

LES AUTEURS NOUS EXPLIQUENT...

FOLFIRINOX *versus* gemcitabine in patients with metastatic pancreatic cancer

Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, Raoul JL, Gourgou-Bourgade S, de la Fouchardière C, Bennouna J, Bachet JB, Khemissa-Akouz F, Péré-Vergé D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Ducreux M, Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer, PRODIGE Intergroup

N Engl J Med 2011;364:1817-25.

t.conroy@nancy.unicancer.fr

■ Introduction

Le cancer du pancréas a longtemps été considéré comme chimio-résistant. Pourtant la chimiothérapie par gemcitabine (ou par 5-FU et acide folinique) améliore les chances de survie après exérèse chirurgicale, et aujourd'hui le protocole Folfirinox en maladie métastatique permet un taux de réponse supérieur à 30 %.

Depuis 1995, la Gemcitabine était l'agent de chimiothérapie de référence en maladie localement avancée ou métastatique, malgré des preuves minces d'efficacité dans l'essai pivot de l'AMM : taux de réponse de 5,4 % et médiane de survie améliorée de 5 semaines par rapport à du 5-FU en bolus. Puis ce fut la succession d'échecs de 30 études randomisées de phase III reposant sur l'association de la gemcitabine avec une autre molécule de chimiothérapie ou une thérapie ciblée. Seule l'association gemcitabine-erlotinib semblait apporter un modeste allongement de la médiane de survie de 10 jours. Toutefois, le risque de pneumopathie interstitielle et l'absence de critère moléculaire prédictif d'efficacité a abouti au non remboursement de l'erlotinib en France dans cette indication. Certaines études de phase III testant une combinaison de gemcitabine + produit X ont suggéré un effet bénéfique de la polychimiothérapie chez les patients en très bon état général, indice de Karnofsky 90 ou 100.

Oxaliplatine et irinotécan, oxaliplatine et 5-FU, irinotécan et 5-FU étant synergiques *in vitro*, un protocole de phase I de cette association appelée Folfirinox (oxaliplatine, irinotécan, 5-FU et acide folinique) a été lancé en 1998, avec entre autres l'espoir d'augmenter la résecabilité des métastases hépatiques des cancers colorectaux. C'est ainsi presque par hasard que l'activité du Folfirinox a été mise en évidence dans le cancer du pancréas. Sur 4 patients inclus en phase I au Centre Alexis Vautrin à Nancy et présentant un cancer du pancréas métastatique, une réponse partielle d'une durée de 8 mois et une réponse complète d'une durée de 14 mois ont été observées.

Une phase II multicentrique du groupe digestif d'UNICANCER a ensuite confirmé un taux de réponse encourageant (26 %) et une médiane de survie de 10,2 mois (Conroy T *et al.* 2005). Une étude comparative de phase II-III (PRODIGE 4/ACCORD 11) a alors été entreprise, avec le soutien du Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC 2004 et 2007) et de la Ligue Nationale Contre le Cancer.

■ Patients et méthodes

Critères d'inclusion

Adénocarcinome pancréatique histologiquement ou cytologiquement prouvé ; état général OMS 0 ou 1 ; métastases mesurables ; âge < 76 ans ; bilirubine < 1,5 fois la normale ; absence de coronaropathie.

Méthodologie

Étude randomisée de phase II-III comparant Folfirinox tous les 14 jours *versus* gemcitabine hebdomadaire selon le protocole de l'AMM (dans les 2 bras, 6 mois de chimiothérapie étaient conseillés en cas de réponse).

Critères d'arrêt prévus en cas d'inefficacité pour la partie phase II ou de succès pour la phase III.

Domaines de qualité de vie d'intérêt pour l'analyse planifiés.

Évaluation des cibles par scanner tous les 2 mois.

Objectif principal

Phase II : taux de réponse \geq 24 %.

Phase III : augmenter la médiane de survie de 7 à 10 mois (HR 0,70) avec une puissance de 80 %.

■ Résultats

Une phase II randomisée portant sur 88 patients (avec une procédure de Fleming à 3 étapes) a d'abord permis de confirmer le caractère éthique de la poursuite de l'étude, du fait d'un taux de réponse au Folfirinox de 31,8 % selon les investigateurs et de 34 % (15/44) selon les experts indépendants ayant revu les réponses. Tous les patients inclus dans l'étude de phase II ont été analysés pour l'efficacité comme pour la toxicité dans la phase III. Le comité d'experts indépendants surveillant la phase III a demandé sa fermeture précoce à l'automne 2009 après 342 inclusions, l'objectif principal préprogrammé étant atteint ($p < 0,001$). L'analyse a été effectuée en intention de traiter. Seulement 38 % des patients inclus avaient une tumeur de localisation céphalique du fait du critère d'inclusion sur la bilirubinémie.

Le protocole Folfirinox a entraîné plus de neutropénie de grade 3-4 (45,7 % *versus* 18,7 %), dont 5,4 % de neutropénie fébrile malgré l'administration de G-CSF à 42,5 % des patients du groupe Folfirinox. Seulement 15,8 % des patients traités par Folfirinox étaient porteurs d'un stent biliaire et les risques d'infection et de toxicité hématologique ont été similaires avec ou sans stent. Les autres toxicités sévères ont été : dysesthésies des extrémités (9 % des patients), nausées (12 %) et diarrhée (11,4 %), les autres toxicités n'étant pas significativement différentes de celles observées sous gemcitabine. **Le protocole Folfirinox triple les chances de réponse partielle (31,6 % *versus* 9,4 % ; $p = 0,001$), double la survie sans progression de la maladie (6,4 *versus* 3,3 mois ; $p < 0,0001$). Enfin, pour la première fois une amélioration cliniquement significative de la médiane de survie a été obtenue. Celle-ci a été de 6,8 mois avec la gemcitabine *versus* 11,1 mois avec le Folfirinox ($p < 0,0001$). La survie à 1 an de 20,6 % dans le bras gemcitabine a été comparable à celle rapportée dans la littérature, alors que 48,4 % des patients traités par Folfirinox étaient en vie à 1 an.**

En analyse multifactorielle, les facteurs de pronostic défavorable sont des métastases synchrones à la découverte de la tumeur primitive (90 % des patients de l'étude), la présence de métastases hépatiques (88 % des patients), une albuminémie basse et un âge > 65 ans, alors que le protocole Folfirinox réduit de près de moitié le risque de décès.

Un questionnaire de qualité de vie EORTC QLQ-C30 a été rempli par les patients toutes les 2 semaines. Ce questionnaire comportant 15 domaines, le protocole avait prévu l'analyse des principaux domaines de qualité de vie altérés par un cancer du pancréas, avec un objectif primaire portant sur les questions de « santé globale/qualité de vie » et des objectifs secondaires prévoyant l'analyse de la fatigue, de la douleur, de la forme physique, de l'état psychologique et des possibilités d'activité quotidienne. Conformément à la littérature, la valeur seuil de la différence de scores ayant une pertinence clinique a été fixée à 10 points sur une échelle de 100 (un changement modéré de qualité de vie selon les patients). Les deux traitements, gemcitabine et Folfirinox, permirent une amélioration de la qualité de vie

et une réduction des douleurs. Aucune différence significative de qualité de vie n'a été observée entre les 2 bras, si ce n'est des scores de diarrhée plus élevés dans le bras Folfirinox durant les 8 premiers cycles. En termes de dégradation définitive de qualité de vie de plus de 10 points, le Folfirinox a préservé la qualité de vie pour l'ensemble des critères. Soixante-six pourcent des patients du bras gemcitabine eurent une qualité de vie globale dégradée à 6 mois contre 31 % des patients du bras Folfirinox ($p < 0,001$).

Le bénéfice du Folfirinox a été observé dans tous les sous-groupes quels que soient l'âge, le sexe, l'état général OMS 0 ou 1, l'albuminémie, la localisation de la tumeur primitive, le nombre de sites métastatiques, la présence ou non de métastases hépatiques ou pulmonaires, le taux de CA 19-9 ou la présence ou non d'un stent biliaire.

■ Commentaires

Il s'agit d'une étude académique, qui a suivi le développement classique d'un protocole de chimiothérapie : phase I, phase II, phase II randomisée se poursuivant en phase III, avec des taux de réponses améliorés de la phase II à la phase III, ce qui est inhabituel dans cette pathologie et témoigne de la rigueur des évaluations. Quinze centres anticancéreux, 18 CHU, 8 hôpitaux généraux et 7 cliniques privées ont participé à ce protocole, un modèle réussi de coopération public-privé et intergroupe (UNICANCER-GI + Fédération Francophone de Cancérologie Digestive).

Comparativement aux études antérieures, cet essai randomisé comporte deux points originaux : inclusion uniquement de patients en maladie métastatique (pour limiter l'hétérogénéité des patients) et sélection de patients à l'état général conservé (OMS 0-1), les plus à même de bénéficier d'une polychimiothérapie plus intensive.

Il s'agit du seul essai de la littérature positif pour l'ensemble des critères : taux de réponse, survie sans progression, survie globale et qualité de vie. L'*American Society of Clinical Oncology* l'a reconnu avancée majeure de l'année 2010 et le protocole est depuis référencé dans les recommandations NCCN (National Comprehensive Cancer Network) et dans le thésaurus national de cancérologie digestive. Les critères d'adaptation de doses utilisés dans l'essai sont publiés dans les annexes *online* du *New England Journal of Medicine* et sur www.oncolor.org.

De nombreuses inconnues persistent : les résultats du Folfirinox après chimiothérapie adjuvante par gemcitabine, les indications optimales des facteurs de croissance, la sécurité du traitement après 76 ans, les risques en cas de stent biliaire, la durée optimale de traitement. Il faut insister sur l'importance de la qualité du drainage biliaire éventuel, la nécessité d'une bilirubine normale ou subnormale, et l'information au patient en cas de diarrhée ou de fièvre.

Aujourd'hui, il s'agit d'un espoir pour les patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas localement avancé non résécable, mais l'utilisation du Folfirinox reste encore du domaine de la

recherche clinique dans cette situation. C'est un socle possible pour tester à nouveau les biothérapies. C'est surtout l'espoir qu'en situation de chimiothérapie adjuvante postopératoire, l'utilisation du Folfirinox puisse faire mieux que la gemcitabine. L'essai PRODIGE 24/accord 24 va tester cette hypothèse dans le cadre d'une coopération entre PRODIGE, le GERCOR et le National Cancer Institute du Canada. L'inclusion de 490 patients sera nécessaire pour démontrer une amélioration de 10 % de la survie sans rechute à 3 ans. La motivation de tous est indispensable pour pouvoir démontrer que ce protocole peut permettre des guérisons ou plus de chance de guérison après exérèse chirurgicale.

■ Conclusion

Pour les patients atteints d'un cancer du pancréas exocrine métastatique, la chimiothérapie de type Folfirinox est le nouveau standard dans le sous-groupe des patients en bon état général, âgés de moins de 76 ans, sans coronaropathie, avec une bilirubine normale ou subnormale et bien éduqués au risque potentiel de neutropénie fébrile, soit environ 30 % des patients. Dans les autres situations (patients fatigués, d'âge avancé, ictériques ou à risque cardio-vasculaire), la gemcitabine reste le traitement de référence.