

Chimiothérapie dans l'adénocarcinome du pancréas : actualités

→ Laetitia Dahan

(✉) Service d'Oncologie digestive, Pôle oncologie, spécialités médicales et chirurgicales, CHU Timone, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille Cedex 5

E-mail: laetitia.dahan@mail.ap-hm.fr



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, 11 662 nouveaux cas annuels, ce qui en fait le 6^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 postopératoire (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.

Indication de la chimiothérapie néo-adjuvante dans le cancer du pancréas

Le traitement néo-adjuvant concerne par définition les tumeurs résécables selon la classification du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) cf. Annexe [3]. Le taux élevé de résections R1 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 dans les tumeurs jugées résécables. Une méta-analyse récente [4] a recensé 111 études, dont 56 phases I-II, rétrospectives et prospectives évaluant un traitement néo-adjuvant par chimiothérapie plus ou moins combinée à la radiothérapie. Les molécules de chimiothérapie les plus utilisées étaient la gemcitabine, le 5FU, la mitomycine C et les sels de platine. Dans le sous-groupe des tumeurs résécables, 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 néo-adjuvant (78 à 96 %). [5]. De plus, la médiane de survie des patients réséqués était de 23,3 mois, similaire à ce qui est observé avec l'attitude standard résection première puis traitement adjuvant (20,1 à 23,6) mois [6-7]. En revanche, les toxicités grade 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). À ce jour, il n'y a pas d'essais prospectifs ayant évalué la chimiothérapie néo-adjuvante dans les formes

Objectifs pédagogiques

- 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

résécables, il n'y a donc pas d'évidence pour l'indication d'un traitement néo-adjuvant par chimiothérapie (ou radiochimiothérapie) chez les patients résécables puisque le taux de résection et les survies sont similaires. À noter cependant que l'ensemble de ces résultats sont basés sur des études de faible niveau de preuve (études anciennes et rétrospectives) et que les méta-analyses sont hétérogènes. Des études prospectives sont donc nécessaires pour répondre définitivement à la question et sont en cours d'élaboration en France.

Pour les tumeurs non résécables ou borderline mais non métastatiques selon le National Comprehensive Cancer Network, le traitement « néo-adjuvant » est en réalité un **traitement d'induction** dans l'espoir de rendre la lésion résécable. Dans la méta-analyse de Gillen, dans le groupe des tumeurs non résécables 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 résécables dans cette même méta-analyse) et la mortalité de 7,1 % (contre 3,9 % chez les patients résécables). La médiane de survie des patients réséqués secondairement était de 20,5 mois (comparable aux 23 mois pour les patients réséqués d'emblée) contre 10,2 mois chez les non réséqués, avec une survie respectivement à 1 an et 2 ans de 79,8 % et 50,1 %. La réévaluation après traitement d'induction par chimiothérapie (ou chimio-radiothérapie) permet parfois une résection secondaire pour des tumeurs initialement non résécables ou borderline, selon les critères retenus de non-résécabilité. L'expérience française dans le rapport de l'AFC [2] donne des résultats similaires.

À l'heure où le folfirinix 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 pour les tumeurs localement avancées.

Deux études ont été publiées récemment avec des résultats similaires [8-9].

Une étude prospective multicentrique française a évalué le folfirinix chez 77 patients présentant un ADK pancréatique localement avancé, non résécable 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 termes de résécabilité, néanmoins il faut noter que 70 % des patients ont reçu une radiochimiothérapie de clôture. La seconde étude a inclu 43 patients (18 avec des tumeurs borderline et 25 cancers localement avancés non résécables). Il y a eu 23 % de réponses objectives. La résection a été possible dans 51,1 % des cas, dont 86,4 % de résections R0. La médiane de survie sans progression des patients réséqués était de 18 mois contre 8 mois pour les patients non réséqués ($p < 0,001$).

Au total, il n'y a pas d'indication de chimiothérapie néo-adjuvante pour les tumeurs résécables. Pour les tumeurs localement évoluées ou borderline, le traitement néo-adjuvant est un traitement d'induction et peut être une chimiothérapie. Seule la gemcitabine est actuellement validée dans cette indication mais le folfirinix est en cours d'évaluation et les résultats paraissent prometteurs.

Quelle est la place de l'association radiothérapie/chimiothérapie ?

Pour les tumeurs résécables, il n'y a pas d'indication à réaliser une radiochimiothérapie néo-adjuvante (résultats de la méta-analyse de Gillen) [4].

Pour les tumeurs non résécables ou borderline, un traitement médical premier est souvent proposé 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 progressent 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, $p = 0,03$) [10]. 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 [11] : 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, $p = 0,0009$).

La stratégie thérapeutique des formes localement avancées s'orienterait plutôt vers une chimiothérapie première suivie d'une radiochimiothérapie seulement chez les patients contrôlés. Ces résultats n'ont pas été confirmés par l'étude prospective internationale (LAP07), seule phase III randomisée évaluant la radiochimiothérapie dans les tumeurs localement évoluées [12]. Cette étude internationale évaluait l'intérêt d'une radiochimiothérapie chez des patients présentant un adénocarcinome localement évolué contrôlés après 3 mois de chimiothérapie d'induction par gemcitabine ou gemcitabine/Tarceva. Au total, 442 patients ont été inclus et 269 ont atteint la deuxième randomisation (pas de progression après 3 mois de chimiothérapie). Secondairement, 136 patients ont poursuivi la chimiothérapie instaurée initialement et 133 ont été randomisés pour recevoir une radiochimiothérapie de clôture par capecitabine-radiothérapie (la radiochimiothérapie de clôture étant définie comme un complément de traitement à la chimiothérapie initiale). La survie globale (objectif principal de l'étude) n'était pas différente dans les deux bras de traitement avec une médiane de 16,4 dans le bras chimiothérapie contre 15,2 mois dans le bras radiochimiothérapie ($p = 0,82$;

HR 1,03). Parmi les objectifs secondaires, la survie sans progression n'était pas améliorée (11,8 dans le bras chimiothérapie contre 12,5 mois dans le bras radiochimiothérapie, $p = 0,21$). La tolérance de la radiochimiothérapie était plutôt bonne, même s'il y avait significativement plus de nausées dans le bras intensifié. Des résultats complémentaires ont été présentés à l'ASCO 2014 et il existe une tendance à y avoir moins de progressions locales dans le bras radiochimiothérapie avec un temps sans traitement significativement plus long (6,1 mois *versus* 3,7 mois).

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

Quelle chimiothérapie dans les cancers du pancréas métastatique

Les premiers essais montrant une amélioration de la médiane de survie avec une chimiothérapie à base de 5 Fluorouracile (5FU), par rapport à un simple traitement de support remontent à 1994 et 1996. L'année suivante, en 1997, la publication de Burries *et al.* a consacré la gemcitabine qui a obtenu une AMM et est devenue le standard de traitement des cancers pancréatiques avancés [13]. Cette étude, qui comparait la gemcitabine en perfusion de 30 minutes hebdomadaire 6 semaines sur 7 puis 3 semaines sur 4 au 5FU bolus, a eu le mérite de montrer une amélioration de la survie médiane (de 4,2 à 5,7 mois, $p = 0,0025$), du taux de survie à 1 an (de 2 % à 18 %) mais aussi un effet symptomatique (« bénéfice clinique ») chez un quart des patients contre 5 % seulement avec le 5FU. Ces résultats, jugés modestes et contestables au début, se sont finalement imposés aux oncologues qui, à l'usage, ont pu vérifier qu'un patient sur cinq était vivant à un an (ce qui était exceptionnel avant) et qu'un patient sur quatre avait un effet antalgique et/ou une amélioration de l'état général, au prix d'une toxicité acceptable. Ainsi, la gemcitabine est devenue le bras de référence de toutes les études de phase III ultérieures. Malheureuse-

ment, aucune étude n'a montré individuellement de supériorité sur la survie de la gemcitabine combinée à une autre chimiothérapie par rapport à la gemcitabine seule. Néanmoins, certaines associations comme le GemOx, le Gem-CDDP, ou le Gem-Cap ont montré des améliorations significatives de la survie sans progression (PFS) et de la réponse objective. La méta-analyse de Heineman portant sur 15 essais et 4465 patients a confirmé que les associations Gem-Sels de platine et Gem-5FU amélioraient la survie contrairement aux associations avec un autre cytotoxique (Exatecan, Pemetrexed, Irinotecan) [14].

L'évaluation des biothérapies dans le cancer du pancréas métastatique a donné des résultats décevants. L'année 2005 a été marquée par la publication par Moore *et al.* d'une phase III randomisée comparant la gemcitabine à la gemcitabine combinée avec un inhibiteur de tyrosine kinase anti-EGFR, l'erlotinib [15]. Cette étude montrait un allongement significatif de la médiane de survie globale (6,7 mois vs 5,91 mois, $p = 0,025$), avec une survie à un an de 24 % dans le bras traitement combiné contre 17 % dans le bras gemcitabine seule. Néanmoins, les résultats de cette étude ont été beaucoup critiqués car le bénéfice en terme de survie était très faible (15 jours environ) et le nombre de malades nécessaires a été augmenté en cours d'étude. Bien que l'association ait reçu l'AMM en 2007, elle n'a jamais obtenu le remboursement en France et cette combinaison thérapeutique n'a pas remplacé la gemcitabine dans nos pratiques ni dans nos référentiels. Les autres biothérapies évaluées dans des phases III randomisées n'ont pas permis d'améliorer pour l'instant le pronostic des patients atteints d'un adénocarcinome pancréatique métastatique.

Le standard de première ligne a changé en 2011 après 13 ans de phases III négatives. L'étude Prodigé 4/Accord 11 a été interrompue avant la fin en raison d'une analyse intermédiaire positive [16]. Entre janvier 2005 et octobre 2009, dans 48 centres français, 342 patients de moins de 75 ans atteints d'un adénocarcinome pancréatique métastatique, en bon état général (OMS 0-1), ayant une bilirubine normale, naïfs de tout traitement ont été randomisés pour recevoir soit de la gemcitabine à 1000 mg/m² 7 semaines sur 8 puis 3 semaines sur 4 jusqu'à pro-

gression ($n = 171$), soit un schéma folfirinox (oxaliplatine 85 mg/m² à J1, irinotécan 180 mg/m² à J1, 5-FU bolus 400 mg/m² à J1, acide folinique 400 mg/m² à J1, 5-FU en continu 2400mg/m² sur 46 heures) jusqu'à progression ($n = 171$). L'objectif principal était la survie globale. Il y avait significativement plus de toxicité grade 3-4 dans le bras folfirinox par rapport au bras gemcitabine : 45,7 % de neutropénie contre 21 % ($p = 0,0001$), 5,4 % de neutropénie fébrile contre 1,2 % ($p = 0,03$), 9,1 % de thrombopénie contre 3,6 % ($p = 0,04$), 9 % de neuropathie contre 0 % ($p < 0,001$) et 12,7 % de diarrhée contre 1,8 % ($p < 0,001$). Néanmoins, il n'y avait pas de différence en terme de qualité de vie. Le bras folfirinox a permis une amélioration significative de la survie globale (11,1 vs 6,8 mois), de la survie sans progression (6,4 vs 3,3 mois) et de la réponse (31,6 % vs 9,4 %) par rapport au bras standard, avec une diminution du risque de décès de 43 % et du risque de progression de 53 %. Les analyses de sous-groupe montrent que le bénéfice persiste quels que soient l'âge, le sexe, l'OMS (0 vs 1), le taux d'albumine, la localisation tumorale (céphalique vs corporéo-caudal) et l'existence ou non d'une prothèse biliaire. Les résultats de cette phase III randomisée ont établi un nouveau standard pour les patients métastatiques en bon état général (OMS 0-1) avec une bilirubine $< 1,5$ N.

Plus récemment, l'arsenal thérapeutique dans le cancer du pancréas s'est élargi avec l'arrivée d'une nouvelle molécule de chimiothérapie, le Nab paclitaxel (Abraxane®). Cette molécule, qui avait montré en préclinique une efficacité sur les tumeurs surexprimant SPARC (Secreted Protein Acid Rich in Cysteine) au niveau du stroma tumoral, a été évaluée dans le cancer du pancréas métastatique en première ligne chez les patients OMS 0-1 [17]. Au total, entre mai 2009 et avril 2012, 861 patients ont été inclus et randomisés pour recevoir soit une combinaison de Nab-Paclitaxel/gemcitabine ($n = 431$) soit de la gemcitabine monothérapie ($n = 430$) standard de première ligne de l'époque. Comme pour le folfirinox, la combinaison de Nab-Paclitaxel a permis une amélioration significative de la survie globale (8,5 vs 6,7 mois), de la survie sans progression (5,5 vs 3,7 mois) et de la réponse (29 % vs 8 %) par rapport à la gemcitabine monothérapie. À noter dans cette étude que 10 % des patients avaient plus de 75 ans.

Tableau I.

Folfinirinox vs gemcitabine [16]		Gemcitabine vs gem/Abraxane [17]		
Nombre de patients	342 (171 par bras)		861 (431 et 430)	
Âge	≤ 75 ans		Pas de limite d'âge	
OMS	0-1		0-1-2 (7,5 %)	
Tumeur	Métastatique		Métastatique	
Traitement de première ligne	Folfinirinox	Gemcitabine	Gemcitabine	Gem/Abraxane
Taux de réponse	31,6 %	9,4 %	7 %	23 %
TCM	70,2 %	50,9 %	33 %	48 %
SG médiane	11,1 mois	6,8 mois	6,7 mois	8,5 mois
SSP médiane	6,4 mois	3,3 mois	3,7 mois	5,5 mois
Survie à 1 an	48,4 %	20,6 %	22 %	35 %

La comparaison indirecte du folfinirinox et de la combinaison Nab-Paclitaxel/gemcitabine montre des résultats assez superposables, même si une tendance se dégage en faveur du folfinirinox (cf. Tableau I).

Au total, le folfinirinox est le standard de première ligne chez les patients de moins de 75 ans, OMS 0-1 avec une bilirubine normale. La combinaison Nab-Paclitaxel/gemcitabine est un autre standard de première ligne chez les patients qui ne sont pas candidats au folfinirinox, en particulier les patients OMS 2. La gemcitabine garde sa place pour tous les autres patients de plus de 75 ans ou ceux dont l'OMS est > 2, ce qui n'est pas rare.

Facteurs prédictifs de réponse à la chimiothérapie

Le cancer du pancréas ne fait pas appel aux thérapies ciblées, pour autant de nombreuses équipes se sont intéressées à la mise en évidence de facteurs prédictifs d'efficacité des chimiothérapies.

La gemcitabine, molécule phare dans cette indication pendant 15 ans, a été la plus étudiée. Pour être efficace, la gemcitabine doit pénétrer dans la cellule tumorale grâce à des protéines transmembranaires ou transporteurs nucléosidiques que sont hENT1, et hCNT3 principalement. Après avoir agi, elle est éliminée par la cytidine déaminase (CDA).

Il existe une grande variabilité concernant l'activité de la CDA, les patients peuvent être déficients ou au contraire ultra-métaboliseurs. Les premières études rétrospectives ont retrouvé une corrélation entre la survenue de toxicité sévère et précoce et la déficience

en CDA [18]. De même, les premières données concernant l'efficacité semblent montrer que les patients ultra-métaboliseurs ont une moins bonne réponse au traitement [19]. Une étude prospective est en cours pour valider ces résultats de tolérance et d'efficacité.

La première étude sur les transporteurs nucléosidiques est l'analyse rétrospective de l'essai prospectif du RTOG 9704 qui comparait en adjuvant une radiochimiothérapie à base de 5FU à une radiochimiothérapie à base de gemcitabine. Parmi les 538 patients inclus, 229 ont pu avoir une analyse immunohistochimique de hENT1. Il y avait une amélioration significative de la survie sans récurrence et de la survie globale chez les patients exprimant hENT1 par rapport à ceux qui ne l'exprimaient pas, dans le bras gemcitabine. Cette différence n'était pas retrouvée dans le bras 5FU [20]. Une série rétrospective franco-belge a confirmé ces résultats avec une meilleure survie globale chez les patients ayant une surexpression d'hENT1 et traités par gemcitabine en adjuvant [21]. Enfin, une analyse rétrospective des blocs tumoraux des deux séries prospectives ESPAC 1 et 3 confirme une meilleure survie en cas de surexpression de hENT1 dans le bras gemcitabine, qui n'est pas retrouvé dans le bras 5FU [22]. Chez les patients ayant une faible expression d'hENT1, on retrouve une différence significative de survie en faveur du 5FU. Ces trois études ont été réalisées avec un anticorps de souris non commercialisé ; le seul anticorps anti-hENT1 disponible est celui de lapin, qui ne confirme pas ces résultats en métastatique.

Le Nab-paclitaxel, évalué en préclinique, a montré une efficacité sur les tumeurs pancréatiques surexprimant

SPARC (Secreted Protein Acidic and Rich in Cystein). L'étude pilote (phase I-II) avait montré que la surexpression de SPARC était prédictive d'une meilleure survie chez les patients traités par une combinaison de gemcitabine/Nab-paclitaxel. La phase III randomisée de confirmation a bien montré une supériorité de la combinaison gemcitabine/Nab-paclitaxel sur la gemcitabine en termes de survie globale et sans progression et de réponse, mais n'a pas montré la valeur prédictive de SPARC [17].

Des facteurs prédictifs d'efficacité ont été évalués pour la gemcitabine et pour le Nab-paclitaxel, mais aucun d'entre eux ne sont validés et réalisés en routine et ils ne doivent pas guider le choix de la chimiothérapie.

Références

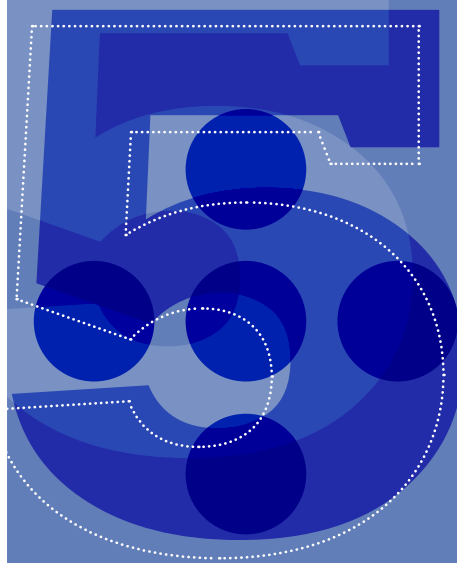
1. Thésaurus national de Cancérologie Digestive (TNCD) ([http://www.snfge.asso.fr/01-Bibliothèque/OG-Thésaurus cancerologie/publication5/sommaire-thésaurus.asp#1072](http://www.snfge.asso.fr/01-Bibliothèque/OG-Thésaurus%20cancérologie/publication5/sommaire-thésaurus.asp#1072))
2. Delperio J, Paye F, P Bachellier. Monographie de l'association française de chirurgie. Cancer du Pancréas. Paris, 2010.
3. 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
4. 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.
5. Billimoria 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.
6. 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.
7. 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.
8. Marthey L, Sa-Cunha A, Blanc JF, Gauthier M, Cuffe A, François E, et al. Folfinirinox for locally advanced pancreatic adenocarcinoma: Results of an AGEO multicenter prospective observational cohort. *Ann Surg Oncol* 2014;11-13.
9. Blazer M, Wu C, Goldberg RM, Phillips G, Schmidt C, Muscarella P, et al. Neoadjuvant modified mFolfinirinox for locally advanced unresectable (LAPC) and borderline resectable (BRPC) adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 2014

10. 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 gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol* 2008;19:1592-9.
11. 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.
12. Hammel P, Huguet F, Van Lathem JM, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, *et al.* Comparison of chemoradiotherapy and chemotherapy in patients with a locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: Final results of the international phase III LAP 07 study
13. 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.
14. 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 Mar 28;8:82.
15. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, Au HJ, Murawa P, Walde D, Wolff RA, Campos D, Lim R, Ding K, Clark G, Voskoglou-Nomikos T, Ptasynski M, Parulekar W; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007 May 20;25(15):1960-6. Epub 2007 Apr 23. 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.
16. 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.
17. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, *et al.* Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *NEJM* 2013;369:1691-703.
18. Ciccolini J, Dahan L, André N, Evrard A, Duluc M, Blesius A, Yang C, Giacometti S, Brunet C, Raynal C, Ortiz A, Frances N, Iliadis A, Duffaud F, Seitz JF, Mercier C. Cytidine deaminase residual activity in serum is a predictive marker of early severe toxicities in adults after gemcitabine-based chemotherapies. *J Clin Oncol* 2010 Jan 1;28(1):160-5.
19. Serdjebi C, Seitz JF, Ciccolini J, Duluc M, Norguet E, Fina F, Lacarelle B, Ouafik L, Dahan L. Rapid deaminator status is associated with poor clinical outcome in pancreatic cancer patients treated with a gemcitabine-based regimen. *Pharmacogenomics* 2013 Jul;14(9):1047-51.
20. Farrell JJ, Elsaleh H, Garcia M, Lai R, Ammar A, Regine WF, Abrams R, Benson AB, Macdonald J, Cass CE, Dicker AP, Mackey JR. Human equilibrative nucleoside transporter 1 levels predict response to gemcitabine in patients with pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009 Jan;136(1):187-95.
21. Maréchal R, Bachet JB, Mackey JR, Dalban C, Demetter P, Graham K, *et al.* Levels of gemcitabine transport and metabolism proteins predict survival times of patients treated with gemcitabine for pancreatic adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2012 Sep;143(3):664-74.
22. Neoptolemos JP, Greenhalf W, Ghaneh P, Palmer DH, Cox TF, Garner E, Campbell F, Mackey JR, Moore MJ, Valle JW, Mac Donald A, Tebutt NC, Devernis C, Glimelius B, Chamley RM, Lacaine F, Mayerle J, Rawcliffe CL, Bassi C, Buchler MW. HENT1 tumor levels to predict survival of pancreatic ductal adenocarcinoma patients who received adjuvant gemcitabine and adjuvant 5FU on the ESPAC trials. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2013. A 4006.

Annexe

On distingue 3 types de tumeur (selon le National Comprehensive Cancer Network (NCCN)) [3]:

- **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
- **Les tumeurs strictement non résécables** :
 - Métastases à distance
 - Atteinte de l'artère mésentérique supérieure 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 inférieure 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



LES CINQ POINTS FORTS

Il n'y a pas d'indication, hors essai thérapeutique, à réaliser une chimiothérapie ou une radiochimiothérapie néo-adjuvante pour les tumeurs résécables d'emblée.

La prise en charge initiale des tumeurs localement avancées ou borderline fait appel à la chimiothérapie. Une radiochimiothérapie première ne doit *a 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 chez le patient de moins de 75 ans avec un OMS ≤ 2 .

Aucun facteur prédictif de réponse permettant de guider le choix de la chimiothérapie n'est validé.

Questions à choix unique

Question 1

Quel traitement proposez-vous en première intention pour un ADK pancréatique localement avancé chez un patient de 70 ans, OMS 1 ?

- ☐ A. Une radiochimiothérapie
- ☐ B. Une laparotomie exploratrice
- ☐ C. Une chimiothérapie
- ☐ D. Des soins palliatifs

Question 2

La chimiothérapie de première ligne chez un patient de 65 ans porteur d'un ADK pancréatique métastatique OMS 2 avec une bilirubine normale est :

- ☐ A. le folfirinox
- ☐ B. le Nab-paclitaxel combiné à la gemcitabine
- ☐ C. le Gemox
- ☐ D. le xeloda
- ☐ E. la gemcitabine-Tarceva

Question 3

En situation adjuvante, on choisit d'administrer de la gemcitabine plutôt que du 5 FU en fonction :

- ☐ A. du statut CDA
- ☐ B. de l'expression d'hENT1
- ☐ C. de l'expression de SPARC
- ☐ D. de la présence d'une mutation RAS
- ☐ E. aucune de ces réponses