

CHIMIORADIOTHERAPIE DES ADENOCARCINOMES PANCREATIQUES. REVUE DE LA LITTERATURE.

I. Flandin¹, Françoise Mornex¹, L. Claude², A. Kubas¹, M. Khodri¹, V. Wautot¹,
R. Mazon¹, C. Partensky³.

1. Département de Radiothérapie-Oncologie; EA 37-38, Centre Hospitalier Lyon Sud, 69495 Pierre-Bénite Cedex, 2. Département de Radiothérapie-Oncologie; Centre Léon Bérard, 28 rue Laennec, 69008 Lyon, 3. Fédération des Spécialités Digestives, Département de Chirurgie, Hôpital Edouard Herriot, 69008 Lyon.

CHEMORADIATION FOR PANCREATIC ADENOCARCINOMA. LITERATURE REVIEW. (Abstract): Surgery remains the cornerstone treatment for pancreatic adenocarcinoma. However, 5% to 20% of tumors only are regarded as resectable, and, among them, only few benefit from a histological complete resection, major survival parameter. These data explain the overall poor prognosis of this disease, with a respectively 20% and 5% 1- and 5-year survival rate. These results justify an adjuvant or neoadjuvant therapeutic approach, mainly based on concurrent chemoradiation, with and without surgery. This paper reviews the different therapeutic approaches of non metastatic pancreatic adenocarcinoma.

KEY WORDS: PANCREATIC ADENOCARCINOMA, CONCURRENT CHEMORADIATION, ADJUVANT APPROACH, GEMCITABINE

Correspondance: Françoise Mornex, Département de Radiothérapie-Oncologie ; EA 37-38, Centre Hospitalier Lyon Sud, 69495 Pierre-Bénite Cedex, Tél (33) 4 78 86 16 81, Fax (33) 4 78 86 33 30, e-mail: francoise.mornex@chu-lyon.fr*

L'exérèse chirurgicale, par duodéno-pancréatectomie céphalique pour les localisations céphaliques, spléno-pancréatectomie gauche pour les tumeurs caudales, reste le traitement de référence de l'adénocarcinome pancréatique exocrine. Cependant, seules 5 % à 20 % des tumeurs sont résécables compte tenu de la fréquence des envahissements vasculaires péri-tumoraux ou de la diffusion métastatique lors du diagnostic [1] et, dans ce petit groupe, seule une minorité peut bénéficier d'une chirurgie carcinologiquement complète (résection R0), facteur pronostique essentiel de survie [2]. Ces chiffres expliquent que, globalement, l'adénocarcinome pancréatique se caractérise par un pronostic particulièrement défavorable avec un taux de survie de 20 % à un an et de 5 % à 5 ans [3-5]. Ces résultats insuffisants ont fait proposer de longue date des approches adjuvantes ou néo-adjuvantes fondées sur la radiothérapie ou la chimiothérapie seule. Actuellement, de nombreuses équipes tentent de potentialiser ces thérapeutiques en associant la radiothérapie et la chimiothérapie de manière concomitante, avec pour objectif d'améliorer la probabilité de survie.

Cet article aborde successivement plusieurs situations thérapeutiques, limitées au cancer du pancréas non métastatique, avec, en premier lieu, une mise au point sur l'intérêt de la chimio-radiothérapie concomitante dans le traitement des tumeurs localement évoluées, non résécables, non métastatiques. Cette stratégie thérapeutique, avec l'utilisation notamment de 5-fluorouracile, a démontré sa supériorité en termes de survie globale par comparaison à l'irradiation seule [6], faisant de cette molécule la référence des associations thérapeutiques. Actuellement, de nouvelles molécules, telles que la gemcitabine, sont étudiées en association à la radiothérapie, avec des résultats prometteurs.

* received date:03.08.2005
accepted date: 10.11.2005

Sera étudié ensuite l'intérêt de la chimioradiothérapie concomitante adjuvante ou néo-adjuvante chez les patients atteints de tumeur résecable à partir d'une revue de la littérature.

1. Chimio-radiothérapie dans les carcinomes pancréatiques non résecables non métastatiques:

1.1. Protocoles de chimioradiothérapie fondés sur le 5-fluoro-uracile:

Trois études randomisées anciennes de phase III ont étudié cette situation (Tableau I). Moertel et al ont démontré dès le début des années 1980 un bénéfice en termes de survie globale chez 194 patients. La durée médiane de survie globale (40,3 semaines) était significativement supérieure dans le groupe de patients traités par irradiation de 40 Gy en split course et 5-fluoro-uracile concomitant, par comparaison à celle du groupe de patients traités exclusivement par 5-fluoro-uracile (22,9 semaines), l'escalade de dose d'irradiation (60 Gy en split course) n'ayant apporté aucun bénéfice en termes de survie [6]. Une deuxième étude randomisée a comparé un traitement par 5-fluoro-uracile seul (600 mg/m²/semaine) à une radiothérapie (40 Gy) concomitante de 5-fluoro-uracile à dose bien supérieure à celle utilisée dans l'étude précédente (600 mg/m², j1-j3), suivie de 5-fluoro-uracile d'entretien [7]. A la différence de l'essai précédent, la durée médiane de survie n'était pas significativement différente entre les 2 groupes de traitement (8,2 et 8,3 mois), alors que la toxicité hématologique était plus évêre dans le groupe ayant reçu le traitement concomitant (23,5 % de leuconéutropénies sévères contre 2,7 % des patients dans le groupe qui n'a reçu que la chimiothérapie). Les résultats de Moertel et al ont été confirmés dans une étude du GITSG (GastroIntestinal Tumor Study Group), démontrant à nouveau le gain en termes de survie globale avec la chimioradiothérapie concomitante par rapport à la chimiothérapie exclusive (42 semaines contre 32 semaines). Le protocole était original, associant la radiothérapie et une polychimiothérapie par mitomycine-C, 5-fluoro-uracile et streptozotocine [8].

Outre ces trois études clés, dont 2 étaient en faveur de la chimioradiothérapie, plusieurs études non randomisées ont été menées plus récemment, confortant l'intérêt des traitements de chimioradiothérapie concomitante pour les patients atteints d'adénocarcinome non résecable non métastatique. Cette stratégie est actuellement admise comme un standard pour la majorité des équipes. L'étude française 2000-01 de la FFCD (Fondation française de Cancérologie digestive) en cours propose à des patients non opérables, atteints de tumeur non métastatique non résecable, une randomisation entre une chimiothérapie de type gemcitabine et une association de chimioradiothérapie par cisplatine et 5-fluoro-uracile, suivie de gemcitabine d'entretien. Dans d'autres études récentes la médiane de survie était encourageante, entre 8 et 15 mois dans ce contexte [9-19]. Par ailleurs, cette association thérapeutique permet dans 5 à 40 % des cas d'envisager une résection complète ultérieure, avec une augmentation de la durée de survie de plusieurs mois chez les patients pouvant être secondairement opérés [9,13,14,17-19].

La toxicité de la chimioradiothérapie contenant du 5-fluoro-uracile est principalement hématologiques, avec atteinte possible des 3 lignées et digestives: mucite, nausées et vomissements, plus rarement diarrhées [20]. D'exceptionnels cas d'hémorragies gastro-duodénales tardives ont été rapportés, ils peuvent mettre en danger la vie du patient et doivent être diagnostiqués au plus vite [6,15].

1.2. Nouvelles associations thérapeutiques:

Du fait de résultats encore insuffisants en termes de survie, de nouvelles stratégies sont à l'étude. Dans la série randomisée de Moertel et al [6], l'escalade de dose de radiothérapie n'a pas permis d'augmenter le taux de survie, probablement en raison d'une toxicité sévère ; cette stratégie paraît donc peu prometteuse. Les associations de nouvelles molécules à la radiothérapie semblent au contraire intéressantes, notamment avec l'introduction de la

gemcitabine. Le taux de réponse objective, mais également d'amélioration de la qualité de vie, sont supérieurs après gemcitabine à celui observé avec le 5-fluoro-uracile, chez des patients atteints de carcinome pancréatique non résecable [21].

Tableau 1: Chimioradiothérapie des carcinomes pancréatiques localement évolués (essais de phase III)

Auteurs (Année)	Type étude	N	Radiothérapie dose totale (fraction)	Chimiothérapie	% Résection	Médiane de survie en mois	Taux de survie à 1 an
Moertel et al. (1981) [29]	III	194	60Gy(2) split	0	?	5,7 m	10%
			40Gy(2) split	5FU (500mg/m ²) j1-j3		10,5 m	40% p<0.01
			60Gy(2) split	Idem (2 ou 3 cures)		10,1 m	
Klassen et al. ECOG (1985) [21]	III	91	0	5FU 600mg/m ² /semaine	0	8,2 m	9%
			40Gy (2)	5FU 60 mg/m ² /j J1-J3 puis 600mg/m ² /s	0	8,3 m (NS)	
GITSG (1988) [11]	III	21	0	5FU (600 mg/m ² /j) + STZ (1g/m ²) à j1,8,29,36 + MC (5mg/m ²) à j1 toutes les 8 semaines	0	8 m	19%
		22	54Gy(1,8)	5FU concomitant (350mg/m ² /j) 3 premiers et 3 derniers jours de RT puis 5FU + MC + STZ	0	10,5 m	41% p<0.02

5FU: 5-fluorouracile; MC: mitomycine C; CDDP: cisplatine; LV: leucovorine; STZ: streptozocine

La gemcitabine délivrée en concomitance à la radiothérapie dans ce contexte d'adénocarcinome pancréatique non résecable non métastatique a fait l'objet de plusieurs études de phase I (Tableau 2). Il a été montré qu'il s'agissait d'une molécule très radiosensibilisante dont la dose maximale tolérée (DMT) était dans cette situation bien inférieure à celle utilisée en dehors d'une irradiation: La DMT variait entre 60 et 400 mg/m²/semaine en 1 ou 2 injections intra-veineuses selon les études, la dose optimale recommandable, permettant d'associer une bonne efficacité à une bonne tolérance, se situant probablement entre 100 et 300 mg/m², en cas d'injection hebdomadaire. Plusieurs études ayant pour objectif d'améliorer la probabilité de survie ont donné des résultats encourageants, la durée médiane de survie étant entre 6 et 11,5 mois, voire supérieure à 1 an [22-24], chez des patients ayant reçu un traitement complet [24], ou en situation de rémission complète [23]. Par ailleurs, il a été analysé l'intérêt potentiel d'une administration bihebdomadaire, afin d'utiliser au mieux les propriétés radiosensibilisantes de la gemcitabine. Les doses recommandées sont alors beaucoup plus basses, 40 mg/m²/jour, comme l'a montré l'étude pionnière américaine [25]. L'étude GEMRT-01, étude française monocentrique de phase I d'escalade de dose, en cours, se propose de rechercher la dose maximale limitante (DMT) de la gemcitabine associée à une radiothérapie faite un peu différemment du schéma américain : 50 Gy en 5 semaines, avec de la gemcitabine concomitante bi-hebdomadaire. Vingt-huit patients ont été inclus, tous atteints de tumeur non résecable non métastatique ou métastatique et algique, le palier actuel de gemcitabine est de 70 mg/m², délivrée deux fois par semaine, sans toxicité excessive observée. La dose maximale limitante n'a pas encore été atteinte, elle sera plus élevée que dans l'étude américaine qui l'a précédée [25]. La toxicité extrahématologique est en général peu marquée, hyperthermie et asthénie le plus souvent.

Toutefois, des cas d'hémorragie digestive tardive sur ulcère gastro-duodéal dans les suites d'une chimio radiothérapie à base de gemcitabine à forte dose ont été décrits [22-24,26]. Ce sont surtout les toxicités hématologiques qui sont limitantes pour la dose maximale limitante de la gemcitabine délivrée en concomitance à l'irradiation. Cette toxicité, variable selon la dose délivrée, touche les 3 lignées, avec une atteinte prédominante des lignées granuleuses (22 à 78 % des cas) et plaquettaires (8 à 33 % de thrombopénies sévères) [22-28]. Outre la gemcitabine, d'autres drogues (taxanes, inhibiteurs de topo-isomérase) sont en cours d'évaluation dans des protocoles de traitement concomitant pour des tumeurs non résecables non métastatiques pancréatiques. Leur utilisation repose sur des études préalables ayant montré leur efficacité en termes de réponse objective en „monothérapie de première ligne”. Ainsi, le taux de réponse aux taxanes (docétaxel exclusif (100 mg/m²/3 semaines) est de 15 % environ, avec une faible toxicité et une durée médiane de survie intéressante de 7 à 9 mois [29,30]. L'irinotécan (CPT-11), semble également prometteur avec des taux de réponse objective de 13 à 19 % en phase II [31] et une toxicité tolérable. Peu d'études proposent ces drogues en concomitance à l'irradiation sont disponibles.

Tableau 2: études de phase I de chimioradiothérapie (gemcitabine) dans les adénocarcinomes pancréatiques localement évolués non métastatiques

Auteurs	Type étude	N	Radiothérapie Dose totale (fraction)	Protocole de Gemcitabine	Dose Maximale Tolérée	Médiane Survie (mois)
Blackstock et al. (1999) [6]	I	19	50,4Gy(1,8)	20 à 60 mg/m ² 2 fois/s durant RT	40 mg/m ² fois 2/s	11,1 mois
Kornek et al. (2001) [23]	I	15	45Gy(1,8)	100 à 160 mg/m ² /s en continu S1 à S4 + MC 8 mg/m ² j1, j8, j15, j22	130 mg/m ² /s	8,3 mois
Talamonti et al. (2000) [46]	I	7	59,4Gy(1,8)	50 à 100 mg/m ² /s + 5FU 200 mg/m ² /j, S1 à S7	?	10 mois 14 mois si traitement complet
Yavuz et al. (2001) [55]	I	10	50,4Gy(1,8)	60 à 120 mg/m ² + amifostine 340 mg/m ² en bolus, 2 fois/s durant RT	90 mg/m ² 2 fois/s	9,2 mois
Pipas et al. (2001) [39]	I	21	50,4Gy(1,8)	10 à 60 mg/m ² 2 fois/s S1 et S5	50 mg/m ² 2 fois/s	? 2 rémissions complètes > 18 mois
Mc Ginn et al. (2001) [27]	I	34	24Gy(1,6) à 42Gy(2,8) Escalade de dose	1 g/m ² /s 1 fois/s durant la RT puis entretien 1g/m ² /s , S6 à S9	36 Gy (2.4)	11,6 mois 3 patients > 20 mois
Wolff et al. (2001) [54]	I	18	30Gy(3) sur 2 s	350, 400 ou 500 mg/m ² /s 1 fois/s S1 à S7	400 mg/m ² /s	6 mois

S: semaine; 5FU: 5-fluoro-uracile

Aucune étude n'a été publiée sur l'association des inhibiteurs des topo-isomérase avec l'irradiation, mais des protocoles sont en cours. Viret et al. ont montré dans une étude de phase I incluant 13 patients atteints d'adénocarcinomes localement évolué, traité par irradiation de 40 Gy et docétaxel hebdomadaire concomitant, une toxicité acceptable à la dose de 35 mg/m²/semaine, soit une dose inférieure à la dose maximale tolérée, qui n'a pas été

atteinte dans cette étude [32]. Parallèlement, l'alpha-interféron a été proposé avec des résultats préliminaires encourageants [33].

2. Chimioradiothérapie pour les adénocarcinomes résécables d'emblée:

Le traitement standard de l'adénocarcinome opérable d'emblée reste incontestablement la chirurgie radicale: le taux de survie globale à 5 ans varie selon les études entre 10 et 33 % pour les patients opérés [1,34-36], contre moins de 5 % pour l'ensemble des patients atteints d'un adénocarcinome pancréatique [37]. Cependant, même pour ces patients opérés, dont la tumeur présente donc des critères pronostiques favorables, la durée médiane de survie, 15 mois, reste faible [36,38], justifiant les nombreux essais de traitements complémentaires adjuvants ou néo-adjuvants.

2.1. Place de la chimioradiothérapie en situation adjuvante:

2.1.1. Pourquoi proposer une chimioradiothérapie en situation adjuvante ?

Le traitement adjuvant n'est pas encore vraiment reconnu comme un standard en Europe, mais de nombreux essais thérapeutiques le proposent. La radiothérapie exclusive n'a jamais démontré d'intérêt en termes de survie. La chimiothérapie exclusive est discutée et très controversée, bien qu'un essai randomisé comparant la chirurgie exclusive à une chirurgie suivie de polychimiothérapie par mitomycine-C, 5-fluoro-uracile et doxorubicine, ait montré un bénéfice significatif en termes de durée médiane de survie (23 mois contre 11 mois) en faveur de la chimiothérapie, avec cependant un taux de survie à 2 ans identique entre les 2 bras de traitement [39]. Plus récemment, l'European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC) a mené une étude prospective randomisée à 4 bras, incluant 541 patients. Elle comparait 1) la chirurgie exclusive à 2) l'association chirurgie puis radiothérapie en split course associée à du 5-fluoro-uracile, à 3) une chimiothérapie adjuvante exclusive par 6 cycles mensuels de 5-fluoro-uracile et acide folinique (FUFOL), à 4) une radiothérapie adjuvante concomitante du 5-fluoro-uracile et suivie de FUFOL [2,40]. L'analyse des résultats portant sur une partie seulement de cet effectif (289 patients) a décrit une amélioration du taux de survie à 2 ans (40 % contre 20%) significative en faveur du groupe de chimiothérapie adjuvante exclusive, par comparaison au bras de chimioradiothérapie concomitante [41]. Ces résultats ne peuvent être pris en compte pour un éventuel changement de pratique, en raison de fautes méthodologiques, mais permettent de ne pas recommander la radiothérapie selon les modalités alors utilisées qui, de toutes façons, sont totalement obsolètes en 2004. Il n'y a donc pas, actuellement, de preuve formelle de l'intérêt de ce traitement en situation adjuvante.

2.1.2. Résultats des essais publiés sur la chimioradiothérapie en situation adjuvante:

La chimiothérapie délivrée en concomitance à l'irradiation a pour objectifs théoriques de potentialiser l'irradiation pour augmenter les chances de contrôle local, tout en limitant le risque de diffusion métastatique. L'ensemble des études publiées a été réalisée avec le 5-fluoro-uracile. Son association avec l'irradiation permet d'aboutir à une durée médiane de survie de 15 à 32 mois. Les essais de phase III sont présentés dans le tableau 3. Le premier essai randomisé publié par le Gastro Intestinal Tumor Study Group (GITSG) a comparé la chirurgie seule et la chirurgie suivie d'une irradiation de 40 Gy en split-course (2 séquences de 20 Gy) associée à une chimiothérapie par 5-fluoro-uracile. Cette drogue était délivrée au début des 2 séquences d'irradiation (500 mg/m²/j, j1-j3), et poursuivie en entretien hebdomadaire durant les deux années suivantes en l'absence de rechute [42]. Dans une série de 49 patients, une augmentation significative de la durée médiane de survie a été retrouvée en faveur de la chimioradiothérapie adjuvante (10,9 mois contre 21 mois), ces résultats ayant été confirmés quelques années plus tard après inclusion supplémentaire de 30 patients [43].

L'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), a également comparé dans un essai de phase III incluant 218 patients, l'absence de traitement adjuvant à une chimio-radiothérapie adjuvante par 5-fluoro-uracile continu. Le taux de survie à deux ans était meilleure (51 % contre 41 % sans traitement adjuvant) dans le groupe recevant le traitement adjuvant, de même que la durée médiane de survie (24,5 mois contre 19 mois sans traitement adjuvant), sans que ces différences n'atteignent le degré de signification [44].

En dehors de ces études de phase III, plusieurs autres études sont disponibles dans la littérature. Une récente étude américaine utilisant le 5-fluoro-uracile (200 à 250 mg/m²/j) en continu sur toute la durée de l'irradiation (54 Gy) adjuvante a permis de retrouver une durée médiane de survie à 32 mois et un taux de survie à 2 ans de 62 % chez 52 patients. Ces résultats sont d'autant plus intéressants que 35 % des patients avaient eu une résection chirurgicale de type R1 et plus de 50 % avaient un envahissement ganglionnaire histologique [45]. De même, André et al. ont rapporté une durée médiane de survie de 17 mois chez 10 patients opérés et traités en situation adjuvante par irradiation de 45 Gy, 5-fluorouracile à la dose de 375 mg/m² en bolus et cisplatine à la dose de 15mg/m², de j1 à j5, les semaines 1 et 5 de l'irradiation [9]. Une autre étude prospective non randomisée mais comparative, d'effectif plus important (173 patients), a retrouvé une augmentation de la durée médiane de survie (13,5 mois sans traitement contre 17 à 21 mois) après chimioradiothérapie adjuvante [46]. Néanmoins, il y avait un biais important, le traitement adjuvant étant administré à des patients en meilleur état général, plus jeunes, avec moins de complications postopératoires que dans le groupe sans traitement adjuvant. Au contraire, dans une étude rétrospective plus ancienne incluant 72 patients opérés, qui ont eu ou non une chimioradiothérapie par 5-fluoro-uracile +/- mitomycine C, aucune augmentation de la durée médiane de survie n'a globalement été retrouvée, mais l'analyse des résultats du sous-groupe de patients atteints de cancer de pronostic favorable (résection de type R0) montrait une augmentation de la probabilité de survie en faveur de l'association adjuvante [38]. L'avènement de nouvelles thérapeutiques, telles que la gemcitabine, plus efficace que le 5-fluorouracile en termes de réponse objective dans l'adénocarcinome pancréatique, conduit actuellement à de nouvelles études proposant de nouvelles associations thérapeutiques. Ainsi, une étude franco-américaine de faisabilité (étude CCCWFU) comportait une radiothérapie adjuvante de 50,4 Gy en fractions de 1,8 Gy délivrée en concomitance de 2 cures hebdomadaires de gemcitabine à faible dose (40 mg/m²/séance). Un traitement d'entretien par deux cycles de gemcitabine à dose classique (1000 mg/m² à j1, j8, j15, repos à j21) était proposé. La faisabilité de ce protocole a été bonne, chez 35 patients, son efficacité étant encore en cours d'évaluation [47]. La faisabilité et l'efficacité de l'association de la gemcitabine avec l'oxaliplatine (6 cures), suivie d'une irradiation avec gemcitabine concomitante hebdomadaire sont par ailleurs actuellement en cours d'étude (essai SFRO (Société Française de Radiothérapie Oncologique) – GERCOR, 37 patients ont été inclus). La FFCD (Fondation Française de Cancérologie Digestive) et l'EORTC élaborent actuellement une étude comparant la gemcitabine seule à l'association concomitante de radiothérapie et de gemcitabine; cet essai, très bien dessiné, illustre la nécessité de poursuivre la recherche clinique, fondée sur une méthodologie de qualité, pour répondre à la question du traitement adjuvant optimal.

2.1.3. Toxicité de la chimioradiothérapie

Au décours d'un traitement par chimio-radiothérapie concomitante incluant du 5-fluoro-uracile, la toxicité hématologique prédominait, en particulier, sur la lignée leucocytaire (de 0 à 25% de taux de neutropénie de grade ≥ 2) [40,44,45]. La toxicité extra-hématologique principale était la mucite, la diarrhée, les vomissements, et la perte de poids [2,40,41,44,45]. La toxicité était moindre dans le groupe de patients qui a reçu la chimioradiothérapie

concomitante, par comparaison au groupe recevant la chimiothérapie exclusive dans l'étude de l'ESPAC [2,40,41].

Tableau 3: chimioradiothérapie adjuvante : essais de phase III

Auteur	N	Radiothérapie Dose totale (fraction)	Chimiothérapie	Médiane de survie (mois)	p
Kalser et al. GITSG (1985) [12]	49	Pas de RT 40Gy (2)	Pas de CT 5FU*	11 20	p<0.05
GITSG suite (1987) [14]	30	40Gy (2) split	5FU*	18	
Klinkenbijl et al. EORTC (1999) [22]	110 108	40Gy(2) split Pas de RT	5FU [†] Pas de CT	24.5 19	Non Significatif
Neoptolemos et al. ESPAC (2001) [33, 34, 35]	175 178	40Gy(2) split 0	5FU [‡] Pas de CT ou 5FU/FOL [§]	15.5 16.1	Non significatif

RT : radiothérapie ; CT : chimiothérapie, 5FU : 5-fluoro-uracile ; FOL : acide folinique

*FU 500mg/m²/j, j1-j3, semaines 1 et 5 puis j1-j3 tous les mois durant 2 ans

[†]5FU continu 25mg/kg/j ; j1-j5, renouvelé en semaine 4 si pas de toxicité

[‡]5FU 500mg/m²/j ; j1-j3, semaines 1 et 3

[§]5FU 425 mg/m²/j et FOL 20mg/m²/j ; j1-j5 tous les mois durant 6 mois

2.2. Place actuelle de la chimioradiothérapie néo-adjuvante

En termes de survie, l'irradiation exclusive pré-opératoire n'a jamais démontré d'intérêt [48]. *A contrario*, le rationnel pour l'utilisation dans le cadre d'essais thérapeutiques de la chimio-radiothérapie néo-adjuvante dans les carcinomes pancréatiques résécables est fort, justifiant les nombreuses études en cours. La structure vasculaire conservée permettrait une meilleure efficacité de l'irradiation. La tolérance des patients au traitement néo-adjuvant serait meilleure, et la réalisation complète de la thérapeutique plus fréquente que lors du traitement adjuvant, en raison du meilleur état général des patients avant l'opération. Selon plusieurs études, un quart environ des patients opérés ne reçoivent qu'une partie du traitement adjuvant programmé, en raison de complications postopératoires ou d'un état général trop altéré [39, 46, 49, 50]. Enfin, 26 % des patients considérés initialement comme atteints d'une tumeur résécable d'emblée souffraient d'une évolution métastatique 3 mois plus tard [50]. Pour ces patients, probablement atteints de métastases méconnues au moment du diagnostic initial, le traitement néoadjuvant permet d'éviter une intervention lourde et non justifiée.

2.2.1. Chimioradiothérapie néo-adjuvante à base de 5-fluoro-uracile

Une étude rétrospective chez 53 patients qui ont reçu en situation néo-adjuvante une irradiation de 45 à 50,4 Gy en fractions de 1,8 Gy et une chimiothérapie à base de 5-fluoro-uracile corrobore les arguments précédents, retrouvant une intervention „devenue inutile” pour 20% des patients [17].

Une étude prospective non randomisée américaine comparait, chez 142 patients opérables d'emblée, la survie après la chimioradiothérapie adjuvante (51 patients) au même traitement néo-adjuvant suivi de chirurgie (91 patients) [50]. Après chimio-radiothérapie néo-adjuvante, (irradiation et chimiothérapie concomitante par 5-fluoro-uracile continu à la dose de 300 mg/m²/j, 5 j/semaine), 57 % des patients ont eu une résection tumorale. La durée médiane de survie des patients opérés était de 19,2 mois, significativement meilleure que celle des patients non opérés, qui était de 7,2 mois. Aucune différence n'a été constatée en termes

de survie avec les patients opérés dès le diagnostic, ayant reçu une chimioradiothérapie adjuvante. La toxicité était similaire également, mais la durée du traitement a été significativement réduite dans le groupe de patients qui a reçu un traitement préopératoire. Aucune différence de survie n'a été démontrée entre les groupes qui ont reçu le traitement préopératoire et celui qui a reçu le traitement postopératoire, mais la chimioradiothérapie néoadjuvante a sans doute permis un plus grand nombre de résections complètes, comparativement aux patients opérés d'emblée. Les patients traités en situation préopératoire étaient en effet globalement atteints de plus grosse tumeur initialement, alors que le taux de résection complète était plus important à l'examen anatomo-pathologique. Dans deux autres études plus modestes, qui ont inclus 53 patients opérables, proposant une chimiothérapie néoadjuvante à base de 5-fluoro-uracile concomitante de l'irradiation, les taux d'opérabilité étaient respectivement de 45 % et 53 % [17,51]. Dans ce groupe de patients dont la tumeur a été secondairement réséquée, la durée médiane de survie était supérieure à 15 mois.

L'essai français multicentrique prospectif de phase II FFCD 9704-SFRO étudiait la faisabilité d'une radiothérapie de 50 Gy en 5 semaines) délivrée en association avec du 5-fluoro-uracile continu (300 mg/m²/j durant 5 semaines), et du cisplatine (20 mg/m²/j, durant 5 jours, la 1^{ère} et la 5^{ème} semaines). Après réévaluation préopératoire, 26 (63%) des 41 patients inclus ont été opérés à visée curative, 15 % des patients, souffrant de métastases hépatiques ou péritonéales méconnues au moment du diagnostic n'ont pu l'être. La faisabilité de cette association a été démontrée : chez 66 % des patients inclus dans l'étude [4,52], les critères de faisabilité initialement fixés ont été respectés. Soixante-quinze pour cent des patients ont reçu au moins 75 % de la dose de chimiothérapie et 93 % d'entre eux ont reçu la totalité de la radiothérapie prévue. On note 4 épisodes de toxicité hématologique de grade IV et un sepsis postopératoire. Les résultats sont encourageants, avec un taux de survie à 1 an de 41% et un taux à 2 ans de 21% pour la totalité de la population. Il est particulièrement encourageant pour les patients ayant eu une résection tumorale (63 % des patients initialement inclus), avec un taux de survie à 2 ans de 36 %. Lors de la dernière analyse, il a été enregistré un seul cas de récurrence locale et 14 cas d'évolution métastatique, hépatique dans 6, pulmonaire dans 5, péritonéale dans 3 ; ce faible taux de récurrence locale montre, même s'il est prématuré de conclure, l'intérêt probable du traitement adjuvant en termes de contrôle local, en comparaison des résultats observés après chirurgie seule.

Enfin, l'analyse histopathologique des pièces opératoires a montré un taux de destruction cellulaire extrêmement élevé, supérieur à 80 %, dont 72 % de nécroses, pour 42 % des patients, ainsi que l'obtention d'un cas de réponse histologique complète ; ces chiffres traduisent une bonne chimioradiosensibilité de cette tumeur, ce qui n'avait pas encore été montré autrement que par les résultats cliniques [53].

2.2.2. Place des nouvelles drogues dans la chimioradiothérapie néoadjuvante

De récentes études ont testé de nouvelles drogues (ou association de drogues) simultanément à l'irradiation dans cette situation, parmi lesquelles la gemcitabine à faible dose (étude de phase II [54]). Wolff et al ont ainsi montré chez 83 patients opérables une bonne faisabilité de la radiothérapie néoadjuvante de 30 Gy en 10 fractions associée à une chimiothérapie par gemcitabine de 400 mg/m²/semaine durant 7 semaines. Le taux de résection à visée curative secondaire élevé, 86 %, est très supérieur aux données habituelles, même s'il est toujours difficile de connaître le mode de sélection initiale des patients. Ces résultats encourageants ne doivent pas masquer une toxicité hématologique sévère de l'association de gemcitabine et de radiothérapie, qui reste néanmoins gérable : 43% des patients ont dû être hospitalisés pour toxicité avant la chirurgie, aucun décès iatrogène n'a été observé.

D'autres drogues, telles que le paclitaxel (60 mg/m²/semaine), associées à une radiothérapie de 30 Gy en 10 fractions, ont fait l'objet d'une étude de phase II au prix d'une toxicité, là encore importante mais gérable (46 % de taux de toxicité de grade III) [55].

Il semble donc que la chimio-radiothérapie néo-adjuvante, dont on a montré la faisabilité, puisse permettre des gains de survie, mais seules des études randomisées, prochaine étape de cette approche, justifieront définitivement l'intérêt de l'approche néoadjuvante.

CONCLUSIONS

Le taux de survie des patients atteints d'un adénocarcinome pancréatique demeure insuffisant, justifiant le recours à de nouvelles stratégies thérapeutiques. Dans le cas des adénocarcinomes non résecables, le traitement standard de première intention est la chimioradiothérapie fondée sur l'utilisation du 5-fluorouracile. En situation adjuvante, les essais associant chimiothérapie et radiothérapie semblent offrir des solutions prometteuses, avec amélioration potentielle de la durée de survie chez les patients atteints de tumeurs d'emblée opérables. Pour toutes ces situations, la gemcitabine est le chef de file des nouvelles drogues permettant d'espérer des progrès thérapeutiques à court terme.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Gudjonson B. Cancer of the pancreas: 50 years of surgery. *Cancer* 1987 ; 60: 2284-2303
2. Neoptolemos JP, Stocken DD, Dunn JA, Almond J, Beger HG, Pederzoli P, et al. Influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial. *Annals Surg* 2001; 234: 758-768
3. Bedenne L., Villing AL, Chauffert B. Lutte contre le cancer du pancréas exocrine : stagnation ou progrès ? Le point de vue de la Fondation française de cancérologie digestive (FFCD). *Cancer.Radiother* 1997; 1: 555-563
4. Mornex F, Bossard N., Ychou M, Seitz JF, Partensky C, Chauffert B. Neoadjuvant chemoradiation followed by surgery for resectable pancreatic carcinoma : French phase II preliminary results (FFCD-SFRO 97-04). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 2344
5. * * * *Standards, Options et Recommandations* n°5; cancers digestifs II (pancréas, rectum)
6. Moertel C, Frytak S, Hahn R, O'Connell M, Reitemeier R, Rubin J, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma : a randomised comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil: *The Gastrointestinal Tumor Study Group. Cancer* 1981; 48: 1705-1710
7. Klaassen DJ, Macintyre JM, Catton GE, Engstrom PF, Moertel CG. Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas : a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-Fluorouracil. An Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1985; 3: 373-379
8. GastroIntestinal Tumor Study Group: treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas : comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. Gastrointestinal Tumor Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 751-755
9. André T, Balosso J, Louvet C, Hannoun L, Houry S, Huguier M, et al. Combined radiotherapy and chemotherapy as palliative treatment for localized unresectable or adjuvant treatment for resected pancreatic adenocarcinoma : results of a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 4: 903-911
10. Boz G, De Paoli A, Innocente R, Rossi C, Tosolini G, Pederzoli P, et al. Radiotherapy and continuous infusion 5-fluoro-uracil in patients with nonresectable pancreatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 736-740
11. Geer RJ, Brennan MF. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 1993; 165: 68-73
12. Ishii H, Okada S, Tokuyue K, Nose H, Okusada T, Yoshimori M, et al. Protracted 5-fluorouracil infusion with concurrent radiotherapy as a treatment for locally advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 1516-1520
13. Kamthan AG, Morris JC, Dalton J, Mandeli JP, Chesser MR, Leben D, et al. Combined modality therapy for stage II and stage III pancreatic carcinoma. *J Clin Oncol* 1997; 8: 2920-2927

14. Kornek GV, Schratte-Sehn A, Marczell A, Depisch D, Karner J, Krauss G, et al. Treatment of unresectable, locally advanced pancreatic adenocarcinoma with combined radiochemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin and cisplatin. *Br J Cancer* 2000; 82: 98-103
15. Okusada T, Okada S, Tokuyue K, Wakasugi H, Saisho H, Ishikawa O, et al. Lack of effectiveness of radiotherapy combined with cisplatin in patients with locally advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 2001; 91: 1384-1389
16. Prott FJ, Schonekaes K, Preusser P, Ostkamp K, Wagner W, Micke O, et al. Combined modality treatment with accelerated radiotherapy and chemotherapy in patients with locally advanced inoperable carcinoma of the pancreas : results of a feasibility study. *Br J Cancer* 1997; 75: 597-601
17. White R, Hurwitz HI, Morse MA, Lee C, Anscher MS, Paulson EK, et al. Neoadjuvant chemoradiation for localized adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 758-765
18. White R, Lee C, Antscher M, Gottfried M, Wolff R, Keogan M, et al. Preoperative chemoradiation for patients with locally advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 38-45
19. Yeung RS, Weese JL, Hoffman JP, Solin LJ, Paul AR, Engstrom PF, et al. Neoadjuvant chemoradiation in pancreatic and duodenal carcinoma. A phase II study. *Cancer* 1993; 72: 2124-2133
20. Martin J, Harvey H, Lipton A, Martin R. Combined chemoradiation for unresectable pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 1999; 22: 309-314
21. Burris H, Moore M, Andersen J, Green M, Rothenberg M, Modiano M, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer : a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2403-2413
22. Mc Ginn C, Zalupski MM, Shureiqi I, Robertson JM, Eckhauser FE, Smith DC, et al. Phase I trial of radiation dose escalation with concurrent weekly full-dose gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2001; 22: 4204-4208
23. Pipas JM, Mitchell SE, Barth RJ, Vera-Gimon R, Rathmann J, Meyer LP, et al. Phase I study of twice-weekly gemcitabine and concomitant external-beam radiotherapy in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50 (5): 1317-1322
24. Talamonti M, Catalano P, Vaughn D, Whittington R, Beauchamp D, Berlin J, et al. Eastern Cooperative Oncology Group phase I trial of protracted venous infusion fluorouracil plus weekly gemcitabine with radiation therapy in Patients with locally advanced pancreas cancer : a regimen with unexpected early toxicity. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3384-3389
25. Blackstock W, Bernard S, Richards F, Eagle K, Case L, Poole M, et al. Phase I of twice weekly gemcitabine and concurrent radiation in Patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 1999 ; 17: 2208-2212
26. Yavuz AA, Aydin F, Yavuz MN, Ilis E, Ozdemir F. Radiation therapy and concurrent fixed dose amifostine with escalating dose of twice-weekly gemcitabine in advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 974-981
27. Kornek G, Potter R, Selzer E, Schratte A, Ulrich-Pur H, Rogy M, et al. Combined radiochemotherapy of locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma with mitomycin C plus 24 hour continuous infusional gemcitabine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 665-671
28. Wolff RA, Evans DB, Gravel DM, Lenzi R, Pisters PWT, Lee JE, et al. Phase I trial of gemcitabine combined with radiation for the treatment of locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2246-2253
29. Androulakis N, Kouroussis Ch, Dimopoulos MA, Samelis G, Kakolyris S, Tsavaris N et al. Treatment of pancreatic cancer with docetaxel and granulocyte colony-stimulating factor : a multi center phase II study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1779-1785
30. Rougier P, Adenis A, Ducreux M, De Forni M, Bonnetterre J, Dembak M, et al. A phase II study: docetaxel as first-line chemotherapy for advanced pancreatic carcinoma. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1016-1025
31. Bleiberg H. CPT-11 in gastro-intestinal cancer. *Eur J Cancer* 1999; 3: 371-379
32. Viret F, Ychou M, Giovannini M, Braud AC, Magnin V, Dubois JB, et al. A phase I trial of simultaneous weekly docetaxel and radiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 660 (abstr)
33. Picozzi VJ, Kozarek RA, Traverso LW. Interferon-based adjuvant chemoradiation therapy after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg.* 2003; 185:476-80.
34. Cameron JL, Crist DW, Sitzmann JV, Hruban RH, Boitnott JK, Seidler AJ, et al. Factors influencing survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Am J Surg* 1991; 161 120-125
35. Trede M, Schwall G, Saeger H. Survival after pancreaticoduodenectomy. 118 consecutive resections without a mortality; *Ann Surg* 1990; 221: 447-458

36. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sitzemann JV, Hruban RH, Goodman SN, et al. Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas: 201 patients. *Ann Surg* 1995; 221: 721-733
37. Warshaw AL Fernandez del Castillo. Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326: 455-465
38. Whittington R, Bryer MP, Haller DG, Solin LJ, Rosato EF. Adjuvant therapy of resected adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:1137-1143
39. Bakkevold DE, Arnesjo B, Daahl O, Kambestad B. Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of vater. Results of a controlled, prospective, randomized multicentre study. *Eur J Cancer* 1995; 29: 698
40. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, Almond J, Link K, Beger HG, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer : a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 1576-1585
41. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al; European Study Group for Pancreatic Cancer. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2004; 350:1200-10.
42. GastroIntestinal Tumor Study Group, Kalsner MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy followig curative resection. *Arch Surg* 1985; 120: 899-903
43. GastroIntestinal Tumor Study Group. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Cancer* 1987; 59: 2006-2010
44. Klinkenbijn J, Jeekel J, Sahmoud T, Van Pel R, Couvreur M, Veenhof C, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region. *Ann Surg* 1999; 230: 776-784
45. Mehta VK, Fisher GA, Ford JM, Oberhelman HA, Vierra MA, Bastidas AJ, et al. Adjuvant radiotherapy and concomitant 5-fluorouracil by protracted venous infusion for resected pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 1483-1487
46. Yeo CJ, Abrams RA, Grochow LB, Sohn TA, Ord SE, Hruban RH, et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic carcinoma : postoperative adjuvant chemoradiation improves survival. A prospective, single-institution experience. *Ann Surg* 1997; 225: 621-633
47. Jacks S, Mornex F, Partensky C, Descos L, Kachnic L, Tepper J, et al. Phase II trial of gemcitabine and concurrent radiation for the treatment of resected pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 1087
48. Pilepich MV, Miller HH. Preoperative irradiation in carcinoma of the pancreas. *Cancer* 1980; 46: 1945-1949
49. GastroIntestinal Tumor Study Group. A comparison of combination chemotherapy and combined modality therapy for locally advanced gastric carcinoma. *Cancer* 1982; 49: 1771-1777
50. Spitz F, Abbruzzese J, Lee J, Pisters P, Lowy C, Fenoglio C, et al. preoperative and postoperative chemoradiation strategies in Patients treated with pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 1997; 5: 928-937
51. Hoffman J, Lipsitz S, Pisansky T, Weese J, Solin L, Benson A, et al. Phase II trial of preoperative radiation therapy and chemotherapy for patients with localized, resectable adenocarcinoma of the pancreas. An Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 317-323
52. Mornex F, Ychou M, Smith D, Seitz JF, Scoazec JY, Partensky C. Chimioradiothérapie préopératoire des adénocarcinomes du pancréas exocrine résécables : étude française de phase II, FFCD 9704-SFRO. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28: A90
53. Le Scodan R, Mornex F, Partensky C, Chauffert B, Scoazec JY. Etude de la chimioradiosensibilité des adénocarcinomes exocrines du pancréas : à propos de 41 patients traités dans le cadre du protocole FFCD-SFRO 9704. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28: A91
54. Wolff RA, Evans DB, Crane CH, Cleary KR, Lenzi R, Abbruzzese JL, et al. Initial results of preoperative gemcitabine-based chemoradiation for resectable pancreatic adenocarcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 516
55. Pisters PWT, Wolff RA, Janjan NA, Cleary KR, Charnsangavej C, Crane CN et al. Preoperative paclitaxel and concurrent rapid-fractionation radiation for resectable pancreatic adenocarcinoma : toxicities, histologic response rates, and event-free outcome. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2537-2544