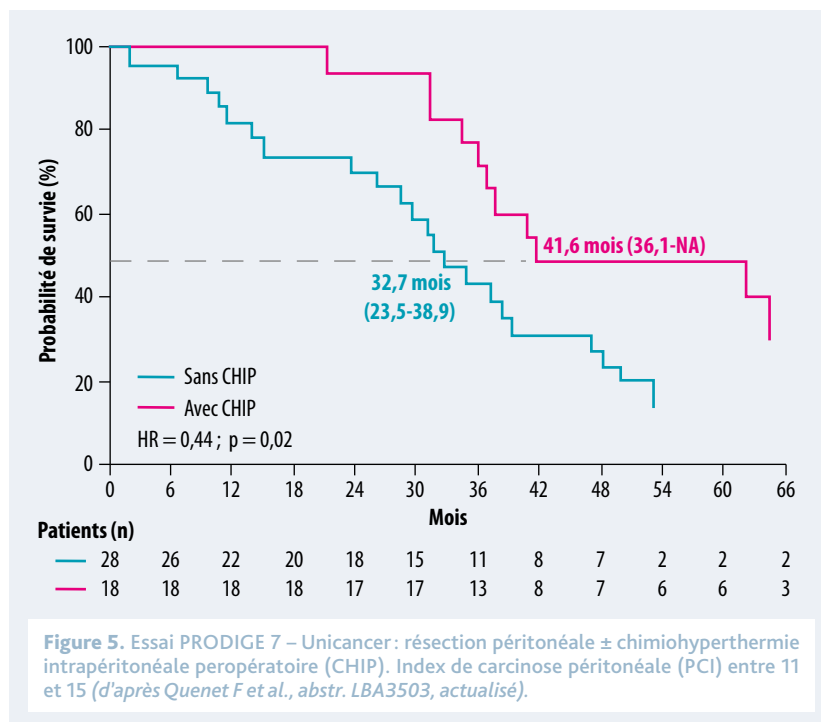


Après les résultats négatifs de l'essai français de phase III PROPHYLOCHIP sur la chirurgie de deuxième regard avec CHIP prophylactique après résection d'une tumeur colorectale primitive à haut risque de récurrence péritonéale (Goere D et al., abstr. 3531), ces résultats sont bien décevants. Plusieurs pistes restent à explorer : la CHIP n'est-elle bénéfique qu'en cas de PCI intermédiaire (entre 11 et 15), un bénéfice de SG (41,6 versus 32,7 mois; HR = 0,44; p = 0,02) [figure 5] ayant été observé dans l'analyse de sous-groupes. En d'autres termes, la CHIP est-elle inutile pour les CPCR modérées (PCI < 10) et inefficace pour les CPCR étendues (PCI > 16)? Pourra-t-on en améliorer l'efficacité en changeant les produits administrés ou leurs modalités d'administration (on pense notamment à une administration répétée par aérosolisation [procédé PIPAC])? En tout état de cause, on notera les SG > 40 mois, très supérieures à celles des CPCR non résecables : si la CHIP n'a pas démontré son efficacité, une résection chirurgicale optimale doit être proposée à toutes les CPCR potentiellement résecables.

## Cancer de l'estomac

Faut-il poursuivre le trastuzumab avec le paclitaxel, ou se contenter du paclitaxel seul, chez les patients atteints de cancer de l'estomac ou du cardia HER2+ métastatique progressif après fluoropyrimidine + cisplatine + trastuzumab? La réponse est négative selon les résultats de l'étude japonaise randomisée de phase II T-ACT, tant en termes de SSP (3,7 versus 3,2 mois; HR = 0,91; IC<sub>95</sub>: 0,67-1,22; p = 0,33) que de SG (10,2 versus 9,9 mois; HR = 1,23; IC<sub>95</sub>: 0,75-1,99; p = 0,20) [Makiyama A et al., abstr. 4011]. La négativation de la surexpression tumorale de HER2 après traitement par trastuzumab, qui concernerait jusqu'à 60 % des patients dans une autre étude japonaise (Kashiwada T et al., abstr. 4038), pourrait expliquer l'inefficacité du trastuzumab après progression.

Le pembrolizumab a montré dans l'étude KEYNOTE-059 un taux de RO de 15 % chez les patients atteints de cancer de l'estomac à un stade avancé, traités en troisième ligne ou plus (9). L'étude de phase III KEYNOTE-061 a comparé le pembrolizumab au paclitaxel en deuxième ligne après traitement par fluoropyrimidine + sels de platine (Fuchs CS et al., abstr. 4062). La SG de 395 patients sur 592 inclus au total avec surexpression de PD-L1 (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1), critère de jugement principal de l'étude, n'était pas améliorée par le pembrolizumab (9,1 versus 8,3 mois; HR = 0,82; IC<sub>95</sub>: 0,66-1,03;



p = 0,042, seuil de significativité fixé à p < 0,0135), de même que la SSP ou le taux de RO (16 versus 14 %). En revanche, la durée médiane de RO était nettement en faveur du pembrolizumab (18 versus 5,2 mois) et la toxicité moindre (grade 3-5 : 14 versus 35 %). L'effet du pembrolizumab était plus net chez les patients PS 0, présentant une tumeur du cardia, avec un CPS ≥ 10 (HR = 0,64; IC<sub>95</sub>: 0,41-1,02) et de statut MSI (MicroSatellite Instability) [7 %] (HR = 0,42; IC<sub>95</sub>: 0,13-1,31; taux de RO : 47 versus 17 %). Ces résultats suggèrent de ne pas proposer d'immunothérapie en monothérapie aux patients ne surexprimant pas PD-L1. En revanche, pour les patients MSI (évalués pour la première fois dans une étude randomisée), l'intérêt de l'immunothérapie se confirme.

## Tumeurs neuroendocrines

L'étude randomisée de phase II américaine ECOG E2211 a comparé pour la première fois, chez 144 patients traités pour une tumeur neuroendocrine bien différenciée pancréatique (TNEp) localement avancée ou métastatique progressive de grade 1 ou 2, le témozolomide (200 mg/m<sup>2</sup> J1-J5) seul ou associé à la capécitabine (témozolomide 200 mg/m<sup>2</sup> J10-J14 et capécitabine 750 mg/m<sup>2</sup> × 2/j J1-J14 tous les 28 jours) – schéma TEMCAP, déclinaison orale de la combinaison 5-FU-dacarbazine (Kunz PL et al., abstr. 4004).

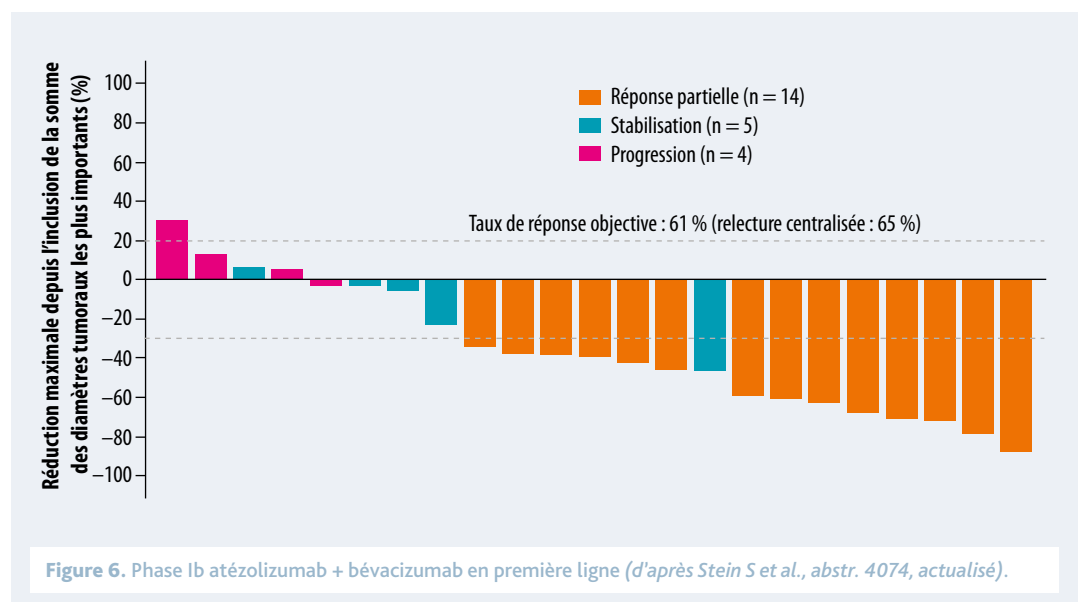
Le taux de RO était similaire dans les 2 bras (33 versus 28 % ;  $p = 0,47$ ) et nettement supérieur à celui observé avec les thérapies ciblées. La SSP (22,7 versus 14,4 mois ; HR = 0,58 ;  $p = 0,023$ ) et la SG (médiane non atteinte versus 38 mois ; HR = 0,41 ;  $p = 0,012$ ) étaient en faveur de l'association, au prix d'une toxicité de grade 3-4 2 fois plus fréquente, notamment digestive (nausées-vomissements : 8 %) et hématologique (neutropénie : 13 %). Cette étude suggère donc l'efficacité de la combinaison TEMCAP dans les TNEp progressives. Toutefois, la randomisation déséquilibrée avec surreprésentation des formes favorables dans le bras combiné (grade 1 et délai depuis le diagnostic supérieur) justifie la comparaison du schéma TEMCAP avec le schéma de CT standard (5-FU-streptozotocine), comme dans l'essai BETTER-2 actuellement conduit en France.

## Carcinome hépatocellulaire

L'essai de phase III international CELESTIAL, évaluant en double aveugle le cabozantinib, inhibiteur de tyrosine kinase anti-MET (récepteur de l'*Hepatocyte Growth Factor*) et anti-VEGFR-2 contre placebo, démontre, chez 707 patients atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé en échec du sorafénib, un bénéfice en SSP (5,2 versus 1,9 mois ; HR = 0,44 ; IC<sub>95</sub> : 0,36-0,52 ;  $p < 0,0001$ ) et en SG (10,2 versus 8 mois ; HR = 0,76 ; IC<sub>95</sub> : 0,63-0,92 ;  $p = 0,0049$ ) du cabozantinib, inhibiteur de tyrosine kinase anti-MET (récepteur de l'*Hepatocyte Growth Factor*) et anti-VEGFR-2 (Abou-Alfa GK et al.,

abstr. 4019). Les principales toxicités du cabozantinib de grade 3-4 étaient : le syndrome main-pied (17 %), l'hypertension artérielle (16 %), l'hypertransaminasémie (11 %), l'asthénie (10 %) et la diarrhée (10 %).

L'étude REACH comparant le ramucirumab (anticorps anti-VEGFR-2) à un placebo après échec du sorafénib n'avait pas montré de différence significative en termes de SG (10). Cependant, il y avait un bénéfice chez les patients ayant un taux d'alphafoetoprotéine (AFP) > 400 ng/ml. Ce sont ces patients qui ont été inclus dans l'étude de phase III contre placebo REACH-2 (Zhu AX et al., abstr. 4003). Les résultats montrent un bénéfice en SSP (2,8 versus 1,6 mois ; HR = 0,45 ; IC<sub>95</sub> : 0,34-0,60 ;  $p = 0,0001$ ) et en SG (8,6 versus 7,3 mois ; HR = 0,71 ; IC<sub>95</sub> : 0,53-0,95 ;  $p = 0,02$ ), qui semble s'accroître avec le temps (SG à 18 mois : 25 versus 11 %). Le taux de RO était de 5 % avec le ramucirumab, contre 1 % avec le placebo ( $p = 0,12$ ). Le cabozantinib et le ramucirumab intègrent donc le club de moins en moins fermé des molécules actives dans le CHC avancé au côté de 3 autres antiangiogéniques – sorafénib, régorafénib, lenvatinib – et d'une immunothérapie (nivolumab). Il était donc logique d'étudier l'association de ces 2 classes thérapeutiques. Une étude de phase I (impliquant donc les réserves d'usage inhérentes à ce type d'étude) chez 43 patients (23 évaluables) atteints de CHC avancé montre, outre la bonne tolérance, l'efficacité particulièrement prometteuse en première ligne de l'atézolizumab (anti-PD-L1) en association à un antiangiogénique pur (le bévacizumab), avec un taux de RO impressionnant atteignant 65 % (relecture centralisée indépendante)



[Stein S et al., abstr. 4074] (figure 6). Les RO ont dépassé 6 mois pour 10 patients sur 14 et 12 mois pour 3 d'entre eux. Les médianes de SSP, de durée de RO et de SG n'ont pas été atteintes. Une étude de phase III (IMbrave 150) est en cours.

## Cancer du pancréas

Le FOLFIRINOX est une des CT de référence en première ligne métastatique des cancers du pancréas, avec un bénéfice en SSP (6,4 versus 3,3 mois ;  $p < 0,001$ ) et en SG (11,1 versus 6,8 mois ;  $p < 0,001$ ) par rapport à la gemcitabine (11). Afin de limiter la neuropathie périphérique liée à l'oxaliplatine, l'étude française de phase II PRODIGE 35-PANOPTIMOX a randomisé 273 patients (âge < 75 ans, PS 0-1) en 3 bras : FOLFIRINOX pendant 6 mois (bras A), FOLFIRINOX pendant 4 mois suivi d'un traitement d'entretien par LV5FU2 avec réintroduction du FOLFIRINOX à progression (bras B) et schéma FIRGEM (alternance de FOLFIRI-3 et de gemcitabine tous les 2 mois ; bras C) [12] (Dahan L et al., abstr. 4000). La SSP à 6 mois (critère de jugement principal de l'étude) était de 47 % dans le bras A, 44 % dans le bras B et 34 % dans le bras C, avec des taux de RO de 37, 38 et 27 %, respectivement. La SSP et la SG étaient respectivement de 6,3, 5,7 et 4,5 mois et 10,1, 11,0 et 7,3 mois. Le nombre de cycles de FOLFIRINOX dans les bras A et B était respectivement de 8,7 et 7,7. La durée médiane de maintenance par LV5FU2 des patients du bras B était de 3,3 mois (0,03-22,6 mois) et 30 % ont eu une réintroduction du FOLFIRINOX à progression. La toxicité neurologique de grade 3-4 était de 10 % dans le bras A et de 19 % dans le bras B, sans doute du fait d'une exposition plus longue à l'oxaliplatine dans ce dernier, avec une dose cumulée d'oxaliplatine de 83 % dans le bras A et de 92 % dans le bras B. Au total, la maintenance par LV5FU2 après 4 mois de FOLFIRINOX en première ligne de traitement des cancers du pancréas métastatiques paraît faisable et efficace.

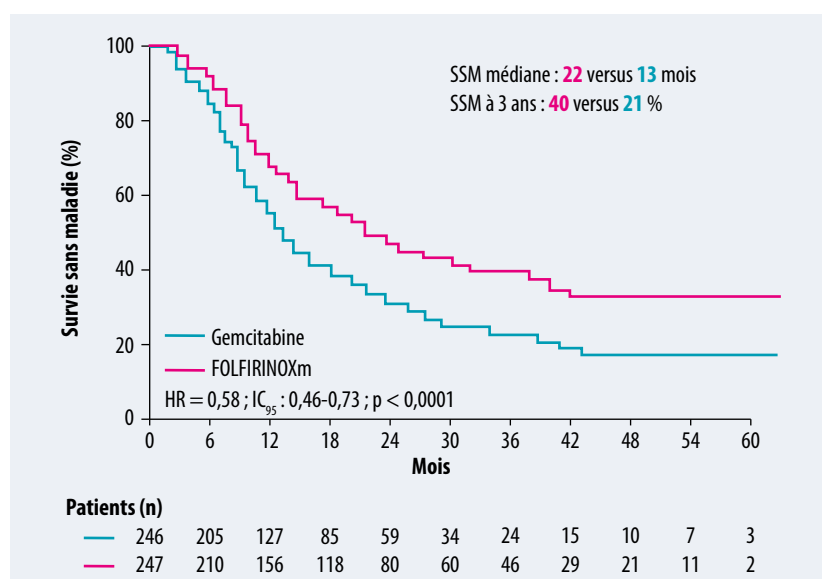
L'étude de phase III PRODIGE 24/CCTG PA.6 a été menée dans 77 centres français et canadiens. Elle a comparé, chez 493 patients âgés de 18 à 79 ans, PS 0-1, après résection R0 ou R1 d'un adénocarcinome du pancréas, une CT adjuvante de 6 mois par FOLFIRINOX modifié (FOLFIRINOXm : sans bolus intraveineux de 5-FU et avec une dose réduite d'irinotécan à 150 mg/m<sup>2</sup> – à partir du patient 162, par amendement – afin d'en limiter la toxicité hématologique et la diarrhée) ou par gemcitabine (Conroy T

et al., abstr. LBA4001). Un scanner postopératoire et un CA 19-9 sérique < 180 U/ml étaient exigés à l'inclusion. La tolérance des différents schémas était acceptable, avec un seul décès toxique survenu dans le bras gemcitabine (tableau II). En particulier, il n'y a pas eu plus de neutropénies fébriles, alors que la prophylaxie secondaire par G-CSF (*Granulocyte-Colony Stimulating Factor*) n'a concerné que 60 % des patients dans le bras FOLFIRINOXm. Le FOLFIRINOXm a quasiment doublé la SSM qui était l'objectif principal (21,6 versus 12,8 mois [40 versus 21 % à 3 ans] ; HR = 0,58 ;  $p < 0,0001$ ) [figure 7] et a amélioré la SG de 19 mois en médiane (54,4 versus 35,0 mois ; HR = 0,64 ;  $p = 0,003$ ), avec un gain net en SG et en survie spécifique de 15 % à 3 ans (figure 8, p. 466). Le bénéfice du FOLFIRINOXm se retrouvait dans tous les sous-groupes

**Tableau II.** Essai PRODIGE 24/CCTG PA.6 : FOLFIRINOXm versus gemcitabine en adjuvant du cancer du pancréas. Tolérance : principales toxicités (d'après Conroy T et al., abstr. LBA4001, actualisé).

	FOLFIRINOXm	Gemcitabine*	p
Diarrhée (%)	18,6	3,7	< 0,001
Fatigue (%)	11,0	4,6	0,014
Vomissements (%)	5,0	1,2	0,039
Neuropathie périphérique (%)	9,3	–	< 0,001
Mucite (%)	2,5	0,0	0,014
Neutropénie (%)	2,9	3,7	0,65
Thrombopénie (%)	1,3	4,5	0,03

\* 1 décès toxique dans le bras gemcitabine. Dans ce même bras, significativement plus de céphalées de grade 1-4, de fièvre, de syndromes grippaux, de lymphopénies et d'augmentation des transaminases.



**Figure 7.** Essai PRODIGE 24/CCTG PA.6 : FOLFIRINOXm versus gemcitabine en adjuvant du cancer du pancréas. Survie sans maladie – suivi médian de 33,6 mois (d'après Conroy T et al., abstr. LBA4001, actualisé).

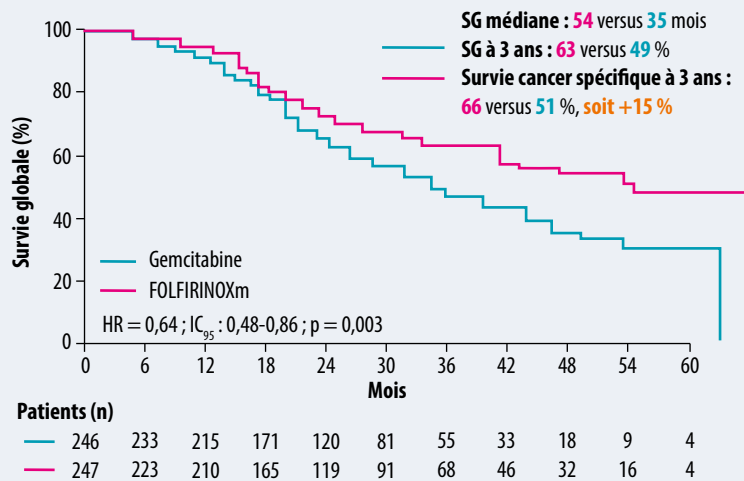


Figure 8. Essai PRODIGE 24/CCTG PA.6 : FOLFIRINOXm versus gemcitabine en adjuvant du cancer du pancréas. Survie globale (d'après Conroy T et al., abstr. LBA4001, actualisé).

(taux de CA 19-9 < ou > 90 U/ml, R0/R1, T1-T2/T3-T4, NO/N+, délai d'instauration > 8 semaines). Le schéma FOLFIRINOXm doit donc être considéré désormais

comme le nouveau standard de traitement adjuvant du cancer du pancréas chez les patients éligibles. Reste-t-il une place pour la gemcitabine, voire la combinaison gemcitabine + capécitabine (schéma GEMCAP) ? Concernant cette dernière, il n'est pas aisé de délimiter la niche dans laquelle elle pourrait se faire une place. Quels patients seraient de fait jugés non candidats au FOLFIRINOX, mais capables de recevoir une combinaison GEMCAP plutôt que la gemcitabine seule ? Auquel cas le GEMCAP aura été un éphémère standard... Finalement, la gemcitabine serait une option plus recevable pour les patients fragiles ou présentant une contre-indication aux fluoropyrimidines. Quel futur essai faudrait-il faire en adjuvant ? À cette question, Thierry Conroy, investigateur principal de l'essai PRODIGE 24, a suggéré de l'évaluer en néo-adjuvant (ou péri-opératoire). C'est justement l'objet de l'essai français PANACHE-PRODIGE 48 en cours, qui compare 2 schémas de CT préopératoire (FOLFOX et FOLFIRINOX) à la chirurgie d'emblée.

D. Malka déclare avoir des liens d'intérêts avec Agios, Amgen, Bayer, Roche, Sanofi, Merck Serono, MSD, Shire, Servier, Pierre Fabre Oncologie et HalioDX.

## Références bibliographiques

1. Tie J, Wang Y, Tomasetti C et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med* 2016;8:346ra92.
2. Tie J, Cohen JD, Wang Y et al. Serial circulating tumour DNA analysis during multimodality treatment of locally advanced rectal cancer: a prospective biomarker study. *Gut* 2018 [Epub ahead of print].
3. Chu MP, Hecht JR, Slamon D et al. Association of proton pump inhibitors and capecitabine efficacy in advanced gastroesophageal cancer: secondary analysis of the TRIO-013/LOGiC randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017;3:767-73.
4. Sun J, Ilich AI, Kim CA et al. Concomitant administration of proton pump inhibitors and capecitabine is associated with increased recurrence risk in early stage colorectal cancer patients. *Clin Colorectal Cancer* 2016;15:257-63.
5. Hong YS, Nam BH, Kim KP et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1245-53.
6. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27:1386-422.
7. Franko J, Shi Q, Meyers JP et al. Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: an analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database. *Lancet Oncol* 2016;17:1709-19.
8. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3737-43.
9. Fuchs CS, Doi T, Jang RW et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial. *JAMA Oncol* 2018;4(5):e180013.
10. Zhu AX, Park JO, Ryou BY et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:859-70.
11. Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1817-25.
12. Trouilloud I, Dupont-Gossard AC, Malka D et al. Fixed-dose rate gemcitabine alone or alternating with FOLFIRI.3 (irinotecan, leucovorin and fluorouracil) in the first-line treatment of patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: an AGEO randomised phase II study (FIRGEM). *Eur J Cancer* 2014;50:3116-24.