

Adénocarcinome Pancréatique Irrésécable

Journée Saint Antoine
17/11/2006
Dr Pauline AFCHAIN

L'adénocarcinome du pancréas

- Plus de 210 000 nouveaux cas par an dans le monde (2000)
- 2.1% de tous les cancers
- 10% des cancers digestifs
- + 1.7% / an (hommes) ; + 2.1% / an (femmes)

- 6^{ème} cause de décès par cancer
- Mortalité presque identique à l'incidence
- Survie à 5 ans : 4%

L'adénocarcinome du pancréas

- Mutation p53 mutation (70%)
- Mutation K-ras (90%)
- Mutation p16 (80%)

- Surexpression de l'EGF-r (> 60%)
- Surexpression du VEGF

- Tumeurs paucicellulaires, stroma fibreux abondant.

Définition

2 situations carcinologiques différentes

- “adénocarcinome du pancréas non métastatique mais non résecable du fait de son extension aux structures de voisinage”

- “adénocarcinome du pancréas métastatique”

Distinction LA/ M+ justifiée ?

- Pronostic
 - Problèmes d'évaluation
 - Traitement
- } différents

Adénocarcinome du pancréas irrésécable: options thérapeutiques

- Traitement symptomatique +++
 - Douleur
 - Ictère
- Maladie métastatique: chimiothérapie
- Maladie localement avancée : (chimio) radiothérapie
+/- chirurgie

Adénocarcinome du pancréas
irrésécable:
Traitement symptomatique

- Dérivation biliaire,
- Dérivation digestive
- Traitement de la douleur
- Equilibration métabolique (diabète)

Adénocarcinome du pancréas
irrésécable:

Traitement palliatif de l'ictère ; non chirurgical

- Chirurgie : mortalité supérieure à celle des traitements palliatifs non chirurgicaux, mais moins de récurrence de l'ictère
- Survie prévisible < 3 mois : prothèse plastique
- Survie prévisible , à 3 mois : prothèse métallique

Adénocarcinome du pancréas
irrésécable:

Traitement palliatif de la sténose duodénale par endo-prothèse :

- Une gastro-jéjunostomie
15 % à 20 % de sténose duodénale
Non indiquée chez patients avec métastases
- Prothèse duodénale :
Réalizable dans 90 % des cas avec 8 fois sur 10 maintien d'une alimentation orale jusqu'au décès du patient

Le cancer du pancréas métastatique : traitement spécifique

Chimiothérapie du cancer du pancréas avant 1997...



Etudes randomisées de chimiothérapie vs soins palliatifs dans les cancers du pancréas évolués.

Etude	Chimio	n patients	Méd. Surv. (mo)	QoL
Mallinson 1980	5-FU+Mtx+Vcr + cyclo + MMC	21	10.5	
	BSC	19	2.2*	
Frey 1981	5-FU + CCNU	65	3.0	
	BSC	87	3.9	
Andersen 1981	5-FU + BCNU	20	3.2	
	BSC	20	3.4	
Palmer 1994	FAM	23	8.2	
	BSC	20	3.8*	
Glimelius 1996	5-FU + LV + Etoposide	29	6.0	bénéfice dans le groupe CT
	BSC	24	2.5*	

* p < 0.05

Polychimiothérapies : Etudes de phase III (1975-90)
(bras contrôle = 5FU)

Etude	Chimio	N patients	Taux de réponse (%)	Médiane de survie (mois)
Moertel 1979	5-FU+strepto	87	-	4.2
	5-FU	98	-	4.9
Cullinan 1985	5-FU+Doxo +Cispl.	50	33	5.5
	5-FU+Doxo	44	33	5.5
	5-FU	50	8	5.5
Cullinan 1990	5-FU+cyclo+MTX+VCR+Mito	61	21	4.5
	5-FU+Doxo+Cispl.	59	15	3.5
	5-FU	64	7	4.5
Rougier 1999	5-FU+Cispl.	104	12	6mo PFS
	5-FU	103	0	20% 6%

FU versus FUP dans le Cancer du Pancréas

Ducreux M, ..., Rougier P.: *Annals Oncol*, 2002


	FU Bolus (n = 103)	CI-FU /Cisplatine (n = 104)	p
Taux de rémission (analyse ITT)	0%	12%	<0.01
Survie			
6-mois	28%	38%	
12-mois	9%	17%	0.08
SSP			
6-mois	6%	20%	0.01
12-mois	1%	7%	

5FU 500 mg/m² Bolus J1-5, J1=J29
5FU 1 g/m² 24h, J1-5
Cisplatine 100 mg/m², J1=J29

Gemcitabine versus 5-Fluorouracile

Burris H A, et al.: *JCO* 15: 2403, 1997

n=129

R 

Gemcitabine
1000 mg/m² perfusion de 30 min
pendant 7 semaines, suivi 1 semaine de repos
puis 3 semaines sur 4

5-Fluorouracile
600 mg/m² perfusion de 30 min
toutes les semaines

Critère principal =
bénéfice clinique

Gemcitabine VS 5-FluoroUracile

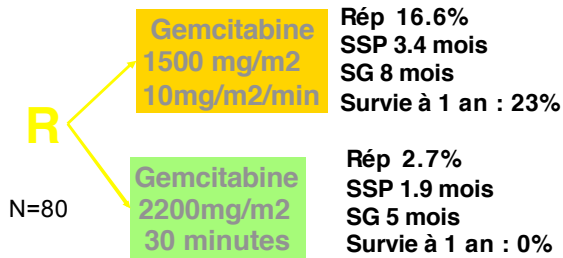
	Gemcitabine® n=63	5-Fluorouracile n=63
Bénéfice clinique	23, 8 % *	4,8 %
Survie à 12 mois	18%	2%
Survie médiane	5.65 mois*	4.41 mois

Burris H A, et al.: JCO 15: 2403, 1997

* p = 0.0025
* p = 0.0022

Gemcitabine : perfusion de 30 mn ou de 10 mg/m2/mn ?

Temporo 2003



Plunkett et al.: une dose of 10 mg/m²/min sature l'activation de Gemcitabine par la dCyd kinase

Bitérapies à base de gemcitabine :

	Réponse (%)	SSP (mois)	SG (mois)
± Manmestat (Bramhall)	16	NA	5.5
± 5-FU/LV (Riess)	4.9	3.5	5.9
± Pemetrexed (Richards)	18.3	3.3	6.2
± CPT-11 (Rocha-Lima)	16.1	3.4	6.3
± Tipifarnib (Van Cutsem)	NA	3.7	6.4
± Erlotinib (Moore)	8.6	3.7	6.4
± Bolus 5-FU (Berlin)	6.9	3.4	6.7
± Exatecan (O'Reilly)	8.2	3.7	6.7
± Capecitabine (Cunningham)	14.2	NA	7.4
± Cisplatine (Heinemann)	NA	4.6	7.6
± Capecitabine (Herrmann)	10.1	4.8	8.4
± Oxaliplatine (Louvvet)	26.8	5.8	9.0

Bithérapies à base de gemcitabine :

	Réponse (%)	SSP (mois)	SG (mois)
† Marimastat (Bramhall)	16	NA	5.5
† 5-FU/LV (Riess)	4.9	3.5	5.9
† Pemetrexed (Richards)	18.3	3.3	6.2
† CPT-11 (Rocha-Lima)	16.1	3.4	6.3
† Tipifarnib (Van Cutsem)	NA	3.7	6.4
± Erlotinib (Moore)	8.6	3.7	6.4
± Bolus 5-FU (Berlin)	6.9	3.4	6.7
† Exatecan (O'Reilly)	8.2	3.7	6.7
± Capecitabine (Cunningham)	14.2	NA	7.4
± Cisplatine (Heinemann)	NA	4.6	7.6
± Capecitabine (Herrmann)	10.1	4.8	8.4
± Oxaliplatine (Louvet)	26.8	5.8	9.0

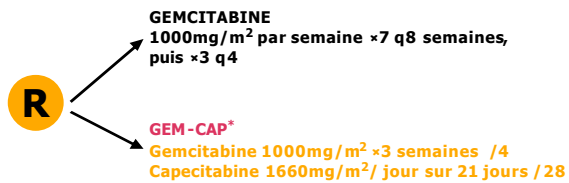
— Différence statistiquement significative.

Gemcitabine + 5-FU versus gemcitabine :

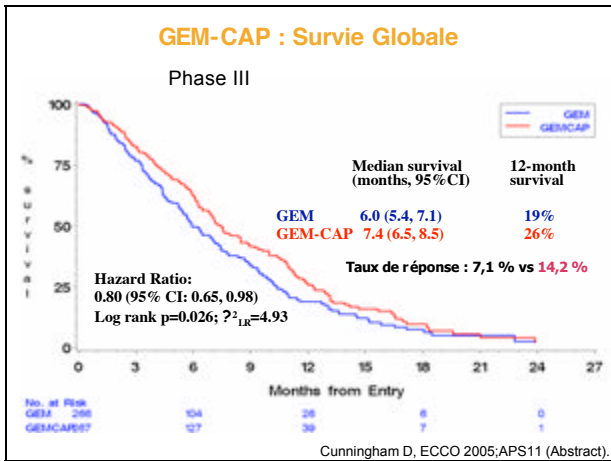
	Gemcitabine	Gemcitabine + 5-FU	p
Survie globale (mois)	5.4	6.7	0.09
Survie sans prog. (mois)	2.2	3.4	0.02
Taux de réponse (%)	5.6%	6.9%	

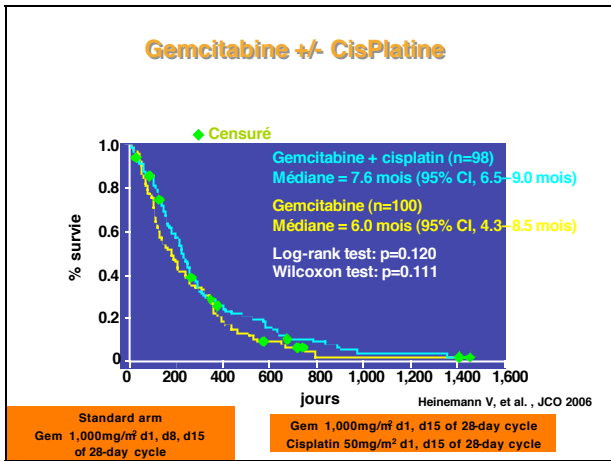
Berlin, et al. J Clin Oncol 2002;20:3270-5

GEM-CAP : design



Cunhingham . ECCO Paris 2005





Gemcitabine +/- CisPlatine

	Gemcitabine	Gemcitabine + cisplatine	p
Survie globale	6.0	7.6	0.12
Survie sans prog.	2.5	4.6	0.016
Durée des rép.	8.3	7.8	0.709

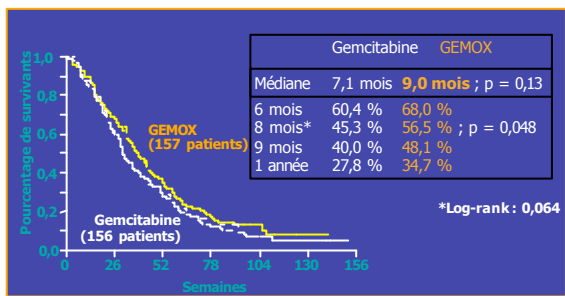
Heinemann V, et al., JCO 2006

Gemcitabine versus GemOx : GERCOR/GISCAD

	Gemcitabine (Burris)	GemOx	p
Taux de rép.	16.1	28.0	0.04
Survie sans prog.	16 sem	25 sem	0.05
Bénéfice clinique.	28.3%	39.2%	0.05

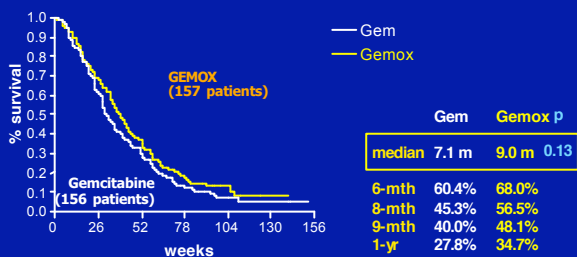
Louvet C, et al. J Clin Oncol, 2005

Gemcitabine VS Gemox : Survie globale



Louvet. JCO 2005

GEM-GEMOX : Survie globale

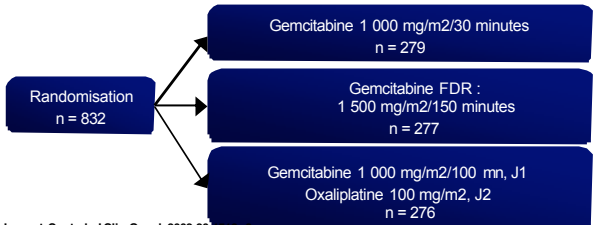


Louvet C, et al. J Clin Oncol, 2005

Étude E6201 : Étude de Phase III randomisée

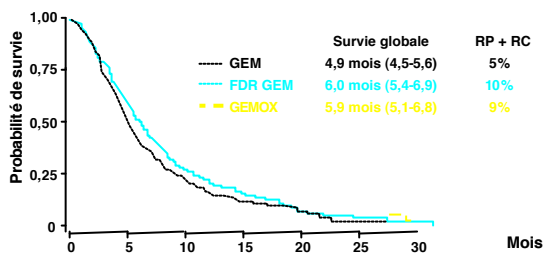
Stratification

- ECOG PS : 0-1 versus 2
- Maladie localement avancée versus maladie métastatique



Louvet C, et al. J Clin Oncol 2002;20:1512-8;
 Burris HA, et al. J Clin Oncol 1997;15:2403-13;
 Tempero M, et al. J Clin Oncol 2003;21:3402-8
 ASCO 2006- D'après E. Poplin et al., abstract 4004 actualisé

ÉTUDE E6201: Survie Globale



Ni la gemcitabine FDR ni le GEMOX ne montrent de supériorité par rapport à la gemcitabine standard (30 minutes)

Louvet C, et al. J Clin Oncol 2002;20:1512-8;
 Burris HA, et al. J Clin Oncol 1997;15:2403-13;
 Tempero M, et al. J Clin Oncol 2003;21:3402-8
 ASCO 2006- D'après E. Poplin et al., abstract 4004 actualisé

Etude ECOG E6201

Commentaires ASCO 06 (Margaret Tempero) :

Deux courbes de survies sont clairement différentes de la troisième.

L'Oxaliplatine n'apporte rien de plus à la gemcitabine FDR.

Commentaires étudiés au cours de l'ASCO 06 :

Mode de recrutement des patients et gestion de l'étude ECOG

Contributions respectives de gem FDR et d'oxaliplatine

Thérapeutiques ciblées

K-ras et inhibiteurs de la farnésyl transférase

Anti-angiogénès e

Anti EGF-r

K-ras et inhibiteurs de la farnesyl transferase

- role dans la régulation de la transduction du signal
- une mutation de K-ras entraine une dérégulation de la croissance cellulaire
- une mutation de K-ras est présente dans plus de 90% des cancers du pancréas
- pour l'instant, aucune étude clinique n' a été positive

Inhibiteurs de l'angiogénèse.

- VEGF (Vascular Endothelial Growth factor) est surexprimé dans 66% des tumeurs pancréatiques
- La présence d'une surexpression de VEGF est associée à une augmentation du nombre de néovaisseaux tumoraux, une augmentation de la taille tumorale et du risque d'envahissement locorégional, mais pas à une réduction de la survie.
- Les mutations de l'oncogène K-ras oncogene jouent probablement un rôle dans la régulation de VEGF.

Inhibiteurs de l'angiogénèse.

- SU 5416
- SU 6668
- EMD 121974
- Bevacizumab (Avastin)

Gemcitabine + bevacizumab: phase II ¹
– taux de réponse : 38%
– SSP : 5.5 mois
– SG : 1 an (9 mois ?)
– sélection des patients

1. Kindler H, et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22:259 (abst 1037)

**Gemcitabine +/- bevacizumab:
CALGB 80303 Phase III**

590 patients jamais
traités, adk du
pancréas LA ou M+



Bevacizumab 10 mg/kg 30-90 min
iv J1 et J15
Gemcitabine 1000 mg/m² 30 min
iv J1 J8 J15/ 4 sem

Placebo 30-90 min iv J1 J15
Gemcitabine 1000 mg/m² 30 min iv
J1 J8 J15/ 4 sem

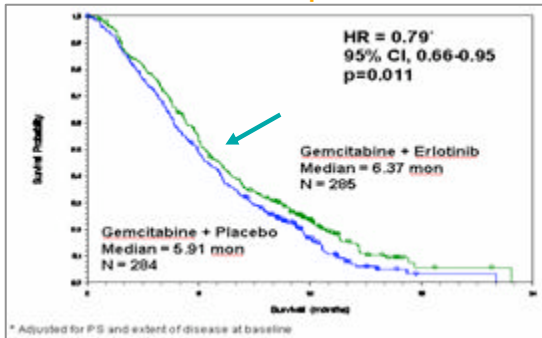
Etude en double aveugle
Objectif principal: Survie globale

ETUDE INTERROMPUE LE 1/07/06

Anti EGF- R

- Le récepteur EGF est surexprimé ou dysrégulé dans la majorité des cancers du pancréas
- L'activation de l'EGF-r se fait par liaison de l'EGF circulant sur le récepteur, ou est constante en cas de récepteur tronqué
- Elle entraîne une activation de la tyrosine kinase intracellulaire, puis une cascade d'événements qui conduisent à la synthèse d'ADN

Gemcitabine ± Erlotinib (Tarceva®) Étude de phase III



statistically significant ... but clinically relevant ?

ASCO 2005 - D'après M. J. Moore et al., abstract 1

Gemcitabine ± cetuximab: SWOG S0205 Phase III

704 patients jamais
traités, adk du
pancréas LA ou M+

R

Cetuximab 250 mg/m² (400 mg/m²
de charge) 1-2 h iv J1J8J15
Gemcitabine 1000 mg/m² 30 min iv
J1J8J15/ 4 sem

Gemcitabine 1000 mg/m² 30 min iv
J1J8J15/ 4 sem

Objectifs (primaire non précisé): SG, PFS, SG du sous groupe EGFR-positif, toxicité, ORR, douleur, qualité de vie

Phases III dans l'adk du pancréas M+

Etude	PFS/TTP(m)	OS (m)
Gem ± 5FU/Capecitabine		
Gem + 5FU bolus (Berlin, 2002)	3.4	6.7
Gem + Capecitabine (Herrmann, 2005)	4.8	8.4
Gem + 5FU/LV (Riess, 2005)	4.9	5.9
Gem + Capecitabine (Cunningham, 2005)	NA	7.4
Gem ± analogues du platine		
Gem + Cisplatine (Heinemann, 2006)	5.3	7.5
Gem + Oxaliplatine (Louvet, 2005)	5.8	9.0
Gem ± Erlotinib		
Gem + Erlotinib (Moore, 2005)	3.7	6.4
Gem ± divers		
Gem + Marimastat (Bramhall, 2002)	NA	5.5
Gem + Tifarbinib (Van Cutsem, 2004)	3.7	6.4
Gem + Exatecan (O'Reilly, 2004)	3.7	6.7
Gem + CPT-11 (Rocha-Lima, 2004)	3.4	6.3
Gem + Pemetrexed (Richards, 2004)	3.3	6.2

Phases III dans l'adk du pancréas M+

Etude	PFS/TTP(m)	OS (m)	N pts
Gem ± 5FU/Capecitabine			
Gem + 5FU bolus (Berlin, 2002)	3.4	6.7	362
Gem + Capecitabine (Herrmann, 2005)	4.8	8.4	319
Gem + 5FU/LV (Riess, 2005)	4.9	5.9	466
Gem + Capecitabine (Cunningham, 2005)	NA	7.4	533
Gem ± analogue du platine			
Gem + Cisplatine (Heinemann, 2006)	5.3	7.5	190
Gem + Oxaliplatin (Louvvet, 2005)	5.8	9.0	313
Gem ± erlotinib			
Gem + Erlotinib (Moore, 2005)	3.7	6.4	530

→ Seules les deux études > 500 patients sont significatives en survie

En pratique dans l'adk pancréatique M+

- Le stade de la maladie et l'indice de performance sont les facteurs pronostiques les plus importants.
 - Les études futures devront être distinctes pour les maladies LA et les maladies métastatiques.
 - Il faut probablement adapter le choix thérapeutique à l'indice de performance.

En pratique dans l'adk pancréatique M+

- En dehors d'un protocole de recherche:
 - Gemcitabine monothérapie 30' hebdomadaire
 - Gemcitabine monothérapie perfusion prolongée
 - Bithérapie à base de gemcitabine
 - Avec capécitabine
 - Avec sel de platine
 - Avec anti-EGFr

En pratique dans l'adc pancréatique M+

- En dehors d'un protocole de recherche:
 - Gemcitabine monothérapie 30' hebdomadaire
 - Gemcitabine monothérapie perfusion prolongée
 - Bithérapie à base de gemcitabine
 - Avec capécitabine
 - Avec sel de platine
 - Avec anti-EGFr

L'adénocarcinome (adc) du pancréas localement évolué

L'adc localement évolué

- Diagnostic initial:
 - Définition anatomique
 - Défini sur les examens morphologiques ou lors de l'exploration chirurgicale
- Évolutivité variable:
 - résécabilité secondaire
 - progression métastatique
- Guide la stratégie thérapeutique

L' adk localement évolué

1- axes artériels :

- . tronc coeliaque, artère mésentérique supérieure

2- axe veineux mésentérico-portal

- . Envahissement > 50% circonférence (3 cm de hauteur ?)
- . Thrombose porte complète
- . Circulation veineuse collatérale, cavernome portal

3- lame rétroporte envahie



Le cancer localement évolué

• Place et type de traitement ?

- Chimiothérapie: les associations sont celles validées pour les adk M+
- La discussion :
 - la place des autres types de traitements locaux: Radio+/- chimiothérapie et chirurgie ?
 - La meilleure séquence d'administration thérapeutique

Le cancer localement évolué

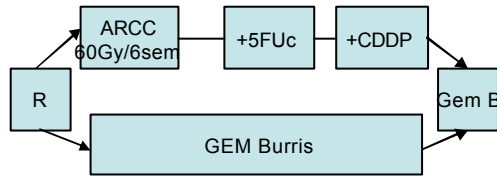
• Deux inconvénients de la RCT en 1^{ère} intention :

- ~ 25 % de progression métastatique
- Tolérance ?

White 2001, Huguet 2005, Mornex 2006,

Phase III: Etude FFCD + SFRO

Chauffert B et al., abstract 4008, ASCO 2006



	ARCC	GEM	p
Tox 3-4	61%	35%	0,01
Survie 1 an (%)	24%	51,4%	0,014

Médiane de survie : CHRT = 8 vs Gemcitabine = 14.5 mois

Etude rétrospective

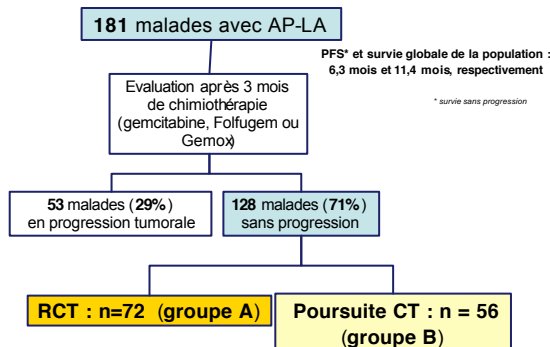
Auteur	Protocole	Type Etude	n malades	n malades avec AP-LE (%)
Louvet	FOLFUGEM1	II	62	30 (48)
André	FOLFUGEM2	II	58	13 (22)
Louvet	GEMOX	II	64	30 (47)
Louvet	GEM-GEMOX	III	313	94 (30)
	GEMOX compassionel			14

181 malades ayant un AP-LA inclus dans 4 études

(critères d'inclusion et d'exclusion identiques)

Huguet ASCO 2005

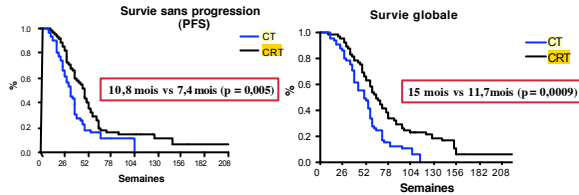
Résultats



Huguet ASCO 2005

Survie sans progression et globale

	PFS (semaines)	Survie globale (semaines)	Survie à 1 an
Poursuite chimiothérapie (n=56)	32	51	47 %
Radiochimiothérapie (n=72)	47	65	65 %
	p=0,005	p=0,0009	



PFS : survie sans progression

Conclusions

1- Chimiothérapie en première intention dans l'AP-LA :

→ permet d'éviter la radiothérapie aux malades avec progression métastatique rapide (29 % dans cette étude)

2- Chez les malades ayant un AP-LA contrôlé par CT : l'administration d'une RCT pourrait être bénéfique

→ Validation prospective du concept

Le cancer localement évolué

- Le concept de traitement peut concerner des patients initialement considérés palliatif
- Une fois établis les critères de non résecabilité, un traitement local non chirurgical peut être effectué:
2 études évaluent la RTCT *Snady, Cancer 2000;*
Sa Cunha, J Am Coll Surg 2005
- La population sélectionnée par la réponse tumorale conduit à reconsidérer la prise en charge, avec une amélioration de la survie chez ce sous groupe de patients.

ADK LA: Que faire en pratique ... ?

Cancer pancréas *localement avancé*, index OMS 0-2

Chimiothérapie

Discussion
U.C.P.

Tumeur stable ou réponse

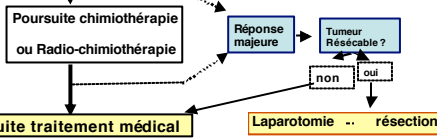
ADK LA : Que faire en pratique ... ?

Cancer pancréas *localement avancé*, index OMS 0-2

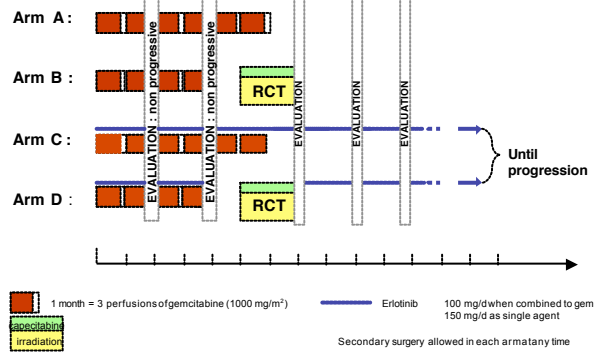
Chimiothérapie première

Discussion
U.C.P.

Tumeur stable ou réponse



GERCOR – AIO Study in LAPC



Le cancer pancréatique irrésécable: Stratégie thérapeutique

Maladie Métastatique: chimiothérapie

Référence :

- Gemcitabine 1000 mg/m² perfusion de 30 min à J1 toutes les semaines, 7 semaines/8 puis 3 semaines/4
- Pas de chimiothérapie et traitement symptomatique si le patient est âgé ou en mauvais état général.

Alternative :

- Gemcitabine - capecitabine
- Gemcitabine 1500 mg/m² perfusion de 150 min 3 semaines/4 (Schéma de Tempero)
- Association LV5FU2 + Cisplatine
- Gem-Oxaliplatine

Maladie localement avancée:

Chimiothérapie ± association radio-chimiothérapie

Stratégie GERCOR: 6 cycles de chimiothérapie puis en l'absence de progression métastatique: radio-chimiothérapie
