

Traitement adjuvant de l'adénocarcinome du pancréas : une lente évolution depuis 2001, une révolution en 2018

Adjuvant treatment of pancreatic adenocarcinoma: A slow change since 2001, a revolution in 2018

Pierre-Alain Placide
Mathilde Wisniewski
Sandra Granier
Safi Dokmak
Pascal Hammel

Hôpital Beaujon, Services d'oncologie digestive et de chirurgie hépato-bilio-pancréatique, Clichy et Université Paris VII-Denis Diderot, 100 boulevard Leclerc, 92110 Clichy

@ Correspondance : P. Hammel
pascal.hammel@aphp.fr

▼ Résumé

Depuis 2001, une chimiothérapie adjuvante est indiquée après résection à visée curative d'un cancer du pancréas, quel qu'en soit le stade. Le nombre limité de molécules efficaces jusque-là explique les lents et modestes progrès obtenus en quinze ans avec seulement deux d'entre elles, le 5-fluorouracile (5-FU) et la gemcitabine, seules puis associées dans l'essai ESPAC-4 publié en 2017. Cependant, le temps médian à récurrence dépassait à peine un an, et moins d'un malade sur trois était vivant cinq ans après l'opération. Le schéma FOLFIRINOX a pris place dans le paysage du traitement l'adénocarcinome du pancréas métastatique en 2011 avec le retentissement qu'on connaît. Sept ans plus tard, il s'est avéré très supérieur à la gemcitabine en situation adjuvante, avec un délai médian à récurrence de 21 mois et une médiane de survie qui dépassait quatre ans, avec un allègement du schéma adapté à l'état post-opératoire des malades : suppression du bolus de 5-FU auquel s'est ajoutée une réduction de la dose d'irinotécan (mFOLFIRINOX). Après cette avancée majeure, plusieurs axes de travail restent à développer : une proportion non négligeable de malades opérés n'est pas éligible au FOLFIRINOX, souvent du fait d'une récupération trop lente après une chirurgie lourde ; il faudra trouver des biomarqueurs prédictifs pour adapter au mieux type et durée du traitement adjuvant administré ; les traitements néoadjuvants s'imposent peu à peu avant la chirurgie, même en l'absence de preuve robuste de leur efficacité. Leur place exacte doit être mieux définie et des adaptations du traitement post-opératoire devraient en découler. La radiothérapie, forte d'amélioration techniques, pourrait retrouver une place dans le concert des traitements encadrant la chirurgie ; enfin, le renforcement des soins de support, notamment la nutrition et l'activité physique, à côté des traitements antitumoraux pour encadrer la chirurgie, doit être une antenne pour les équipes qui traitent ces malades.

• **Mots clés** : pancréas, cancer, adjuvant, chimiothérapie, FOLFIRINOX, gemcitabine

▼ Abstract

Since 2001, adjuvant chemotherapy is indicated after performing a curative-intent surgery for pancreatic cancer regardless its stage. Due to the low number of efficient drugs available until now, trends during past 15 years were slow and modest only by using two of them: 5-fluorouracil (5-FU) and gemcitabine, single agents and then combined in the ESPAC-4 trial published in 2017. However, the disease-free survival did not exceed one year, and less than a third of patients were still alive five years after surgery. The FOLFIRINOX schema has taken place in the landscape of metastatic pancreatic cancer in

Pour citer cet article : Placide PA, Wisniewski M, Granier S, Dokmak S, Hammel P. Traitement adjuvant de l'adénocarcinome du pancréas : une lente évolution depuis 2001, une révolution en 2018. Hépatogastro et Oncologie digestive 2019 ; 26 : 383-389. doi : 10.1684/hpg.2019.1765

2011 with a now well-known impact. Seven years later, it has been shown to be highly superior to gemcitabine alone in an adjuvant setting, with a median disease-free survival of 21 months and a median survival exceeding four years, while using a lightened schema in these operated patients, first with a suppression of 5-FU bolus, and then a reduction of irinotecan dosage (mFOLFIRINOX). After this major trend, several workstreams need to be developed: a significant rate of operated patients are not eligible to FOLFIRINOX due to delayed recovering after a major surgery; predictive biomarkers are needed to adapt at best both type and duration of the adjuvant treatment proposed; neoadjuvant treatments outperform progressively before surgery, even a robust demonstration of their efficacy is still lacking. Their precise role must be better defined and postoperative treatment will require adaptations. Radiation therapy, with improved modalities, might find a place as perioperative treatment; finally, the need of strengthened supportive care, namely nutrition and physical activity, should be a refrain accompanying the antitumoral treatments for the teams who manage these patients.

• **Key words:** pancreas, cancer, adjuvant, chemotherapy, FOLFIRINOX, gemcitabine

Introduction

L'adénocarcinome du pancréas (AP) est le cancer digestif ayant le taux de mortalité le plus élevé avec un taux de survie globale (SG) à cinq ans, tous stades confondus, de 7 % à 8 % (INVS) [1]. Son incidence augmente régulièrement et il devrait représenter la deuxième cause de mortalité par cancer aux États-Unis en 2030, derrière le cancer bronchique [2]. La résection chirurgicale de l'AP, seul traitement pouvant permettre d'espérer une survie prolongée voire une guérison, n'est envisageable que pour une minorité de patients (10 %-15 %) au moment du diagnostic. De plus, du fait d'une maladie micro-métastatique présente le plus souvent au moment de l'intervention, une rechute s'observe dans près de 75 % des cas dans les deux ans qui suivent l'intervention, et le taux de survie à cinq ans est inférieur à 30 % [3]. L'administration d'un traitement adjuvant visant à réduire les récurrences post-opératoires est un standard depuis 2001 et son indication est indépendante de la classification pTNM tumorale.

Traitement adjuvant avant 2017

Chimiothérapie

L'étude ESPAC-1 [4] publiée en 2004, en dépit de son schéma complexe, a démontré pour la première fois la supériorité d'une chimiothérapie adjuvante de 6 mois par 5-FU-acide folique par rapport à une simple surveillance (survie globale médiane : 20,1 mois et 15,5 mois, respectivement, $p = 0,009$). En 2013, l'essai allemand de phase III CONKO 001 [5], qui comparait une chimiothérapie adjuvante par gemcitabine à une simple surveillance, montrait également un net avantage de survie médiane sans récurrence (13,4 mois et 6,9 mois, $p = 0,001$) et plus modeste pour la survie globale (22,8 mois et 20,2 mois, $p = 0,005$) en faveur du traitement adjuvant, et ceci indépendamment des statuts ganglionnaire et R0/R1 (tableau 1). Logiquement, l'essai ESPAC 3 [6] a comparé ensuite la gemcitabine et l'association 5-FU-acide folique sans mettre en évidence de différence significative entre les deux groupes en termes de survie médiane (23,6 mois et 23 mois avec la gemcitabine et le 5-FU acide folique respectivement, $p = 0,7$). Les effets secondaires de grade

3-4 étaient toutefois plus importants avec le traitement par 5-FU-acide folique (diarrhée, mucite), qu'avec la gemcitabine (toxicité hématologique) (tableau 1).

/// La gemcitabine n'était pas supérieure au 5-FU en situation adjuvante en termes de survie, mais moins toxique ///

L'intérêt s'est ensuite porté sur les transporteurs de la gemcitabine, notamment le *human equilibrative nucleoside transporter 1* (hENT1). Un travail rétrospectif de l'essai RTOG 9704 [7], portant sur l'expression de ce marqueur en *tissue micro-array* sur 229 AP réséqués mettait en évidence une meilleure survie sans récurrence chez les malades traités par gemcitabine ayant une expression intratumorale d'hENT1 (quelle que soit l'intensité de celle-ci) par rapport à ceux n'en ayant pas ($HR = 0,57$; $p = 0,05$). Cependant, l'étude française de Svrcek *et al.* [8] a montré une concordance des résultats de (seulement) 50 % selon qu'on utilisait l'anticorps anti-hENT1 issu d'un hybridome murin (10D7G2) ou de lapin (SP120). Seule l'expression d'hENT1 avec l'anticorps murin était prédictive de la survie des malades ($HR = 0,49$; CI 95 % : 0,24-0,98 ; $p = 0,045$). Ceci ajouté au fait que les deux anticorps ne sont pas commercialisés, il n'était pas possible de recommander l'utiliser l'expression d'hENT1 en routine pour la pratique courante.

Pendant ce temps, une forme orale de 5-FU, le composé S1 (tégafor, un inhibiteur de la dihydropyrimidine deshydrogénase, associé à un inhibiteur de la phosphorylation du 5-FU en 5-FUMP) largement utilisée en Asie, était testée au Japon (étude JASPAC 1) [9]. Les résultats de cet essai construisent pour montrer une non-infériorité par rapport à la gemcitabine sur la survie globale ont fait sensation : la médiane de survie globale à 5 ans était de 44,1 mois (36,9-51,1) et 24,4 mois (18,6-30,8) avec le composé S1 et la gemcitabine, respectivement ($HR = 0,57$, p de « non-infériorité » $< 0,001$). Cependant, aucune étude européenne n'a encore testé le S1 qui n'est pas disponible à l'heure actuelle dans les pays occidentaux. Dans l'essai allemand CONKO 006 [10], l'association du sorafénib à la gemcitabine chez les patients avec une résection R1 a été étudiée. Aucune différence de survie

TABLEAU 1 • Résumé des principales études randomisées du traitement adjuvant après chirurgie à visée curative chez les patients opérés d'un cancer du pancréas.

Essai	Traitements comparés	Résection	Résultats
ESPAC 1 (2004)	5-FU vs. observation	R0/R1	Survie globale 5-FU : 20,1 mois Observation : 15,5 mois HR : 0,71 (IC95 % : 0,55-0,92) P = 0,009
CONKO-001 (2013)	Gemcitabine vs. observation	R0/R1	Survie globale Gemcitabine 22, 8 mois Observation: 20,2 mois HR: 0,76 (IC95 % : 0,61-0,95) P= 0,01
ESPAC 3 (2010)	Gemcitabine vs. 5-FU	R0/R1	Survie globale Gemcitabine : 23, 6 mois 5-FU 23 mois HR: 0,94 (IC95 % : 0,81-1,08) P = 0,39
CONKO-006 (2014)	Gemcitabine/Sorafénib vs. Gemcitabine	R1	Survie sans récurrence Gemcitabine/Sorafénib : 9,6 mois Gemcitabine : 10,7 mois P= 0,89
JASPAC 1 (2016)	S-1 vs. gemcitabine	R0	Survie globale S-1: 44,1 mois Gemcitabine : 24,4 mois HR : 0,57 (IC95 % : 0,44-0,72), p-non-infériorité < 0,0001, p-supériorité < 0,001
CONKO-005 (2017)	Gemcitabine/Erlotinib vs. Gemcitabine	R0	Survie globale Gemcitabine/Erlotinib : 24,5 mois Gemcitabine : 26,2 mois HR : 0,94 (IC95 % : 0,76-1,15)
ESPAC 4 (2017)	Gemcitabine/Capécitabine vs. Gemcitabine	R0/R1	Survie globale Gemcitabine/Capécitabine : 28 mois Gemcitabine : 25,5 mois HR : 0,82 (IC95 % : 0,68-0,98) P = 0,032
PRODIGE 24 (2018)	mFOLFIRINOX vs. Gemcitabine	R0/R1	Survie globale mFOLFIRINOX : 54,4 mois Gemcitabine : 35 mois HR : 0,64 (IC95 % : 0,48-0,86) P = 0,003

HR : hazard ratio.

sans récurrence n'a été constatée (gemcitabine-sorafénib : 9,6 mois vs. gemcitabine seule : 10,7 mois $p = 0,89$) (*tableau 1*). Le même groupe a ensuite testé l'association de la gemcitabine et de l'erlotinib dans l'essai CONKO 005 chez des patients sélectionnés pour avoir eu une résection R0 [11, 12]. L'utilisation de cet anti-EGFR associé à la gemcitabine avait montré, dans l'AP avancé, un bénéfice significatif mais faible et dont la pertinence était contestée [13]. Dans l'essai CONKO 005, il n'y avait aucune différence de survie sans récurrence (11,4 mois dans les deux groupes, $p = 0,26$) et globale [16]. La survenue d'un rash cutané lié à erlotinib n'avait pas d'influence sur la survie sans récurrence ni la survie globale, à la différence de résultats publiés antérieurement [14].

Radiothérapie

La radiothérapie ne fait pas partie de l'arsenal thérapeutique utilisé en France en situation adjuvante, comme le rappelle la dernière mise à jour du Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) [15]. La place de ce traitement repose principalement sur trois essais anciens : celui du GITSG (1985) [16], la phase III randomisée de l'EORTC (1999) [17] et l'essai ESPAC 1 (2004) [4]. L'essai du GITSG portant sur un assez faible nombre de malades (43 patients) a rapporté un bénéfice avec la radiochimiothérapie suivie d'une chimiothérapie adjuvante par 5-FU comparativement à l'absence de traitement adjuvant (survie sans récurrence 11 mois *versus* 9 mois, $p = 0,01$; survie

globale 20 mois *versus* 11 mois, $p = 0,03$). Les résultats des essais de l'EORTC et ESPAC 1 étaient négatifs, avec même un effet délétère apparent de la radiochimiothérapie comparativement au groupe surveillance simple dans l'étude ESPAC 1 : médiane de survie à 15,9 mois et 17,9 mois respectivement dans les deux groupes (HR = 1,28 ; $p = 0,05$). Toutefois, les modalités d'irradiation dans l'essai, réalisé dans les années 1990, n'étaient pas optimales et sans contrôle de qualité.

La place de radiothérapie pour les AP résécables/*borderline* devrait évoluer dans les années à venir [18]. Une meilleure sélection des malades éligibles et l'amélioration des techniques d'irradiation (par exemple stéréotaxique) pourrait remettre en lumière ce traitement. L'essai randomisé RTOG 0848 (actif, mais clos au recrutement), teste son utilité en situation adjuvante chez les malades ayant reçu une chimiothérapie par gemcitabine au préalable ; il offre l'intérêt de laisser un temps d'observation de cinq mois avant l'irradiation qui devrait permettre d'écarter les malades ayant une récurrence précoce. Le potentiel immuno-modulateur de l'irradiation devrait aussi être étudié. L'irradiation chez les malades avec AP *borderline* en situation néoadjuvante est testée en France dans l'essai PANDAS ; à terme, elle pourrait se développer plus dans cette indication qu'en situation adjuvante.

/// La radiothérapie n'a actuellement pas d'indication en situation adjuvante mais sa place pourrait être redéfinie avec les nouvelles techniques d'irradiation, après une période suffisante de chimiothérapie, et en situation néoadjuvante ///

En plus du type de chimiothérapie utilisée, l'importance éventuelle du délai avant de débiter la chimiothérapie adjuvante méritait d'être évaluée. En effet, la chirurgie pancréatique peut s'accompagner de suites opératoires parfois longues et compliquées, avec fort impact nutritionnel, pouvant retarder de façon conséquente le début du traitement adjuvant. Valle *et al.* [19], dans une étude rétrospective portant sur 985 patients issus de l'essai ESPAC-3, ont montré que le délai d'initiation de la chimiothérapie au décours de la chirurgie, qu'il soit inférieur ou supérieur à huit semaines, n'influait pas de façon négative la survie globale médiane (25,5 mois dans le groupe chimiothérapie « précoce » *versus* 25,9 mois dans le groupe « chimiothérapie retardée »). En revanche, l'administration de la totalité du traitement (six mois) avait un réel impact pronostique sur la survie (28,5 mois en cas de traitement « complet » *versus* 19,3 mois en cas de traitement incomplet ($p < 0,001$)).

/// Le fait d'administrer la chimiothérapie adjuvante en totalité (6 mois) importe plus que le délai avant son initiation après la chirurgie ///

Traitement adjuvant en 2017 et après

La courte période de supériorité de l'association gemcitabine-capécitabine

Au vu de l'absence de différence d'efficacité entre 5-FU et gemcitabine, le consortium Européen mené par J. Neoptolemos a proposé de comparer la gemcitabine seule ou associée à un dérivé oral du 5-FU, la capécitabine, dans l'étude ESPAC 4 portant sur 732 patients opérés pour un AP [20]. La survie globale était supérieure avec l'association (28 mois *versus* 25,5 mois, $p = 0,032$) malgré l'absence de différence pour la survie sans récurrence (*tableau 1*). Comme attendu, les toxicités de grade 3-4 étaient plus fréquentes dans le groupe gemcitabine-capécitabine, avec plus de neutropénies (38 % *vs.* 24 %) et de syndromes main-pied. Malgré un gain de survie globale appréciable au regard des études ESPAC antérieures, les limites de cette étude ont été soulignées [21]. Les principales sont les suivantes : l'analyse a été effectuée après la survenue de 458 événements au lieu des 480 prévus dans le protocole initial ; aucune imagerie n'était requise en post-opératoire avant le début de la chimiothérapie et certains patients avaient un taux élevé de CA 19-9, suggérant fortement le caractère déjà métastatique de leur maladie au moment de l'inclusion.

Mais ce débat, du moins en France, a été de courte durée avec l'annonce un an plus tard des résultats de l'étude PRODIGE 24 comparant la gemcitabine à l'association 5-FU/acide folinique, irinotécan et oxaliplatine (FOLFIRINOX).

L'avènement du mFOLFIRINOX en situation adjuvante : une vraie révolution

L'association FOLFIRINOX était un standard depuis 2011 dans le traitement des AP métastatiques [22]. Logiquement, au vu de son efficacité, cette association devait ensuite être déclinée chez les malades ayant un AP à un stade moins avancé. C'est la situation adjuvante après chirurgie qui a été étudiée en premier (essai PRODIGE 24), tandis que les études pour les malades avec tumeur localement avancée (essai NEOPAN, PRODIGE 29), *borderline* (essai PANDAS, PRODIGE 44) ou opérable (PANACHE-01, PRODIGE 48) sont en cours.

L'essai PRODIGE 24 visait à comparer le FOLFIRINOX et la gemcitabine chez les malades opérés d'un AP. Les 493 patients inclus, en bon état général après la chirurgie (indice de performance 0 ou 1), ont été randomisés pour recevoir du mFOLFIRINOX (FOLFIRINOX modifié, c'est-à-dire sans bolus de 5-FU ; puis après analyse programmée de tolérance, la dose d'irinotécan a été réduite à 150 mg/m²) ou de la gemcitabine pour une durée de six mois. Contrairement à l'essai ESPAC-4, un taux de CA 19-9 inférieur à 180 UI/mL et un scanner

thoraco-abdomino-pelvien ou une IRM post-opératoires étaient requis pour s'assurer de l'absence de maladie métastatique résiduelle. Le taux de résection R1 était de 40,1 % et 45,7 % dans les deux groupes, respectivement. Comme attendu, la survenue d'effets secondaires de grade 3 ou 4 était sensiblement plus importante avec le mFOLFIRINOX (75,9 %) qu'avec la gemcitabine (52,9 %) [23]. Une proportion moins élevée de patients du groupe mFOLFIRINOX ont reçu l'intégralité des cycles de chimiothérapie prévus (66,4 % vs. 79 % pour la gemcitabine). Malgré une intensité dose-relative moins élevée avec le mFOLFIRINOX qu'avec la gemcitabine (48,7 % vs. 91,4 %, $p < 0,0001$), les survies médiane sans récurrence (21,6 mois vs. 12,8 mois, HR = 0,58 [IC 95 % : 0,46-0,73], $p < 0,0001$) et globale (54,4 mois vs. 35 mois, HR = 0,64, [IC 95 % : 0,48-0,86], $p = 0,003$) étaient nettement supérieures avec le mFOLFIRINOX qu'avec la gemcitabine (*tableau 1*).

/// Les survies médiane sans récurrence et globale sont nettement supérieures avec le mFOLFIRINOX modifié qu'avec la gemcitabine ; il devient donc le nouveau standard chez les malades pouvant le recevoir ///

Outre l'indiscutable – et impressionnante – supériorité du mFOLFIRINOX, il faut souligner les bons résultats obtenus pour les malades du bras gemcitabine, qui étaient supérieurs à tous ceux des études ESPAC et CONKO. On peut avancer deux explications à cela : 1) les malades de l'étude PRODIGE 24 étaient soigneusement sélectionnés pour exclure une évolution métastatique précoce et 2) en cas de reprise évolutive après gemcitabine, ils pouvaient recevoir du mFOLFIRINOX à leur tour. Au passage, cette étude démontre, une de fois de plus, la qualité de la prise en charge des malades atteints d'AP dans les centres experts français.

Une importante réserve à l'enthousiasme généré par ces résultats est que tous les malades opérés ne sont pas éligibles au mFOLFIRINOX du fait de leur état général, de l'état nutritionnel ou de test hépatiques post-opératoires perturbés. Le 5-FU, la gemcitabine ou l'association gemcitabine-capécitabine conservent donc une place à discuter en RCP, sachant que l'objectif des six mois de traitement reste un repère à garder [19].

/// Tous les malades opérés ne sont pas éligibles au mFOLFIRINOX du fait de leur état général, et le 5-FU et/ou la gemcitabine garderont une place dans le traitement adjuvant ///

Perspectives pour le futur

Prochainement, les résultats de l'étude APACT (NCT01964430) évaluant la gemcitabine seule ou associée au nab-paclitaxel seront disponibles. Si cette étude est

positive, il y a fort à parier que trois standards différents pourraient être proposés selon qu'on traite les malades en Europe (mFOLFIRINOX), aux États-Unis (gemcitabine-nab-paclitaxel) ou au Japon/Asie (composé S1), le schéma FOLFIRINOX étant perçu comme étant trop toxique aux États-Unis.

Et après le FOLFIRINOX ? Comme on l'observe pour les formes métastatiques, les investigateurs et industriels seront très prudents (pour ne pas dire réticents) avant de tenter d'ajouter une ou des molécule(s) à cette association au vu du risque de toxicité. Mais plus qu'une chimiothérapie encore intensifiée, d'autres pistes pourraient être explorées : 1) la recherche de biomarqueurs prédictifs, au sein des tumeurs ou circulants, de l'efficacité des traitements pour la sélection des malades (une étude ancillaire de PRODIGE 24 est actuellement en cours) ; 2) l'optimisation de la récupération après chirurgie. À cet effet, l'étude APACaPop (PRODIGE 56), qui vient de débiter, teste l'impact potentiel d'une activité physique adaptée en parallèle de la chimiothérapie adjuvante qui pourrait augmenter la tolérance de celle-ci ; 3) une chimioradiothérapie devrait être de plus en plus souvent proposée en RCP en cas de tumeur potentiellement opérable : qu'il s'agisse d'un traitement d'induction pour les malades atteints de tumeur *borderline* (actuellement inclus dans l'essai PANDAS-PRODIGE 44 qui compare le FOLFIRINOX en induction, seul ou suivi de radiochimiothérapie avant chirurgie) ou d'un traitement néo-adjuvant « vrai » pour ceux ayant une tumeur sans ou avec contact vasculaire minime (actuellement inclus dans l'essai PANACHE-01-PRODIGE 48, qui compare la chirurgie d'emblée à une chimiothérapie préalable par FOLFOX ou FOLFIRINOX suivie de chirurgie). Quel traitement proposer après la chirurgie chez les malades ayant reçu un traitement néoadjuvant (type et durée ?). Devra-t-il tenir compte de la réponse histologique au traitement préopératoire ? Des caractéristiques moléculaires de la tumeur ? ; 4) enfin, dans l'éditorial (flatteur) accompagnant la publication de l'essai PRODIGE 24, H. Kindler [24] pose la question de la radiothérapie : pourrait-elle augmenter le taux de résection R0 et/ou de réduire les récurrences locales après chirurgie chez des malades dont la maladie résiduelle extrapancréatique serait contrôlée ?

/// L'avenir du traitement adjuvant du cancer du pancréas passera sans doute moins par l'intensification de la chimiothérapie que par la (re) définition de la place et la nature des traitements encadrant la chirurgie, notamment néoadjuvants, et le renforcement des soins de support indissociables des traitements anti-tumoraux ///

Conclusions et perspectives

Le mFOLFIRINOX devient le standard de la chimiothérapie adjuvante en France avec le bond majeur de

l'amélioration de la survie sans récurrence et globale observé dans l'étude PRODIGE 24. Toutefois, cette association ne peut être administrée qu'à des patients en bon état général après la chirurgie ; ceux qui n'y sont pas éligibles continueront à recevoir un traitement à base de gemcitabine et/ou de fluoropyrimidine. La disponibilité de marqueurs biologiques prédictifs pourrait aider au choix thérapeutique. S'il sera sans doute difficile d'intensifier encore la chimiothérapie adjuvante, il faudra plus que jamais remettre le patient au centre du débat en optimisant la décision et le moment de la chirurgie, et en veillant à l'importance des soins de supports périopératoires accompagnés d'explications renouvelées, qu'il s'agisse de nutrition et d'activité physique pour éviter le déconditionnement et la sarcopénie, mais aussi de la prise en charge digestive (diarrhée fréquente, sévère et prolongée post-chirurgie), endocrinologique (si diabète) et aussi, bien sûr, psychologique : les conséquences de l'annonce d'un cancer « potentiellement curable » puis d'une pancréatectomie et des traitements qui l'encadrent ne sont pas exclusivement physiques chez

ces malades qui se vivent souvent comme des rescapés d'une tumeur redoutable et pour lesquels l'emploi, timide et progressif, du mot « guérison » par les soignants est rare avant au minimum cinq ans de recul.

 Liens d'intérêts :

les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1 • Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, *et al.* Survival of solid cancer patients in France, 1989-2013: a population-based study. *Eur J Cancer Prev* 2017 ; 26 : 461-8.
- 2 • Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, *et al.* Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res* 2014 ; 74 : 2913-21.
- 3 • Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 2140-1.
- 4 • Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, *et al.* A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1200-10.
- 5 • Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, *et al.* Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 2013 ; 310 : 1473-81.
- 6 • Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, *et al.* Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010 ; 304 : 1073-81.
- 7 • Farrell JJ, Elsalem H, Garcia M, *et al.* Human equilibrative nucleoside transporter 1 levels predict response to gemcitabine in patients with pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009 ; 136 : 187-95.
- 8 • Svrcek M, Cros J, Maréchal R, *et al.* Human equilibrative nucleoside transporter 1 testing in pancreatic ductal adenocarcinoma: a comparison between murine and rabbit antibodies. *Histopathology* 2015 ; 66 : 457-62.
- 9 • Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, *et al.* Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer : a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). *Lancet* 2016 ; 388 : 248-57.
- 10 • Sinn M, Liersch T, Gellert K, *et al.* CONKO-006: a randomized double-blinded phase IIb-study of additive therapy with gemcitabine plus sorafenib/placebo for patients with R1-resection of pancreatic cancer. *Onkologie* 2011 ; 34 : 59-159.
- 11 • Sinn M, Bahra M, Liersch T, *et al.* CONKO-005: adjuvant chemotherapy with gemcitabine plus erlotinib versus gemcitabine alone in patients after R0 resection of pancreatic cancer : a multicenter randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2017 ; 35 : 3330-7.
- 12 • Wisniewski M, Placide PA, Granier S, *et al.* Adjuvant chemotherapy with gemcitabine plus erlotinib vs. gemcitabine alone for patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma : is there a role for erlotinib? - review of the open label phase III trial CONKO 005. *HepatoBiliary Surg Nutr* 2018 ; 7 : 399-402.
- 13 • Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, *et al.* 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 ; 25 : 1960-6.
- 14 • Wacker B, Nagrani T, Weinberg J, *et al.* Correlation between development of rash and efficacy in patients treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib in two large phase III studies. *Clin Cancer Res* 2007 ; 13 : 3913-21.
- 15 • Neuzillet C, Gaujoux S, Williet N, *et al.* Pancreatic cancer: French clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, AFC). *Dig Liver Dis* 2018;18 : S1590-8658(18)30888-0 ; www.tncd.org/www.snfge.org.
- 16 • Kaiser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985 ; 120 : 899-903.

 TAKE HOME MESSAGES

- Seuls 10 %-15 % des malades atteints de cancer du pancréas sont opérables.
- L'indication d'une chimiothérapie adjuvante est indépendante de la classification pTNM de la pièce réséquée.
- Le dosage CA 19-9 et une imagerie post-opératoire doivent être systématiquement réalisés pour écarter une récurrence précoce.
- C'est l'administration de la totalité du traitement adjuvant (6 mois) plus que le délai avant son initiation après la chirurgie qui semble influencer la survie.
- Le mFOLFIRINOX améliore nettement la survie sans récurrence et globale par rapport à la gemcitabine et devient le standard chez les malades pouvant le recevoir.
- Les malades non éligibles à ce traitement continueront à recevoir un traitement à base de gemcitabine et/ou de fluoropyrimidines.
- La place de la radiothérapie devrait être à nouveau rediscutée dans le futur, en particulier en situation néoadjuvante.
- De nouveaux marqueurs biologiques prédictifs intratumoraux ou circulants seront nécessaires pour aider au choix du traitement adjuvant.
- La chimiothérapie adjuvante devra être adaptée en fonction des traitements néoadjuvants qui sont en plein essor.

17 • Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahmoud T, *et al.* Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 1999 ; 230 : 776-84.

18 • Badiyan SN, Molitoris JK, Chuong MD, *et al.* The role of radiation therapy for pancreatic cancer in the adjuvant and neoadjuvant settings. *Surg Oncol Clin N Am* 2017 ; 26 : 431-453.

19 • Valle JW, Palmer D, Jackson R, *et al.* Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC-3 Study. *J Clin Oncol* 2014 ; 3 : 504-12.

20 • Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, *et al.* Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in

patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4) : a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2017 ; 389 : 1011-24.

21 • Conroy T, Gourgou S, Malka D. Traitement adjuvant du cancer du pancréas : CAP ou pas CAP ? *Hépatogastro et Oncologie Digestive* 2017 ; 24 : 532-8.

22 • Conroy T1, Desseigne F, Ychou M, *et al.* FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 1817-25.

23 • Conroy T, Hammel P, Hebbar M, *et al.* Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: a multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas. *N Engl J Med* 2018 ; 379 : 2395-406.

24 • Kindler H. A Glimmer of hope for pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2018 ; 379 : 2463-4.