

EPU Paris VII



# *Journée de Gastroentérologie*

Vendredi 6 janvier 2006

Palais des Congrès de Paris  
Porte Maillot - Niveau 3

*Organisateurs scientifiques*  
Professeurs Benoît COFFIN  
et Marc LÉMANN

*Renseignements et inscriptions*

**BCA**

6, boulevard du Général Leclerc  
92113 Clichy Cedex - France  
contact@b-c-a.fr - www.b-c-a.fr  
T : +33 (0)1 41 06 67 70  
F : +33 (0)1 41 06 67 79

## **CHIMIOThERAPIE DU CANCER DU PANCREAS : CHEMIN PARCOURU, CHEMIN A PARCOURIR**

**Pascal HAMMEL**

Fédération Médico-Chirurgicale d'Hépatogastroentérologie  
Hôpital Beaujon  
92118 CLICHY CEDEX  
[pascal.hammel@bjn.aphp.fr](mailto:pascal.hammel@bjn.aphp.fr)

## **INTRODUCTION**

Au cours de la dernière décennie, le traitement médical de l'adénocarcinome du pancréas a sensiblement progressé, et un espoir modeste commence à se substituer au fatalisme médical inhérent à la gravité de ce cancer. La survie d'une proportion notable de malades tend à s'allonger et surtout, leur qualité de vie s'améliore grâce à une meilleure sélection pour la chirurgie, un traitement optimisé des complications (douleurs, sténose biliaire, sténose digestive...) et des traitements médicaux antitumoraux (chimiothérapie, radiothérapie) s'améliorant peu à peu. Les traitements adjuvants et néoadjuvants sont en plein développement qui devraient permettre d'augmenter les chances de guérison ou retarder la récurrence tumorale (adjuvant) et de mieux sélectionner les malades pour la chirurgie (néoadjuvant).

### **1. AMELIORATION DE LA CHIMIOTHERAPIE EN CAS DE CANCER NON RESECABLE**

Comme pour le cancer du côlon, il y a eu une amélioration des traitements existants. Le protocole LV5FU2-cisplatine est un bon exemple. L'optimisation de la perfusion de 5-fluorouracile (5-FU) et le fractionnement bi-mensuel du cisplatine semble améliorer la tolérance et l'efficacité de cette association de « vieux » produits.

L'arrivée dans nos pharmacies en 1997 de la gemcitabine a été un tournant. Certes, les résultats de l'étude princeps de Burris ayant permis d'obtenir l'A.M.M. du produit était discutables (le traitement du bras contrôle avec 5-FU était non optimal, le taux de réponse sous gemcitabine était faible et l'amélioration de survie modeste) mais les très nombreuses études réalisées par la suite l'ont confirmé : certains malades tirent indiscutablement profit de cette chimiothérapie qui ralentit l'évolution de leur tumeur et améliore leur état général (le fameux « bénéfice clinique » observé dans 25 % des cas environ). Du coup, on a observé un regain d'intérêt des soignants pour cette pathologie et de l'industrie qui a commencé à investir pour cette affection. Il suffit, pour s'en convaincre, de noter l'augmentation des protocoles thérapeutiques pour le cancer du pancréas et de nouvelles molécules testées au cours des cinq années passées.

Actuellement, plusieurs candidats sont en lice pour être associé à la gemcitabine en première ligne de chimiothérapie des cancers non résecables : il s'agit d'abord des thérapies ciblées (erlotinib, bevacizumab) et des fluoropyrimidines. Les sels de platine pourraient garder une place de choix dans cet arsenal thérapeutique.

Pendant l'année 2005, deux essais ont marqué une avancée pour la chimiothérapie du cancer du pancréas : au mois de janvier, l'équipe canadienne de Moore (1) montrait à l'ASCO GI une supériorité de l'association gemcitabine-erlotinib sur la gemcitabine (PA-3).

Au mois de novembre, l'équipe anglaise de Cunningham a placé l'association gemcitabine-capécitabine (GEM-CAP) sur le devant de la scène (2). Les partisans de l'association GemOx n'ont pas dit leur dernier mot, malgré la négativité de l'essai franco-italien coordonné par C. Louvet, probablement pénalisé par un effectif assez faible de malades (3). En effet, les résultats de l'essai nord-américain de l'ECOG sont attendus qui pourraient remettre le GemOx en position de chimiothérapie de première ligne. L'association de 5-FU, acide folinique, irinotécan et oxaliplatine (Folfirinox) est prometteuse. C'est aussi le cas de la combinaison gemcitabine-bévacizumab. Il y a fort à parier que dans un futur proche, on pourrait avoir l'embarras du choix entre plusieurs associations valables pour la première ligne de chimiothérapie du cancer du pancréas.

L'essai de Moore et al. (1) provenant du National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [NCIC-CTG] est certainement celui qui aura le plus marqué l'année 2005. L'association d'un inhibiteur du récepteur de l'EGF, l'erlotinib (Tarceva®), et de la gemcitabine allongeait de façon significative la survie des malades par rapport à la gemcitabine seule [(6,37 mois vs 5,91 mois, hazard ratio : 0,81 IC 95% (0,67 – 0,97), p=0,025]. La survie à un an était de 24 % vs 17 %. Le taux de contrôle tumoral (réponse complète + partielle + stabilisation) était de 57 % vs 49 % (p=0,003). La toxicité grade 3-4 attribuée à l'erlotinib était acceptable (rash : 6 %, diarrhée : 7 %, vs 1 % et 2 % dans le bras gemcitabine seule, respectivement). Les autres toxicités n'étaient pas différentes. Ces résultats suffisent-ils pour définir un nouveau standard pour la chimiothérapie de l'adénocarcinome du pancréas ? Il est difficile de répondre par l'affirmative car : 1) le bénéfice en terme de survie est faible (~ 15 jours) pour le bras gemcitabine-erlotinib ; il a fallu inclure plus de 500 malades pour obtenir une différence significative. Comme s'interrogeait un expert : « the results are statistically significant but are they clinically relevant ? » 2) l'hypothèse de départ (augmentation de la survie médiane de 33% (de 6 à 8 mois)) avec 451 malades prévus) n'a pas été atteinte ; 3) le nombre de malades a été augmenté en cours d'étude. On attend la publication définitive de l'article mais il est certain que le débat sera vif. Le fait majeur est qu'il s'agit première démonstration en phase III d'une synergie entre une thérapie ciblée et une molécule cytotoxique dans le cancer du pancréas. Le bevacizumab (Avastin®) est également en course. L'essai de phase II de Kindler et al. (4) vient d'être publié. Cinquante-deux malades avec cancer métastatique ont été traités par l'association gemcitabine-bevacizumab. Une réponse tumorale était obtenue dans 21 % des cas et une stabilité dans 46 % des cas. Le taux de survie à 6 mois était de 77 %, la survie médiane était de 8,8 mois et la survie sans progression de 5,4 mois. Le taux plasmatique avant traitement du VEGF n'était pas corrélé avec l'évolution. Les toxicités de grade 3-4 étaient une hypertension (19 %), une thrombose vasculaire (13 %), une perforation (8 %) ou

une hémorragie digestive (2 %). Des essais de phases III sont en cours avec ce produit (AVITA).

L'association gemcitabine-5-FU revient sur la scène après l'essai négatif de Berlin et al. (5) par le biais des dérivés oraux ou fluoropyrimidines. L'essai appelé GEM-CAP par Cunnigham et al. (2) comparait l'association gemcitabine et capécitabine (1600 mg/m<sup>2</sup> J1-J21) vs gemcitabine seule chez 533 malades (maladie métastatique : 70 %). Les taux de réponse étaient de 14,2 % avec l'association et 7,1 % avec la gemcitabine seule (p=0,008). Les survies médiane (7,4 mois vs 6 mois, p=0,026, hazard ratio : 0,80, IC 95 % : 0,65-0,98) et à un an (26 % vs 19 %) étaient en faveur de l'association. La toxicité hématologique grade 3-4 était plus élevée dans le bras GEM-CAP (neutropénie : 36 % vs 26 %, thrombopénie : 11 % vs 6 %). Au total, ces résultats sont au moins aussi convaincants que ceux obtenus avec l'association gemcitabine-erlotinib.

Toujours à la recherche de la première ligne « optimale », Conroy et al. (6) ont testé une trithérapie avec 5-FU, irinotécan et oxaliplatine (Folfirinox) chez 46 malades (cancer métastatique : 76 %). Les résultats étaient encourageants avec un taux de réponse confirmé de 26 % et une survie sans progression médiane de 8,2 mois. La survie globale était de 10,2 mois. Comme on pouvait s'y attendre, la toxicité hématologique était assez marquée (grade 3-4 : 52 %), mais sans décès. Une toxicité digestive (grade 3-4) ou neurologique (grade 3) est survenue dans 15 % des cas. Le schéma Folfirinox est maintenant comparé à la gemcitabine en phase III avec la Fédération des Centres que rejoindra, prochainement, la F.F.C.D.

## **2- L'ADENOCARCINOME LOCALEMENT EVOLUE DOIT-IL ETRE TRAITE DIFFEREMMENT DU CANCER METASTATIQUE ?**

Dans l'avenir, les essais thérapeutiques sur le cancer du pancréas devraient séparer les malades selon qu'ils aient une tumeur localement évoluée ou métastatique. En effet, ces types d'extension tumorale posent des problèmes thérapeutiques et d'évaluation différents. La radiothérapie a possiblement une place intéressante dans les cancers localement évolués stables sous chimiothérapie, alors qu'elle n'a pas ou peu d'intérêt dans le cancer métastatique. Dans cette l'étude rétrospective de Huguet et al. (7), 181 malades ayant un cancer localement évolué ont été étudiés. Ils avaient participé à des essais antérieurs de phase II (Folfugem 1 and 2, Gemox) et de phase III (Gem-Gemox) du GERCOR. En cas de tumeur stable après 3 mois de chimiothérapie, les investigateurs avaient le choix entre poursuivre la chimiothérapie ou proposer une radiochimiothérapie dite « de clôture » sensibilisée par du 5-FU. Parmi les 181 malades ayant un cancer localement évolué, 128

(70,3%) malades n'avaient pas de progression après trois mois de chimiothérapie. Parmi eux, 72 (56 %) ont reçu une radiochimiothérapie (groupe A), et 56 (44 %) ont continué la chimiothérapie antérieure (groupe B). Les deux groupes étaient équilibrés (index de performance, sexe, âge, CA 19.9, type de chimiothérapie et réponse à la chimiothérapie). Les résultats concernant la survie sans progression (10,8 mois vs 7,4 mois,  $p=0,005$ ) et la survie globale (15 mois vs 11,7 mois  $p = 0,0009$ ) étaient en faveur du groupe A (radiochimiothérapie). Un essai est en préparation pour confirmer prospectivement ces résultats. En revanche, l'essai SFRO-FFCD 2000-01, qui comparait radiochimiothérapie (avec 5-FU et cisplatine) *en première intention* à l'administration gemcitabine, a été interrompu après d'une analyse intermédiaire portant sur 106 malades traités, en raison d'une mortalité plus élevée que prévue dans le bras radiochimiothérapie qui allait à l'encontre de l'hypothèse de départ (amélioration de la survie dans le bras radiochimiothérapie). Ces données suggèrent que la radiothérapie pourrait garder une place dans le traitement du cancer localement évolué, mais plutôt en seconde intention chez des malades sélectionnés pour avoir eu une maladie stabilisée sous chimiothérapie. Ceci éviterait d'administrer une radiothérapie plus délétère que bénéfique chez ceux ayant une dégradation de l'état général et/ou une progression métastatique rapide.

### **3- LES TRAITEMENTS PERIOPERATOIRES (ADJUVANTS, NEOADJUVANTS) SONT EN PLEIN ESSOR**

Environ 20 % des malades atteints de cancer du pancréas sont susceptibles d'avoir une résection « à visée curative ». Parmi eux, 20 %-25 % seront vivants à 5 ans.

Les traitements péri-opératoires visent à diminuer (ou retarder) les récurrences tumorales des malades ayant eu une résection pancréatique. Et depuis peu, on envisage des traitements néoadjuvants qui s'adressent à deux types de malades : 1) ceux dont la tumeur paraît résécable d'emblée, pour tenter de contrôler les éventuels foyers tumoraux extra-pancréatiques, mais aussi repérer une évolution tumorale rapide (dans ~ 20 % des cas, des métastases apparaissent en cours de traitement néoadjuvant) et leur éviter la chirurgie (traitement néoadjuvant « vrai »); 2) les malades ayant une tumeur « limite » (large envahissement veineux) voire objectivement non résécable d'emblée (envahissement artériel). Dans ce cas, le but est d'obtenir une réduction de la masse tumorale significative qui permet de rediscuter une exérèse tumorale (traitement néoadjuvant « de rattrapage »). La définition du caractère résécable ou non d'un cancer du pancréas dépend certainement de la qualité du bilan (qui va selon les centres d'un simple scanner, à l'échoendoscopie voire la laparoscopie) et de l'expertise de l'équipe médico-chirurgicale qui prend en charge le malade. Ainsi, les critères utilisés devraient être homogénéisés.

### **3.1 SITUATION ADJUVANTE**

La chimiothérapie adjuvante est recommandée après résection d'un adénocarcinome du pancréas depuis les résultats l'essai ESPAC-1 par Neoptolemos et al. (8). Dans cet essai, le 5-FU était utilisé qui n'emporte pas l'adhésion de tous les investigateurs. Dans les recommandations des sociétés savantes françaises, l'utilisation de la gemcitabine est une option. L'essai ESPAC-3 compare actuellement ces deux molécules en situation adjuvante. Entre temps, un essai de phase III (CONKO-001) présenté par l'équipe de P. Neuhaus (9) montrait des résultats prometteurs avec la gemcitabine. Dans cette étude, les 368 malades étaient randomisés après chirurgie RO ou R1 entre gemcitabine (n=179) et surveillance simple (n=177). Les caractéristiques des groupes étaient bien équilibrées. Les taux de malades N+ étaient 71 % et 73 %, et ceux des résection R1 de 19 % et 16 % dans les bras gemcitabine et surveillance, respectivement. La survie sans récurrence, objectif principal de l'étude, était nettement supérieure dans le bras gemcitabine (14,2 mois vs 7,5 mois,  $p < 0,05$ ). La toxicité grade 3-4 hématologique (0 %-8 %), ou digestive (1 %- 4,5 %) était faible. On attend les résultats matures de cette étude pour la fin de l'année 2005. Un des éléments très important de ce travail est la prise en compte de la marge postérieure qui seule permet de définir le statut RO/R1 d'une résection. En effet, jusqu'à deux tiers des malades traités par une résection jugée « curative » ont un envahissement ganglionnaire distale et/ou des marges de résection envahies (10). L'étude la marge postérieure, qui requiert un marquage à l'encre de chine par le chirurgien sur la pièce de résection d'une duodéno pancréatectomie céphalique, est un enjeu majeur des années futures, tout comme l'analyse (d'au moins ?) 10 ganglions et de la portion de la veine mésentérique ou porte réséquée le cas échéant (10). Sans quoi, toute évaluation des traitements périopératoires – néoadjuvant ou adjuvant – perdra de sa crédibilité.

### **3.2 SITUATION NEOADJUVANTE**

Les préalables indispensables avec un traitement néoadjuvant sont : 1) le drainage d'un ictère s'il est présent et 2) l'obtention d'une preuve histologique (~ 15 % d'erreurs diagnostiques dans une étude prospective récente non encore publiée !).

L'essai français FFCD-SFRO 9704 portant sur 41 malades ayant eu un traitement néoadjuvant (50 Gy, 5-FU-cisplatine), avait montré la bonne faisabilité de l'ensemble du protocole (dose de radiothérapie > 47 Gy administrée à 80% des malades et de chimiothérapie >75 % à 73 % des malades). Au plan histologique, une réponse tumorale

majeure voire complète était notée dans 50 % et 4 % des cas, respectivement. L'expérience de l'équipe bordelaise (11) a montré qu'on pouvait reculer les limites de la chirurgie pour les malades ayant un cancer localement évolué non résecable. Soixante et un malades avec envahissement artériel ont eu une radiothérapie (45 Gy sur 5 semaines avec 5-FU (650 mg/m<sup>2</sup> à J1-J5 et J21-J25) et cisplatine (80 mg/ m<sup>2</sup>) en bolus à J2 et J22. Vingt-trois malades (38 %) ont eu une réponse objective mais il persistait un engainement artériel suspect au scanner. Treize d'entre eux ont pu avoir une duodéno pancréatectomie céphalique après s'être assuré, dans un premier temps, de la négativité des biopsies effectués sur l'artère initialement envahie. Au total, 21 % des malades ont eu une résection à visée curative avec une survie médiane de 28 mois (vs 11 mois pour les malades non-répondeurs et 20 mois pour les malades réopérés mais n'ayant eu qu'un geste palliatif).

Les traitements néoadjuvants doivent impérativement être réalisés dans le cadre d'essais thérapeutiques et dans des centres experts. Récemment, l'équipe de JR Delpéro (Marseille) rapportait une augmentation du risque d'hémorragie post-opératoire sévère chez les malades ayant eu ce type de stratégie (23 % chez les malades ayant eu une irradiation vs 6 % en l'absence d'irradiation). La mortalité des ces accidents était de 56% et ne concernait que les malades irradiés, l'origine du saignement provenant souvent d'une lésion de l'artère hépatique ou mésentérique supérieure (12).

#### **4. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES**

Les progrès perceptibles des traitements médicaux et chirurgicaux du cancer du pancréas ne doivent pas cacher qu'il reste un très long chemin à parcourir. En effet, si un allongement de la survie médiane est souvent signalé dans les études récentes (cancer localement évolué : 9-12 mois, métastatique : 6-8 mois), il ne faut pas perdre de vue que celles-ci émanent de centres experts et concernent souvent des malades sélectionnés. La survie à 5 ans des malades atteints de cancer du pancréas reste inférieure à 5 % et des récives tumorales après ce délai ne sont pas exceptionnelles (13). Enfin, les coûts directs et indirects des traitements du cancer du pancréas commencent à être analysés (14, 15). L'utilisation de molécules onéreuses n'est pas forcément synonyme d'augmentation des dépenses de santé. Des auteurs japonais signalaient que malgré un prix de la gemcitabine 18 fois supérieur à celui du 5-FU, le coût total du traitement était identique (15). Une prise en charge simplifiée avec certaines molécules comme la gemcitabine (perfusion courte) et l'avènement molécules administrables par voie orale (fluoropyrimidines, biothérapies...) sont susceptibles de réduire le temps passé par les malades à l'hôpital, au moins dans les premiers mois de leur prise en charge.

## REFERENCES

1-Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Kotecha J, Gallinger S, Au J, Nomikos D, Ding K, Ptaszynski M, Parulekar W. Erlotinib improves survival when added to gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Trials Group (NCIC-CTG). *Proc Am Soc Clin Oncol GI* 2005;2:A77.

2-Cunningham D, Chau I, Stocken D, Davies C, Dunn J, Valle J, et al. Phase III randomised comparison of gemcitabine with gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *ECCO 2005*;APS11.

3-Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, Zampino MG, André T, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3509-16.

4-Kindler HL, Friberg G, Singh DA, Locker G, Nattam S, Kozloff M, et al. Phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8033-40.

5-Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, Kugler JW, Haller DG, Benson AB 3rd. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 2002;20: 3270-3275.

6-Conroy T, Paillot B, François E, Bugat R, Jacob JH, Stein U, et al. Irinotecan plus oxaliplatin and leucovorin-modulated fluorouracil in advanced pancreatic cancer--a Groupe Tumeurs Digestives of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer study. *J Clin Oncol* 2005;23:1228-36.

7-Huguet F, André T, Hammel P, Artru P, Balosso P, Ruzniewski P, et al. Chemoradiotherapy (CRT) after chemotherapy (CT) improves survival for locally-advanced (LA) pancreatic cancer patients : retrospective analysis of 181 patients enrolled in prospective phases II and III GERCOR studies. *ASCO 2005*;A4095.



8-Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1200-10.

9-Neuhaus P, Oettle H, Post S, Gellert K, Ridwelski K, Schramm H, et al. A randomised, prospective, multicenter, phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs. observation in patients with resected pancreatic cancer. *ASCO* 2005;A4013.

10-Delpéro JR. Chirurgie : indications et avancées récentes. In : LLEDO G eds. *Le cancer du pancréas exocrine*, Paris : John Libbey Eurotext, 2004:69-94.

11-Sa Cunha A, Rault A, Laurent C, Adhoute X, Vendrely V, Belleanne G, et al. Surgical resection after radiochemotherapy in patients with unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *J Am Coll Surg* 2005;201:359-65.

12-Turrini O, Moutardier V, Guiramand J, Lelong B, Bories E, Sannini A, et al. Hemorrhage after duodenopancreatectomy: impact of neoadjuvant radiochemotherapy and experience with sentinel bleeding. *World J Surg* 2005;29:212-6.

13-Conlon KC, Klimstra DS, Brennan MF. Long-term survival after curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. Clinicopathologic analysis of 5-year survivors. *Ann Surg*, 1996, 223, 273-279

14-Müller-Nordhorn J, Bruggenjurgen B, Bohmig M, Selim D, Reich A, Noesselt L, et al. Direct and indirect costs in a prospective cohort of patients with pancreatic cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:405-15.

15-Ishii H, Furuse J, Kinoshita T, Konishi M, Nakagohri T, Takahashi S, et al. Treatment cost of pancreatic cancer in Japan: analysis of the difference after the introduction of gemcitabine. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35:526-30.