

Traitement néo-adjuvant de l'adénocarcinome pancréatique

Objectifs pédagogiques

- Savoir définir un cancer du pancréas localement avancé et *border-line*
- Connaître les critères de choix des différentes stratégies de traitement
- Savoir quels sont les traitements néo-adjuvants disponibles

Introduction

L'adénocarcinome du pancréas est la cinquième cause de décès par cancer en France et dans le monde. Son incidence est en augmentation rapide et a doublé en France ces 20 dernières années : on recensait, en 2011, 9040 nouveaux cas annuels, ce qui en fait le 9^e cancer le plus fréquent et le second cancer digestif après le cancer colorectal dans notre pays (www.invs.sante.fr). Les facteurs de risque sont dominés par le tabac et à un moindre degré le surpoids ; une susceptibilité génétique peut être en cause dans 5 à 10 % des cas.

Le taux de survie globale à 5 ans reste autour de 5 %, expliquant que la mortalité soit proche de l'incidence. Le seul espoir de guérison réside dans l'exérèse chirurgicale, mais seulement 10 à 20 % des patients se présentent avec une maladie localisée et résécable. Le rapport de l'AFC présenté fin 2010 [1] montre néanmoins les progrès enregistrés depuis le précédent rapport de 1991 : le taux de survie à 5 ans après résection chirurgicale est passé

de 11 % à environ 30 %. Ces progrès semblent liés à une meilleure sélection des patients, avec une baisse de la mortalité opératoire (divisée par trois) et à l'utilisation de plus en plus large de la chimiothérapie adjuvante post-opératoire (par 5FU-acide folinique ou gemcitabine) qui a permis de doubler le taux de survie à 5 ans par rapport à la chirurgie seule (20 % *vs* 10 %) dans les essais thérapeutiques et constitue une recommandation de grade A dans le Thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD) [2].

Pour les 80 % de patients qui, au moment du diagnostic, présentent une maladie non résécable, localement avancée ou métastatique, la chimiothérapie est là aussi un standard de prise en charge, qui reposait depuis 1997 sur la gemcitabine [3] et plus récemment sur une tri-chimiothérapie (Folfirinox) chez les patients âgés de moins de 75 ans, en bon état général avec une bilirubine normale [4].

Alors que le traitement adjuvant est désormais consensuel, le recours à un traitement néo-adjuvant par chimiothérapie ou radio-chimiothérapie reste débattu et fait l'objet de nombreuses études.

Bilan diagnostic et de résécabilité

Une fois le diagnostic clinique d'adénocarcinome du pancréas établi, le scanner thoraco-abdomino-pelvien en

Laetitia Dahan

coupes fines est l'examen clé à la fois pour préciser le diagnostic, pour le bilan d'extension métastatique et pour l'appréciation de la résécabilité [5]. Il est préféré à l'échoendoscopie car non invasif, et permet la recherche de métastases. La sensibilité de l'examen est excellente (> 90 %). En cas de forte suspicion, il faut alors réaliser une échoendoscopie dont la sensibilité est supérieure à 95 % quelle que soit la taille de la tumeur et qui permet un diagnostic histologique. L'IRM, dont les performances sont devenues très bonnes, est une alternative. La place de la TEP-FDG n'est pas validée. Le plus souvent, en cas de tumeur résécable, dans un contexte évocateur, la biopsie est inutile et le diagnostic histologique sera obtenu par l'examen anatomopathologique de la pièce d'exérèse. En revanche, une biopsie doit être réalisée impérativement si un traitement chirurgical n'est pas envisagé, notamment en cas de tumeur non résécable (certaines pouvant être bénignes) ou métastatique (d'autres types histologiques comme les carcinomes endocrines ou les lymphomes sont possibles) [1, 2, 5].

Comme pour le bilan diagnostique, le bilan de résécabilité réalisé en l'absence de contre-indications opératoires (présence de métastases viscérales ou de carcinose péritonéale, défaillance viscérale contraindiquant l'acte opératoire), comprend un scanner spiralé avec injection vasculaire artérioparenchymateuse et portal, et coupes fines. Les résultats sont excel-

■ L. Dahan (✉) Service d'oncologie digestive, Pôle Oncologie, Spécialités médicales et chirurgicales, CHU Timone, 264, rue Saint Pierre, 13385 Marseille cedex 5 - Tél. : 04 91 38 60 23 - Fax : 04 9138 48 73
E-mail: laetitia.dahan@mail.ap-hm.fr

Tableau I. Classification des tumeurs du pancréas à l'issue du bilan morphologique, selon le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [6]

Résécable
Pas de métastase à distance Persistance d'un liseré graisseux autour du tronc cœliaque (TC) et de l'artère mésentérique supérieure (AMS) Veine mésentérique supérieure (VMS), veine porte (VP) libres
Borderline
Atteinte artère mésentérique supérieure (AMS) < 180° Atteinte artère hépatique si réparable Atteinte unilatérale ou bilatérale VMS/VP (> 180°) Thrombose VMS, courte réparable
Non résécable
Métastases à distance, ou Atteinte AMS > 180° et /ou atteinte TC Atteinte aortique Thrombose VMS/VP non réparable

lents pour apprécier l'atteinte artérielle, moins bons pour l'envahissement veineux et médiocres pour l'extension ganglionnaire. L'écho-endoscopie est supérieure pour reconnaître une atteinte veineuse et pour détecter des adénopathies à distance [1, 2].

Au terme de ce bilan, on distingue 3 types de tumeur (selon le National Comprehensive Cancer Network – NCCN) [6] (Tableau I) :

- Les **tumeurs résécables** sur les données du scanner spiralé :
 - Pas de métastase à distance
 - Persistance d'un liseré graisseux autour du tronc cœliaque et de l'artère mésentérique supérieure
 - Veine mésentérique supérieure et veine porte libre

Dans ce cas, aucun autre examen (dont la laparoscopie) n'est recommandé à titre systématique. En cas de doute sur l'extension ganglionnaire ou vasculaire, l'exploration chirurgicale avec biopsies extemporanées reste le moyen le plus sûr pour apprécier la résécabilité [1,2].

- Les **tumeurs strictement non résécables**
 - Métastases à distance
 - Atteinte de l'artère mésentérique supérieure, supérieur à 180° et/ou atteinte du tronc cœliaque
 - Atteinte de l'aorte
 - Thrombose de la veine mésentérique supérieure ou de la veine porte non réparable
- Les **tumeurs borderline** (envahissement vasculaire limité et réparable)
 - Atteinte de l'artère mésentérique supérieure, inférieur à 180°
 - Atteinte de l'artère hépatique si réparable
 - Atteinte unilatérale ou bilatérale de la veine mésentérique supérieure ou de la veine porte supérieure à 180°
 - Thrombose de la veine mésentérique supérieure courte et réparable

L'extension vasculaire est généralement une contre-indication à la résection (en tous cas à une résection d'emblée). Cependant, l'importance et le siège précis de cet envahissement, qu'il soit artériel (contact avec l'artère mésentérique supérieure (AMS), le tronc cœliaque ou engainement dépassant l'hémi-circonférence droite) ou veineux, son caractère réparable ou non devront être pris en compte. Ainsi un envahissement de l'AMS ou du tronc cœliaque sur plus de la moitié de la circonférence contre-indique formellement la résection ; l'envahissement de l'artère hépatique est une contre-indication pour la majorité des équipes. De même, un envahissement de la veine mésentérique supérieure (VMS), de la veine porte, si la partie proximale de la VMS est concernée, ou s'il est circonferentiel (*a fortiori* s'il existe un cavernome portal) est une contre-indication formelle, à la fois du fait du risque hémorragique majeur, mais aussi pour des raisons carcinologiques, la lame rétro-portale étant généralement envahie. D'autres extensions vasculaires (artère splénique, VMS, ou tronc porte sur moins de la moitié de la circonférence) peuvent

éventuellement être réséquées [2, 7-9]. Ces résections veineuses mésentérico-porte sont justifiées pour la majorité des auteurs si l'extension néoplasique est isolée à l'axe veineux et ne dépasse pas son hémi-circonférence droite. Dans ces conditions, des survies similaires ont été rapportées, que les patients aient bénéficié ou non de résection veineuse.

Les auteurs qui ont récemment proposé cette classification distinguant les tumeurs résécables, les tumeurs *borderline* résécables et les tumeurs strictement non résécables recommandent des études spécifiques comportant un traitement d'induction pour les tumeurs *borderline* [10].

Enfin, l'extension ganglionnaire régionale, ou péripancréatique (« N1 » de la classification TNM UICC 2002 et 2009) n'est pas un critère de non résécabilité ou de non curabilité. En revanche, un envahissement ganglionnaire à distance, documenté (hile hépatique, racine du mésentère, rétropéritonéal, inter aortico-cave) est un critère de non résécabilité à visée curative.

Traitement néo-adjuvant des cancers résécables

Le taux élevé de résections R1 (jusqu'à 80 % [11] si l'analyse est rigoureuse avec encrage des marges) et le fait que 20 à 30 % des patients opérés ne puissent pas recevoir de chimiothérapie adjuvante dans les délais, du fait de la morbidité postopératoire, ont poussé de nombreuses équipes à évaluer un traitement préopératoire (le plus souvent par chimioradiothérapie) dans les tumeurs jugées résécables. Une métaanalyse récente [12] a recensé 111 études, dont 56 phase I-II, rétrospectives et prospectives évaluant un traitement néo-adjuvant par radiochimiothérapie, radiothérapie ou chimiothérapie. Les molécules de chimiothérapie les plus utilisées étaient la gemcitabine, le 5FU, la mitomycine C et les sels de platine. Les doses de radiothérapie délivrées

allaient de 24 Gy à 63 Gy. Dans le groupe des tumeurs résecables, le traitement préopératoire permettait d'obtenir 34,2 % de réponse objective, 42,1 % de maladie stable et 20,9 % de progression. La résection était possible dans 73,6 % des cas et dans 82,1 % elle était R0. Ce taux de résection est similaire à ce qui est décrit dans la littérature pour les patients opérés d'emblée sans traitement néoadjuvant (78 à 96 %) [13, 14]. De plus, la médiane de survie des patients réséqués était de 23,3 mois, similaire à ce qui est observé avec l'attitude standard 20,1 à 23,6 mois (résection première puis traitement adjuvant) [15-17]. En revanche, les toxicités grade $\frac{3}{4}$ du traitement néo-adjuvant étaient plus importantes que celles rapportées pour le traitement adjuvant (26,3 % contre moins de 15 % selon la chimiothérapie utilisée). Il n'y a donc pas d'évidence pour l'indication d'un traitement néoadjuvant chez les patients résecables puisque le taux de résection et les survies sont similaires.

Une seule étude de phase III, lancée en 2007 par les groupes allemands, a été interrompue depuis du fait d'un taux d'inclusion trop faible. Il n'y a donc pas de preuve actuellement de l'efficacité d'un traitement néo-adjuvant.

Traitement néo-adjuvant des cancers non résecables et *borderline*

Il s'agit en fait d'un traitement « d'induction » dans l'espoir de rendre la lésion résecable. La survie spontanée des formes métastatiques est très courte (2 à 4 mois). Celle des formes localement avancées est à peine plus longue (5-7 mois). La plupart des essais ayant évalué la chimiothérapie systémique mélangent les deux situations (3/4 de métastatiques contre 1/4 de localement avancés) [18]. Dans l'avenir, les essais thérapeutiques devraient séparer ces deux catégories de patients.

Pour les tumeurs non résecables ou *borderline*, un traitement médical premier est souvent proposé. Dans la métaanalyse de Gillen, dans le groupe des tumeurs non résecables ou *borderline*, les combinaisons de chimiothérapie étaient supérieures en terme de réponse, et de résection secondaire par rapport aux monothérapies [12]. Le traitement préopératoire permettait d'obtenir 35 % de réponse objective, 41,6 % de maladie stable et 20,8 % de progression. La résection secondaire était possible dans 33,2 % des cas et dans 79,2 % elle était R0. La morbidité était de 39,1 % (alors qu'elle est de 26,7 % pour les tumeurs résecables dans cette même métaanalyse) et la mortalité de 7,1 % (contre 3,9 % chez les patients résecables). La médiane de survie des patients réséqués secondairement était de 20,5 mois (comparable à 23 mois pour les patients réséqués d'emblée) contre 10,2 mois chez les non réséqués, avec une survie à 1 an de 79,8 % et de 50,1 % à 2 ans. La réévaluation après traitement d'induction par chimioradiothérapie ou chimiothérapie permet parfois une résection secondaire de tumeurs initialement non résecables ou *borderline*, selon les critères retenus de non-résecabilité. L'expérience française dans le rapport de l'AFC [2] donne des résultats similaires.

Traditionnellement, les tumeurs localement évoluées étaient traitées par radiochimiothérapie à base de 5FU depuis la publication de Moertel *et al.* en 2001. Cette chimiothérapie peu efficace ne permet pas un contrôle optimal de la maladie et 1/3 des patients progresse sous traitement avec apparition de métastases. La radiochimiothérapie comme traitement de première intention des formes localement évoluées a été étudiée dans l'essai FFCD 2000-01/SFRO. Celui-ci a été interrompu après une analyse intermédiaire chez les 106 premiers patients en raison d'une mortalité accrue dans le bras radiochimiothérapie. Les résultats définitifs publiés montrent que la survie globale est significativement

moins bonne dans le bras radiochimiothérapie par rapport à la gemcitabine seule (8,6 mois contre 13 mois, $p = 0,03$) [19]. L'analyse rétrospective groupée de deux essais prospectifs (un de phase II et un de phase III) a évalué la radiochimiothérapie dans les cancers du pancréas localement avancés après une chimiothérapie initiale à base de gemcitabine pendant 3 mois [20] : 128 des 181 patients (soit 70,3 %) n'ont pas eu de progression après les 3 mois de chimiothérapie initiale; parmi eux, en fonction du choix de l'investigateur, 44 % ont poursuivi la même chimiothérapie et 56 % ont reçu une radiochimiothérapie de clôture. Les patients traités par radiochimiothérapie avaient une meilleure survie sans progression, 10,8 mois contre 7,4 mois, $p = 0,005$ et une meilleure survie globale (15 mois contre 11,7 mois, $p = 0,0009$).

À l'heure où le folfirinox est devenu le traitement de référence des formes métastatiques chez les patients de moins de 75 ans, en bon état général avec une bilirubinémie normale, cette trichimiothérapie commence à être évaluée chez les localement avancés. Une étude prospective multicentrique française a évalué le folfirinox chez 77 patients présentant un ADK pancréatique localement avancé, non résecable pour envahissement artériel dans 65 % des cas et pour envahissement veineux dans 66 % des cas. Le nombre médian de cycle reçu était de 5 [1-30]. Une prophylaxie par GCSF a été utile dans 82 % des cas. La réponse objective était de 28 %, le taux de contrôle de la maladie de 84 % et la survie sans progression à 1 an de 59 %. Une résection secondaire a été possible dans 36 % des cas. Avec une toxicité similaire à celle observée chez les patients métastatiques, ce schéma paraît prometteur en terme de résecabilité.

La stratégie thérapeutique des formes localement avancées s'oriente vers une chimiothérapie première suivie d'une radiochimiothérapie seulement chez les patients contrôlés. Ces résultats

doivent être confirmés ; une étude prospective internationale (LAP07) coordonnée par P. Hammel compare une radiochimiothérapie à une chimiothérapie après 3 mois de chimiothérapie à base de gemcitabine associée ou non à de l'erlotinib et permettra peut-être d'apporter la réponse à nos interrogations.

En pratique...

Voir la Figure 1.

Conclusion

Il n'y a pas de place actuellement pour un traitement néo-adjuvant dans les adénocarcinomes pancréatiques en dehors d'essais thérapeutiques dans lesquels il faut continuer d'inclure les patients. Dans les cancers localement avancé on parle plutôt de traitement « d'induction » dans l'espoir d'augmenter le taux de résecabilité secondaire. La chimiothérapie première est actuellement recommandée et chez les patients contrôlés par la chimiothérapie une radiochimiothérapie de clôture peut être proposée.

Références

1. Thésaurus national de Cancérologie Digestive (TNCDD) (http://www.snfge.asso.fr/01-Bibliotheque/OG-Thesaurus_cancerologie/publication5/sommaire-thesaurus.asp#1072)
2. Delpero J, Paye F, Bachellier P. Monographie de l'association française de chirurgie. Cancer du Pancréas. Paris, 2010.
3. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403-13.
4. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Becouarn Y, et al. Folfirinox *versus* Gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1817-25.

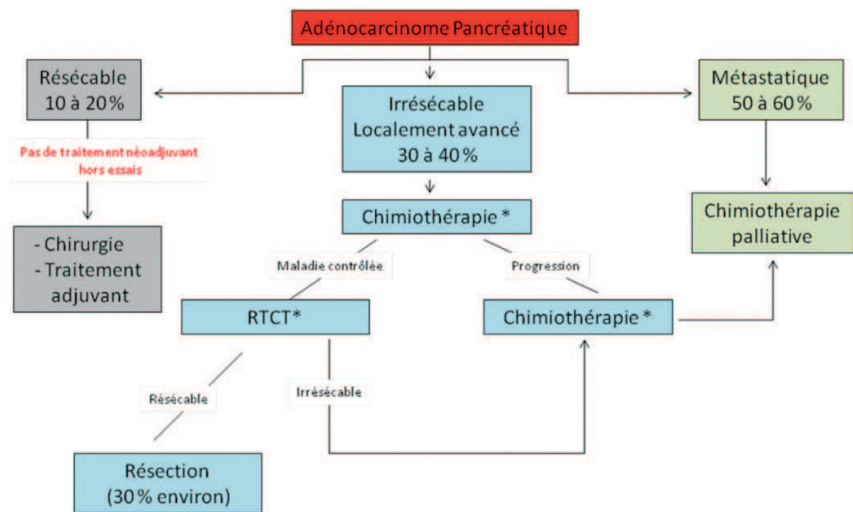


Figure 1

5. Levy P, Ruzsniwski P, Sauvannet A. Traité de pancréatologie. Médecine-science. Paris-France : Flammarion, 2005. p. 152-215.
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Pancreatic adenocarcinoma practice guidelines in oncology. Fort Washington, PA: 2009 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/pancreatic.pdf
7. Ouaiissi M, Hubert C, Verhelst R, Astarci P, Sempoux C, Jouret-Mourin A, et al. Vascular reconstruction during pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas improves resectability but does not achieve cure. *World J Surg* 2010; 34:2648-61.
8. Raut CP, Tseng JF, Sun CC, Wang H, Wolff RA, Crane CH, et al. Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg* 2007; 246:52-60.6.
9. Siriwardana HP, Siriwardana AK. Systematic review of outcome of synchronous portal-superior mesenteric vein resection during pancreatotomy for cancer. *Br J Surg* 2006;93:662-737.
10. Abrams RA, Lowy AM, O'Reilly EM, Wolff RA, Picozzi VJ, Pisters WT. Combined modality treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: expert consensus treatment. *Ann Surg Oncol* 2009;16: 1751-6.
11. Verbeke CS, Leitch D, Menon KV, McMahon MJ, Guillou PJ, Anthoney A, et al. Redefining the R1 resection in pancreatic cancer. *Br J Surg* 2006; 93(10):1232-7.
12. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Büschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med* 2010;7:e1000267.
13. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS. National failure to operate on early stage pancreatic cancer. *Ann Surg* 2007 Aug;246(2):173-80.
14. Warshaw AL, Gu ZY, Wittenberg J, Waltman AC. Preoperative staging and assessment of resectability of pancreatic cancer. *Arch Surg* 1990 Feb;125(2): 230-3.
15. 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.
16. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine *vs* observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:267-77.
17. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein

D, Padbury R, Moore MJ, Gallinger S, Mariette C, Wente MN, Izbicki JR, Friess H, Lerch MM, Dervenis C, Oláh A, Butturini G, Doi R, Lind PA, Smith D, Valle JW, Palmer DH, Buckels JA, Thompson J, McKay CJ, Rawcliffe CL, Büchler MW; European Study Group for Pancreatic Cancer. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid *vs* gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010 Sep 8;304(10):1073-81.

18. Heinemann V, Boeck S, Hinke A, Labianca R, Louvet C. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2008;8:82.

19. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, Rougier P, Mariette C, Bouché O, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gem-

citabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol* 2008;19:1592-9.

20. Huguet F, André T, Hammel P, Artru P, Balosso J, Selle F, et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol* 2007;25:326-31.

Les 5 points forts

- ❶ La principale contre-indication à la résection chirurgicale du cancer non métastatique est l'extension vasculaire. Cependant, l'importance et le siège précis de cet envahissement, qu'il soit artériel ou veineux, son caractère réparable ou non, devront être pris en compte pour affirmer la non résécabilité.
- ❷ Les traitements néo-adjuvants n'ont pas d'efficacité prouvée pour les tumeurs résécables.
- ❸ La stratégie thérapeutique des formes localement avancées s'oriente vers une chimiothérapie première suivie d'une radiochimiothérapie seulement en cas de maladie non progressive.
- ❹ Dans les tumeurs non résécables ou *borderline*, une résection secondaire, à visée curative, est possible après traitement d'induction dans un petit pourcentage de cas.
- ❺ La médiane de survie des patients ayant une tumeur réséquée après traitement d'induction est proche de celle des patients opérés d'emblée.

Question à choix unique

Question 1

Un patient présente un adénocarcinome du pancréas résécable. Que proposez-vous ? (*une seule réponse exacte*)

- A. Chimiothérapie néo-adjuvante
- B. Radiochimiothérapie néo-adjuvante
- C. Chirurgie d'emblée
- D. Chimiothérapie d'induction suivie d'une radiochimiothérapie de clôture

Question 2

Dans quel cas diriez-vous qu'un adénocarcinome pancréatique n'est pas résécable ? (*une seule réponse exacte*)

- A. En cas d'atteinte de l'artère splénique
- B. Envahissement non circonférentiel de la veine mésentérique supérieure
- C. Extension ganglionnaire régionale
- D. Envahissement du tronc cœliaque

Question 3

Devant un adénocarcinome pancréatique *borderline*, vous proposez (*une seule réponse exacte*) :

- A. Une chimiothérapie néo-adjuvante
- B. Une radiochimiothérapie néo-adjuvante
- C. Chimiothérapie d'induction suivie d'une radiochimiothérapie de clôture en cas de contrôle tumoral
- D. Une chimiothérapie de première ligne métastatique