



Pr. Pascal HAMMEL

La chimiothérapie de l'adénocarcinome du pancréas

- Connaître les indications
- Savoir quand ne pas faire de chimiothérapie



Conflits d'intérêts

- Dr Pascal HAMMEL
 - Laboratoires AMGEN

Chimiothérapie (CT) du cancer du pancréas

1- À quels patients la proposer ?

2- Quel(s) traitement(s) et qu'en attendre ?

- . Les déceptions
- . Les espoirs

3- Savoir ne pas faire ou arrêter une CT

1- À qui faire une chimiothérapie ?

Le patient :

- Etat général acceptable (index OMS 0-2)
- Âge ? Pas déterminant, si pas de co-morbidités

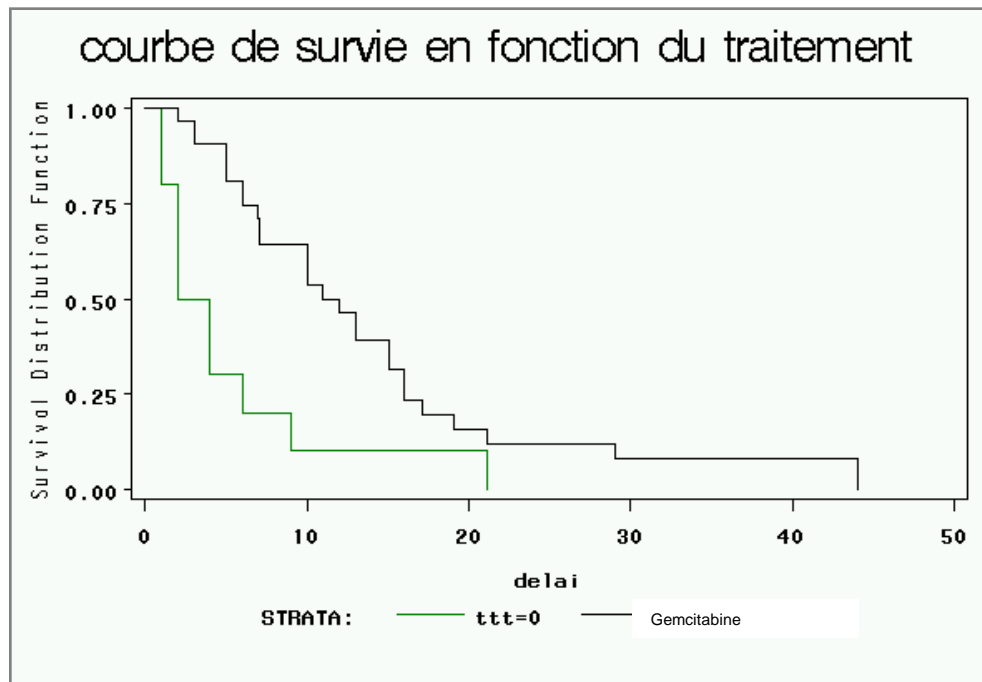
Etude O. Hentic (JFDP 2007) : sujets âgés ≥ 75 ans

- 2/3 âgés ont pu avoir une CT palliative par gemcitabine
- 1/4 d'entre eux ont eu toxicité grade 3-4 (pas de décès)
- Tolérance et efficacité : identique à celles des sujets plus jeunes

1- À qui faire une chimiothérapie ?

Âge ? Pas déterminant

Etude O. Hentic (JFDP 2007) : sujets âgés ≥ 75 ans



Survie :

42 malades : 10 mois

{ - 32 traités par CT : 12 mois

{ - 10 traitement de confort : 3 mois

2- Quel(s) traitement(s) ? Qu'en attendre ?

Trois situations :

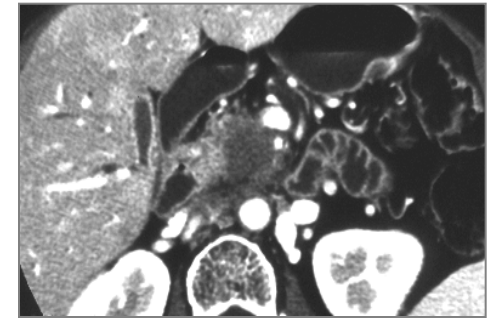
1- **Métastatique** : 60 %

CT seule



2- **Localement avancé** : 25 %

CT +/- Radiothérapie



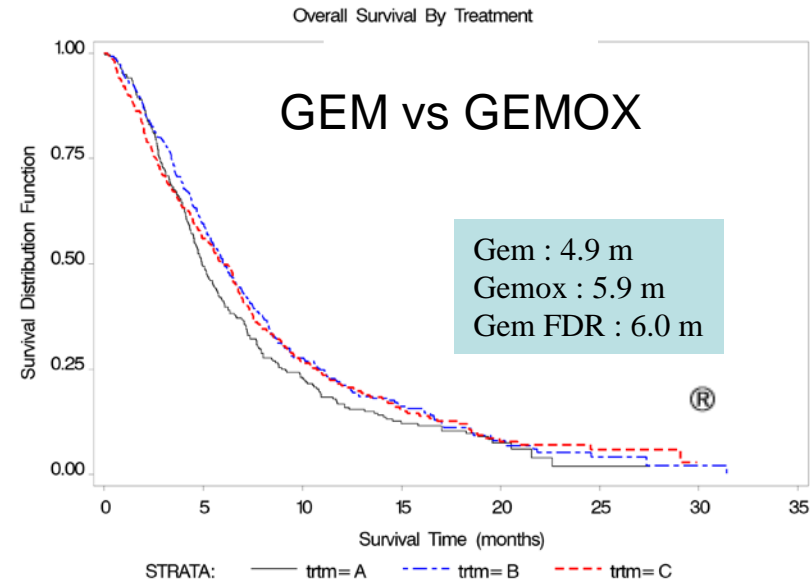
3- **Résécable** : 15 %

CT adjuvante ou néoadjuvante (+/- RT)



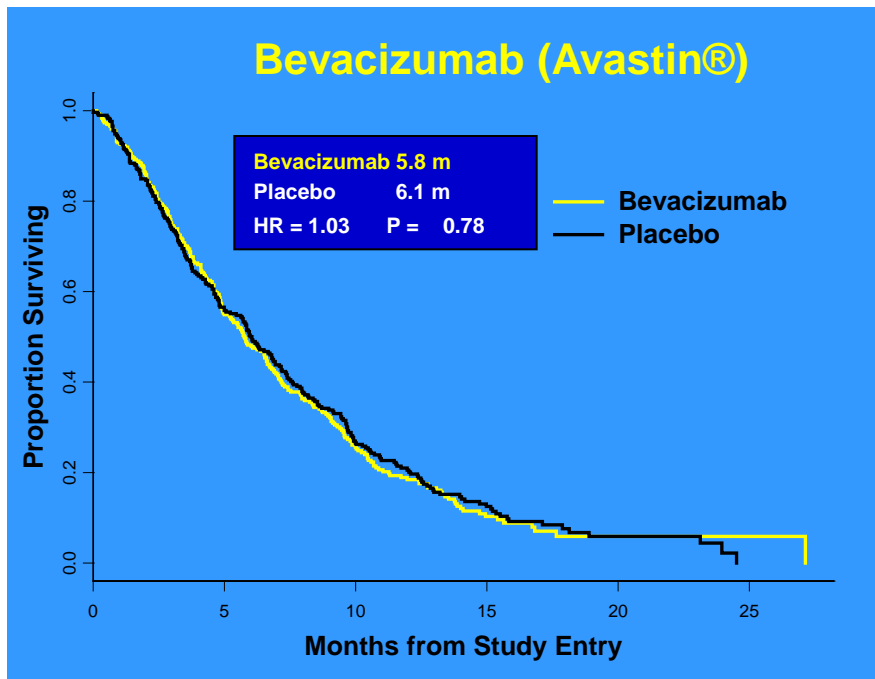
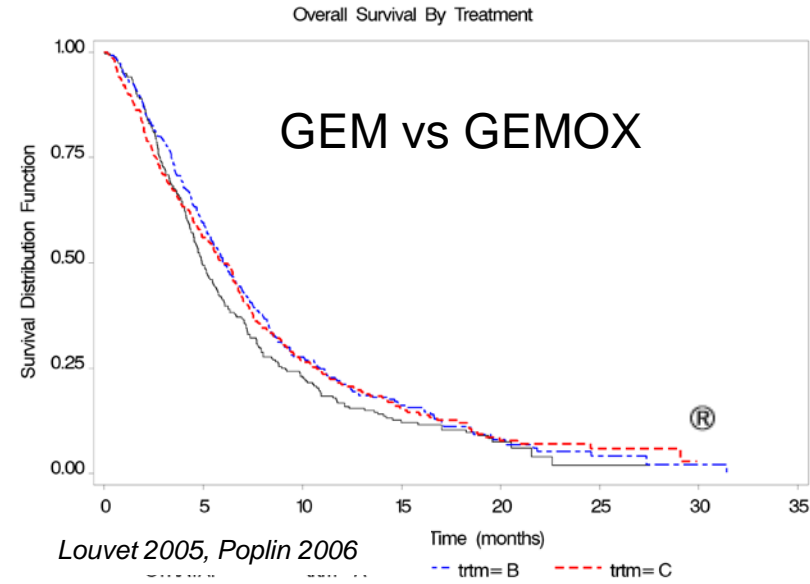
Cancer métastatique

2- Associations avec gemcitabine : les déceptions...

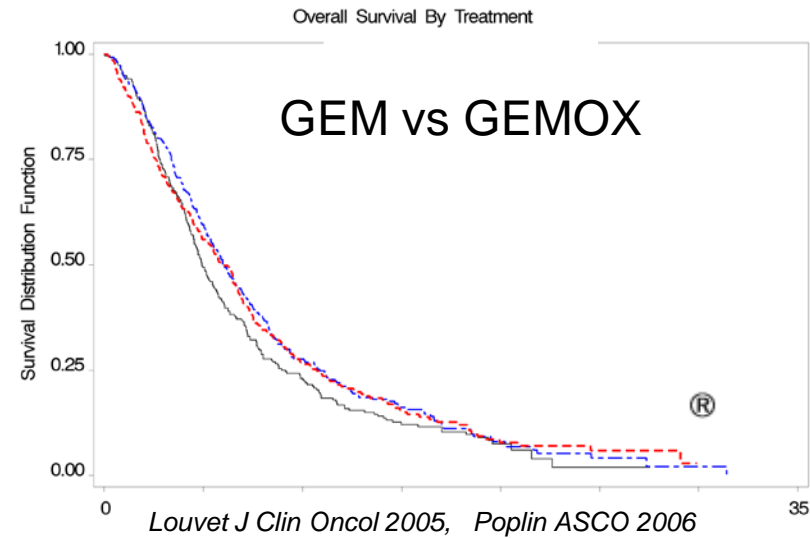


Louvet 2005, Poplin 2006

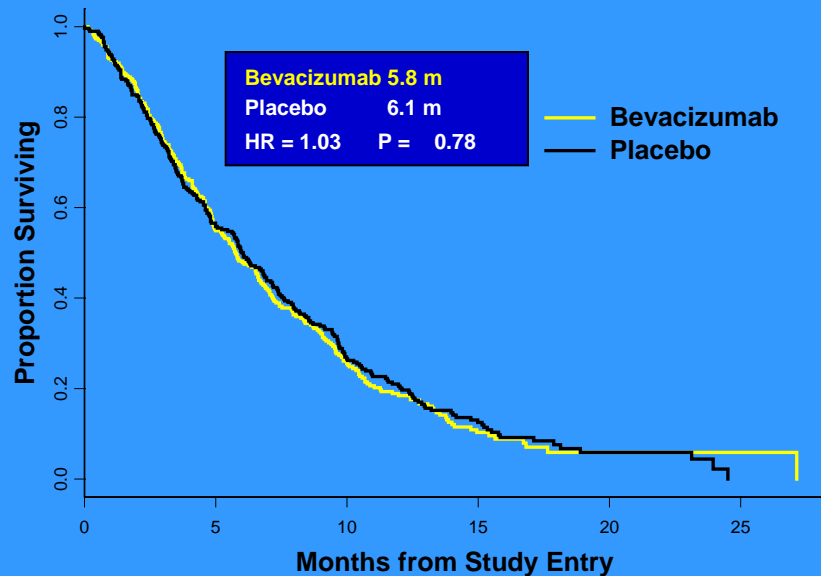
2- Associations avec gemcitabine : les déceptions...



2- Associations avec gemcitabine : les déceptions...



Bevacizumab (Avastin®)



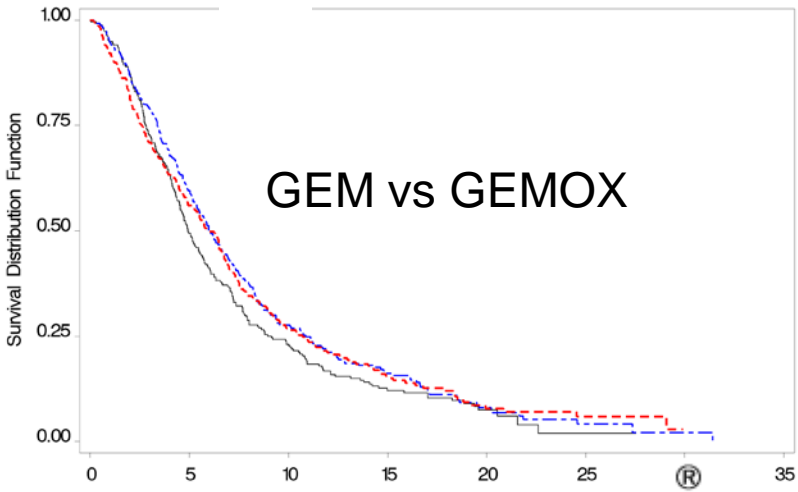
Kindler ASCO 2007

Mais ...

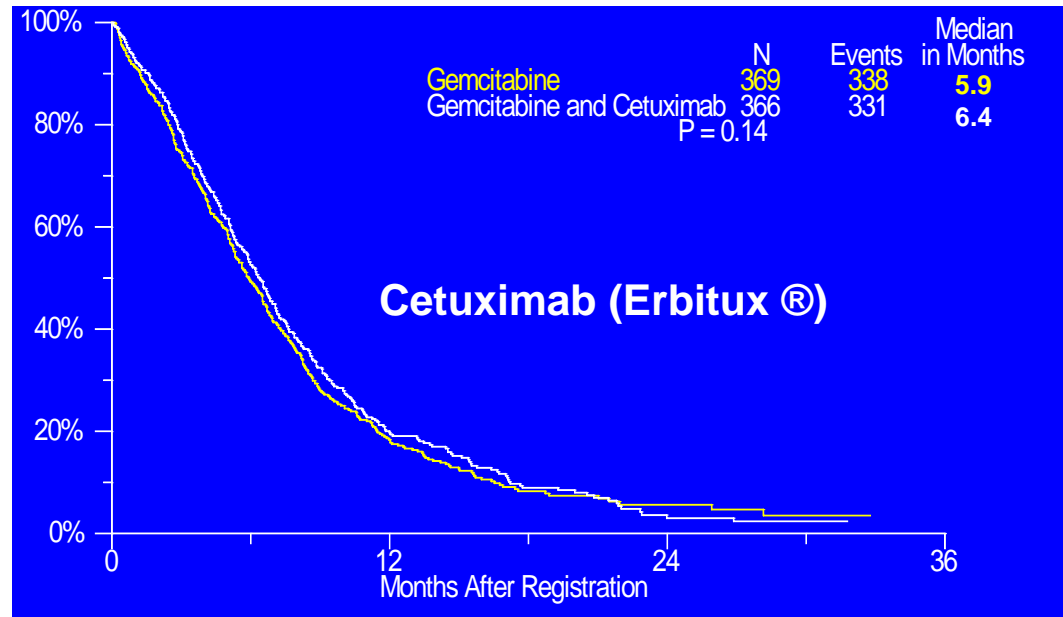
-attendre résultats étude AVITA
(Gem + Tarceva® +/- Avastin®)

- Autres anti-angiogéniques testés

Overall Survival By Treatment

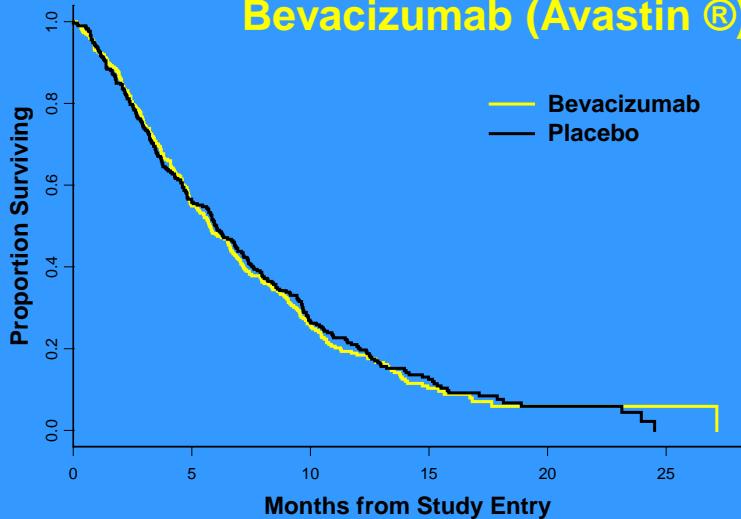


Louvet J Clin Oncol 2005, Poplin ASCO 2006



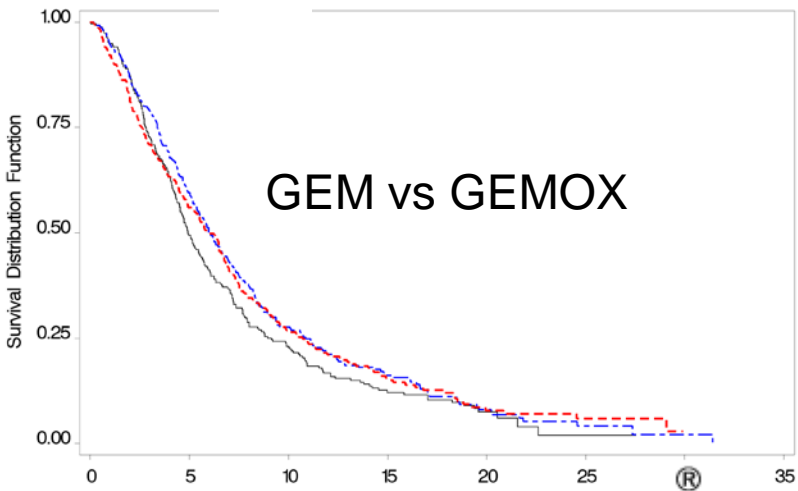
Philip. ASCO 2007

Bevacizumab (Avastin®)

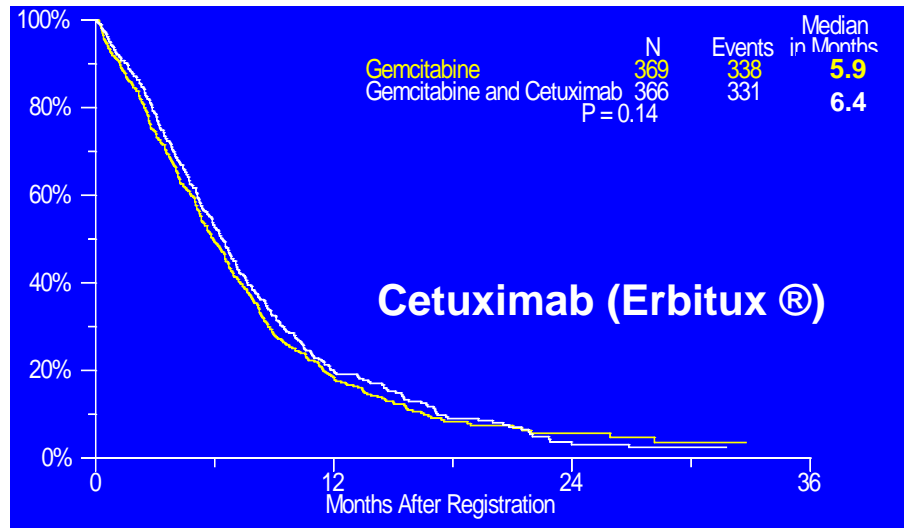


Kindler ASCO 2007

Overall Survival By Treatment

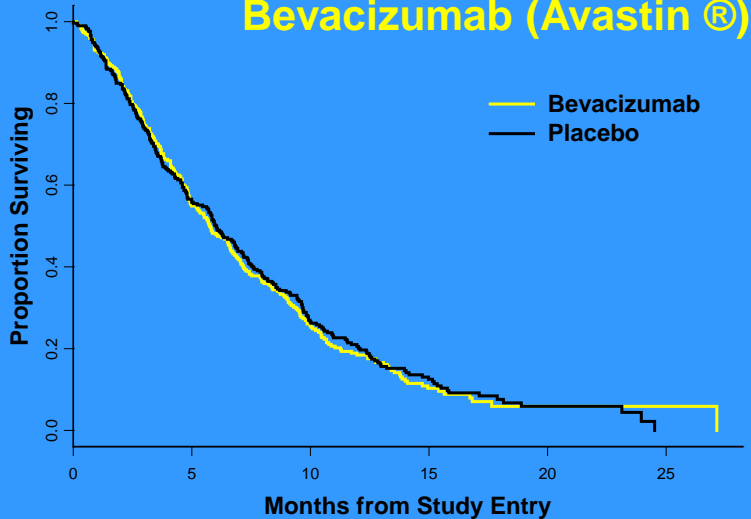


Louvet J Clin Oncol 2005, Poplin ASCO 2006



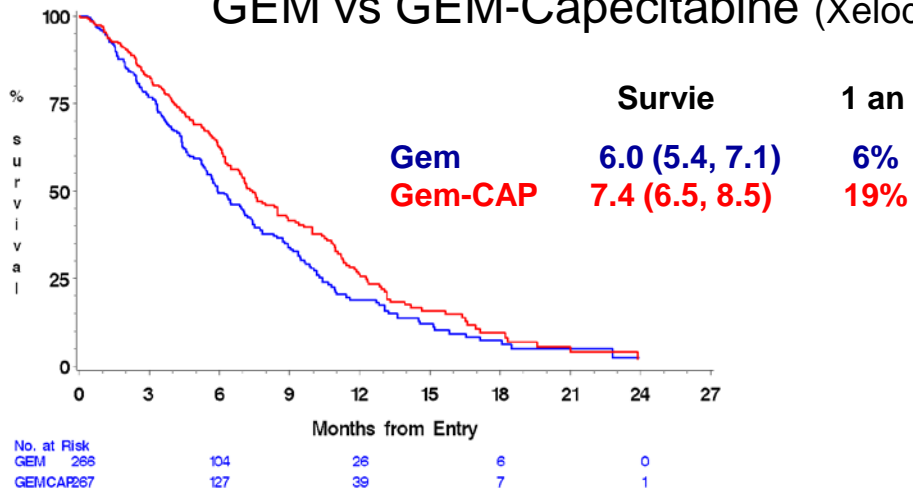
Philip. ASCO 2007

Bevacizumab (Avastin®)



Kindler ASCO 2007

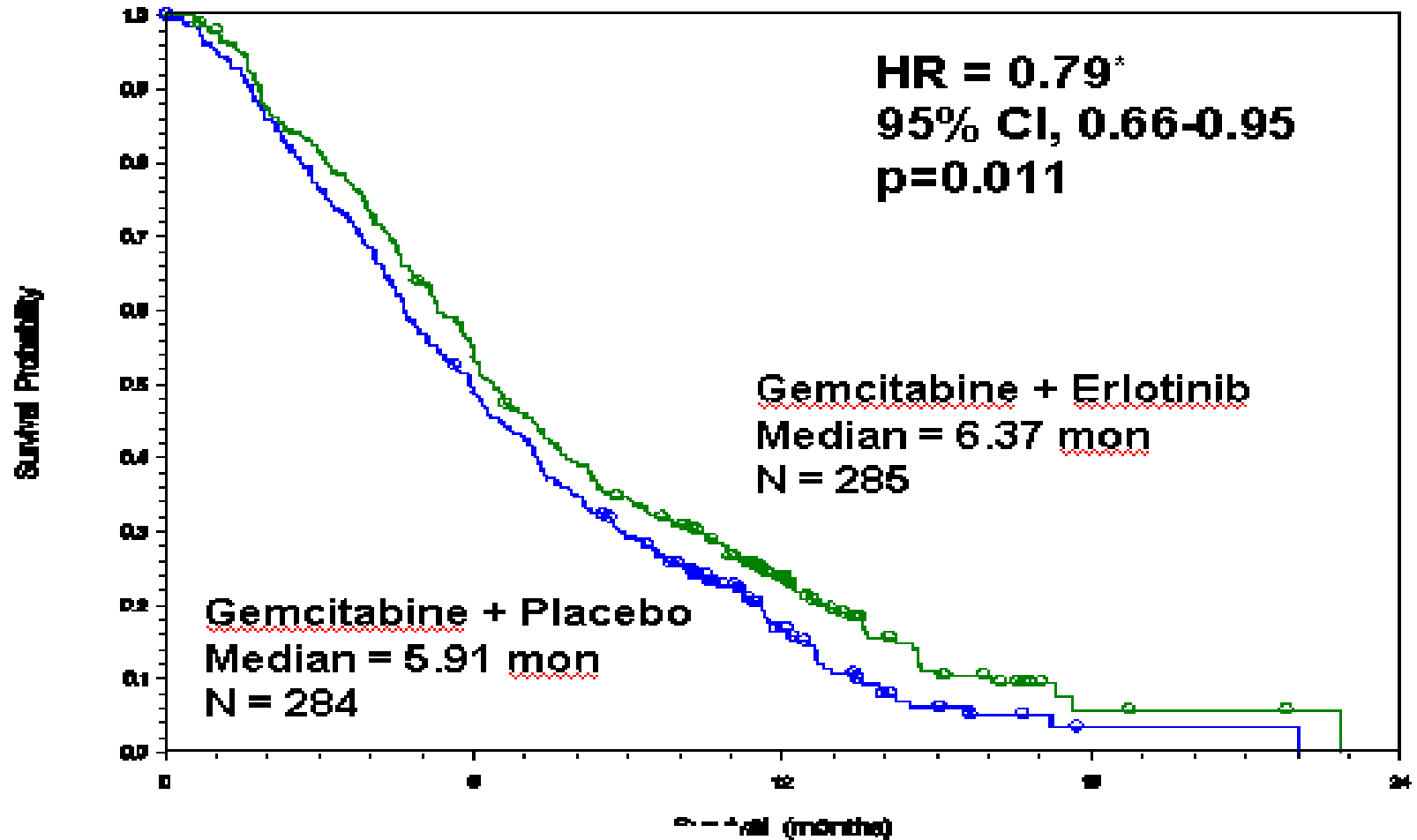
GEM vs GEM-Capécitabine (Xeloda®)



Cunningham. ECCO 2005 : **non publié !**

2- Cancer métastatique et gemcitabine : les espoirs...

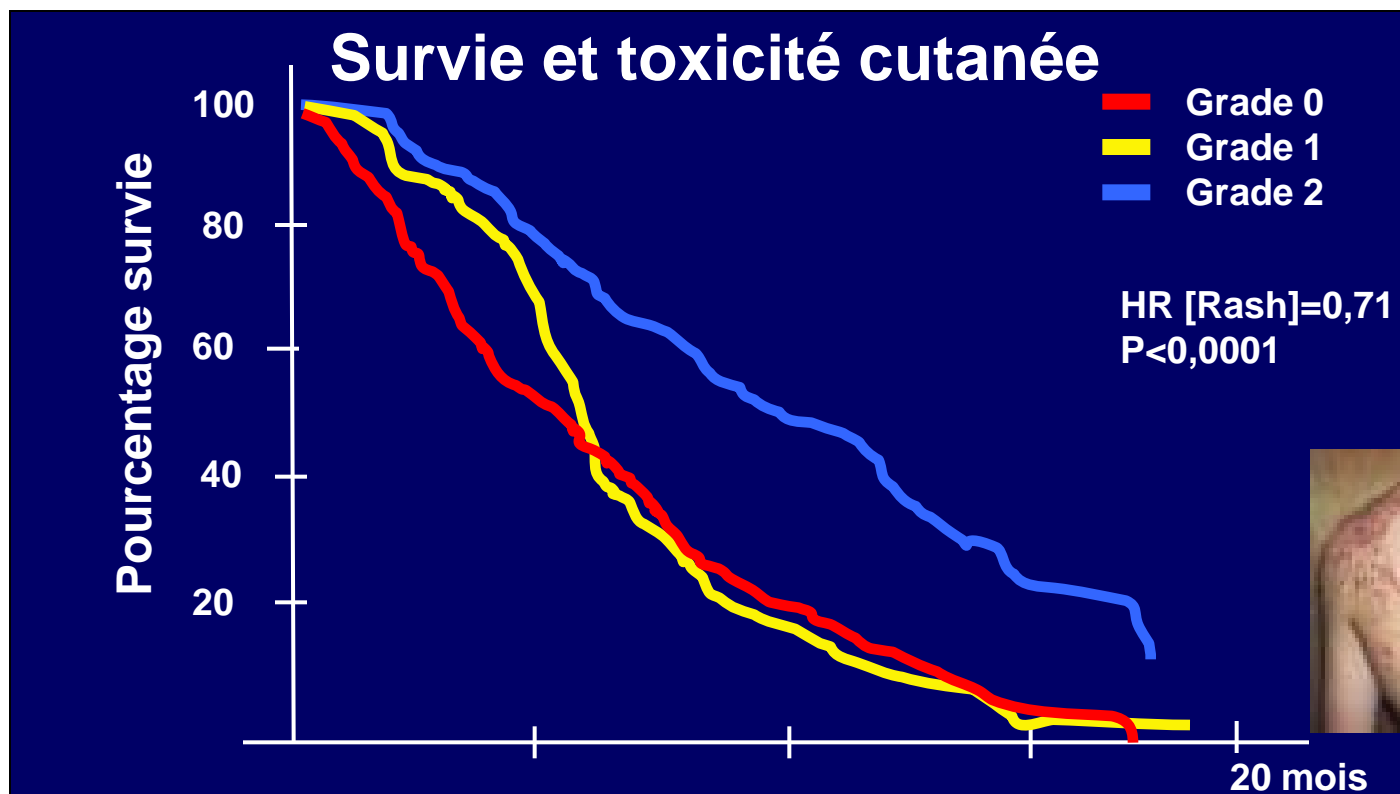
Erlotinib (Tarceva®) : anti-EGFR



Moore. J Clin Oncol 2007

Bénéfice modeste, mais....

2- Cancer métastatique et erlotinib : un espoir...



	Grade 0 (n=79)	Grade 1 (n=108)	Grade 2 (n=103)
Survie médiane (mois)	5,29	5,75	10,51
Survie à 1 an	16%	11%	43%

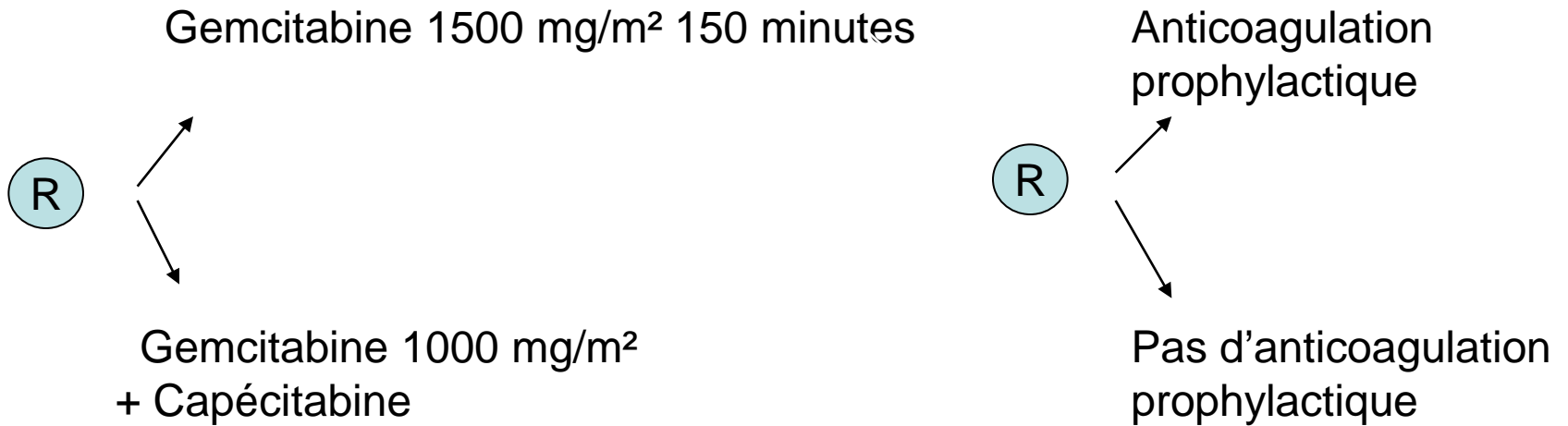
2- Associations avec gemcitabine : méta-analyse

	n	HR	p
Gem vs Gem + sel de platine	1248	0.85	<i>0.01</i>
Gem vs Gem + fluoropyrimidine	1813	0.90	<i>0.03</i>
Gem vs Gem + platine / fluoropyrimidine (PS 0-1)	1108	0.76	< 0.0001
Gem vs Gem + platine / fluoropyrimidine (PS 2)	574	1.08	<i>ns</i>

Heinemann. ASCO 2007

A discuter dans certaines situations : excellent état général (OMS 0), cancer localement avancé (?)

2- Cancer métastatique : essai stratégique PAM07



2- Cancer métastatique : et en dehors de la gemcitabine ?

FOLFIRINOX

Irinotecan Plus Oxaliplatin and Leucovorin-Modulated Fluorouracil in Advanced Pancreatic Cancer—A Groupe Tumeurs Digestives of the Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer Study

Thierry Conroy, Bernard Paillet, Eric François, Roland Bugat, Jacques-Henri Jacob, Ulrich Stein, Salvador Nasca, Jean-Philippe Meges, Olivier Rixe, Pierre Michel, Emmanuelle Magherini, Aliette Hus, and Gael Deplagne

VOLUME 22 · NUMBER 6 · FEBRUARY 20 2005

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

	FOLFIRINOX (A) n = 44	Gemcitabine (B) n = 44
Complete Response (CR)	0	0
Partial Response (PR) [95 % IC]	14 (31.8 %) [18.6-47.6 %]	5 (11.4 %) [3.8-24.6 %]
Stable Disease (SD)	12 (27.3 %)	9 (20.4 %)
Progressive Disease (PD)	15 (34.1 %)	27 (61.4 %)
Non Evaluable (NE)**	3 (6.8 %)	3 (6.8 %)

* Panel confirmed 15 PR in arm A

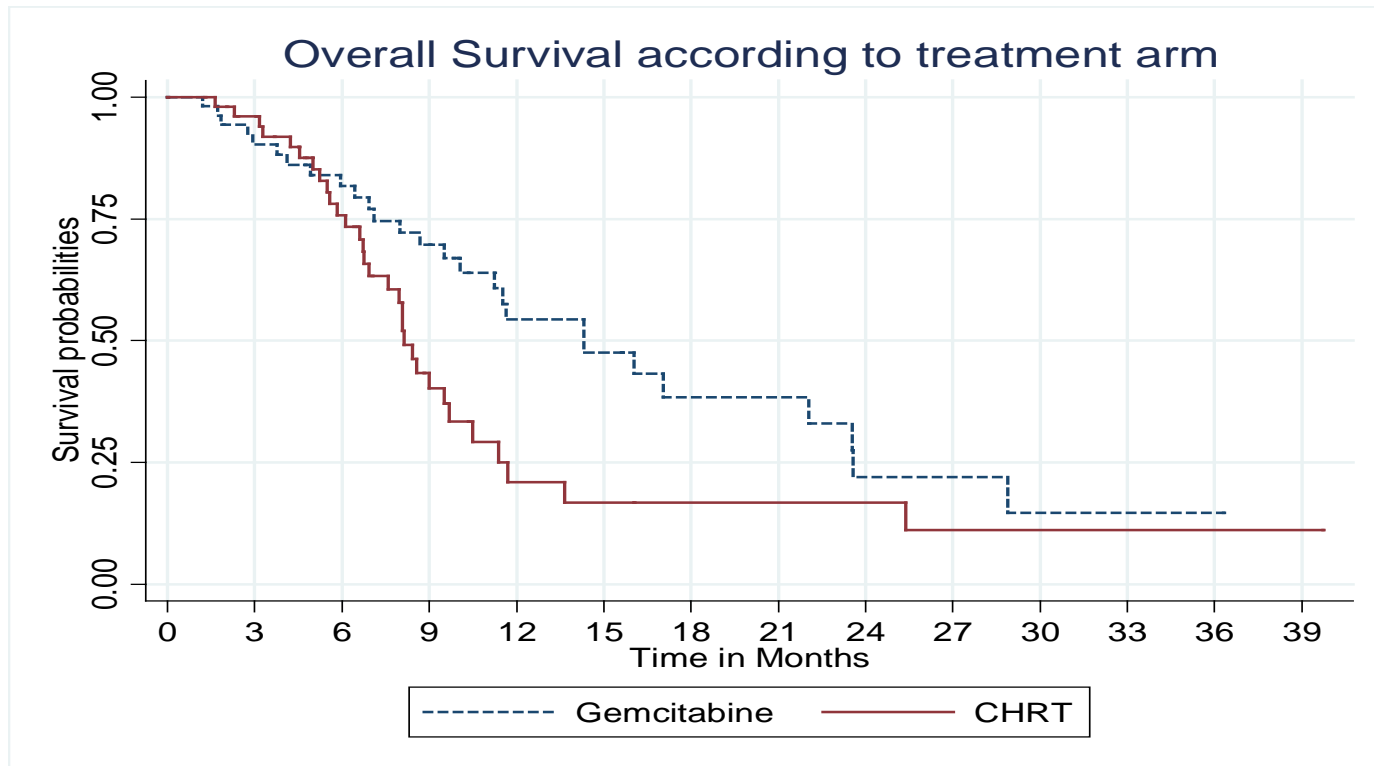
** 2 non treated and 4 ineligible

Phase III en cours en France

Gemcitabine vs LVFU-cisplatine : résultats à l'ASCO 2008

Cancer localement avancé

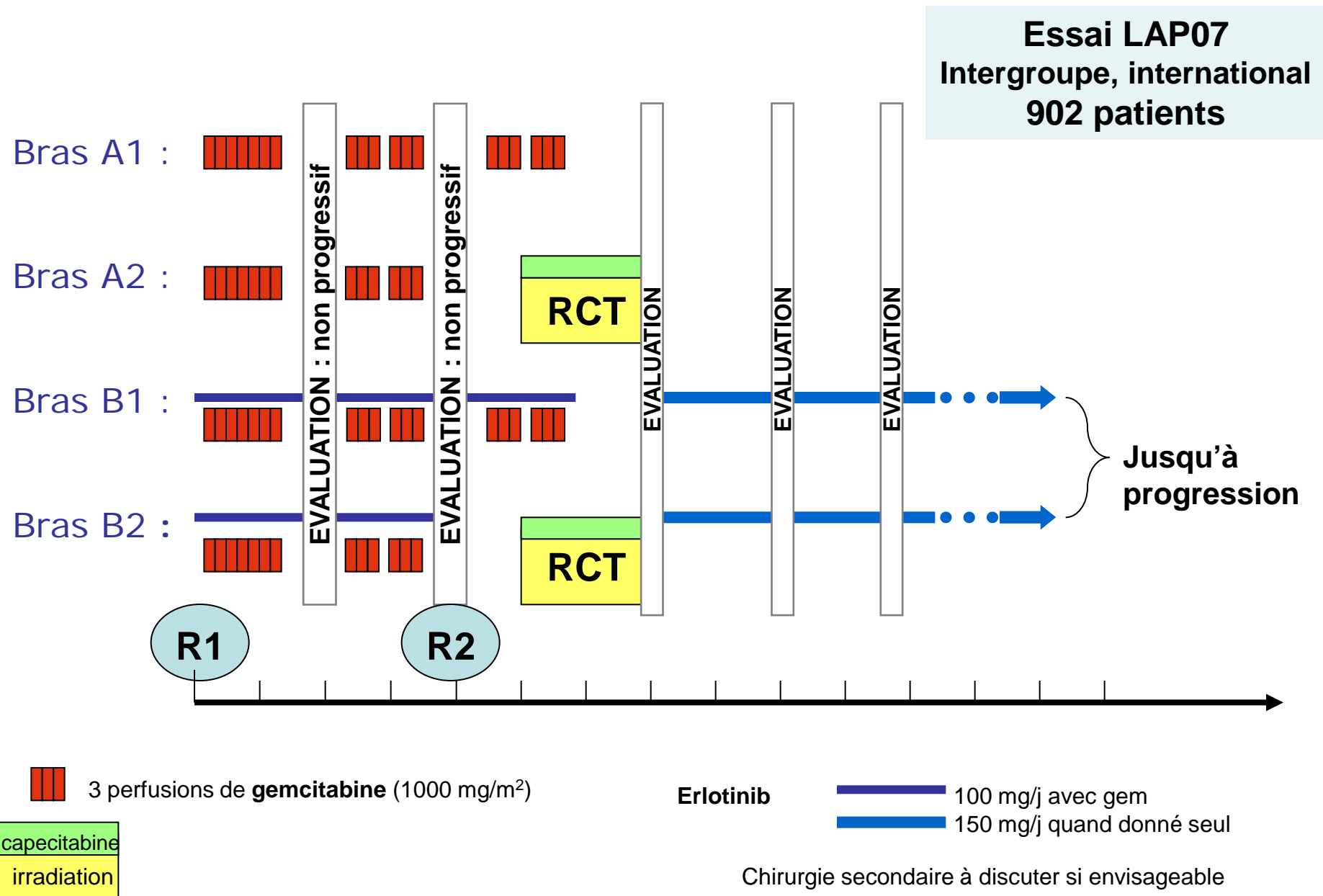
2- Cancer localement avancé : radiothérapie première ?



Survie médiane : RCT = 8 mois vs gemcitabine = 14,5 mois

Survie à 1 an : RCT = 24 % vs gemcitabine = 51 %

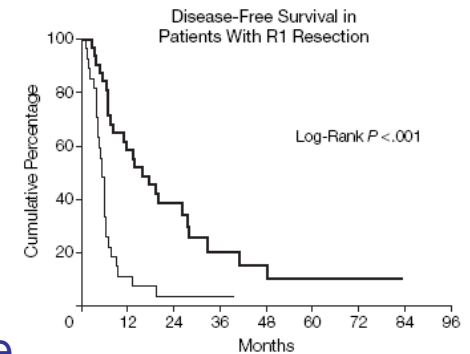
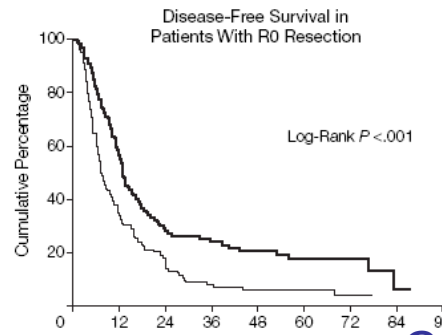
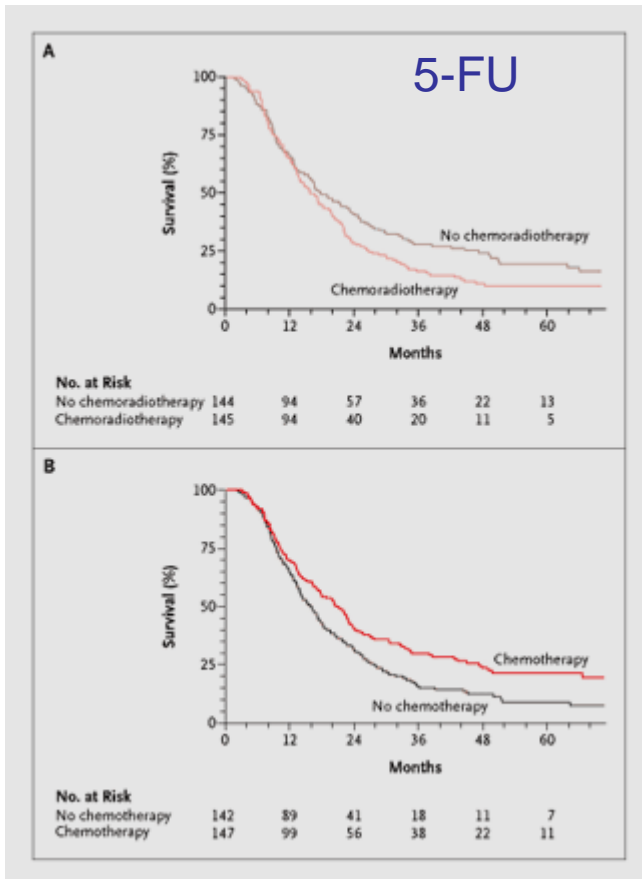
2- Chimiothérapie de « sélection » puis radiothérapie différée ?



Cancer résecable : traitement adjuvant

2- Traitement adjuvant

La chimiothérapie est un standard !
Avec 5-fluorouracile ou gemcitabine

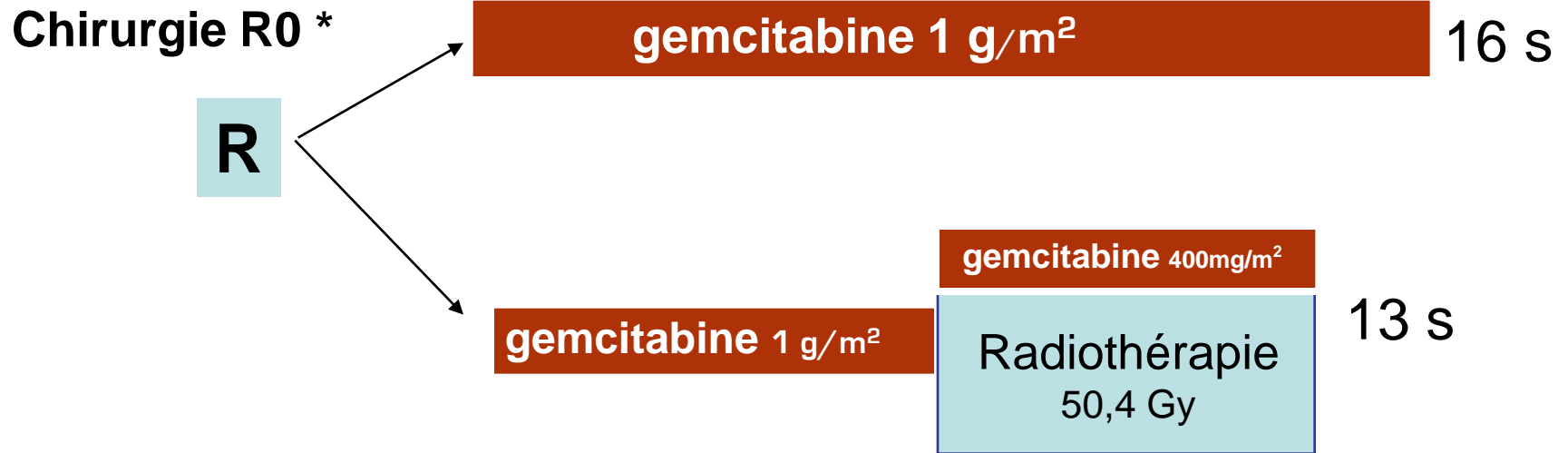


Gemcitabine

Oettle. JAMA 2007

2- Traitement adjuvant : et la radiothérapie ?

Essai de phase II-III EORTC-FFCD-GERCOR



Phase II terminée (80 malades) → ASCO 2008

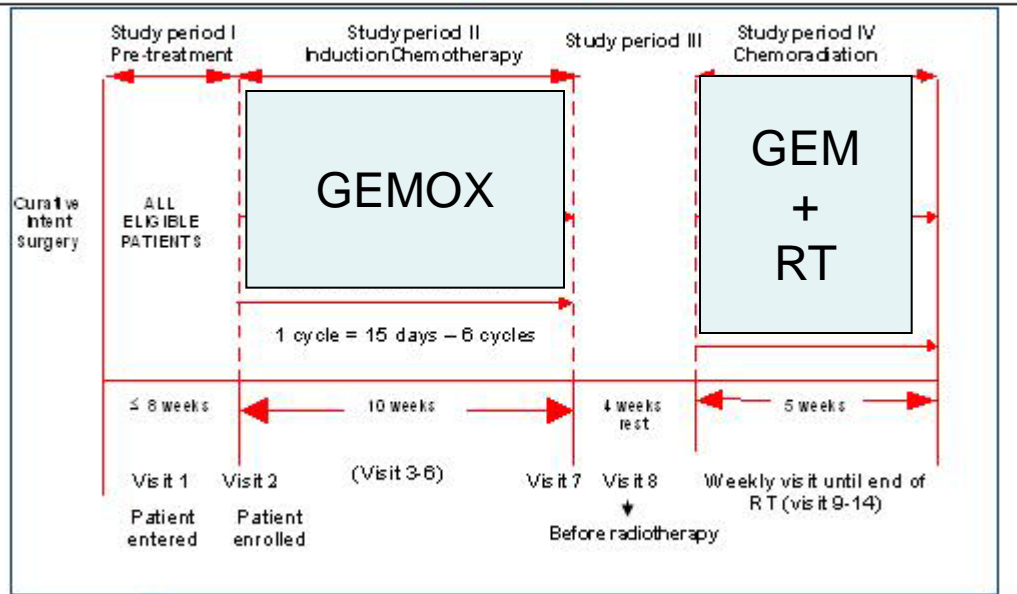
* R1 inclus dans phase III

2- Traitement adjuvant : et la radiothérapie ?

A Phase II Trial of Adjuvant Treatment with Gemcitabine and Oxaliplatin Followed by Concomitant Gemcitabine and Radiation Therapy in Patients with Resected Pancreatic Adenocarcinoma

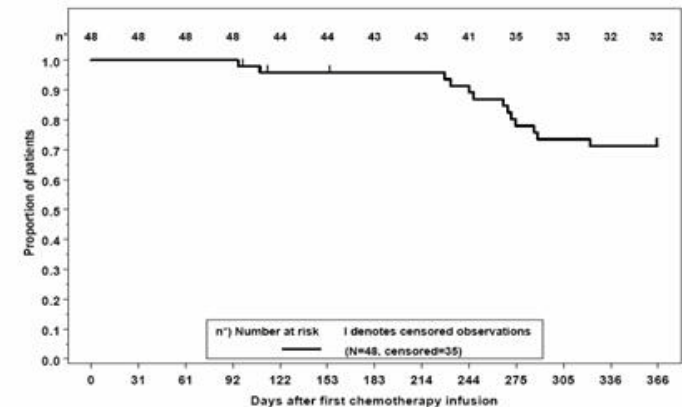
Mornex F (1), André T (2), Laurent C (2), Serr J (2), Ychou M (4), Lledo G (1), Touzou E (2), Panensky C (1), Baesso J (2)
 (1) Lyon, (2) Paris, (3) Marseille, (4) Montpellier, (5) Clermont-Ferrand, France

Study Design



Recurrence - Free One year Survival = 71%

Recurrence-free one year survival
 All patients receiving at least two cycles of induction chemotherapy and one radiological evaluation



46 pts ont eu 6 cycles



41 pts ont eu 50 Gy



23 pts ont eu Gem + RT

Et le traitement néo-adjuvant ?

AVANT (néoadjuvant)



APRES (adjuvant)

Avantages

- Sélection** malades
(observation ~ 3 mois)
- Vascularisation tumeur +

-Début sans délai

- Diminution fistules post-op
(artérielle)

-Réduction taux marges +

Inconvénients

Drainage biliaire
Preuve histologique

Morbidité

Effet sur la survie ?

Avantages

-Extension tum. définie

- Accord chirurgiens

-Augmente survie

Inconvénients

Vascularisation
résidus tumoraux+/-

Délai après DPC

Et le traitement néo-adjuvant ?

**AVANT
(néoadjuvant)**



**APRES
(adjuvant)**

Avantages

Inconvénients

- Extension malades

(3 mois)

-Vascularisation

-Début sans délai

-Diminution fistules post-op
(artérielle)

-Réduction taux marges +

aire

Preuve néo

Morbidité

Effet sur la survie ?

Avantages

Inconvénients

-Extension tum. définie

Vascularisation
résidus tumoraux+/-

-Accord chirurgiens

Délai après DPC

-Augmente survie

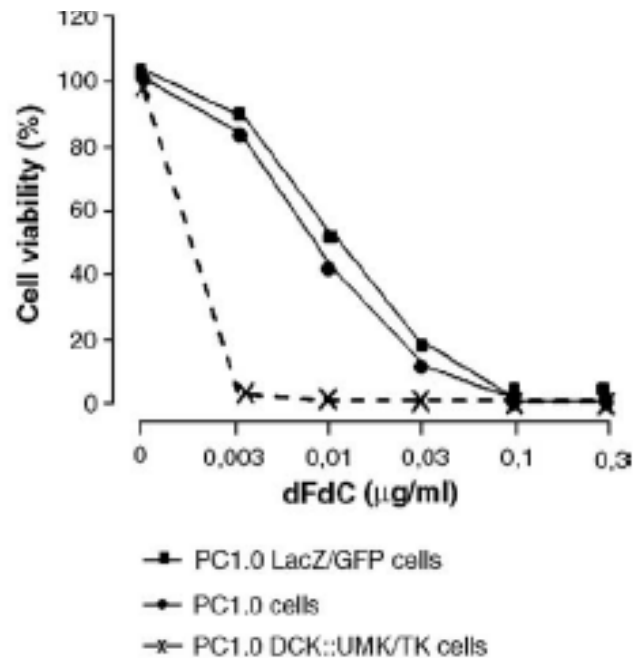
Dans le cadre d'un protocole !

Piste pour l'avenir...

Améliorer les traitements existants ?

Gene Therapy Based on Gemcitabine Chemosensitization Suppresses Pancreatic Tumor Growth

Fabienne Vernejoul,¹ Laurent Ghénassia,² Anny Souque,¹ Hubert Lulka,¹ Daniel Drocourt,²
Pierre Cordelier,¹ Lucien Pradayrol,¹ Stéphane Pyronnet,¹
Louis Buscail,^{1,*} and Gérard Tiraby²



Améliorer les traitements existants ?

Cancer du côlon et anti-EGFR : rappel

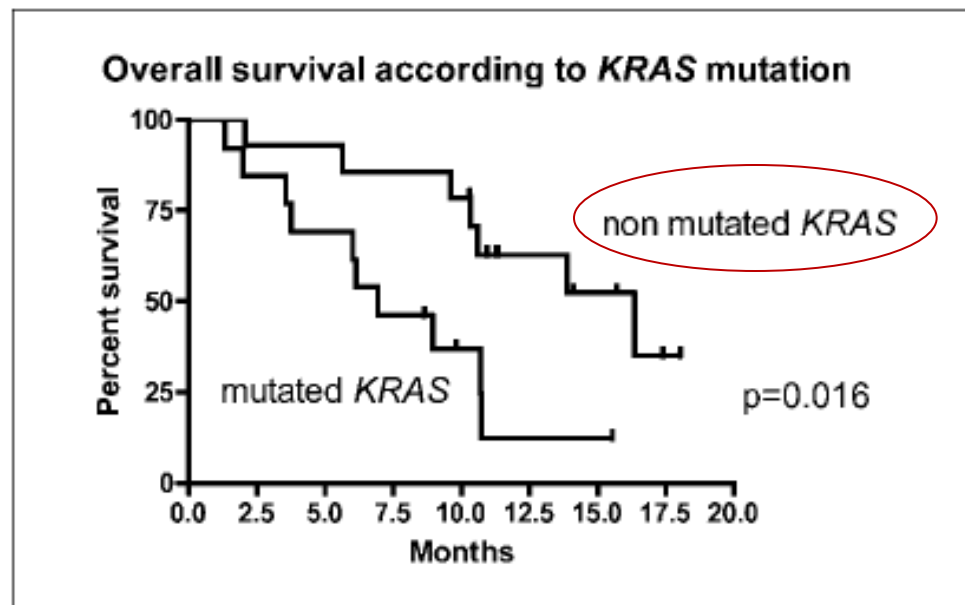
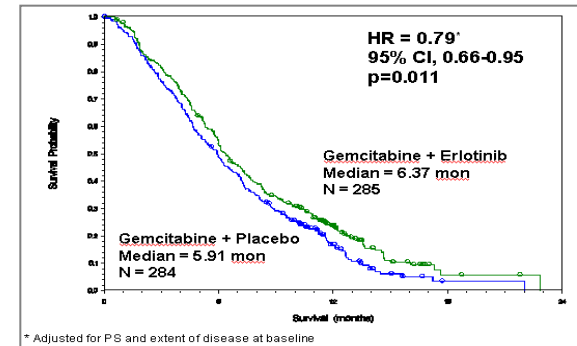


Figure 2. Overall survival curves of patients with a *KRAS*-mutated and nonmutated tumor.

Améliorer les traitements existants ?

Analyse de 117 malades (20%)

Etude Tarceva®



K-ras muté (79%) mieux que K-ras sauvage

Inattendu !

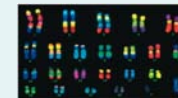
Parmi K-ras *muté* : gem \geq gem + T
Parmi K-ras *sauvage*: gem + T \geq à gem

attendu
attendu

Fish* négatif (53%) mieux que Fish positif

attendu

Parmi Fish positif, gem + Tarceva = gem
Parmi Fish négatif, gem + Tarceva > gem



Inattendu !
Inattendu !

* n copies EGFR

Nouvelles molécules ?

Molecular Targets and Novel Agents in Pancreatic Cancer*

Target [†]	Frequency (%) [‡]	Novel agents
HER family		
EGFR	90	mAbs: cetuximab, panitumumab (ABX-EGF), EMD 72000; TKIs: gefitinib (ZD1839, Iressa), erlotinib (OSI-774, Tarceva), EKB-569
HER-2/ <i>neu</i>	10	Trastuzumab (Herceptin), CI-1033
VEGF pathway		mAbs: bevacizumab; TKIs: sorafenib, sunitinib, PTK787
VEGF		
VEGF receptors		
Ras-Raf-MEK-ERK signaling pathways		
Ras	90	FTIs: R115777 (tipifarnib), SCH66336, BMS-214662
Raf		Bay 43-9006 (sorafenib)
MEK		CI-1040
PI3K/Akt pathways		17-AAG (nonspecific)
Akt		CCI-779, RAD001
mTOR	67	Curcumin (nonspecific), bortezomib (PS-341, VELCADE) (nonspecific)
NF- κ B		
Other molecular targets		
COX-2	75	Celecoxib, rofecoxib
LOX		LY293111
IL-8	70	ABX-IL8

3- Savoir ne pas faire ou arrêter une chimiothérapie

A- La tumeur progresse, le malade va mal : savoir raison garder ...

- on ne guérit pas un cancer du pancréas évolué
- patients souvent âgés et fatigués (voire non motivés)
- si effets secondaires > bénéfice attendu du traitement



→ **Eviter de « soigner ».... La famille ou le docteur !**

B- La tumeur progresse, mais il va bien : jusqu'où ne pas aller trop loin ?

La tumeur progresse : jusqu'où ne pas aller trop loin ?

9.4.2.2.2. Deuxième ligne (*version « courte » du Thésaurus*)

Pas de standard thérapeutique autre que des soins symptomatiques, la chimiothérapie pouvant être discutée chez les patients en bon état général, et préférentiellement dans le cadre d'un essai thérapeutique.

- Oxaliplatine en 2ème ligne de CT palliative (1) : phase III comparant FOLFOX à un traitement symptomatique après échec de la gemcitabine.
- 165 patients prévus, mais étude stoppée après 46 patients, car bras «traitement purement symptomatique» n'était plus accepté par investigateurs.
- Médiane survie : 21 s avec FOLFOX vs 10 s ($p = 0,0077$).
- Survie globale : 40 semaines vs 34 semaines à partir du diagnostic ($p = 0,003$).

→ Contrôle tumoral : 25% des malades

Conclusions

- 1- Chimiothérapie proposée si **état général convenable**, en situation **métastatique et adjuvante**
- 2- **Âge** : pas une contre-indication de principe
- 3- Arrêter si :
 - très **mal tolérée**
 - importante **progression et altération de l'état général**
 - après 1 ou 2 **lignes** de chimiothérapie inefficaces
 - si **absence de motivation** du patient



Les Points forts

1. En cas de cancer du pancréas non résecable, discuter une chimiothérapie chez les patients ayant un état général correct (OMS 0-2)
2. La gemcitabine reste le traitement standard ; association avec l'erlotinib, la capécitabine ou un sel de platine : au cas par cas
3. Le traitement adjuvant de référence après chirurgie est l'administration d'une chimiothérapie pendant 6 mois
4. En cas de progression tumorale, une seconde ligne de chimiothérapie peut être discutée en U.C.P pour un patient restant en bon état général. Elle permet de contrôler la tumeur dans environ 25% des cas
5. Il faut savoir récuser la chimiothérapie chez un patient en mauvais état général, trop âgé ou non motivé.