

JFHOD

Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie
& d'Oncologie Digestive



2015

Chimiothérapie dans le cancer du pancréas: Actualités

Laetitia Dahan
CHU Timone Marseille

- CONFLITS D'INTERET: CELGENE

OBJECTIFS PEDAGOGIQUES

- Indications de la chimiothérapie néo-adjuvante dans les cancers du pancréas
- Quelle est la place de l'association radiothérapie/chimiothérapie
- Quelles chimiothérapies dans les cancers du pancréas métastatique
- Facteurs prédictifs de réponse à la chimiothérapie

CHIMIOThERAPIE NEO-ADJUVANTE

- Taux élevé de résection R1¹
- Seul 70% à 80% des patients opérés bénéficient de la chimiothérapie adjuvante
- Evaluation de traitements néo-adjuvants
- 111 études de traitements néo-adjuvants

PLoS MEDICINE

Preoperative/Neoadjuvant Therapy in Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Response and Resection Percentages

Sonja Gillen¹, Tibor Schuster², Christian Meyer zum Büschenfelde³, Helmut Friess¹, Jörg Kleeff^{1,4*}

¹ Department of Surgery, Technische Universität München, Munich, Germany, ² Institute of Medical Statistics and Epidemiology, Technische Universität München, Munich, Germany, ³ Department of Hematology and Oncology, Technische Universität München, Munich, Germany, ⁴ Center of Cancer Systems Biology, Department of Medicine, Caritas St. Elizabeth's Medical Center, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts, United States of America

CHIMIOThERAPIE NEO-ADJUVANTE DES CANCERS RESECABLES

- Taux de réponse objective 34.2%
- Après traitement néo-adjuvant les taux de résection sont similaires à ceux de la littérature 78% à 96% ^{1,2}
- Des toxicités grade 3/4 supérieures aux toxicités observées dans les essais de chimiothérapie adjuvante
- Survie globale 23.3 mois

FU-FA	23 mois [21,1-25]
Gemcitabine	23,6 mois [21,4-26,4]

Adjuvant Chemotherapy With Fluorouracil Plus Folinic Acid vs Gemcitabine Following Pancreatic Cancer Resection
A Randomized Controlled Trial
JAMA, September 8, 2010—Vol 304, No. 10

- Au total, il n'y a pas d'indication à réaliser une chimiothérapie néo-adjuvante dans les cancers résécables

CHIMIOTHÉRAPIE NEO-ADJUVANTE DES CANCERS NON RESECABLES

- Taux de réponse objective 35%
- Taux de résection 33% mais R0 dans 80%
- Morbidité 39.1% versus 26.7% chez les résécables d'emblée
- Survie globale 20.5 mois chez les réséqués contre 10.2 chez les non réséqués
- Au total, La réévaluation après traitement d'induction permet parfois une résection secondaire, avec une survie très proche des résécables d'emblée



Quelle chimiothérapie?

CHIMIOThERAPIE NEO-ADJUVANTE DES CANCERS NON RESECABLES

Ann Surg Oncol
DOI 10.1245/s10434-014-3898-9

Annals of
SURGICAL ONCOLOGY
OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF SURGICAL ONCOLOGY

ORIGINAL ARTICLE – PANCREATIC TUMORS

FOLFIRINOX for Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: Results of an AGEO Multicenter Prospective Observational Cohort

L. Marthey, MD¹, A. Sa-Cunha, MD, PhD², J. F. Blanc, MD, PhD³, M. Gauthier⁴, A. Cueil¹, E. Francois, MD⁵, I. Trouilloud, MD⁶, D. Malka, MD, PhD⁷, J. B. Bachet, MD, PhD⁸, R. Coriat, MD, PhD⁹, E. Terrebbonne, MD¹⁰, C. De La Fouchardière, MD¹¹, S. Manfredi, MD¹², D. Solub, MD¹³, C. Lécaille, MD¹⁴, A. Thiot Bidault, MD¹, F. Carbonnel, MD, PhD¹, and J. Taieb, MD, PhD⁶

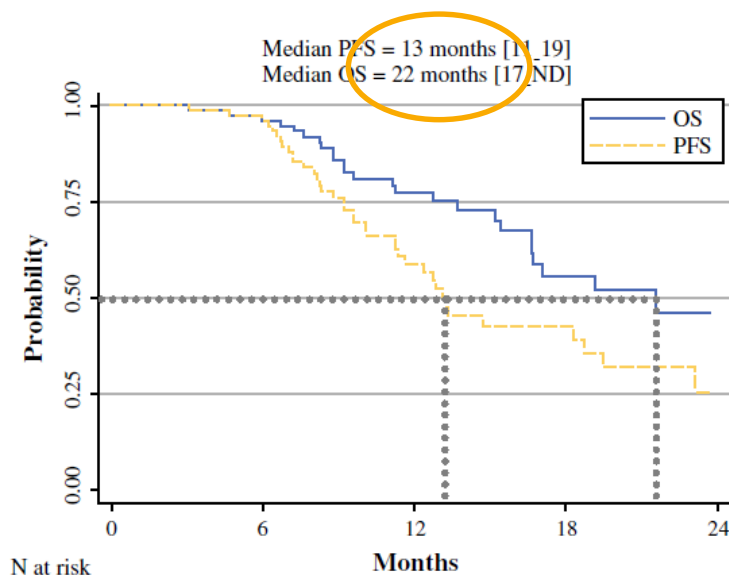
- Février 2010 à Février 2012
- 11 centres français

N = 77 (%)

Sex	
Male	46 (60)
Female	31 (40)
Age (years; median [range])	61 [37–79]
ECOG-PS	
0	31 (40)
1	45 (59)
2	1 (1)
Weight (kg; median [range])	68 [42–107]
Tumor location	
Head	50 (65)
Body	23 (30)
Tail	4 (5)
Tumor size (mm; median [range])	32 [25–69]
Node involvement	
Yes	42 (55)
No	35 (45)
Vascular invasion	
Arterial involvement	50 (65)
Venous involvement	51 (66)
Biliary stent	
Yes	36 (47)
No	41 (53)

CHIMIOThERAPIE NEO-ADJUVANTE DES CANCERS NON RESECABLES

	N (%)	95 % CI
Response		
Complete response	0 (0)	
Partial response	22 (28)	18–39
Stable disease	43 (56)	44–67
Progressive disease	12 (16)	7–24
Median progression-free survival	13 months	11–19
Median overall survival	22 months	17–ND



Contrôle de la maladie: 84%

- 58 patients ont un traitement de consolidation
- 28 chirurgie (36%) dont 24 après RTCT
 - PFS 13.2 mois
 - OS 22.5 mois
- 30 RTCT
 - PFS 11.7 mois
 - OS 15.9 mois

CHIMIOThERAPIE NEO-ADJUVANTE DES CANCERS NON RESECABLES

Ann Surg Oncol
DOI 10.1245/s10434-014-4225-1

Annals of
SURGICAL ONCOLOGY
OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF SURGICAL ONCOLOGY

ORIGINAL ARTICLE – PANCREATIC TUMORS

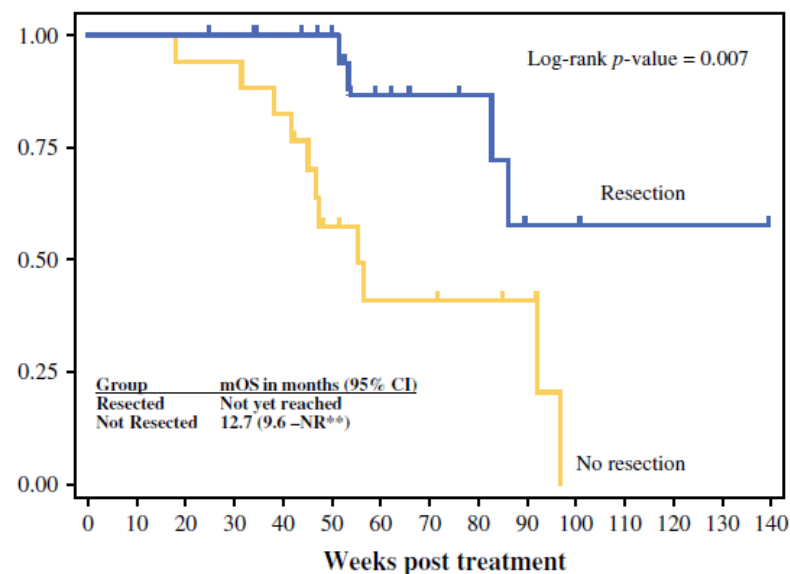
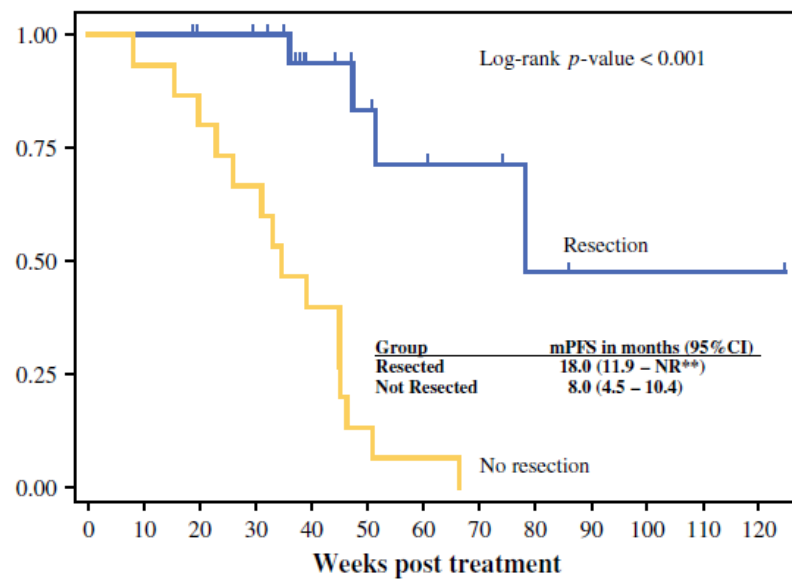
Neoadjuvant Modified (m) FOLFIRINOX for Locally Advanced Unresectable (LAPC) and Borderline Resectable (BRPC) Adenocarcinoma of the Pancreas

Marlo Blazer, PharmD, Christina Wu, MD, Richard M. Goldberg, MD, Gary Phillips, MAS, Carl Schmidt, MD, Peter Muscarella, MD, Evan Wuthrick, MD, Terrence M. Williams, MD, PhD, Joshua Reardon, PharmD, E. Christopher Ellison, MD, Mark Bloomston, MD, and Tanios Bekaii-Saab, MD

- Janvier 2011 à Aout 2013
- 31 opérés, 22 réséqués

Characteristic	Total (n = 43) n (%)	LA (n = 25) n (%)	BR (n = 18) n (%)
Mean age (years)	62.4 ± 9.4	62.6 ± 10.0	62.2 ± 8.7
Performance status (ECOG) 0–1	43 (100)	25 (100)	18 (100)
Male	23 (53.5)	12 (48)	11 (61)
Tumor location			
Head	25 (58)	9 (36)	16 (89)
Body/tail	18 (42)	16 (64)	2 (11)
Vascular involvement			
Arterial	15 (35)	13 (52)	2 (11)
Venous	11 (25.5)	2 (8)	9 (50)
Both	17 (39.5)	10 (40)	7 (39)
Mean mFOLFIRINOX cycles: n (range)	4.9 (1–14)	5.3 (1–14)	4.4 (1–8)
Chemoradiation	23 (54)	15 (60)	8 (44)
Median baseline CA19-9: n (range)	335.97 (<15.00– 10,943.97)	184.80 (< 15.00– 1,355.05)	650.88 (< 15.00– 10,943.97)
CA19-9 reduction ^a	26/37 (70)	13/20 (65)	13/17 (76)
Radiographic response (CR + PR) ^b	9/40 (23)	2/23 (9)	7/17 (41)
Surgical exploration	31 (72)	16 (64)	15 (83)
Resected	22 (51)	11 (44)	11 (61)
Vascular resection	4/22 (18)	3/11 (27)	1/11 (9)
Negative margins	19/22 (86)	10/11 (91)	9/11 (82)

CHIMIOTHÉRAPIE NEO-ADJUVANTE DES CANCERS NON RESECABLES



- *Au total il n'y a pas d'indication à réaliser une chimiothérapie néo-adjuvante pour les tumeurs résécables.*
- *Pour les tumeurs localement évoluées ou border line, le traitement néo-adjuvant est un traitement d'induction par chimiothérapie.*
- *Seule la gemcitabine est actuellement validée dans cette indication mais le Folfirinox est en cours d'évaluation et les résultats paraissent prometteurs.*

PLACE DE LA RADIO-CHIMIOThERAPIE DANS LE CANCER DU PANCREAS

VOLUME 25 · NUMBER 3 · JANUARY 20 2007

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

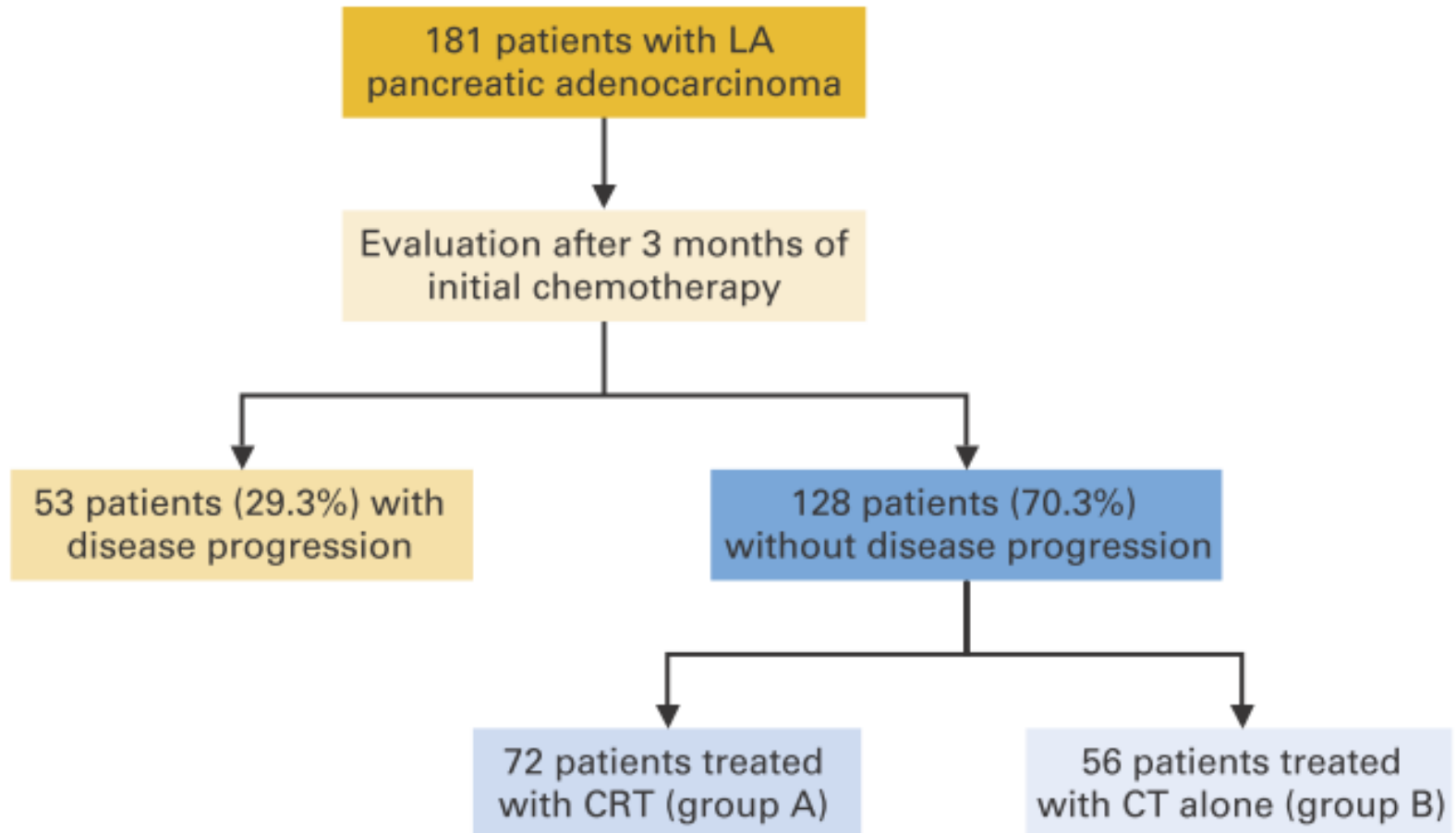
ORIGINAL REPORT

Impact of Chemoradiotherapy After Disease Control With Chemotherapy in Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma in GERCOR Phase II and III Studies

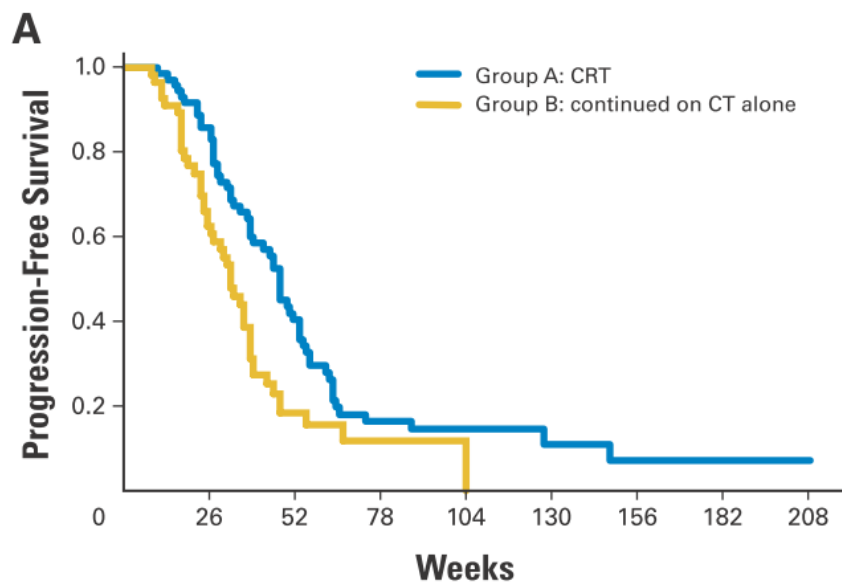
Florence Huguet, Thierry André, Pascal Hammel, Pascal Artru, Jacques Balosso, Frédéric Selle, Elisabeth Deniaud-Alexandre, Philippe Ruzsniwski, Emmanuel Touboul, Roberto Labianca, Aimery de Gramont, and Christophe Louvet

- **Analyse rétrospective groupée de deux essais prospectifs (un de phase II et un de phase III)**
- **497 patients inclus, dont 181 LA**
- **En l'absence de progression après 3 mois de chimio, RTCT possible**

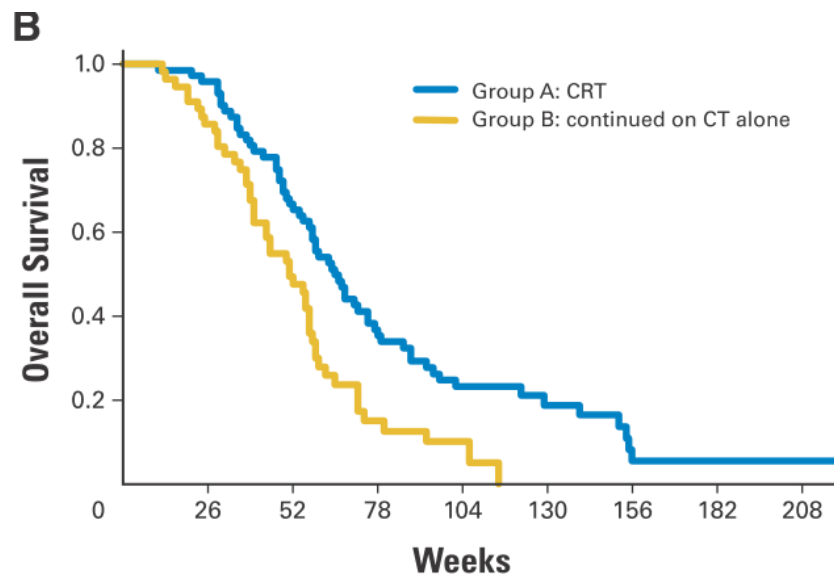
PLACE DE LA RADIO-CHIMIOThERAPIE DANS LE CANCER DU PANCREAS



PLACE DE LA RADIO-CHIMIOThERAPIE DANS LE CANCER DU PANCREAS



**SSP médiane 10,8 mois contre
7,4 mois; $p = 0,005$**



**SG médiane 15 mois contre
11,7 mois; $p = 0,0009$**

- Amélioration significative de la SSP et de la SG avec une RTCT de clôture après une CT d'induction chez les patients contrôlés

PLACE DE LA RADIO-CHIMIOThERAPIE DANS LE CANCER DU PANCREAS



2013

Comparison of chemoradiotherapy (CRT) and chemotherapy (CT) in patients with a locally advanced pancreatic cancer (LAPC) controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib :

Final results of the international phase III LAP 07 study

Pascal Hammel*, Florence Huguet, Jean-Luc van Laethem, David Goldstein, Bengt Glimelius, Pascal Artru, Ivan Borbath, Olivier Bouché, Jenny Shannon, Thierry André, Laurent Mineur, Benoist Chibaudel, Franck Bonnetain, and Christophe Louvet

*Hopital Beaujon (APHP), Clichy & Faculty Denis Diderot, Paris VII, France

France, Belgium, Australia, Sweden

PLACE DE LA RADIO-CHIMIOThÉRAPIE DANS LE CANCER DU PANCRÉAS

Pancréas LA
Non prétraité
OMS 0-2

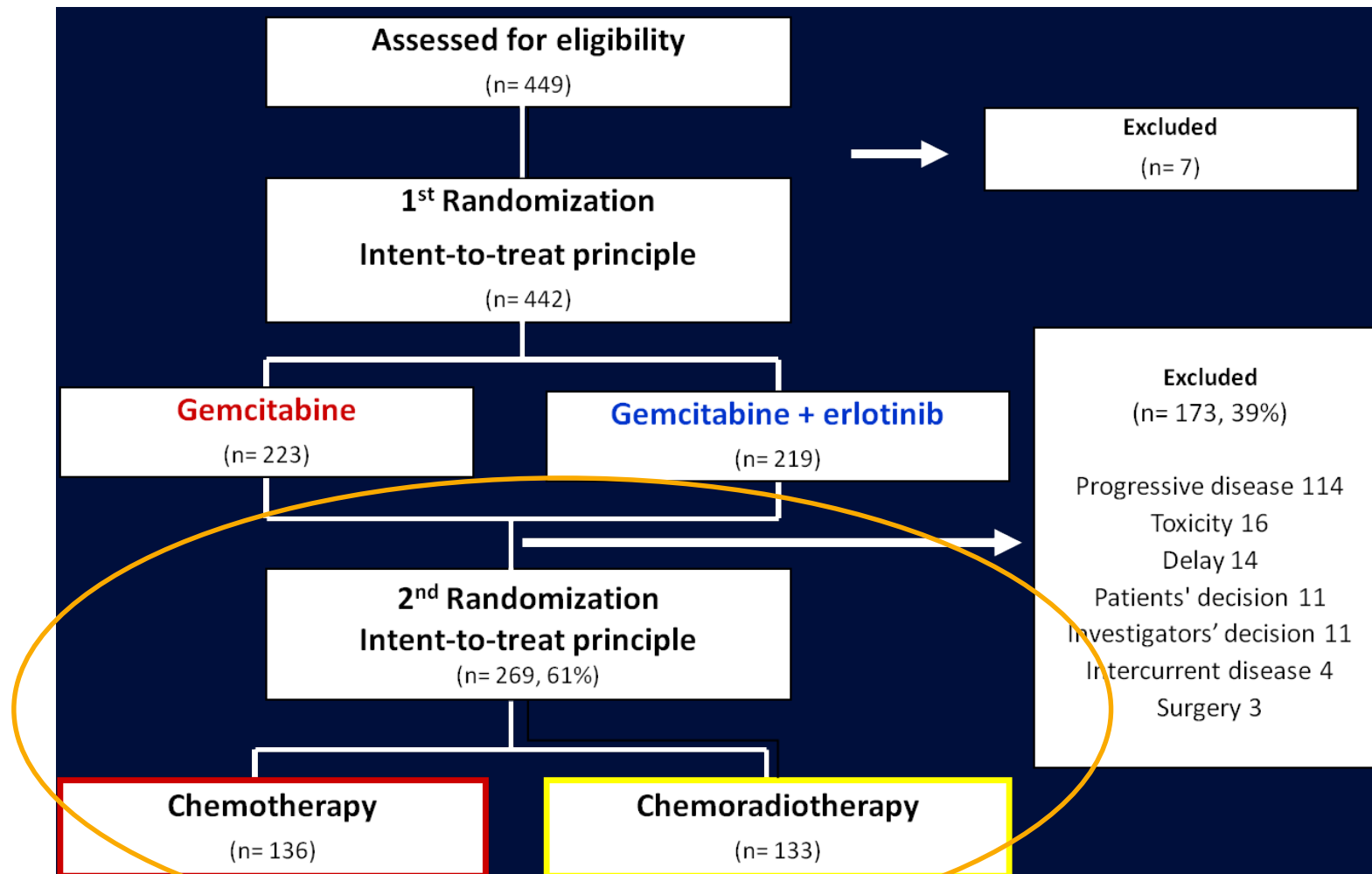
Chimiothérapie 4 mois
(Gemcitabine +/- Erlotinib après R1)

R2

RTCT
(Xeloda/ RT)

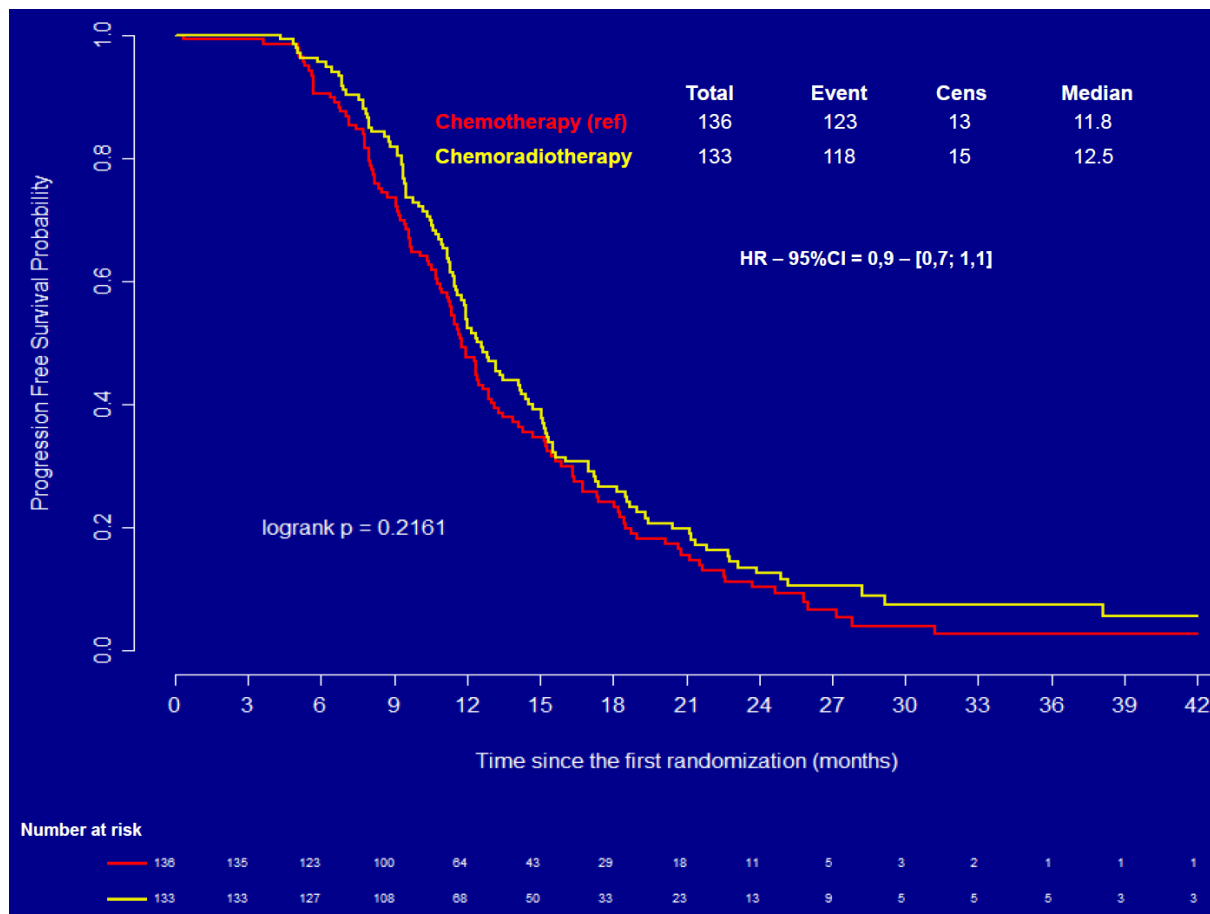
Poursuite de la
Chimio jusqu'à
progression

PLACE DE LA RADIO-CHIMIOThERAPIE DANS LE CANCER DU PANCREAS



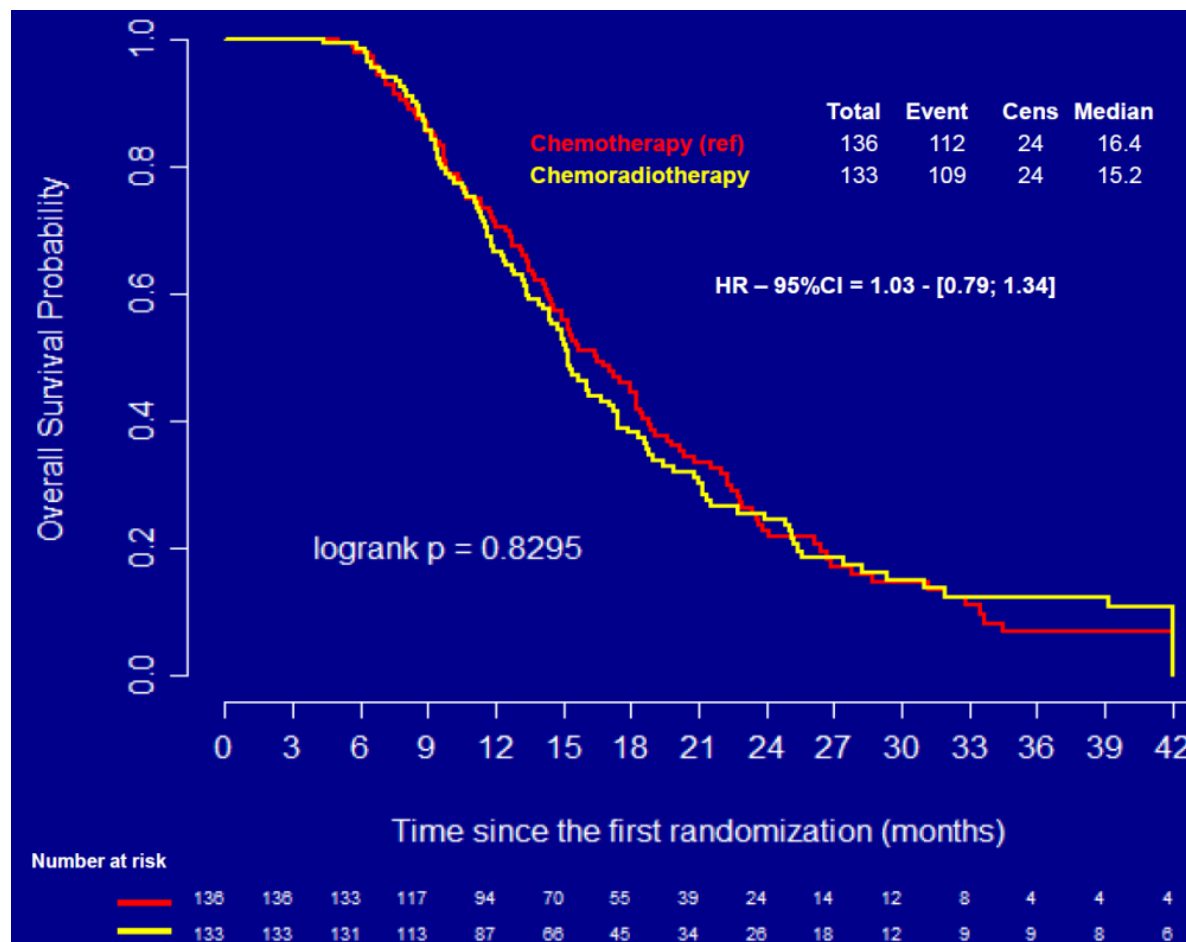
PLACE DE LA RADIO-CHIMIOThERAPIE DANS LE CANCER DU PANCREAS

Survie sans progression
11.8 vs 12.5 mois
NS



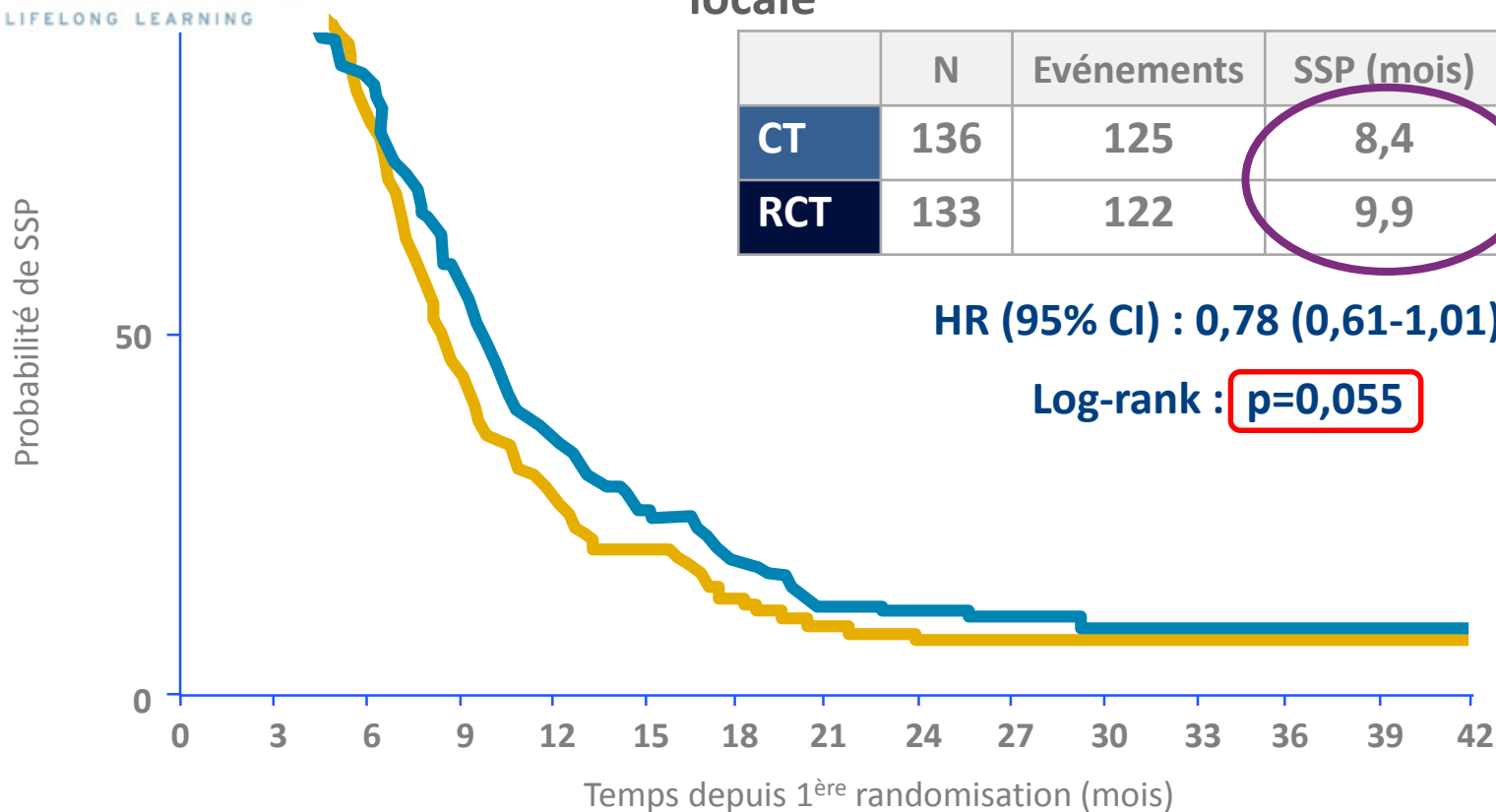
PLACE DE LA RADIO-CHIMIOThERAPIE DANS LE CANCER DU PANCREAS

Survie globale
15.2 vs 16.4 mois
NS



2014

Survie sans progression locale

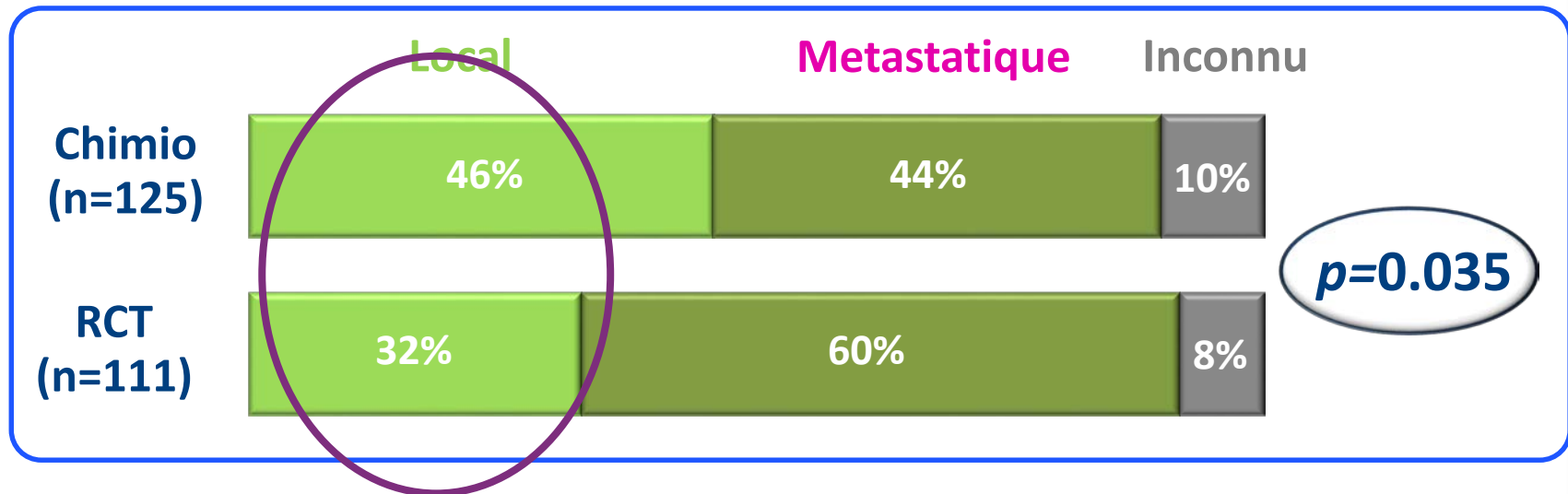


Nombre de patients à risque

CT	136	136	113	61	35	21	12	7	3	1	1	1	1	1
RCT	133	133	117	76	45	30	21	11	8	7	4	4	4	4

PLACE DE LA RADIO-CHIMIOThERAPIE DANS LE CANCER DU PANCREAS

- Progression : 236/269 pts (88%)



- Chez les patients recevant une deuxième ligne, temps sans traitement significativement plus long dans le bras RTCT (5.2 mois vs 3.2 mois, $p = 0.045$)
- Meilleur contrôle local

- *La radiochimiothérapie n'est pas indiquée dans les tumeurs résécables.*
- *Pour les tumeurs localement évoluées le standard reste la chimiothérapie première.*
- *Une radiochimiothérapie de clôture ne peut être recommandée mais peut être réalisée dans certains cas sélectionnés sur décision de RCP.*

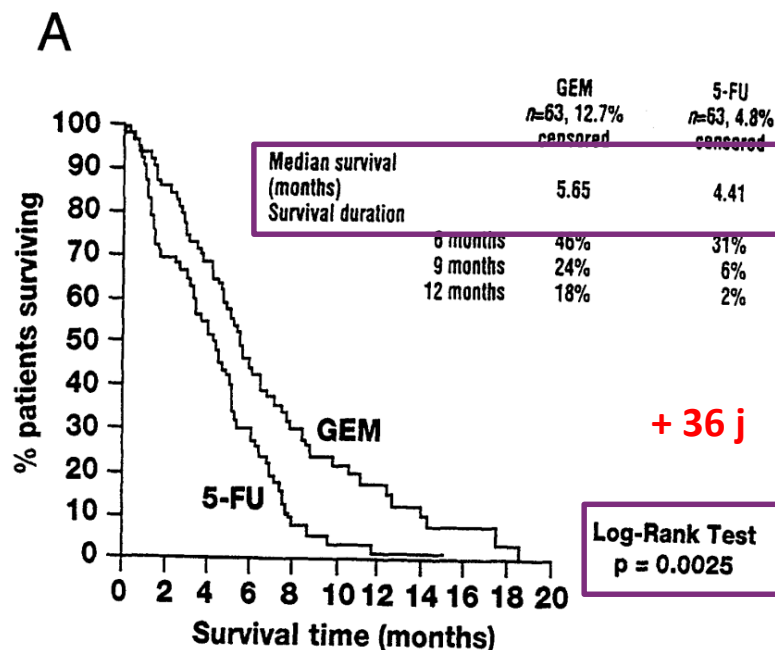
CHIMIOTHÉRAPIE DU CANCER DU PANCRÉAS MÉTASTATIQUE



Improvements in Survival and Clinical Benefit With Gemcitabine as First-Line Therapy for Patients With Advanced Pancreas Cancer: A Randomized Trial

By Howard A. Burris III, Malcolm J. Moore, John Andersen, Mark R. Green, Mace L. Rothenberg, Manuel R. Modiano, M. Christine Cripps, Russell K. Portenoy, Anna Maria Storniolo, Peter Tarassoff, Robert Nelson, F. Andrew Dorr, C.D. Stephens, and Daniel D. Von Hoff

Journal of Clinical Oncology, Vol 15, No 6 (June), 1997: pp 2403-2413



- Analogue nucléosidique
- Amélioration des symptômes en phase II
- Phase III en simple aveugle
- But: améliorer le bénéfice clinique
- Aucune hypothèse statistique

- **AMM dans l'ADK pancréatique**
- Amélioration de la qualité de vie
- **Seule molécule dans cette indication pendant 10 ans...**

CHIMIOThERAPIE DUCANCER DU PANCREAS METASTATIQUE

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

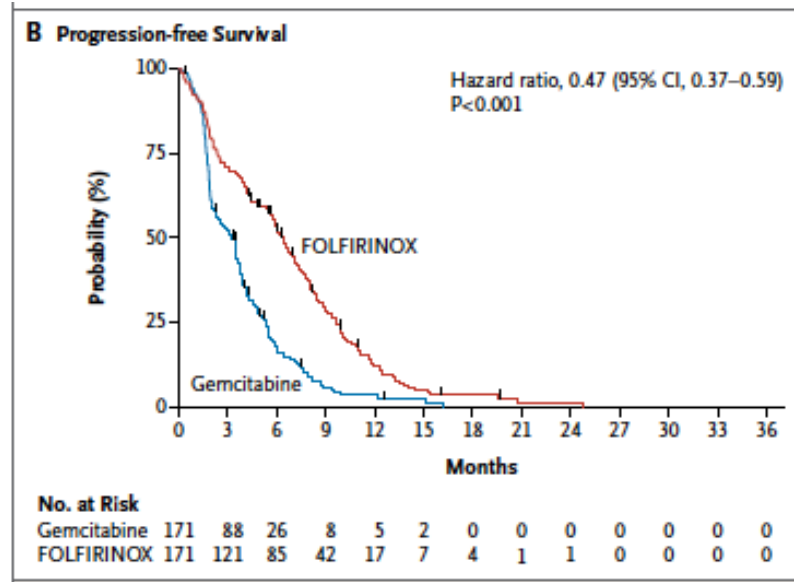
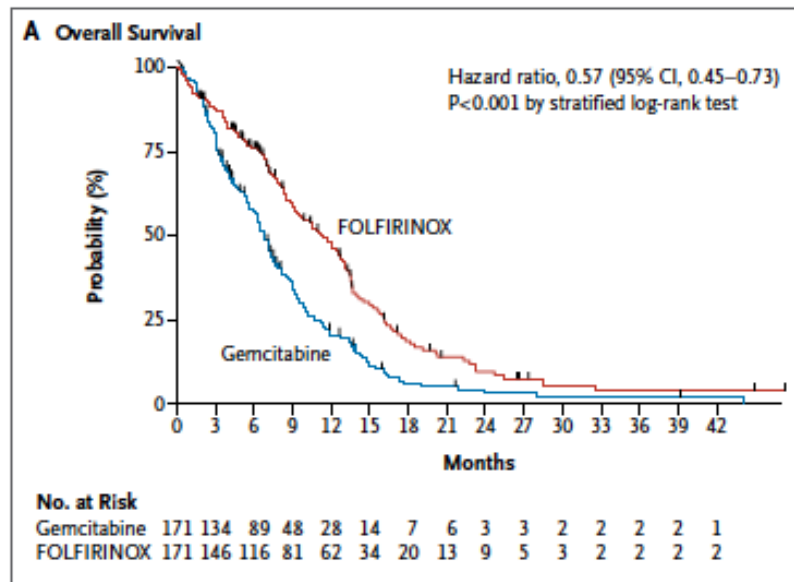
ORIGINAL ARTICLE

FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer

Thierry Conroy, M.D., Françoise Desseigne, M.D., Marc Ychou, M.D., Ph.D.,
Olivier Bouché, M.D., Ph.D., Rosine Guimbaud, M.D., Ph.D.,
Yves Bécouarn, M.D., Antoine Adenis, M.D., Ph.D., Jean-Luc Raoul, M.D., Ph.D.,
Sophie Gourgou-Bourgade, M.Sc., Christelle de la Fouchardière, M.D.,
Jaafar Bennouna, M.D., Ph.D., Jean-Baptiste Bachet, M.D.,
Faiza Khemissa-Akouz, M.D., Denis Péré-Vergé, M.D., Catherine Delbaldo, M.D.,
Eric Assenat, M.D., Ph.D., Bruno Chauffert, M.D., Ph.D., Pierre Michel, M.D., Ph.D.,
Christine Montoto-Grillot, M.Chem., and Michel Ducreux, M.D., Ph.D.,
for the Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer and the PRODIGE Intergroup*

- ADK pancréatiques métastatiques
- 342 patients inclus dans 48 centres français (171 par bras)

CHIMIOThERAPIE DUCANCER DU PANCREAS METASTATIQUE

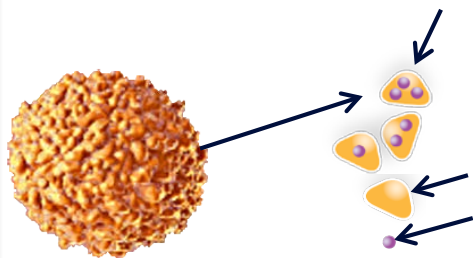


	Folfirinox	Gemcitabine	p
n (ITT)	171	171	
Réponse objective	31,6% [24,7-39,1]	9,4% [5,4-14,7]	<0,001
SSP médiane	6,4 mois [5,5-7,2]	3,3 mois [2,2-3,6]	<0,001
SG médiane	11,1 mois [9-13,1]	6,8 mois[5,5-7,6]	<0,001

CHIMIOThERAPIE DUCANCER DU PANCREAS METASTATIQUE

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

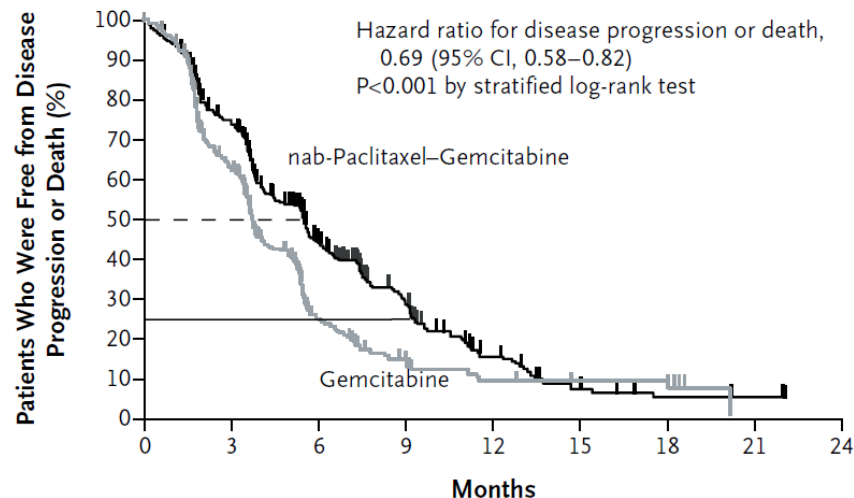
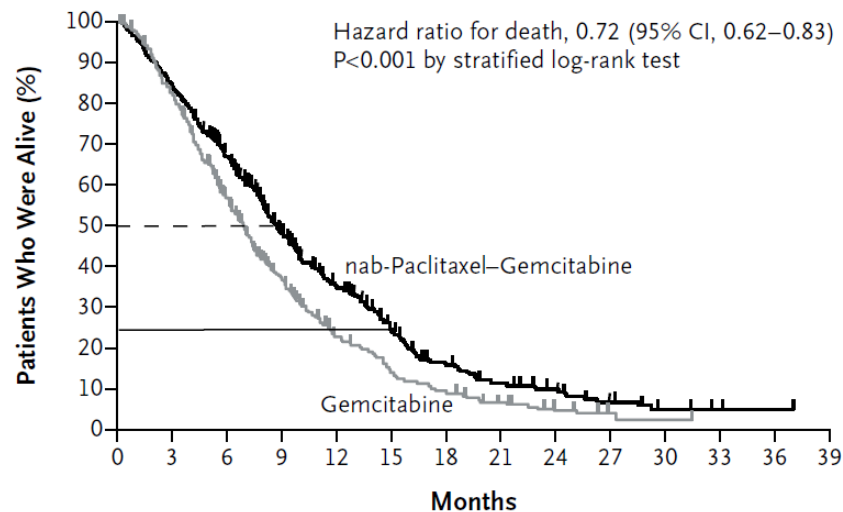


Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine

Daniel D. Von Hoff, M.D., Thomas Ervin, M.D., Francis P. Arena, M.D., E. Gabriela Chiorean, M.D., Jeffrey Infante, M.D., Malcolm Moore, M.D., Thomas Seay, M.D., Sergei A. Tjulandin, M.D., Wen Wee Ma, M.D., Mansoor N. Saleh, M.D., Marion Harris, M.D., Michele Reni, M.D., Scot Dowden, M.D., Daniel Laheru, M.D., Nathan Bahary, M.D., Ramesh K. Ramanathan, M.D., Josep Tabernero, M.D., Manuel Hidalgo, M.D., Ph.D., David Goldstein, M.D., Eric Van Cutsem, M.D., Xinyu Wei, Ph.D., Jose Iglesias, M.D., and Markus F. Renschler, M.D.

- Une molécule d'albumine peut fixer jusqu'à 6 ou 7 molécules de paclitaxel⁵
- Efficace en pré-clinique dans les tumeurs sur-exprimant SPARC
- ADK pancréatiques métastatiques, 861 patients inclus dans 151 centres
- **7,5% d'OMS 2 (65 patients)**

CHIMIOThERAPIE DUCANCER DU PANCREAS METASTATIQUE



	Gem/Abraxane	Gemcitabine	p
n (ITT)	431	430	
Réponse objective	29% [25-34]	8% [5-11]	<0,001
SSP médiane	5,5 mois [4,5-5,9]	3,7 mois[6-7,2]	<0,001
SG médiane	8,5 mois [7,9-9,5]	6,7 mois [2,2-3,6]	<0,001



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

	Phase III R Conroy T et al. NEJM		Phase III R Von Hoff et al. NEJM	
Patients	342 patients M+ OMS 0-1 < 75 ans		861 patients M+ OMS 0-1-2 (8%) Pas de limite d'âge	
Traitement	Gem	Folfirinox	Gem	Gem/Abraxane
Taux de RO	9,4 %	31,6 %	7%	29 %
SG médiane (mois)	6,8	11,1	6,7	8,5
SSP médiane (mois)	3,3	6,4	3,7	5,5
Survie à 1 an	20,6 %	48,4 %	22%	35%

- *Gemcitabine/ Abraxane: Nouveau standard de première ligne*

CHIMIOThERAPIE DUCANCER DU PANCREAS METASTATIQUE: Nouvelles molécules

TH302...

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

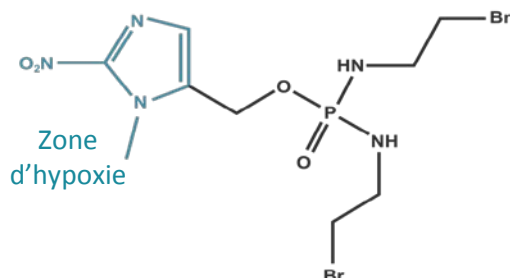
ORIGINAL REPORT

Randomized Phase II Trial of Gemcitabine Plus TH-302 Versus Gemcitabine in Patients With Advanced Pancreatic Cancer

Mitesh J. Borad, Mayo Clinic, Scottsdale;
Tomislav Dragovich, Arizona Cancer

Mitesh J. Borad, Shantanu G. Reddy, Nathan Bahary, Hope E. Uronis, Darren Sigal, Allen L. Cohn,
William R. Schelman, Joe Stephenson Jr, E. Gabriela Chiorean, Peter J. Rosen, Brian Ulrich,
Tomislav Dragovich, Salvatore A. Del Prete, Mark Rarick, Clarence Eng, Stew Kroll, and David P. Ryan

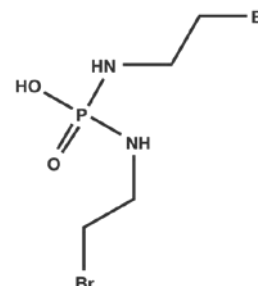
Prodrogue inactive TH302



Hypoxie
sévère

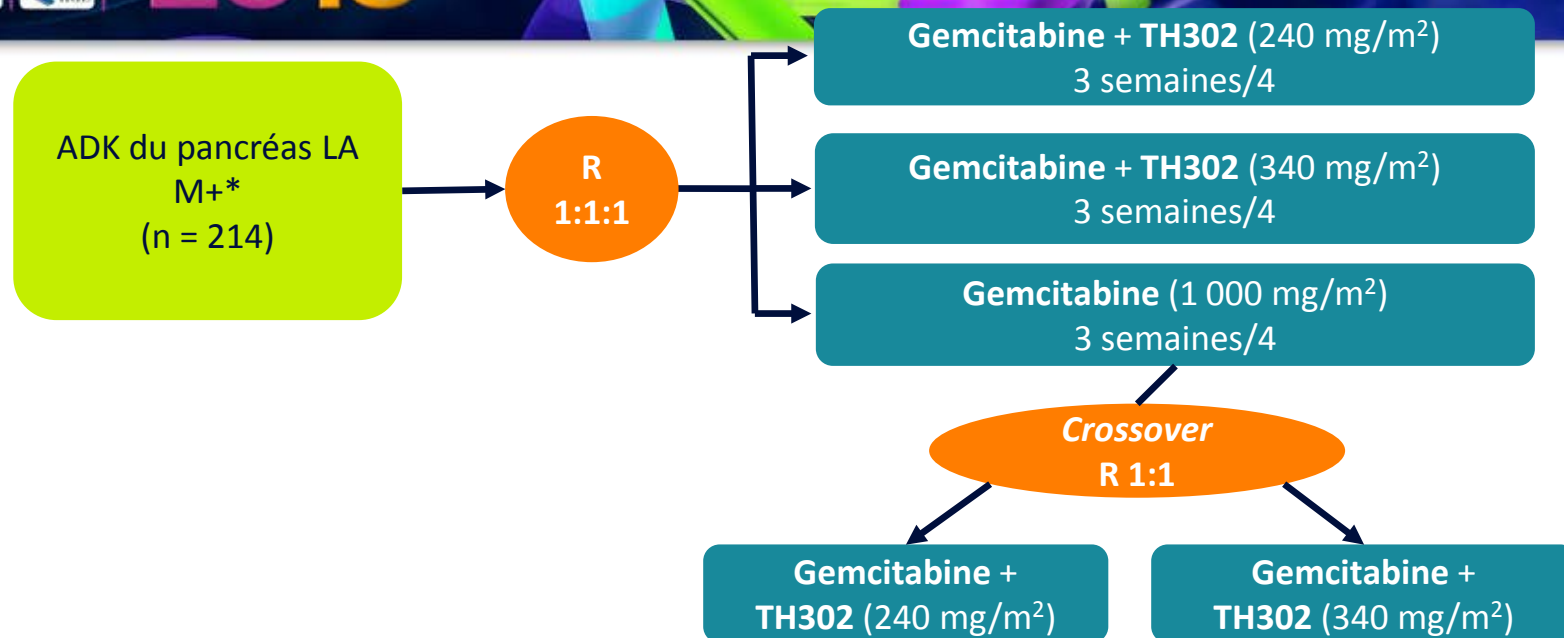


Métabolite actif



Br-IPM
(moutarde bromo-
isophosphoramidate)

- TH302 : prodrogue activée par un faible niveau en O₂ (hypoxie)
- Drogue active : agent alkylant
- Cible les zones tumorales plus hypoxiques que le tissu normal



Résultats	Gemcitabine (n = 69)	Gemcitabine + TH302 240 mg/m² (n = 71)	Gemcitabine + TH302 340 mg/m² (n = 74)	p
Taux de réponse (%)	12	17	26	<0,05
SSP médiane (mois)	3,6	5,6	6	0,005
SG médiane (mois)	6,9	8,7	9,2	NS

CHIMIOThERAPIE DUCANCER DU PANCREAS METASTATIQUE: Nouvelles stratégies

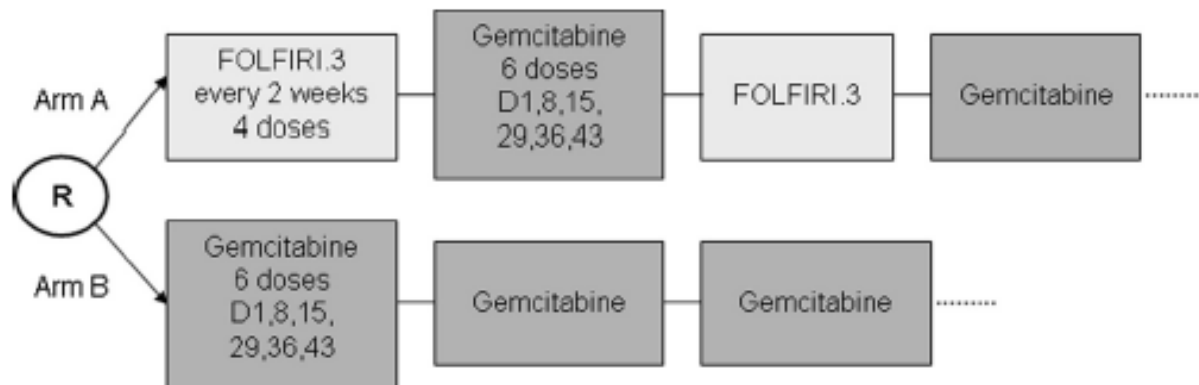
European Journal of Cancer (2014) 50, 3116–3124



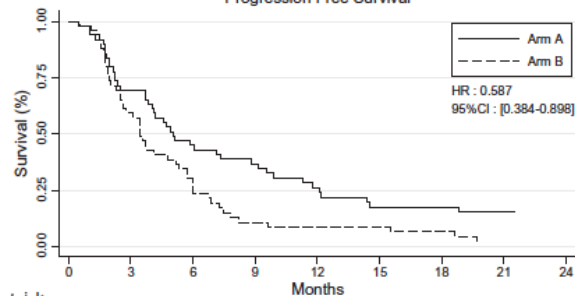
Original Research

Fixed-dose rate gemcitabine alone or alternating with FOLFIRI.3 (irinotecan, leucovorin and fluorouracil) in the first-line treatment of patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: An AGEO randomised phase II study (FIRGEM)^a

Isabelle Trouilloud^a, Anne-Claire Dupont-Gossard^b, David Malka^a, Pascal Artru^d,
Mélanie Gauthier^e, Thierry Lecomte^f, Thomas Aparicio^g, Anne Thiriot-Bidault^h,
Cécile Lobryⁱ, Amani Asnacios^j, Sophie Manet-Lacombe^k, Francine Fein^l,
Olivier Dubreuil^m, Bruno Landiⁿ, Aziz Zaanani^o, Franck Bonnetain^p, Julien Taieb^{a,*}



Progression Free Survival



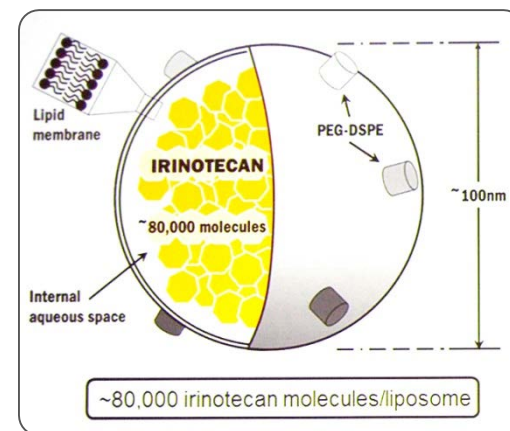
PFS à 6
mois 43,5%
vs 26,1%

	FIRGEM	GEMCITABINE
n (ITT)	49	49
Réponse objective	36,8%	10,2%
TCM	67,3%	47,7%
SSP médiane	5 mois	3,4 mois
SG médiane	11 mois	8,2 mois

CHIMIOOTHERAPIE DUCANCER DU PANCREAS METASTATIQUE

MM-398 (Irinotecan Nanoliposomal)...

- Encapsulation nanoliposomale de l'irinotecan
- Prolonge l'effet cytotoxique et augmente la concentration intra-tumorale



- 405 K pancréas M+
- PD sous GEM
- PS 0/1

R

MM-398 120 mg/m²/3 sem
n = 151

5FU/LV
2400/400 mg/m²/2 sem
n = 149

MM-398 80 mg/m²/2 sem
+ 5FU/LV 2400/400 mg/m²
n = 117

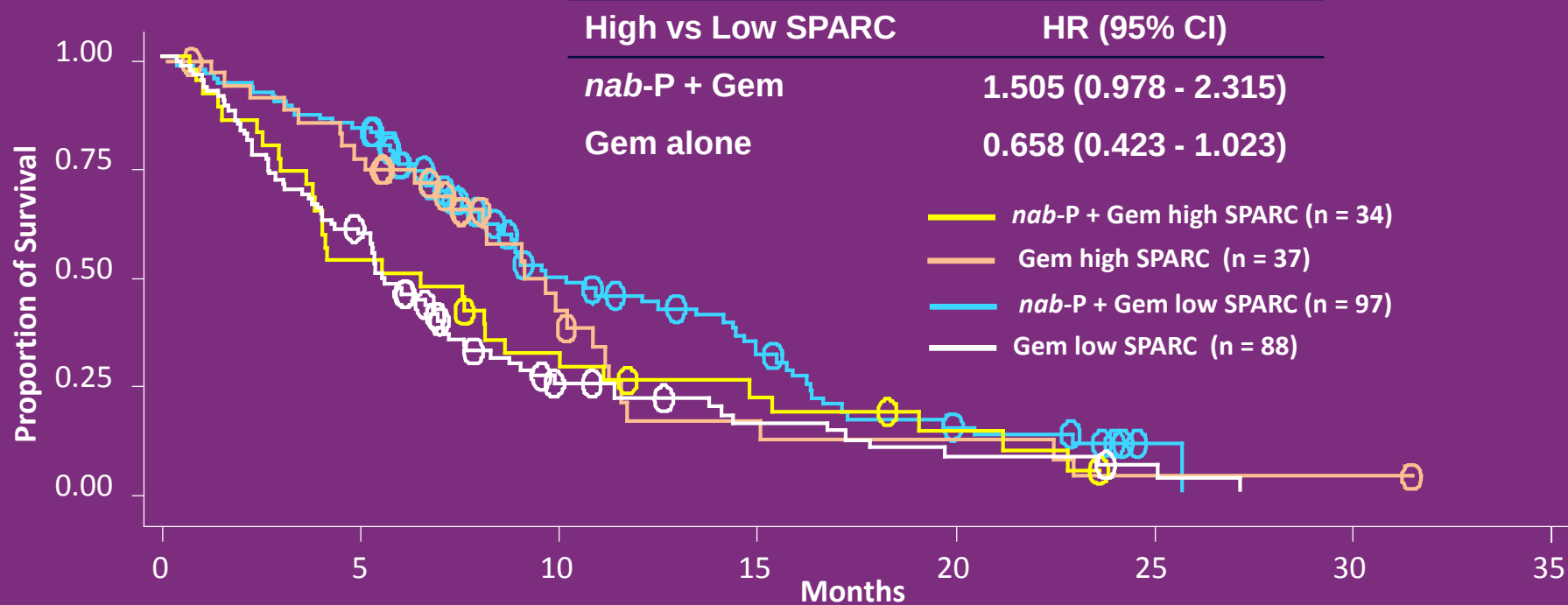
SG 6.1 vs 4.2 mois, p=0.0009
SSP 3.1 vs 1.5 mois, p=0.0001
RO 16% vs 1%, p<0.0001

- *La chimiothérapie de première ligne est le Folfirinox ou la Gemcitabine/Abraxane*
- *Nouvelles molécules en première ligne et en deuxième ligne*

FACTEURS PREDICTIFS DE REPONSE AUX TRAITEMENTS

hENT1:

- Ac de souris Mackey (non commercialisé): valeur prédictive de l'expression d'hENT1 dans l'analyse rétrospective de 3 essais adjuvants (RTOG, Maréchal et al., ESPAC)
- Ac lapin Ventana (commercialisé): non prédictif dans des études en métastatique (CO 101, AIO, CONKO)



Stratification Factors, n (%)	Stromal SPARC High		Stromal SPARC Low	
	<i>nab</i> -P + Gem n = 34	Gem n = 37	<i>nab</i> -P + Gem n = 97	Gem n = 88
KPS 90 - 100	17 (50)	25 (68)	58 (60)	58 (66)
KPS 70 - 80	17 (50)	12 (32)	39 (40)	30 (34)
Liver metastasis	32 (94)	30 (81)	85 (88)	70 (80)

POINTS FORTS

- Il n'y a pas d'indication à réaliser une chimiothérapie ou une radio-chimiothérapie néo-adjuvante pour les tumeurs résécables.
- La prise en charge des tumeurs localement avancées fait appel à la chimiothérapie. Une radio-chimiothérapie ne doit à priori pas être réalisée hors essai.
- La chimiothérapie recommandée en première intention pour les tumeurs localement avancées est la gemcitabine mais le folfirinox en cours d'évaluation paraît prometteur.
- La chimiothérapie de première ligne pour les tumeurs métastatiques est le folfirinox ou la combinaison gemcitabine/Nab-paclitaxel.
- Aucun facteur prédictif de réponse n'est validé et ils ne doivent pas guider le choix de la chimiothérapie.