

CANCER DU PANCREAS

Traitement néo adjuvant

Traitement adjuvant

INTRODUCTION

- Cancer du pancréas exocrine
- Incidence: ↑
 - 10 000 cas/an en France en 2010 (INVS)
 - Incidence = mortalité 2005
- Seul traitement à visée curative: résection chirurgicale
 - Possible dans 20% des cas
 - Rechute fréquente (taille, statut N, marges de résection,)

INTRODUCTION

- Pronostic mauvais:
 - Si ADP juxta-tumorales: survie à 5 ans <5%
 - Si ADP à distance: survie à 5 ans quasi-nulle
 - Survie médiane
 - Après résection à visée curative: 20-24 mois
 - Stades localement avancés: 10-12 mois
 - Stades métastatiques: 6 mois (11 mois si Folfirinox)

INTRODUCTION

- Objectif du traitement néo-adjuvant et adjuvant : ↓ risque de récurrence et améliorer le pronostic
- Récurrence fréquente en particulier locale:
 - envahissement fréquent de la marge rétro-pancréatique : 50 % (*) (facteur pronostique de récurrence locale et de survie)

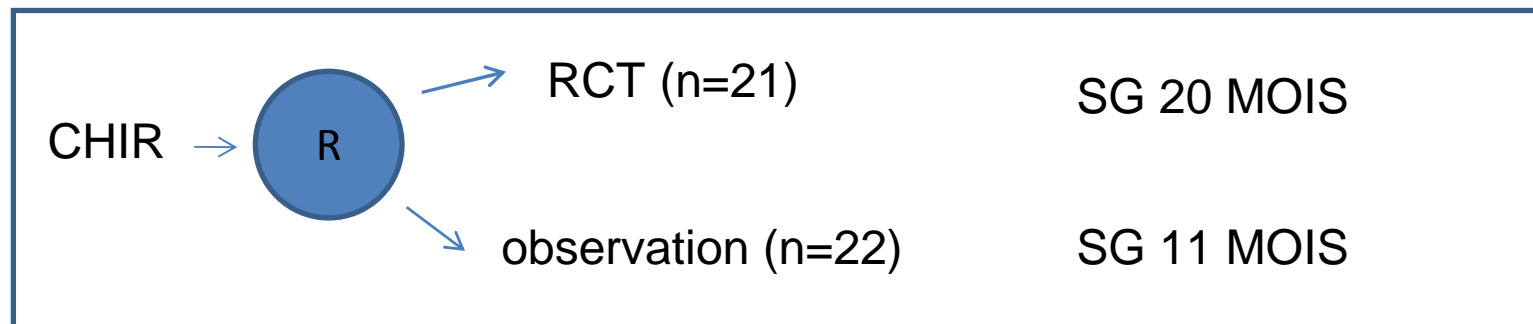
*Chang DK. J Clin Oncol 2009

RECOMMANDATIONS ACTUELLES

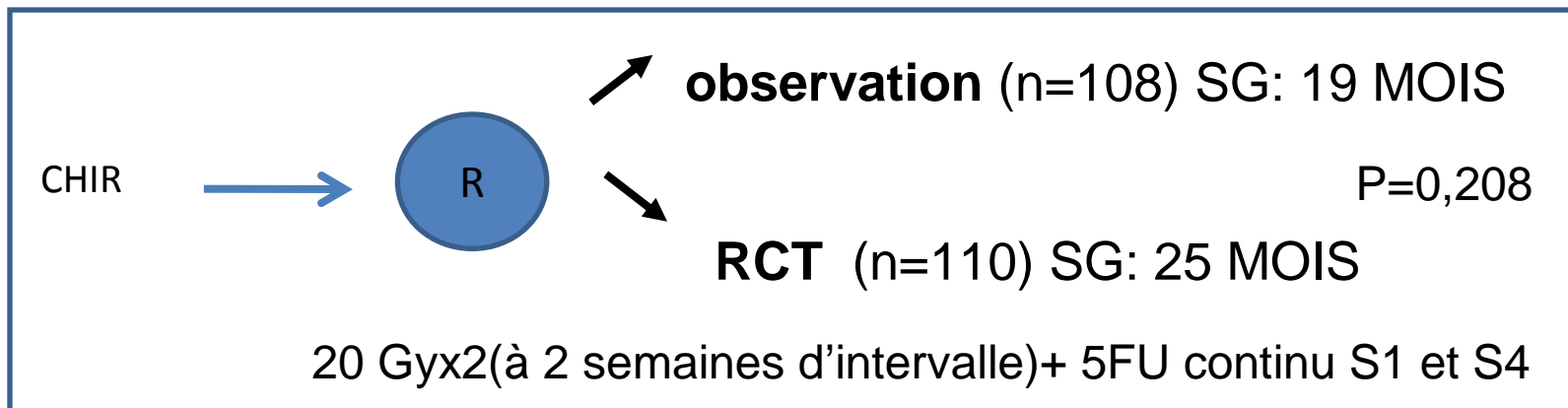
- Thésaurus national de cancérologie digestive: mise à jour février 2011
- Traitement adjuvant:
 - 6 cycles de gemcitabine (1000mg/m² en 30 min J1,J8,J15,J1=J28). (niveau de recommandation grade A)
 - Option: 5FU
- Traitement néo-adjuvant ≠ référence. A envisager uniquement dans le cadre d'un essai thérapeutique.

TRAITEMENT ADJUVANT

- Quid de la radiochimiothérapie?
 - *USA*:
 - Essai GITSG 1985 (USA)- phase III
 - 100% chirurgie R0
 - En post-opératoire: 5 FU bolus-RT (20 Gyx2) vs observation
 - Amélioration significative de la SG



- *Europe: Essai EORTC. phase III*
- Adénocarcinomes pancréatiques céphaliques ou ampullomes; Résection à visée curative (R0 ou R1)

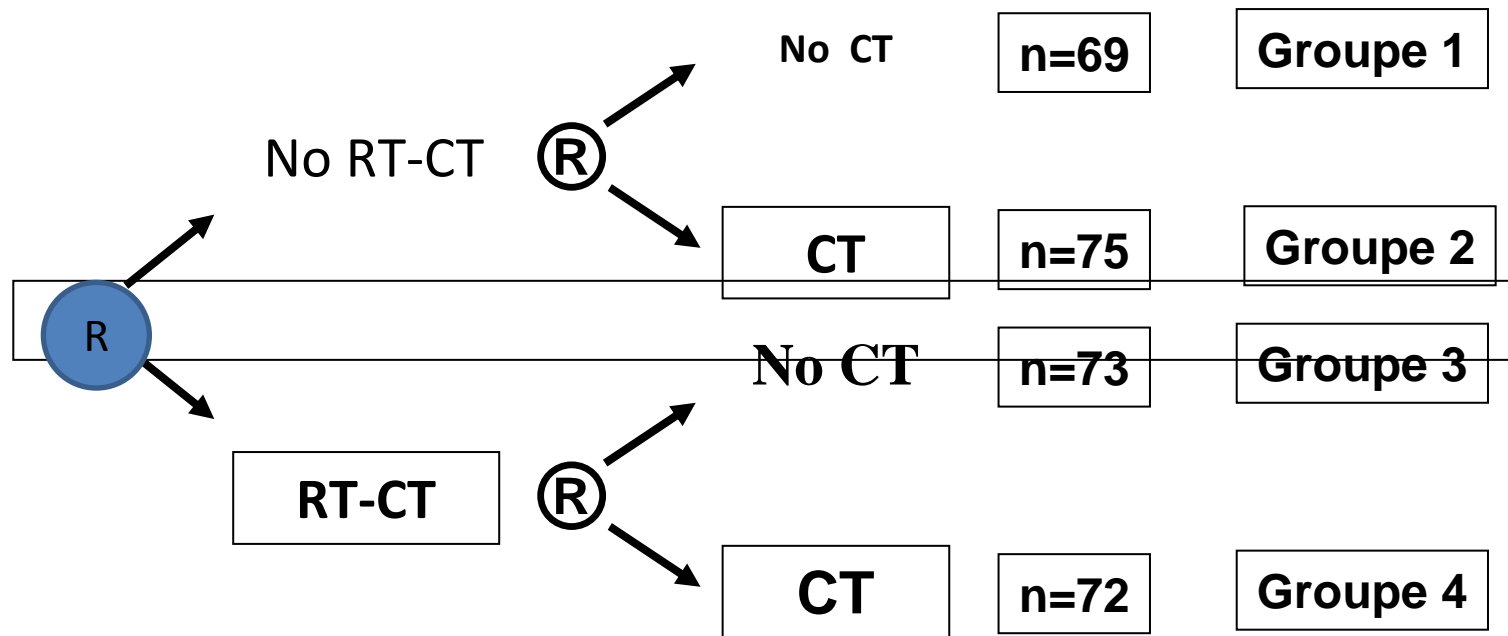


Pas de bénéfice de la radio-chimiothérapie adjuvante

Klinkenbijnl *et al.* Ann Surg 1999

– Essai ESPAC-1(1):

- R0 (80%) + R1(20%)
- 4 Bras: RCT-CT/ RCT/ CT/ surveillance (CT à base de 5FU)



- Absence RCT vs RCT: médiane de survie 17.9 mois vs 15.9 mois
- Absence CT vs CT: 15.5 vs 20.1 mois (p significatif)
- Essai critiqué (schéma RT non optimal, pas de contrôle qualité, étude complexe)
- **Conclusion: RT-CT délétère et CT seule par 5FU ↑ SG par rapport à surveillance**

– Méta-analyse 2005 (2)

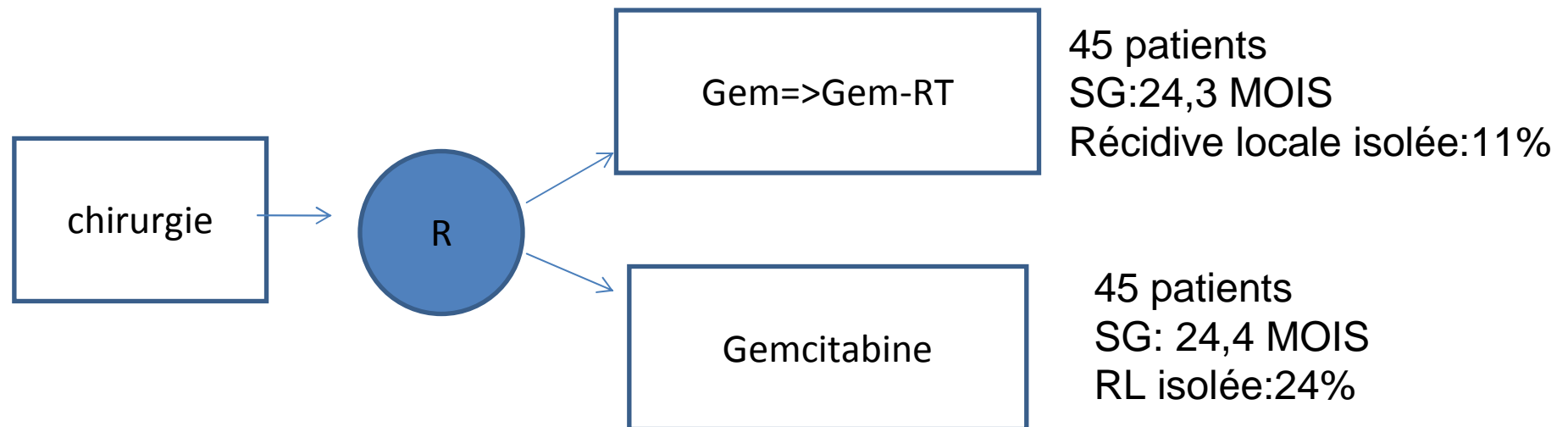
- 5 essais: ESPAC; EORTC; GITSG; NPCTG + essai japonais
- 939 patients (données individuelles pour 875 patients)
- Efficacité administration chimio adjuvante
- Pas d'efficacité radio-chimiothérapie

- Deux études rétrospectives US sur la RCT adjuvante
- Herman. JCO 2008 : expérience du John Hopkins Hospital
 - RT + 5FU (345 patients) SG: 21,2 mois
 - Pas de RCT (271 patients) SG:14,4 mois P < 0,001
- Corsini. JCO 2008: expérience de la Mayo Clinic
 - RT+5FU (268 patients) SG:25,2 mois
 - Pas de RCT (180 patients) SG: 19,2 mois p=0,001

– Essai RTOG 9704 (Phase III). USA

- 44% chirurgie R0
- Gemcitabine=>RT-5FU=> gemcitabine
- 5FU=> RT-5FU=> 5FU
- Pas de différence significative

- RCT adjuvante: essai ph III en cours après ph II: EORTC 40013
 - R0 (pas de standardisation marges de résection)



CCL: schéma bien toléré et non délétère

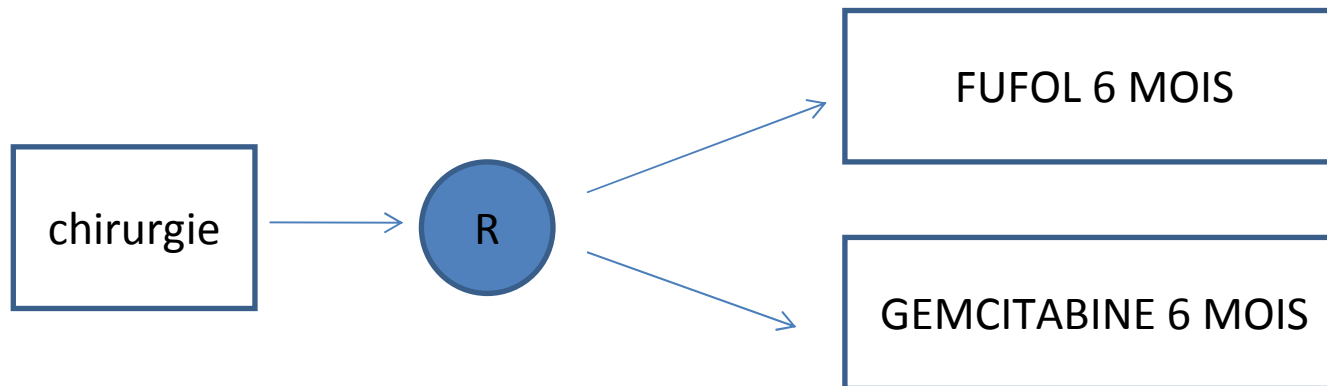
- Quid du FUFOL?

- Etude CONKO 001 (80% R0):

- Gemcitabine (n=179) vs surveillance (n=175) en adjuvant
 - Amélioration de la médiane de SSR: 13,4 vs 6,9 mois (objectif principal) (et de la SG:22 vs 20 mois)
 - Bénéfice pour R0,R1,N0,N+ et pour tous les T

– Essai ESPAC-3 (phase III)

- ADK pancréas opéré (délai < 8 sem après chirurgie)



- Objectif principal = survie globale
- 1 030 pts pour détecter une amélioration de 10% de survie à 2 ans avec puissance 90%

1 088 pts, 16 pays

Age médian 63 ans, 55% d'hommes

R1 : 35%, N+ 72%, ADK peu différencié 24%

	FUFOL	GEM	p
n	551	537	
Survie sans récurrence (mois)	14,1	14,3	ns
Survie médiane (mois)	23	23,6	ns
	R0 vs R1 : pas de différence		

⇒ 2 standards possibles mais toxicité > si 5FU: EIG chez 14% patients groupe 5FU vs 7.5% gemcitabine ($p < 0,001$)

- Et si marges R1?
 - Chimiothérapie adjuvante efficace pour R0 et R1
 - Radio chimiothérapie peut se discuter après une phase de chimiothérapie (avis d'expert TNCD)
 - Sur quelles bases? Peu de données
 - Dans métaanalyse de Stocken: bénéfique de RCT dans ce sous-groupe ($p=0,04$)
 - Ph II EORTC
 - Etudes rétrospectives

TRAITEMENT NEO-ADJUVANT

- POURQUOI?
 - Certains patients ne- peuvent avoir de tt post-opératoire dans les 8-10 semaines post-opératoire
 - Pas de perturbation post-opératoire de la vascularisation et + d'efficacité théorique de RT et CT en pré-opératoire
 - Réduction du risque de dissémination tumorale per-opératoire
 - Meilleure sélection des malades avant résection pancréatique
 - Augmentation du taux de chirurgie R0

- Aucune étude de phase III comparant la RCT néo-adjuvante ou la CT néoadjuvante aux tts adjuvants

Auteur	N	CT	RT	CHIR	Morb Op	SURVIE (mois)
Evans 1992	28	5FU	50 Gy	61%	18%	
Yeung 1993	26	5FU MMC	50 Gy	46%	17%	8
Ishikawa 1994	23		50 Gy	74%	35%	15 (o15;no9)
Pisters 1998	35	5FU	30 Gy	57%	30%	(o25;no7)
Hoffman 1998	53	5FU MMC	50 Gy	45%	13%	11(o16)
White 2001	53	5FU CDDP MMC	45 Gy	53%	39%	22
Pisters 2002	35	Paclitaxel	30 Gy	57%	25%	12(019;no10)
Moutardier 2004	61	5FU CDDP	30 Gy	66%	18%	13(o27;no9)
Mornex 2004	41	5FU CDDP	50 Gy	63%	36%	9 (o12;no9)
Evans 2008	86	gem	30 Gy	74%		22.7 (o34;no7)
Varadhachary 2008	90	gem	30Gy	78%		17,4(o31;no10,5)
Heinrich 2008	28	Cddp Gem		93%(80 %R0		26,5 mois

- Etudes de phase II
 - Bonne tolérance
 - Bonne faisabilité d'une résection après RCT
 - Chirurgie possible ds 50 à 80% des cas
 - Pas de retard de chirurgie à cause de toxicité liée à RT
 - Morbidité post-opératoire non majorée/ absence de tt néoadjuvant
 - Moins de fistules
 - Taux de réponses objectives: 25 à 50%
 - Taux de résection :45 à 74 %
 - Survie globale : 11 à 23 mois
 - Revue de Gillen: pronostic ne semble pas différent /tt adjuvant...

Girard N. GCB 2006
Gillen S. Plos Med 2010

- Actuellement: à n'envisager que dans le cadre d'un essai thérapeutique (TNCD)

- Peut-on rendre résécables des cancers non résécables?
 - Peu de données: critères de non-résécabilité variables selon les études
 - Taux de résection secondaires de 1 à 30% selon les études chez patients dont tumeur régresse ou reste stable après tt néoadjuvant
 - Résection secondaire => survie comparable à résection d'emblée
 - Pb d'évaluation tumorale par l'imagerie, d'organisation de la chirurgie en cours de RCT
 - RCP+++

CONCLUSION

- ACTUELLEMENT:
 - Gemcitabine adjuvant (ou 5FU)
 - RCT adjuvante: controversé... R1?
 - Tt néo adjuvant dans le cadre d'un essai thérapeutique (lequel?)
- Nécessité études de + grande taille avec mêmes modalités thérapeutiques, contrôle de la qualité de la chirurgie, différencier R1

ESSAIS EN COURS EN FRANCE

- ESPAC 4:
 - Gemcitabine en adjuvant vs gemcitabine-capécitabine (R0,R1)
- FFCD 1004: Pharmacogénétique de la gemcitabine