

# Les traitements adjuvants en 2019 : pancréas et voies biliaires

## *Adjuvant treatment in pancreatic and biliary tract cancers in 2019*

S. Pernot\*



Les adénocarcinomes du pancréas et des voies biliaires et du pancréas sont de pronostic très sombre du fait d'un diagnostic très tardif mais également d'une agressivité particulière. La chirurgie est le seul traitement potentiellement curatif. Hélas, les résultats postopératoires sont souvent décevants du fait de la grande fréquence des récurrences. Pendant de nombreuses années, aucune avancée n'a permis d'améliorer le pronostic de ces patients opérés. Cependant, depuis 2 ans, de nouvelles études randomisées solides redonnent l'espoir que nous attendions tous depuis si longtemps et laissent envisager une meilleure prise en charge dans le futur.

### Traitement adjuvant du cancer du pancréas

En 30 ans, on a observé une augmentation sensible de la fréquence des cancers du pancréas, puisque son incidence a doublé chez les hommes et triplé chez les femmes, avec 14 220 nouveaux cas en France en 2017, l'adénocarcinome canalaire pancréatique représentant 90 à 95 % des cas. Seuls 15 à 20 % des patients sont diagnostiqués à un stade où la tumeur est résécable et, lorsqu'elle est possible, la chirurgie est le traitement principal du cancer du pancréas. Tous stades confondus, la survie à 5 ans est en France de 6 à 7 % (données 1989-2010).

### La gemcitabine, un standard pendant 15 ans

Chez les patients opérés, l'étude CONKO 001 a montré en 2004 qu'une chimiothérapie adjuvante par gemcitabine prolongeait la survie globale (SG) et la survie sans récurrence (SSR) par rapport à la

chirurgie seule (1). Plusieurs études ont essayé depuis de détrôner ce standard. En particulier, une chimiothérapie par LV5FU2 a montré une efficacité équivalente (2), mais au prix d'une toxicité un peu plus marquée. Plus récemment, l'association gemcitabine + capécitabine (Gemcap) a montré sa supériorité en termes de SG comparativement à la gemcitabine (3). Cependant, le Gemcap a eu du mal à s'imposer comme nouveau standard, cette étude ne retrouvant pas de bénéfice de SSR, et utilisant une méthodologie discutée puisque les patients n'avaient pas de scanner de surveillance systématique en postopératoire.

### FOLFIRINOX s'impose comme nouveau standard

Rapportée à l'ASCO® 2018 puis publiée dans le *New England Journal of Medicine*, l'étude PRODIGE 24 représente une avancée majeure (4). Elle a évalué l'efficacité d'une chimiothérapie par FOLFIRINOX (oxaliplatine, acide folinique, irinotécan et 5-fluorouracile) par rapport à la gemcitabine, chez des patients ayant été opérés d'un cancer du pancréas localisé. Elle s'inscrit dans la continuité de l'étude PRODIGE 4 dont les résultats publiés en 2011 avaient démontré l'intérêt majeur du schéma FOLFIRINOX pour les patients en situation métastatique (5). Cette étude a inclus 493 patients, issus de 77 centres en France et au Canada, et randomisés pour recevoir de la gemcitabine ou du FOLFIRINOX. Les patients étaient inclus dans les 12 semaines postopératoires après une chirurgie R0 ou R1 d'un adénocarcinome du pancréas. Les patients qui avaient un CA 19-9 > 180 UI/ml étaient exclus. En termes de tolérance, le FOLFIRINOX entraînait plus d'effets indésirables de grades 3 et 4 (75,9 versus 52,9 %), en particulier la diarrhée (18,6 versus 3,7 %)

\* Service d'hépatogastro-entérologie et oncologie digestive, hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, Paris.

# Résumé

Les cancers du pancréas et des voies biliaires opérés ont un pronostic très sombre. Jusqu'à l'année dernière, aucun progrès significatif n'avait été fait dans les traitements adjuvants de ces 2 pathologies depuis plus de 15 ans. En 2018 ont été communiqués les résultats de 2 essais randomisés dans ces pathologies, ayant chacune consacré un nouveau standard. Dans l'essai PRODIGE 24 mené chez des patients ayant un cancer du pancréas opéré, le FOLFIRINOX permettait une très nette amélioration de la survie sans récurrence (SSR) et de la survie globale (SG) comparativement à la gemcitabine, avec une SSR de 40 % à 3 ans. Chez les patients opérés d'un cancer des voies biliaires, l'essai BILCAP a montré une amélioration en per protocole de la SSR et de la SG avec un traitement par capécitabine versus une surveillance seule. Bien que non significative en intention de traiter, la pertinence clinique de cette étude fait de la capécitabine un nouveau standard de traitement adjuvant dans les cancers des voies biliaires.

chez ces patients ayant eu une chirurgie majeure avec parfois des insuffisances pancréatiques. Ces effets indésirables ont nécessité une baisse systématique de la dose d'irinotécan à 150 mg/m<sup>2</sup> au lieu de 180 mg/m<sup>2</sup> après qu'elle a été fournie à 162 patients. L'efficacité a été évaluée après un suivi médian de 33,6 mois (IC<sub>95</sub> : 30,3-36,0).

Cette analyse a montré une supériorité indiscutable du FOLFIRINOX comparativement à la gemcitabine. En effet, le taux de SSR, le critère principal, était à 3 ans de 39,7 % (IC<sub>95</sub> : 32,8-46,6) avec le FOLFIRINOX, comparé à 21,4 % (IC<sub>95</sub> : 15,8-27,5) dans le groupe gemcitabine (figure 1, p. 282). La SG était également nettement supérieure avec le FOLFIRINOX, à 63,4 % à 3 ans (IC<sub>95</sub> : 55,7-70,1) comparé à 48,6 % (IC<sub>95</sub> : 40,9-55,8) dans le groupe gemcitabine.

De tels résultats jamais atteints permettent une franche lueur d'espoir dans cette pathologie, puisque d'après ces résultats, plus de la moitié des patients seront vivants à 5 ans.

Cependant, si le FOLFIRINOX devient évidemment le nouveau standard dans cette situation, il reste à évaluer le nombre de patients qui pourront en bénéficier. En effet, après une chirurgie pancréatique, de nombreux patients ne seront pas capables de recevoir un traitement adjuvant intensif comme le FOLFIRINOX. Par ailleurs, une approche péri-opératoire est en cours d'évaluation (étude PANACHE, NCT02959879). En effet, un traitement préopératoire a des chances d'être mieux toléré et pourrait être administré à un plus grand nombre de patients. Il pourrait aussi permettre de sélectionner mieux les patients, en excluant les patients dont la maladie progresse rapidement sous chimiothérapie, et de réduire le taux de patients ayant une résection R1, qui restait un facteur de mauvais pronostic dans PRODIGE 24, même si ces patients bénéficiaient également du FOLFIRINOX.

## Traitement adjuvant des cancers des voies biliaires

Le pronostic des cancers des voies biliaires n'est guère meilleur que celui des cancers du pancréas. La résection chirurgicale, qui seule permet une survie prolongée, doit toujours être discutée. Toutefois, même après résection R0, la survie à 5 ans ne

dépasse pas 5-10 % en cas de cancer vésiculaire et 10-40 % en cas de cholangiocarcinome.

Avant 2017, aucun essai randomisé robuste de chimiothérapie adjuvante n'avait été publié. Une méta-analyse de données principalement retrospective suggérait cependant un bénéfice à la limite de la significativité de la chimiothérapie adjuvante (6), et le Thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD) mis à jour en 2014 ne retenait donc pas d'indication à une chimiothérapie adjuvante. Les résultats de 2 essais rapportés en 2017 et 2018, l'essai français PRODIGE 12 (7) et l'essai britannique BILCAP, testant tous 2 une chimiothérapie adjuvante par comparaison avec une surveillance seule, étaient donc particulièrement attendus par la communauté des oncologues digestifs. Ces 2 essais ont inclus des patients opérés R0 ou R1 d'un cholangiocarcinome intrahépatique, extrahépatique, de la vésicule biliaire ou d'un cholangiocarcinome périhilaire.

### Gemox ne s'impose pas

L'essai Prodiges 12 a inclus 196 patients opérés, dont 13 % de R1 (7). Les patients ont été randomisés pour recevoir une chimiothérapie par Gemox 85 (gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> J1, oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup> J2, toutes les 2 semaines) pendant 6 mois ou une surveillance seule. Bien que le traitement ait été correctement toléré, avec pour principaux effets indésirables de grade supérieur ou égal à 3 la neuropathie périphérique (50,0 versus 1,1 %) et la neutropénie (22,3 versus 0 %), le traitement adjuvant s'est avéré inefficace.

En effet, après un suivi médian de 46,5 mois, il n'y avait pas de différence significative de SSR entre les 2 bras avec un hazard-ratio de 0,88 (IC<sub>95</sub> : 0,62-1,25 ; p = 0,48). La SSR à 4 ans était de 39,3 % avec le Gemox (IC<sub>95</sub> : 28,4-50,0) versus 33,2 % avec la surveillance (IC<sub>95</sub> : 23,1-43,7). La SG n'était pas non plus significativement améliorée.

### La capécitabine, nouveau standard ?

Communiqué quelques mois plus tard, l'essai BILCAP a cette fois-ci testé une chimiothérapie par capé-

## Mots-clés

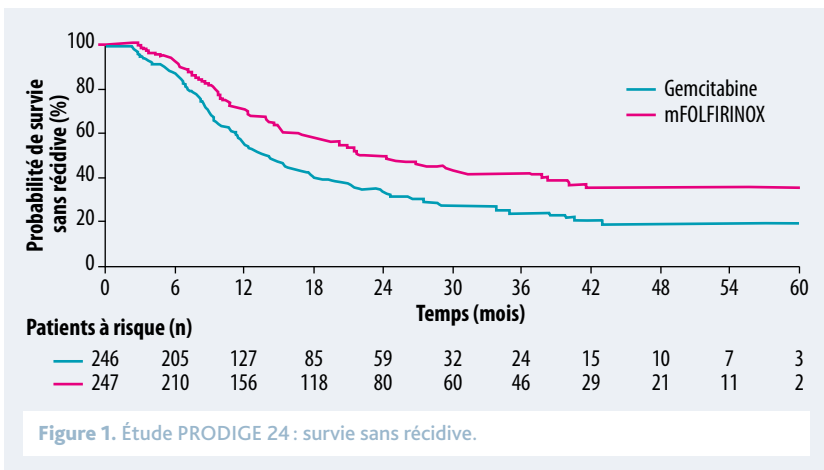
Cancer du pancréas  
Cancer des voies biliaires  
FOLFIRINOX  
Capécitabine  
Chimiothérapie adjuvante

### Summary

*Resected pancreatic and biliary tract cancers have a very poor prognosis. Until last year, no significant progress had been made in adjuvant treatments of these 2 cancers for more than 15 years. In 2018, the results of 2 randomized trials in these pathologies were reported, leading to 2 new standard of care. In the PRODIGE 24 trial in patients with surgically operated pancreatic cancer, FOLFIRINOX significantly improved disease-free (DFS) and overall survival (OS) compared to gemcitabine with a 40% DFS rate at 3 years. In patients undergoing surgery for biliary tract cancer, the BILCAP trial showed an improvement in DFS and OS with capecitabine treatment compared to observation. Although there was significant improvement in intention to treat, the clinical relevance of this study makes capecitabine a new standard of care in adjuvant treatment in biliary tract cancers.*

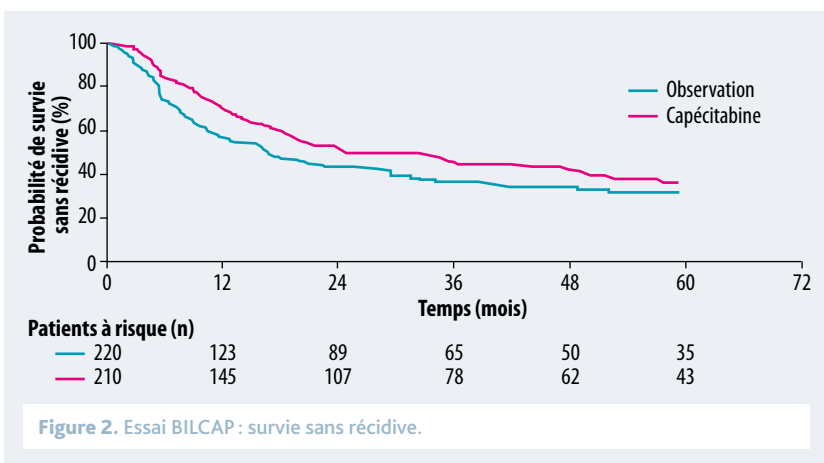
### Keywords

Pancreatic cancer  
Biliary tract cancer  
FOLFIRINOX  
Capecitabine  
Adjuvant chemotherapy



Cependant, l'analyse des patients ayant effectivement reçu le traitement prévu met cette fois en évidence une supériorité de la capécitabine par comparaison avec la surveillance, avec des médianes de 52,7 mois (IC<sub>95</sub> : 40,3-NR) et 36,1 mois (IC<sub>95</sub> : 29,4-44,2) respectivement (HR = 0,75 ; p = 0,02). La SSR était également supérieure dans cette même population avec une médiane de 25,9 mois (IC<sub>95</sub> : 19,8-46,3) avec la capécitabine, versus 17,6 mois (IC<sub>95</sub> : 12,0-23,8) dans le bras surveillance (HR = 0,71, p = 0,011) [figure 2].

Bien que cette étude ait une significativité statistique discutable, puisqu'elle n'est pas positive en ITT mais seulement sur la population traitée, sa pertinence clinique permet d'asseoir la capécitabine comme nouveau standard adjuvant des adénocarcinomes des voies biliaires opérés R0 ou R1. En effet, cette étude comble un besoin important, au prix d'une toxicité modeste et connue, et il n'y aura pas d'autres essais contre surveillance à l'avenir. De ce fait, la capécitabine deviendra probablement le traitement de référence dans les prochaines mises à jour de nos référentiels.



## Conclusion

Après 15 ans de morosité dans les traitements adjuvants des cancers du pancréas, le FOLFIRINOX représente une avancée majeure qui laisse espérer une guérison dans une pathologie où elle restait jusqu'ici exceptionnelle. Cette chimiothérapie doit donc être prescrite à tous les patients capables de la recevoir après une chirurgie d'un cancer du pancréas R0 ou R1. Bien qu'ayant des bénéfices plus modestes, l'essai BILCAP comble un réel vide en situation adjuvante dans les cancers des voies biliaires. Étant donné ces résultats et la faible toxicité de ce traitement, la capécitabine devrait s'imposer comme le standard de traitement dans cette pathologie, en attendant plus convaincant. ■

citabine (1250 mg/m<sup>2</sup> × 2/j, de J1 à J14 tous les 21 jours, pendant 6 mois) versus surveillance. Cet essai a randomisé 447 patients opérés dont 38 % de R1 (8).

L'analyse de la SG, le critère principal de cet essai, en intention de traiter (ITT), n'a pas non plus permis de mettre en évidence une différence statistiquement significative (HR = 0,81 ; p = 0,09).

S. Pernot déclare avoir des liens d'intérêts avec Amgen, Servier et Bayer (honoraires et frais de congrès).

## Références bibliographiques

- Oettle H et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 2013;310(14):1473-81.
- Neoptolemos JP et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304(10):1073-81.
- Neoptolemos JP et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389(10073):1011-24.
- Conroy T et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2018;379(25):2395-406.
- Conroy T et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364(19):1817-25.
- Horgan AM et al. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30(16):1934-40.
- Edeline J et al. Gemcitabine and oxaliplatin chemotherapy or surveillance in resected biliary tract cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2019;37(8):658-67.
- Primrose JN et al. Adjuvant capecitabine for biliary tract cancer: The BILCAP randomized study. *J Clin Oncol* 2017;35 Suppl 15:4006-4006.