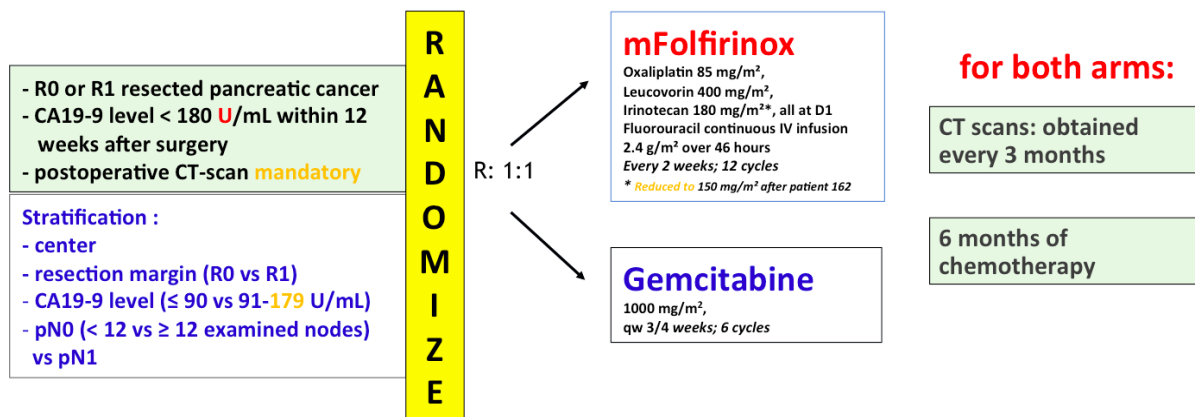


**ASCO 2018 : Des travaux français changeant
les pratiques dans les cancers digestifs**
R GUIMBAUD, A LIEVRE, J Taïeb, P Artru et G Lledo

Traitement adjuvant des cancers du pancréas : Un nouveau standard !
Le FOLFIRINOX écrase la gemcitabine dans l'étude PRODIGE 24

Le FOLFIRINOX, chimiothérapie la plus performante en 1^{ère} ligne de traitement des adénocarcinomes pancréatiques métastatiques, a été évalué en situation adjuvante en comparaison au standard Gemcitabine, dans le cadre de l'étude PRODIGE 24 présentée ce jour à la session orale par Thierry CONROY.

Dans cette étude franco-canadienne de phase III, 493 patients ayant bénéficiés d'une résection R0 ou R1 d'un adénocarcinome du pancréas dans les 3 à 12 semaines précédentes ont été randomisés entre FOLFIRINOX (12 cycles) et Gemcitabine (6 cycles). L'objectif principal était le taux de survie sans récurrence à 3 ans.

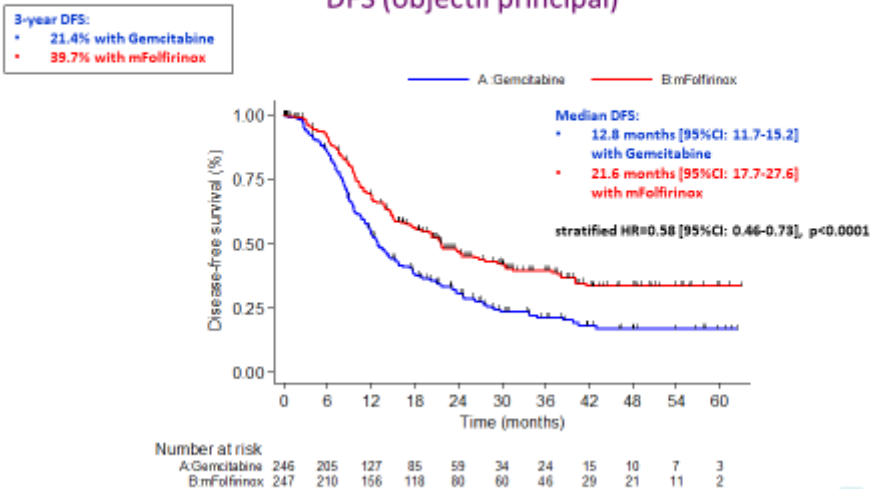


Après un suivi médian de 33,6 mois, l'étude est clairement positive avec un bénéfice net en survie sans récurrence : taux à 39,7% vs 21,4% à 3 ans et médiane à 21.6 mois vs 12.8 mois, HR=0.58 [95%CI: 0.46-0.73], p < 0,0001.



PRODIGE 24 FOLFIRINOX vs Gemcitabine en adjuvant

DFS (objectif principal)



T. Conroy, et al., ASCO 2018, Abs #4001



La supériorité du FOLFIRINOX apparaissait également en termes de survie globale : 54,4 vs 35 mois et de survie sans métastase : 30,4 vs 17 mois (objectifs secondaires de l'étude).

En termes de tolérance, le FOLFIRINOX entraînait plus de toxicité de grade 3 et 4 en particulier digestive (diarrhée 18.6% vs 3.7 %, mucite 2,5% vs 0, vomissements 5% vs 1,2%...) et neurologique (neuropathie : 9.3% vs 0).

Si l'année dernière à l'ASCO, l'étude ESPAC-4 avait ouvert la porte à un changement de pratique en adjuvant du cancer du pancréas (gemcitabine + capecitabine) sans convaincre totalement, cette année l'étude PRODIGE 24 écrase la gemcitabine et impose le FOLFIRINOX en situation adjuvante.

Cancer du pancréas métastatique : Emergence du traitement d'entretien par 5FU après FOLFIRINOX. Résultats de l'étude PRODIGE 35, PANOPTIMOX.

Le FOLFIRINOX pendant 6 mois est le traitement standard de 1^{ère} ligne des adénocarcinomes pancréatiques chez les patients aptes à recevoir une trichimiothérapie (1). Dans cette situation se pose la question d'une maintenance par 5FU seul, selon une stratégie « OPTIMOX1-like » comme dans le cancer du côlon.

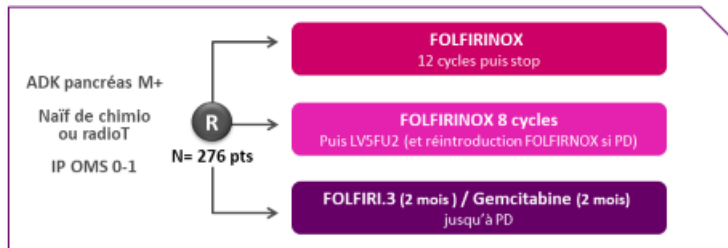
Par ailleurs, le schéma séquentiel FIRGEM alternant gemcitabine et FOLFIRINOX semble également apporter des résultats intéressants en 1^{ère} ligne au cours d'une étude de phase II (comparé à la gemcitabine seule) avec une médiane de survie de 11 mois (similaire à celle observée dans l'étude princeps du FOLFIRINOX) (2)

L'étude PANOPTIMOX (PRODIGE 35) présentée ce jour à la session orale par Laetitia DAHAN est une étude de phase II à 3 bras (n = 276 dont 266 analysés) ayant évalué :

- L'intérêt d'une maintenance par LV5FU2 après 4 mois de FOLFIRINOX (avec reprise du FOLFIRINOX à progression)
 - L'efficacité du schéma séquentiel FIRGEM
- En comparaison au FOLFIRINOX 6 mois.



PRODIGE 35 Panoptimox (phase II) Pancréas métastatique, 1^{ère} ligne



Oxaliplatine 85 mg/m², Irinotecan 180 mg/m², Leucovorin 200 mg/m², 5FU bolus 400 mg/m², 5FU infusion 2400 mg/m² 46h; 14 days cycle
Leucovorin 200 mg/m², 5FU bolus 400 mg/m², 5FU infusion 2400 mg/m² 46h; 14 days cycle
Irinotecan 90 mg/m² D1, leucovorin 200 mg/m², 5FU bolus 400 mg/m², 5FU infusion 2400 mg/m² 46h, Irinotecan 90 mg/m² D3; 14 days cycle
Gemcitabine 1000 mg/m² D1,D8,D15; 28 days cycle

Objectif : **taux du SSP à 6 mois** (H_0 : 30%, H_1 : 45%, $\alpha=5\%$, $1-\beta=90\%$)

L. Dehan, et al., ASCO 2018, Abs#4000



Le taux de survie sans progression à 6 mois, objectif principal de l'étude, était de 47,1% dans le bras de référence (FOLFIRINOX 6 mois), 44% dans le bras « maintenance par LV5FU2 » et 30% dans le bras FIRGEM.

Le schéma de maintenance apparaît donc efficace contrairement au bras séquentiel FIRGEM, par rapport au standard. De même les objectifs secondaires (SSP médiane, Survie globale et taux de réponse) étaient en faveur du bras « maintenance », comparable au bras standard, et en défaveur du bras séquentiel. Ainsi le taux de survie à 18 mois est de 28% dans le bras « maintenance par LV5FU2 », de 18,5 % dans le bras de référence (FOLFIRINOX 6 mois), et de 13,9 % dans le bras FIRGEM ($p<0,05$ en analyse exploratoire).

Les toxicités grade 3 et 4 étaient similaires entre les 3 bras en dehors de la neuropathie qui ne concernait que les bras avec FOLFIRINOX avec une majoration dans le bras « maintenance » (18,7 vs 10,2%) probablement en rapport avec un temps de traitement plus long.

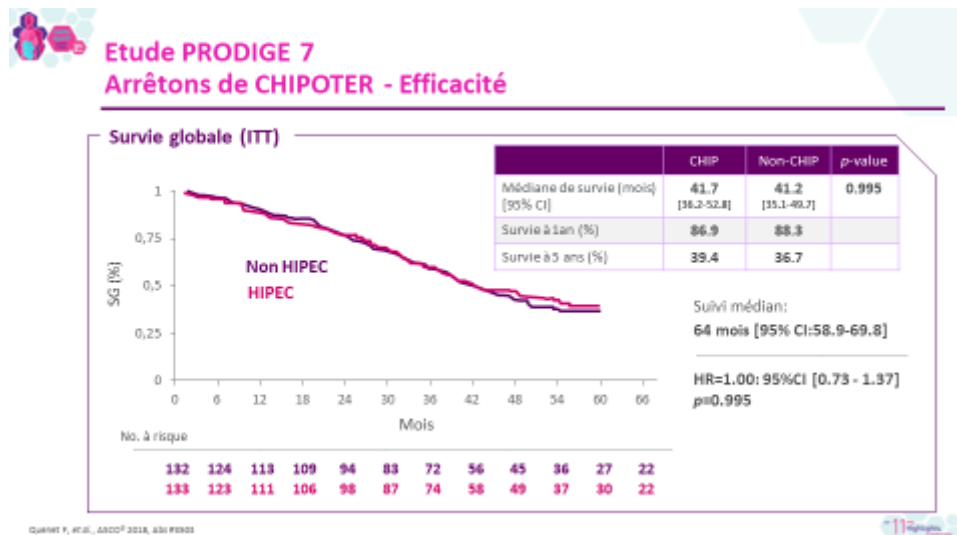
La maintenance par 5FU après 4 mois de FOLFIRINOX en traitement de 1^{ère} ligne des cancers du pancréas semble donc une option efficace qui mérite maintenant une évaluation en phase III contrairement au schéma séquentiel FIRGEM.

Carcinose péritonéale d'origine colorectale : La CHIP n'apporte rien à la cytoréduction chirurgicale. Résultats de l'étude PRODIGE 7

La carcinose péritonéale représente une localisation métastatique du cancer colorectal de mauvais pronostic, pour laquelle une cytoréduction chirurgicale avec CHIP est considérée comme un potentiel traitement de référence. Toutefois le gain apporté par la CHIP demeure mal évalué et l'étude Prodigé 7 a été conçue pour répondre à cette question.

En pratique les patients atteints de carcinose péritonéale d'origine colorectale (avec PCI<25) et réséquées chirurgicalement avec résidu inférieur à 1 mm étaient randomisés entre CHIP à l'oxaliplatine ou chirurgie seule. Tous les patients devaient avoir reçu 6 mois de CT en sus du geste chirurgical (soit en périopératoire, soit en postopératoire). L'objectif principal de cette étude était la survie globale avec un objectif d'augmentation de la médiane de 30 à 48 mois. Deux cent soixante-cinq patients ont été randomisés avec un PCI médian de 10 (56%<11). La morbi-mortalité à 30 jours était identique dans les deux bras avec à 60 jours une surmortalité dans le bras CHIP, qui avait aussi une durée moyenne de séjour supérieure de 5 jours.

Il n'y avait pas de différence de survie entre les deux bras, ni en survie globale (médiane 41 mois dans les deux bras), ni en survie sans rechute (13 mois pour la CHIP versus 11 mois, NS). Seul le sous-groupe minoritaire de patients avec PCI intermédiaire (11-15) semblait tirer un bénéfice en survie de la CHIP.



Au final, même si la CHIP dans des centres expérimentés ne semble pas avoir de surmortalité rédhibitoire, cette technique ne parait pas apporter de gain de survie et ne peut être considérée comme un standard.

Quenet F et al. A 3503

Cancers colorectaux à risque élevé de carcinose péritonéale : La CHIP prophylactique ne fait pas ses preuves. Résultats de l'étude prophylchip.

Suite aux travaux de Dominique Elias sur le risque de rechute péritonéale des cancers coliques à haut risque, l'étude Prophylchip avait été lancée pour démontrer l'intérêt d'un second look chirurgical avec CHIP en fin de chimiothérapie adjuvante pour des cancers coliques opérés avec risque élevé de carcinose péritonéale.

L'objectif principal de l'étude était la survie sans rechute à 3 ans. Entre 2012 et 2015, 150 patients ont été randomisés dans 18 centres français entre surveillance et chirurgie de second look systématique et CHIP moins d'un mois après la fin de la CT adjuvante.

Les patients à risque avaient été opérés d'un CCR perforés, ou avec métastases ovariennes, ou une maladie péritonéale minime réséquée en même temps que le primitif.

Un second look a été effectué chez 71 patients retrouvant une maladie péritonéale chez 52% d'entre-eux avec un PCI médian de 4. Une péritonectomie et une CHIP ont alors été réalisés chez 92% des patients.

Il fut observé un taux de rechute péritonéale identique dans les deux bras (33%), de même que les survies sans rechute et globale à 3 ans (respectivement dans le bras second look versus surveillance : 44% vs 51% et 79% vs 80%, NS).

Au final, même si le bien-fondé d'une surveillance attentive de ces patients reste justifié au vu du haut risque de rechute péritonéale, une attitude agressive de second look et CHIP prophylactique n'est pas justifiée par cette étude.

Goéré D et al. A3531