

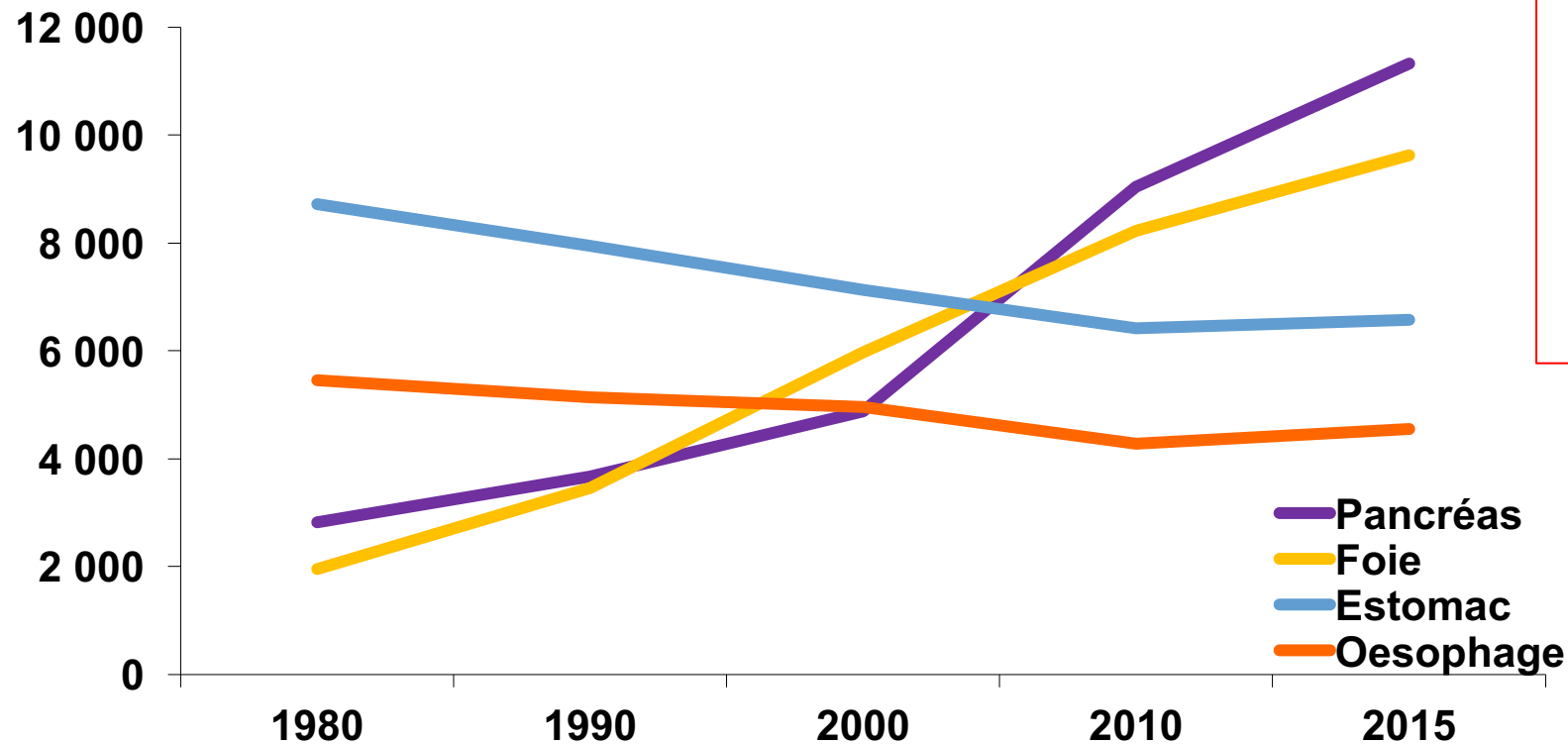
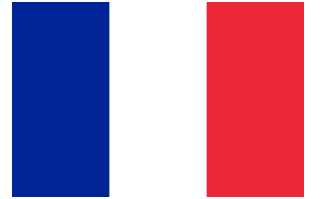
Traitement du cancer du pancréas

Nicolas Chapelle

Endolive – 1^{er} et 2 Février 2019



Fréquence des cancers digestifs (hors colon-rectum)



Incidence **+2%/an**
En 30 ans :
X 2 chez l'homme
X 3 chez la femme

Mortalité par cancer du pancréas

Pancreas			
Year	Both male and female	Male	Female
2010	76 000	38 000	38 000
2017	91 500	45 500	46 000
2025	111 500	55 000	56 500

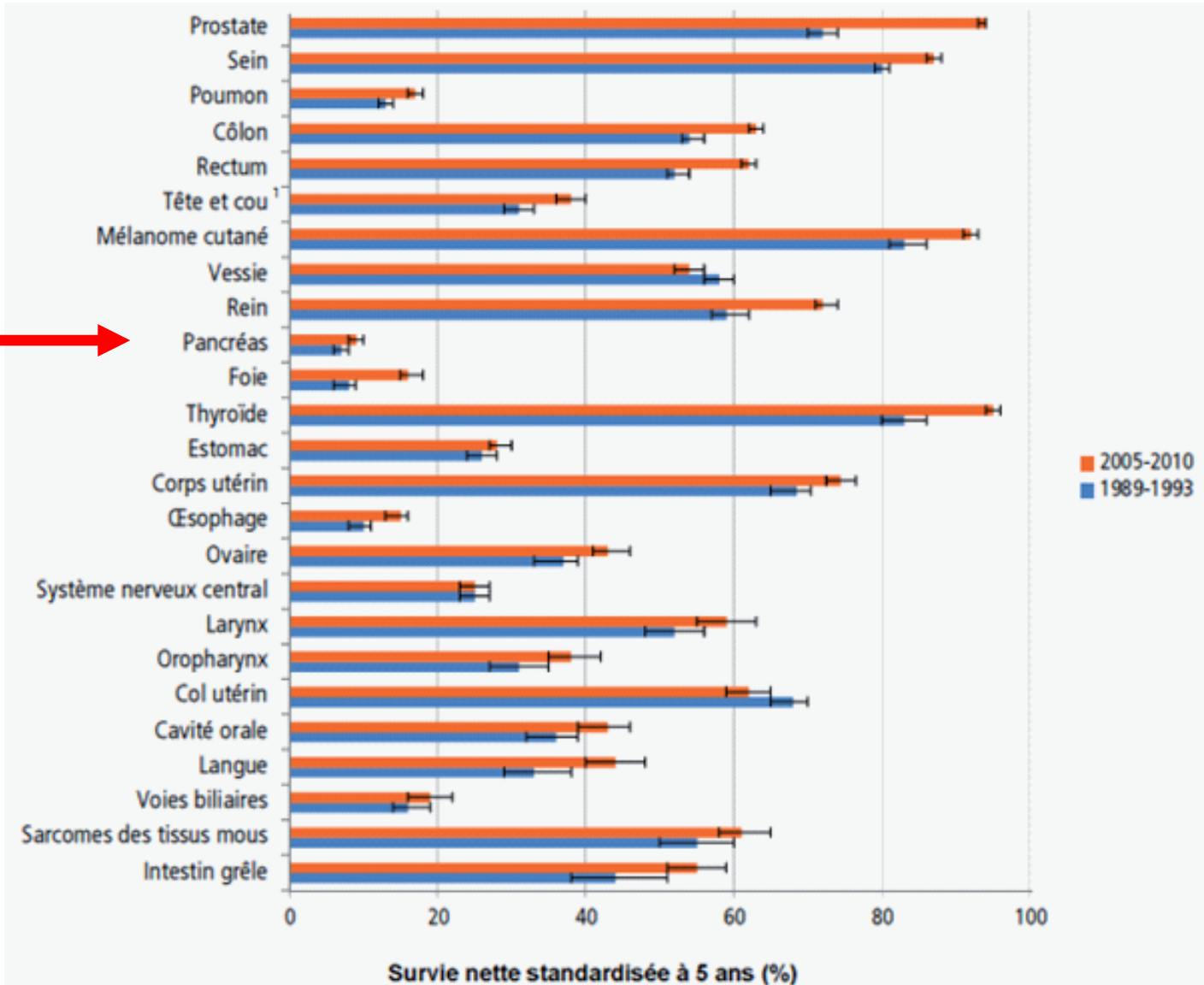
+50% de mortalité en 15 ans en Europe

Mortalité par cancer du pancréas

Country	2010		2025		Year when pancreas > breast
	Pancreas	Breast	Pancreas	Breast	
Austria	1490	1510	2110	1370	2012
Belgium	1600	2370	2100	2480	–
Bulgaria	1000	1130	1300	810	2014
Croatia	670	1000	1060	1430	–
Cyprus	60	100	130	150	–
Czech Republic	1880	1680	2250	930	<2010
Denmark	890	1220	1430	1060	2017
Estonia	220	230	360	200	2014
Finland	1000	890	1430	950	<2010
France	9250	11 980	14 230	12 310	2020
Germany	15 490	17 570	22 400	17 240	2014

L'an prochain, en France, il y aura plus de morts par cancer du pancréas que par cancer du sein

Survie du cancer du pancréas



Survie nette à 5 ans : 8%

Survie dépendante du stade au diagnostic

**Résécable
d'emblée**
10-20% des cas
22-28 mois

**Localement
avancé**
15-20% des cas
9-15 mois

« Borderline »
7% des cas
**Fonction
résécabilité**

Métastatique
60-70% des cas
6-12 mois



Plan

- Ce qu'il n'est pas recommandé de faire en 2019 (primum non nocere)
- Ce qu'il est recommandé de faire en 2019 (TNCD)
- Ce dont on ne sait pas (encore) s'il faut le faire (ou ne pas le faire) en 2019 (les études)

**Résécable
d'emblée**

10-20% des cas

22-28 mois

**Localement
avancé**

15-20% des cas

9-15 mois

Métastatique

60-70% des cas

6-12 mois

« **Borderline** »

7% des cas

**Fonction
résécabilité**



Ce qu'il n'est pas recommandé de faire en 2019

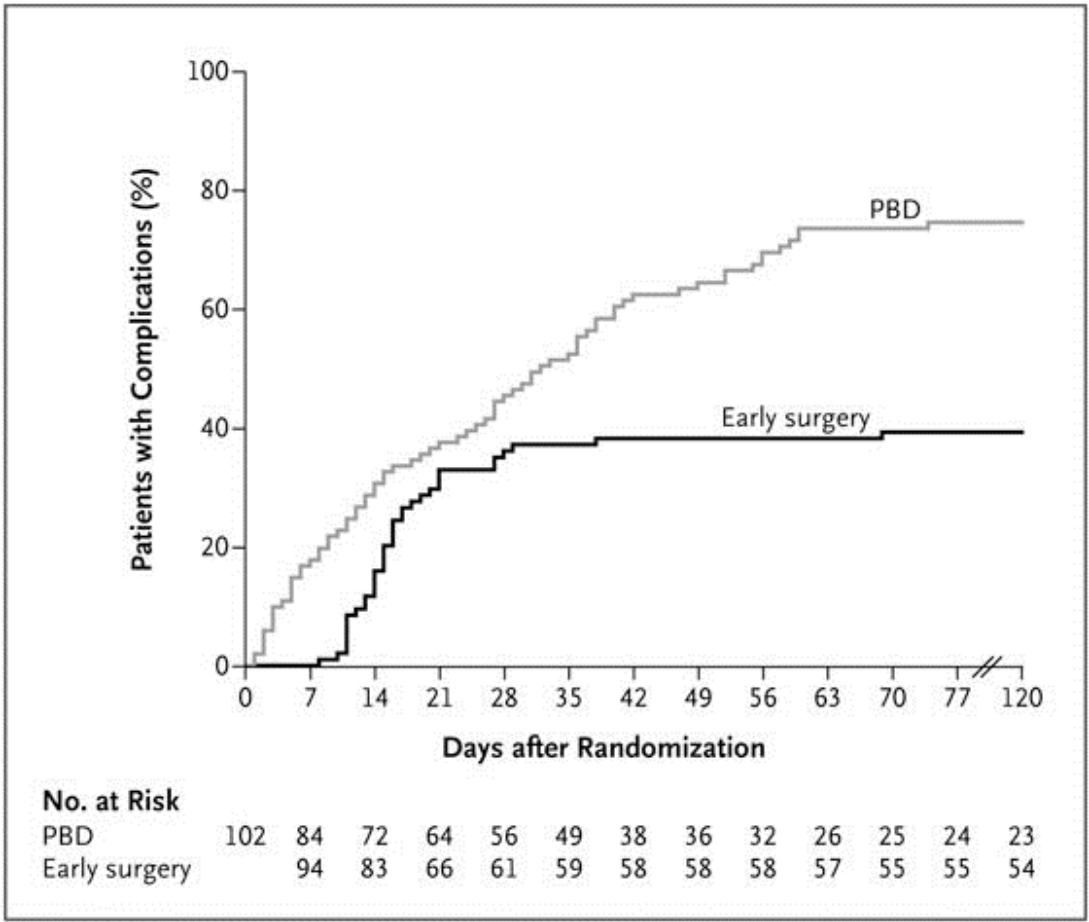
Drainage biliaire préopératoire systématique

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Preoperative Biliary Drainage for Cancer of the Head of the Pancreas

Chirurgie première
Complications post opératoires
HR = 0.54 (95%CI 0.41-0.71)
Réadmission
HR = 0.35 (95%CI 0.19-0.65)



Drainage biliaire préopératoire systématique

- Méta analyse (1)
 - 3 RCT, 13 études prospectives, 20 études rétrospectives
 - 6286 patients
- Comparaison drainage biliaire premier Vs chirurgie première
- Augmentation des infections périopératoires
- Drainage percutané
 - Impacte la qualité de vie (2)
 - Augmentation de la dissémination péritonéale (3)

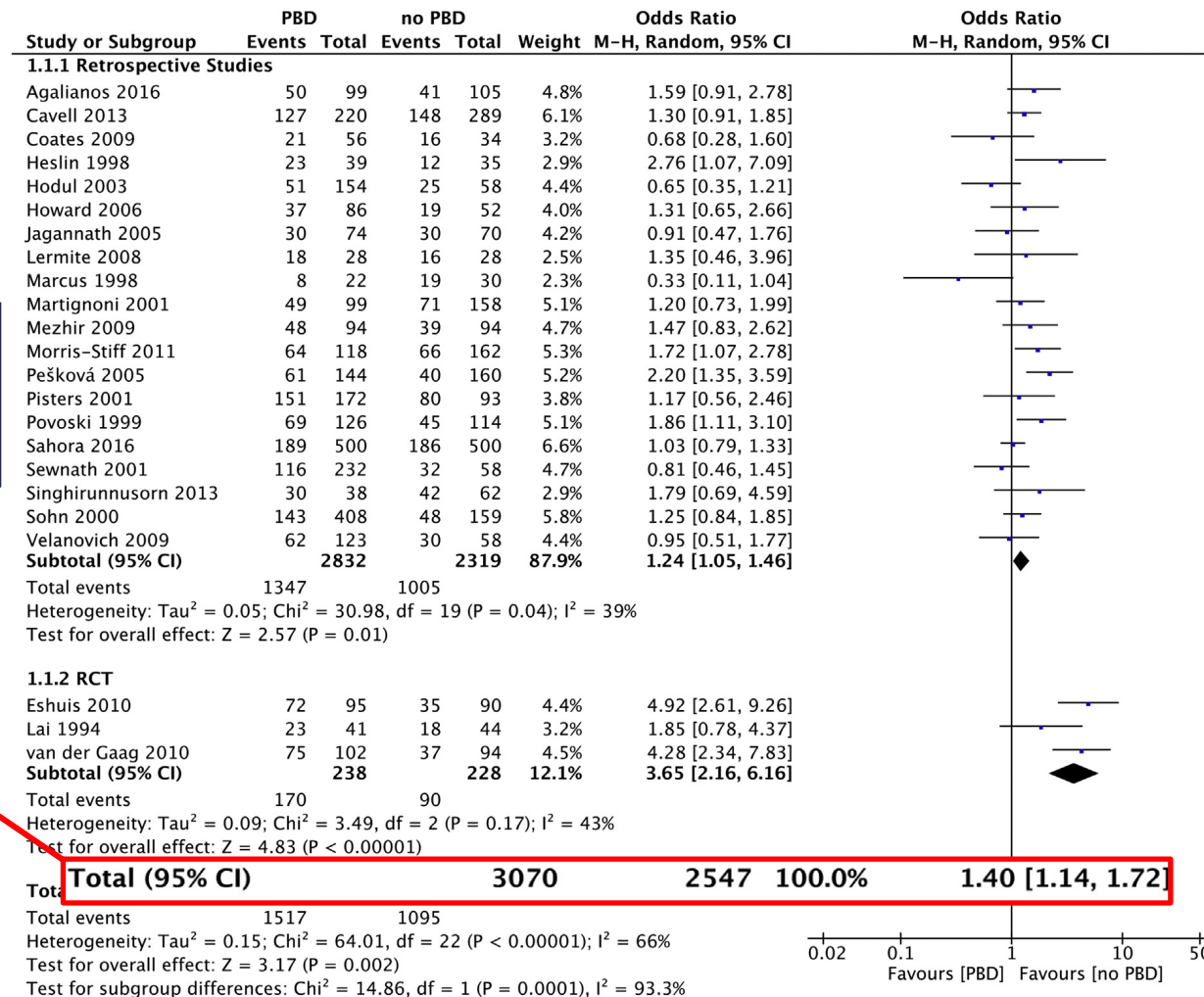
(1) Scheufele F et al. Surgery 2016

(2) Furukawa K et al. Anticancer Research 2015

(3) Uemura K et al. Ann Oncol 2015

Drainage biliaire préopératoire systématique

**Complications périopératoires
+40%**

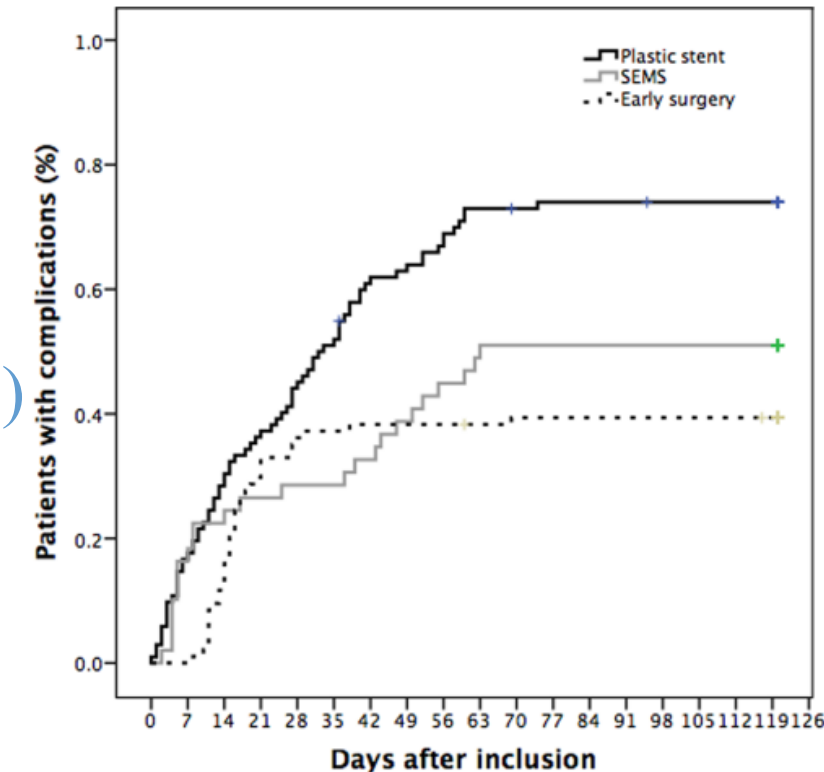


Drainage biliaire préopératoire : parfois utile

- Augmentation de 100umol/l par semaine (1)
- La vraie vie...
 - Angiocholite
 - Doute anapath
 - Délai opératoire
 - Réduction de la cholestase (améliorer la fonction rénale)
 - Traitement « néoadjuvant » (borderline)
 - Renourrir le patient

Drainage biliaire préopératoire : parfois utile

- Augmentation de 100umol/l par semaine (1)
- La vraie vie...
 - Angiocholite
 - Doute anapath
 - Délai opératoire
 - Réduction de la cholestase (améliorer la fonction rénale)
 - Traitement « néoadjuvant » (borderline)
 - Renourrir le patient
- Préférer la voie endoscopique +++
 - **Stent métallique** > plastique (2)
 - Complications : 24% VS 46%



(1) Mansfield S et al. HPB 2016

(2) Tol J et al. Gut 2015

En pratique, drainage possible si

- Angiocholite
- Taux de bilirubine $>250\mu\text{mol/l}$
- Traitement néoadjuvant
- Chirurgie différée ($>3-4$ semaines)

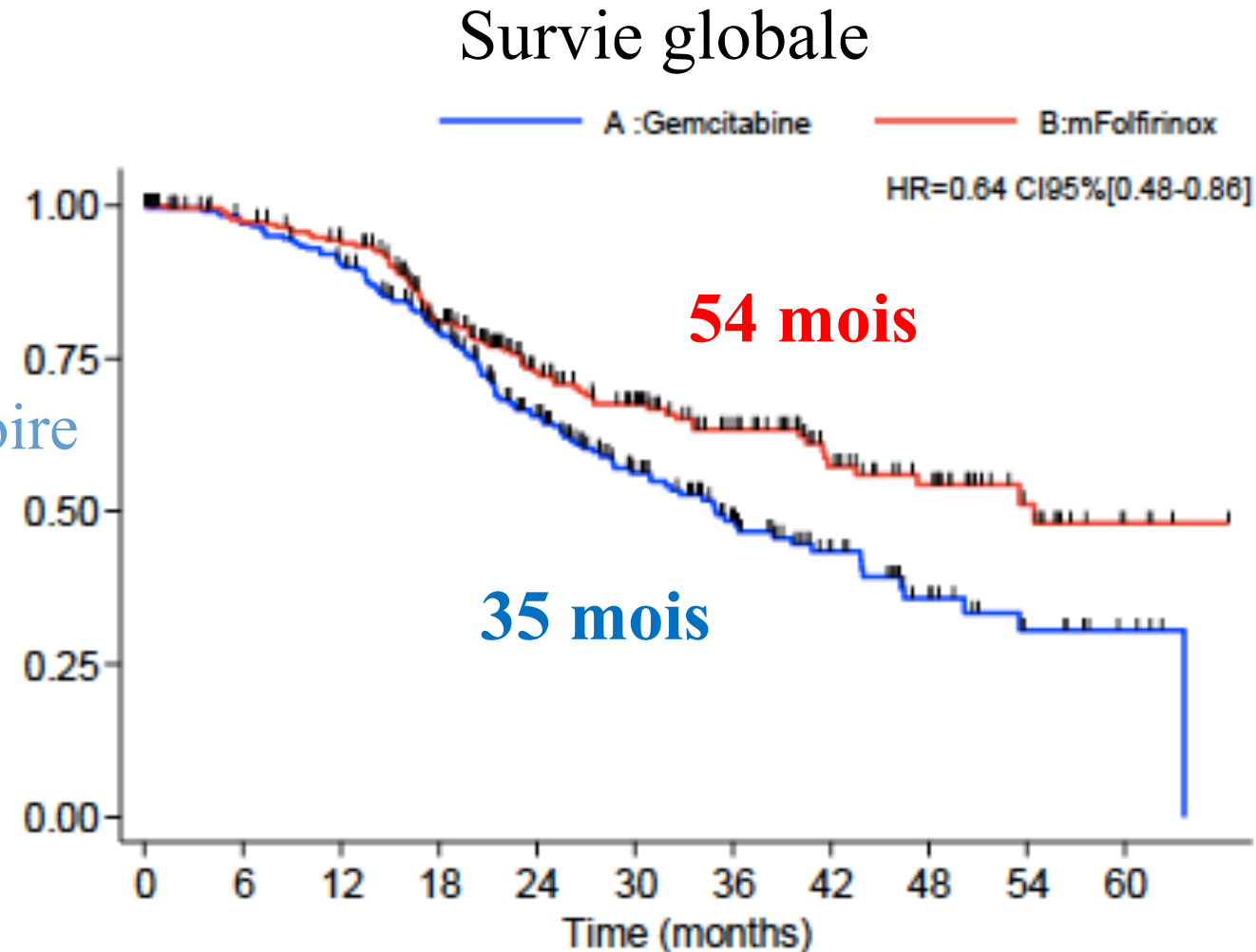
Ce qu'il est recommandé de faire en 2019

Chimiothérapie adjuvante

- 80% des patients vont récidiver (1)
- Indication : quel que soit le stade
 - A débiter dans les 3 mois post opératoires
 - Pour une durée totale de 6 mois
- Nouveauté 2018 : FOLFIRINOX
 - Survie médiane 35 → 54 mois

Chimiothérapie adjuvante

- 80% des patients vont récidiver (1)
- Indication : quel que soit le stade
 - A débuter dans les 3 mois post opératoire
 - Pour une durée totale de 6 mois
- Nouveauté 2018 : FOLFIRINOX (2)



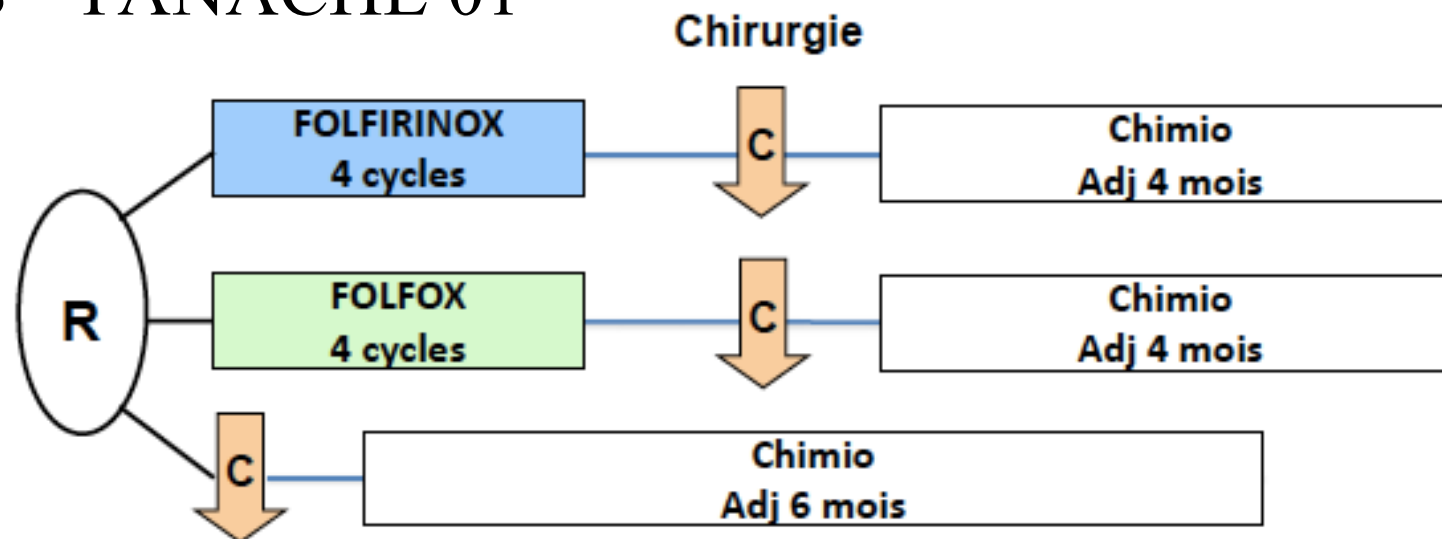
(1) Hishinuma et al., J Gastrointest Surg 2005

(2) Conroy T et al. ASCO 2018

Ce dont on ne sait pas (encore) s'il faut le faire
(ou ne pas le faire) en 2019 (les études)

Traitement néoadjuvant

- Intérêts :
 - Identifier les patients avec tumeur agressive (30%)
 - Augmenter le taux de R0
 - Traiter précocément des micrométastases
 - Tester la chimiosensibilité de la tumeur
- Prodiges 48 – PANACHE 01



Radiochimiothérapie adjuvante ?

- Essai RTOG-0848
 - Intérêt pour les résections R1 ?
- Pour l'instant, pas de place pour RTCT

**Résécable
d'emblée**

10-20% des cas

22-28 mois

**Localement
avancé**

15-20% des cas

9-15 mois

« Borderline »

7% des cas

**Fonction
résécabilité**

Métastatique

60-70% des cas

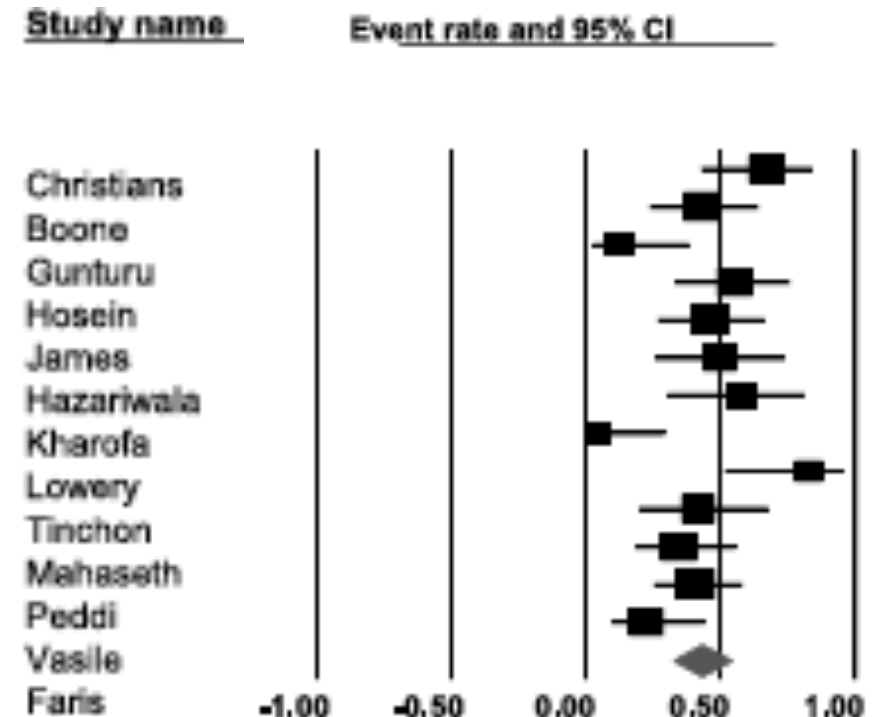
6-12 mois



Ce qu'il est recommandé de faire en 2019

Traitements d'induction (pas néoadjuvante)

- Pas de traitement de référence
- Chimiothérapie d'induction FOLFIRINOX
 - Méta-analyse de 13 études (1)
 - BL : Taux de resection 68.5%
 - Taux de R0 parmi les réséqués : 93%
 - LA : Taux resection 26%
 - Taux de R0 : 86%
- 3 études : survie 13,7-24,2
- 6 études : survie médiane non atteinte



Chimiothérapie + radiochimiothérapie d'induction

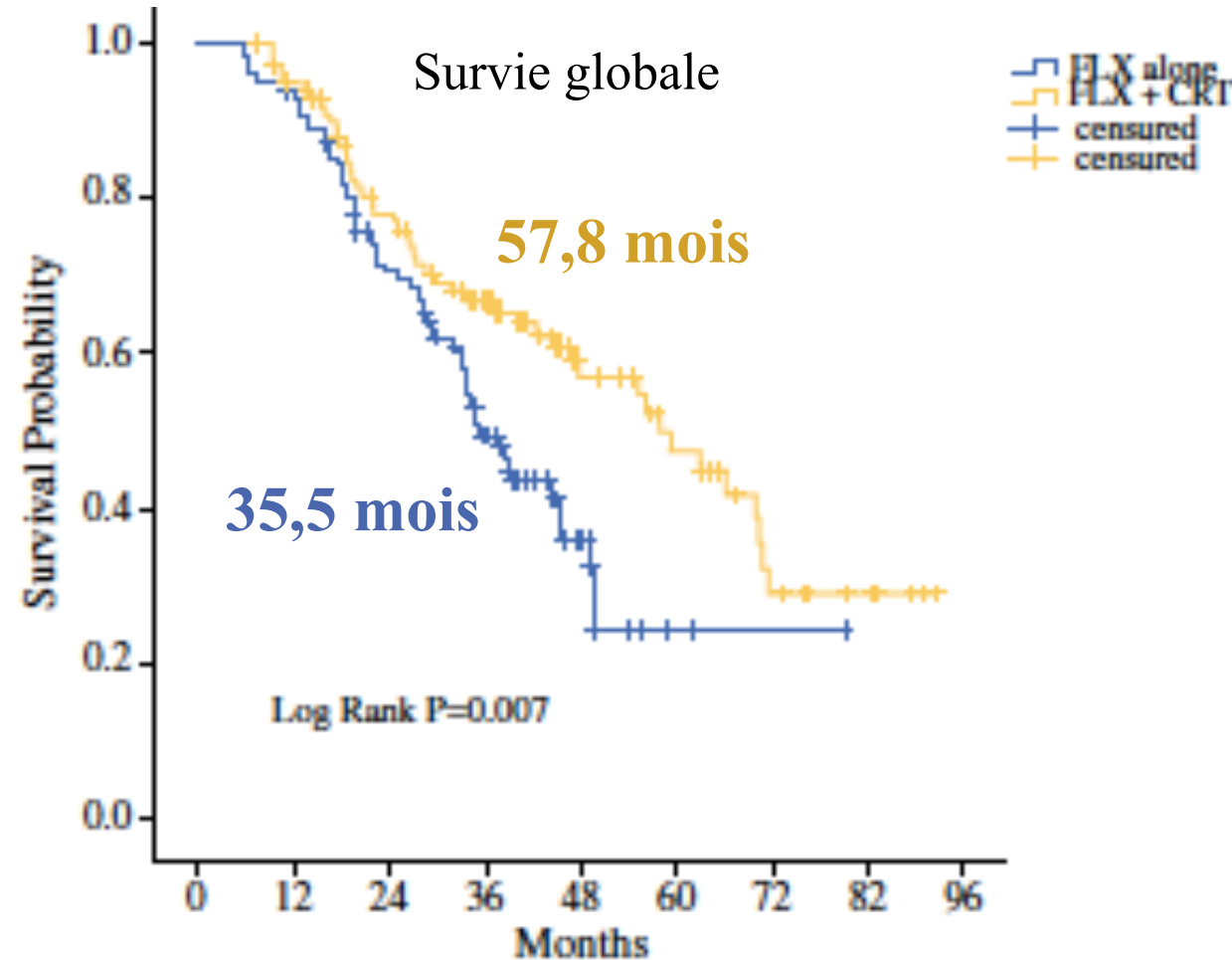
- FOLFIRINOX +/- RTCT en induction
 - Cohorte AGEO French
 - 106 patients Borderline + 97 Loc. avancés
 - CT seule (50%) ou CT puis RTCT
- Résection R0 = 83,3%
- Chimiothérapie adjuvante : 57%
- Récidive tumorale : 64%
- Survie médiane 45,4 mois (BL=LA)

Apport de la radiochimiothérapie d'induction

Facteurs pronostiques identifiés

Radiochimiothérapie préopératoire (HR 0,61)

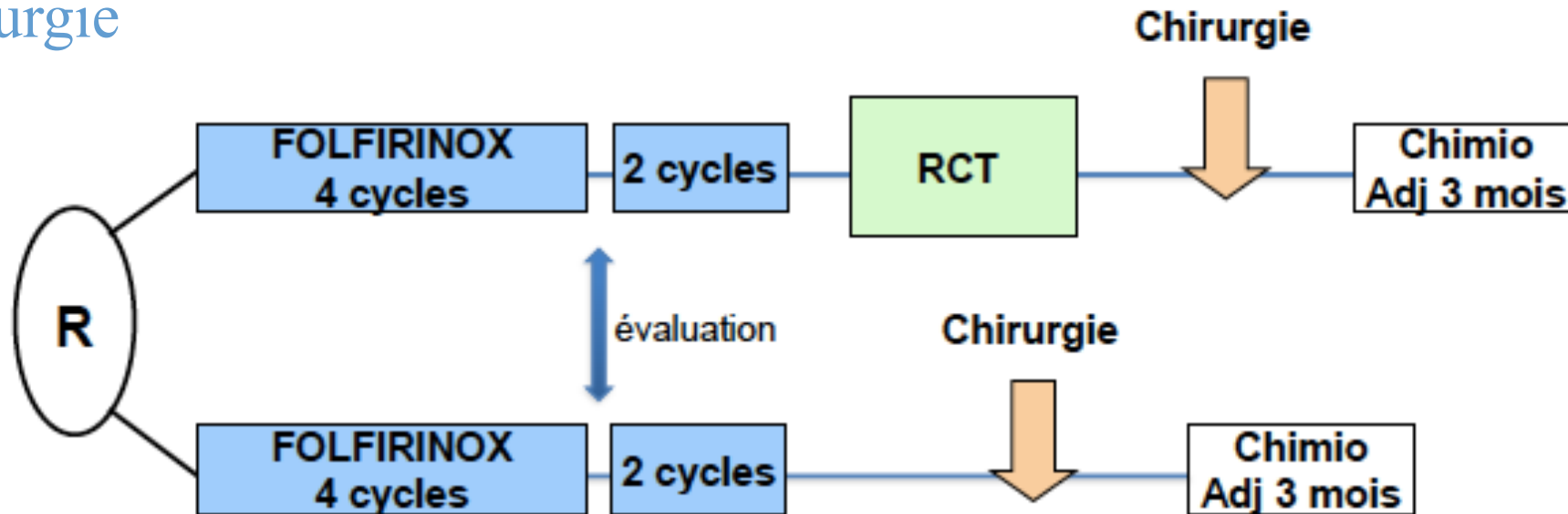
Absence d'envahissement VMS (HR 0,67)



Ce dont on ne sait pas (encore) s'il faut le faire
(ou ne pas le faire) en 2019 (les études)

Cancer du pancréas borderline

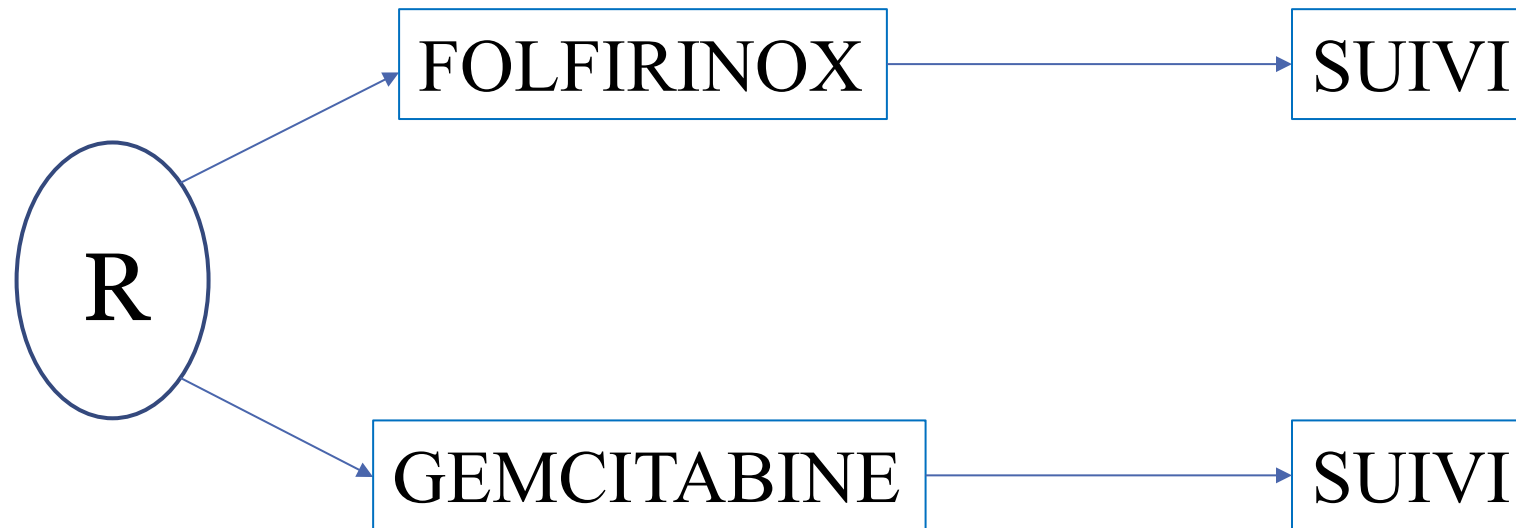
- Induction : Etude PRODIGE 44 - PANDAS
 - mFOLFIRINOX Versus mFOLFIRINOX +/- Radiochimiothérapie avant chirurgie



- Intérêt de la chimiothérapie adjuvante après induction puis chirurgie ?

Cancer du pancréas localement avancé

- Essai PRODIGE 29 NEOPAN



Métastatique

60-70% des cas

6-12 mois

Résécable
d'emblée

10-20% des cas

22-28 mois

Localement
avancé

15-20% des cas

9-15 mois

« Borderline »

7% des cas

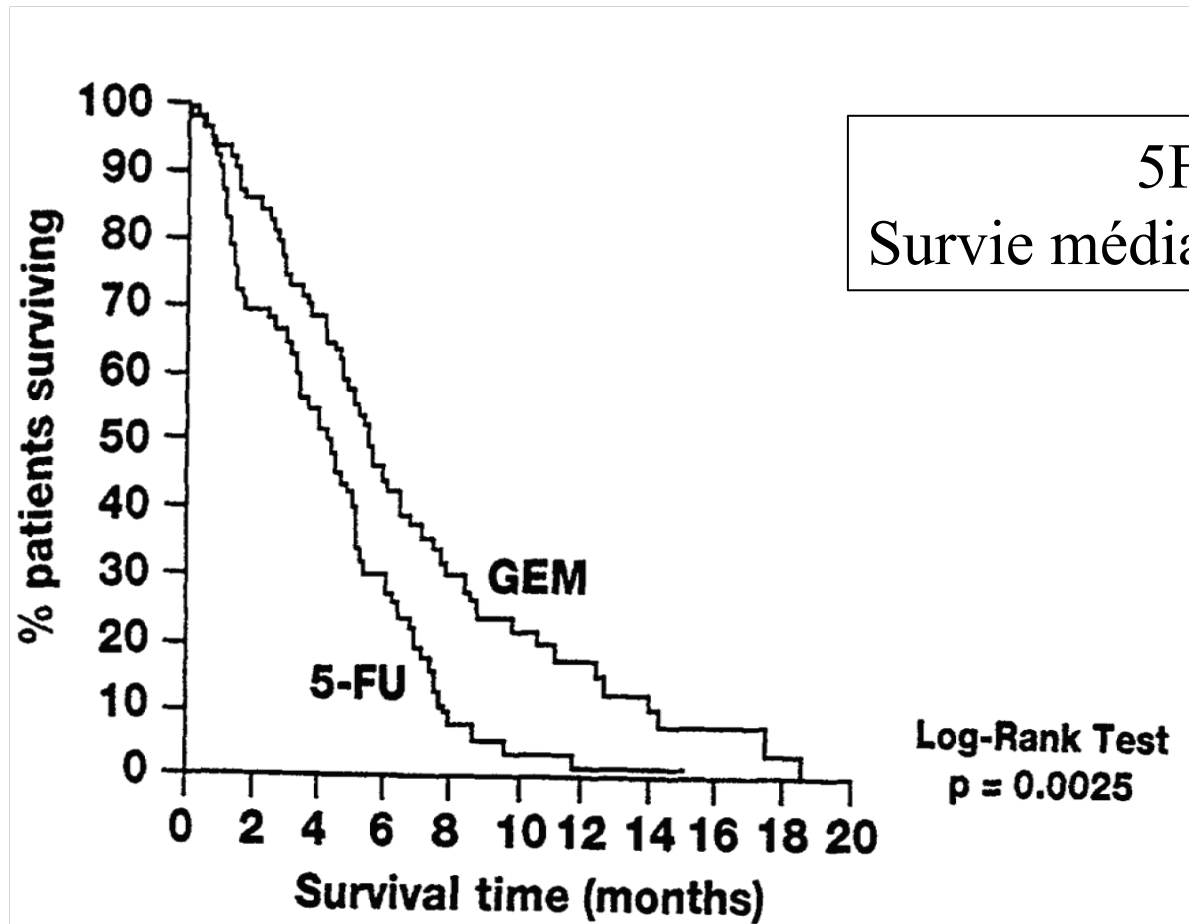
Fonction
résécabilité



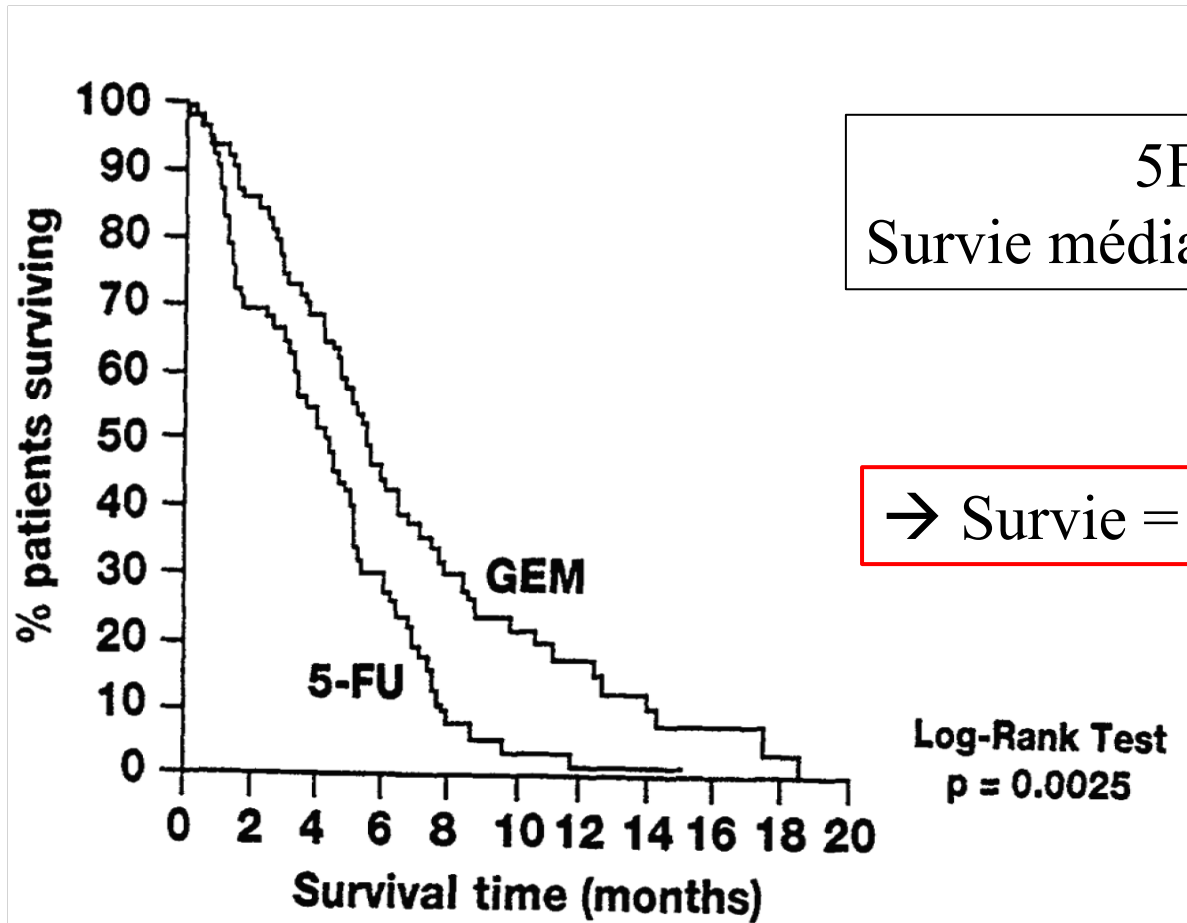
Ce qu'il est recommandé de faire en 2019

Soins de support : toujours !

Cancer du pancréas métastatique : un peu d'histoire



Cancer du pancréas métastatique : un peu d'histoire

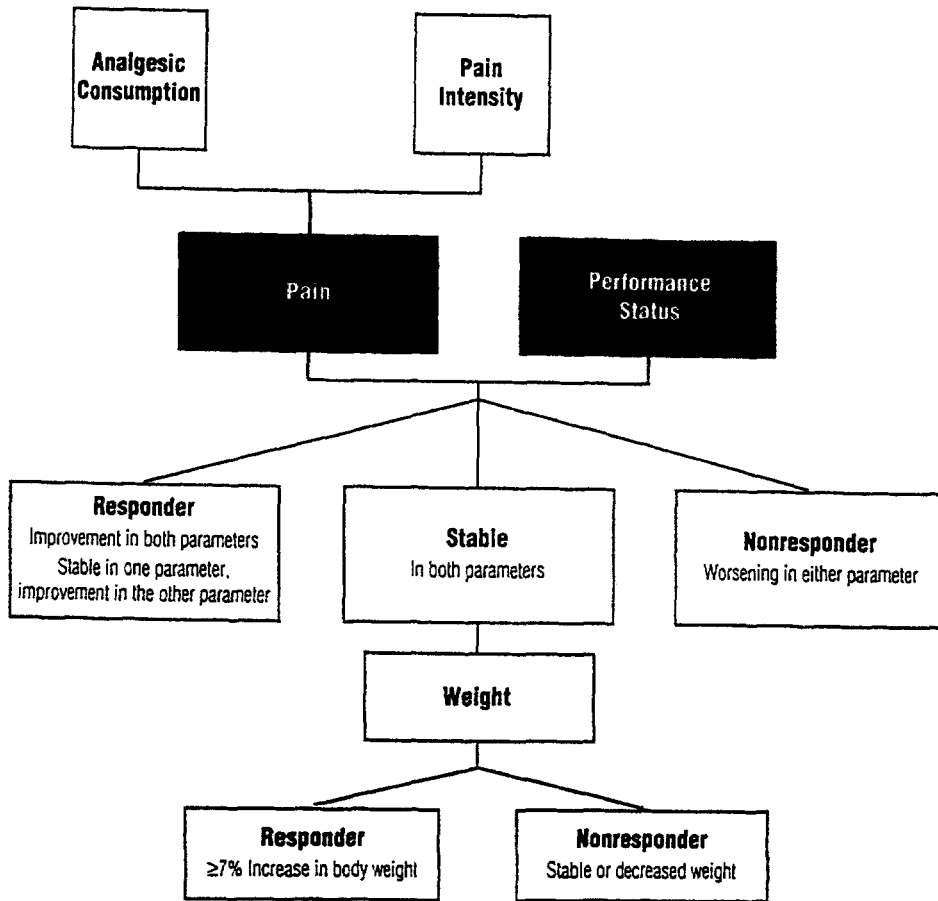


5FU Versus Gemcitabine
Survie médiane : 4,41 → 5,65 mois $p=0,0025$

→ Survie = objectif secondaire de cette étude

Cancer du pancréas métastatique : un peu d'histoire

Objectif principal = amélioration de la qualité de vie

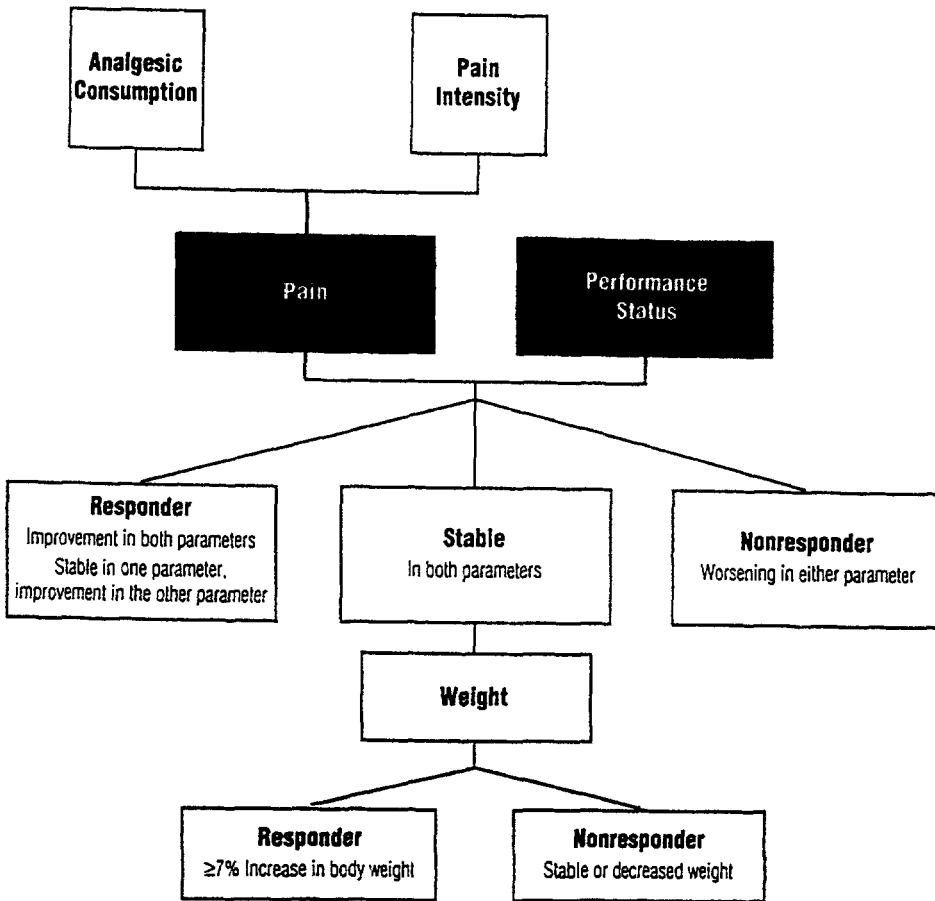


Amélioration de paramètres cliniques

- Douleur, consommation d'antalgiques
- Etat général
- Perte de poids

Cancer du pancréas métastatique : un peu d'histoire

Objectif principal = amélioration de la qualité de vie



Amélioration de paramètres cliniques

- Douleur, consommation d'antalgiques
- Etat général
- Perte de poids

Gemcitabine

23,8%

5FU

4,8%

p=0,0022

Cancer du pancréas métastatique : longue série d'échecs

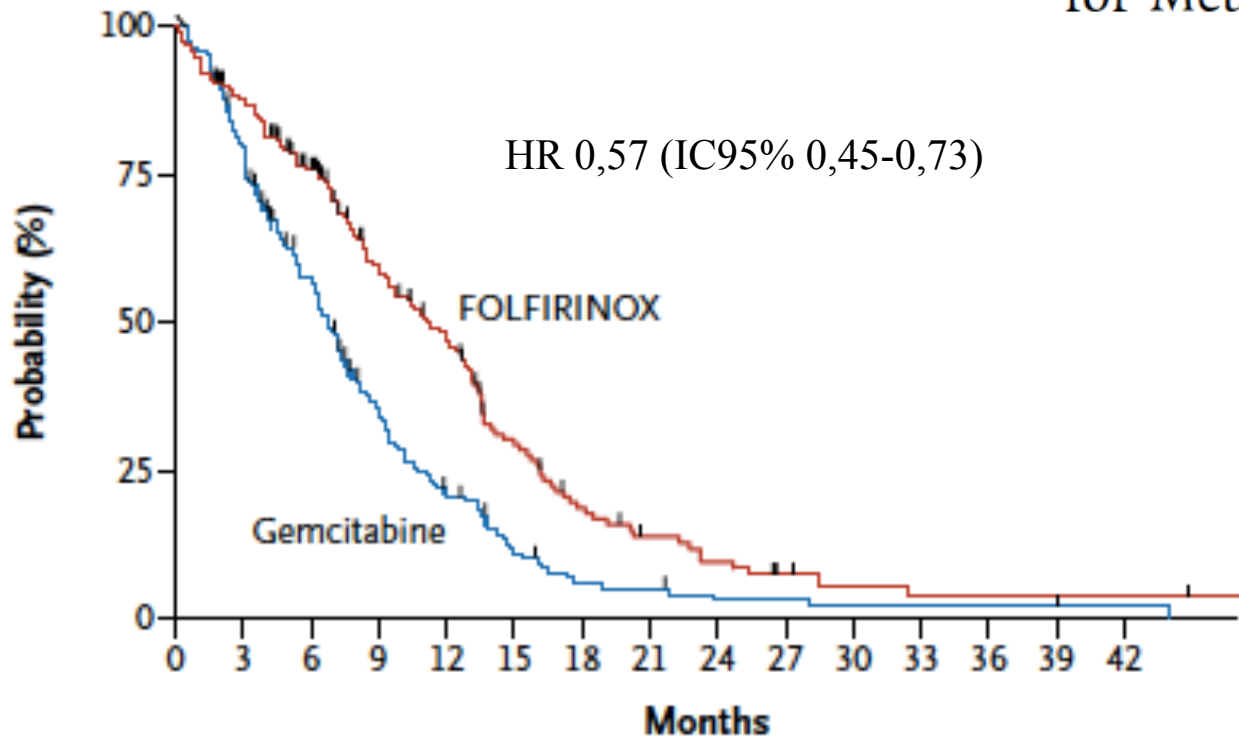
- Echech de multiples essais de phase 2 et 3
 - Gemcitabine à dose optimisée (1)
 - Forme conjuguée à un lipide (2)
- Echech association avec thérapie ciblée (3-5)
 - EGF, IGF, MAPK, Hedgog
- Association avec Erlotinib augmente significativement la survie...
 - ...de 0.33 mois ! (6)
- Succès Gemcitabine en association avec Sel platine, Capécitabine (7-9)
 - Pour les patients en bon état général

→ Gemcitabine = traitement standard du cancer du pancréas métastatique

La révolution :

ORIGINAL ARTICLE

FOLFIRINOX versus Gemcitabine
for Metastatic Pancreatic Cancer



Doublement de la survie médiane
11,1 versus 6,8 mois

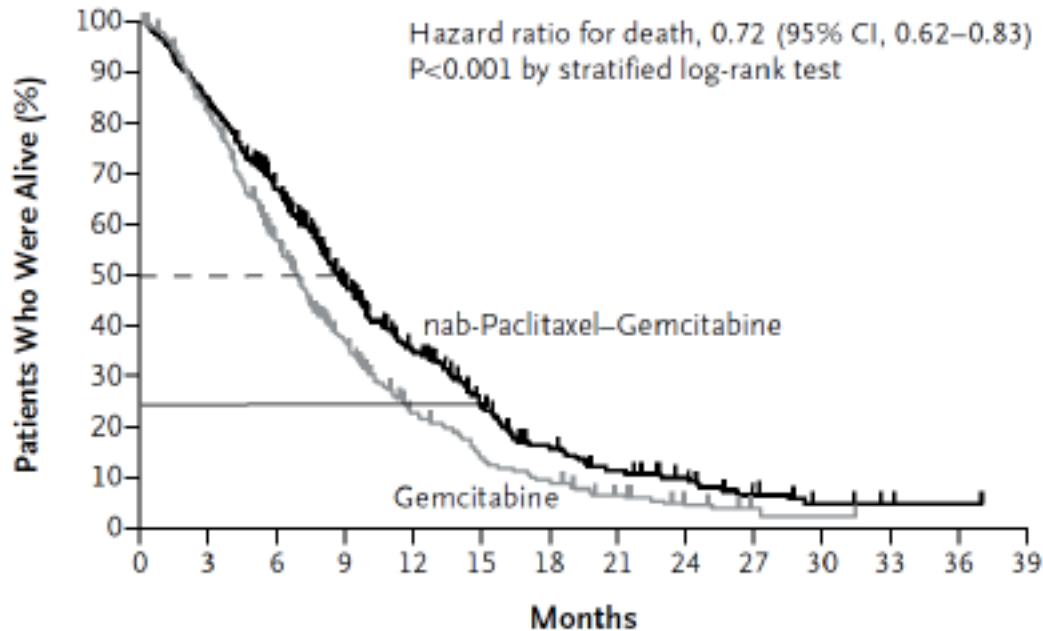
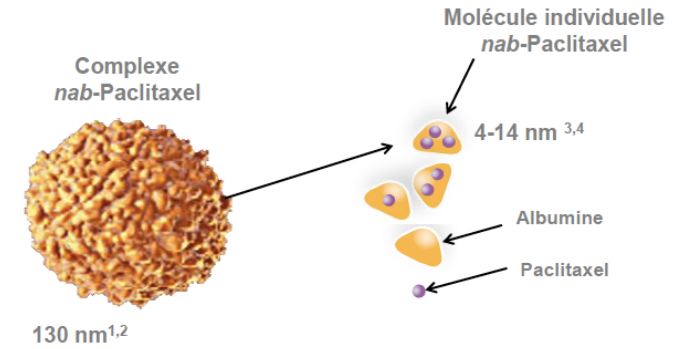
Dégradation de la qualité de vie à 6 mois
66% dans le bras Gemcitabine
31% dans le bras Folfirinox

FOLFIRINOX = nouveau standard dans le cancer du pancréas métastatique (14 ans plus tard...)

Et depuis ?

ORIGINAL ARTICLE

Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine



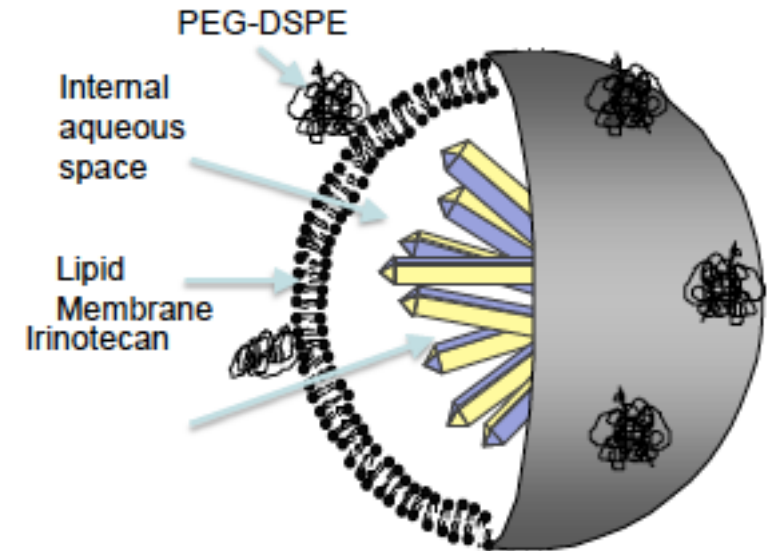
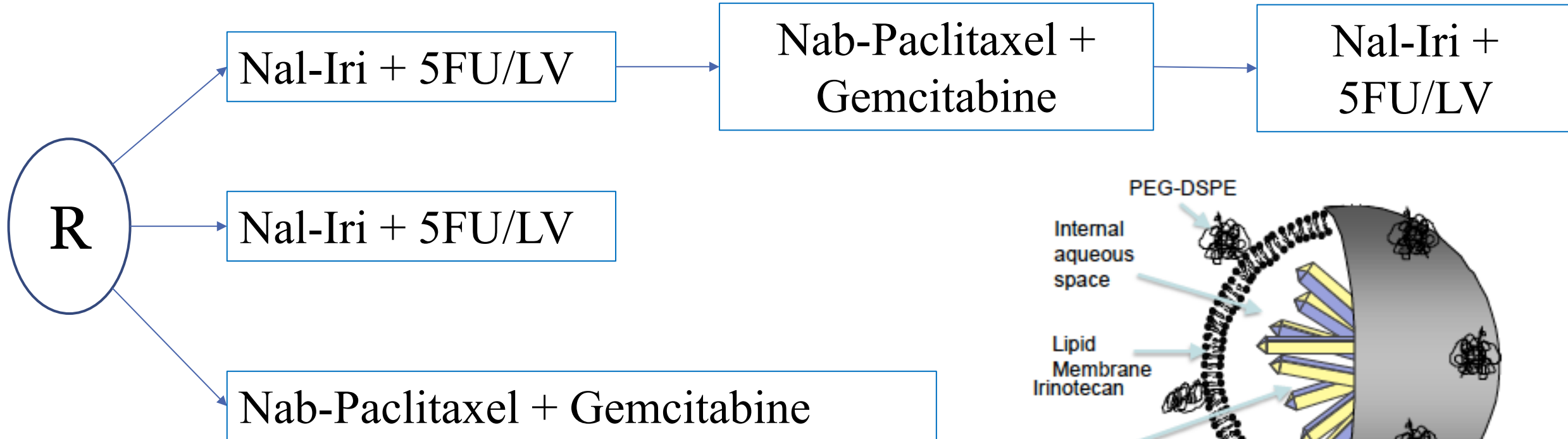
861 patients dans 51 centres

Survie médiane
Gemcitabine 6,7 mois
Gemcitabine + Nab Paclitaxel 8,5 mois

Ce dont on ne sait pas (encore) s'il faut le faire
(ou ne pas le faire) en 2019 (les études)

Nouvelles chimiothérapies

- Essai PRODIGE 61 FUNGEMAX

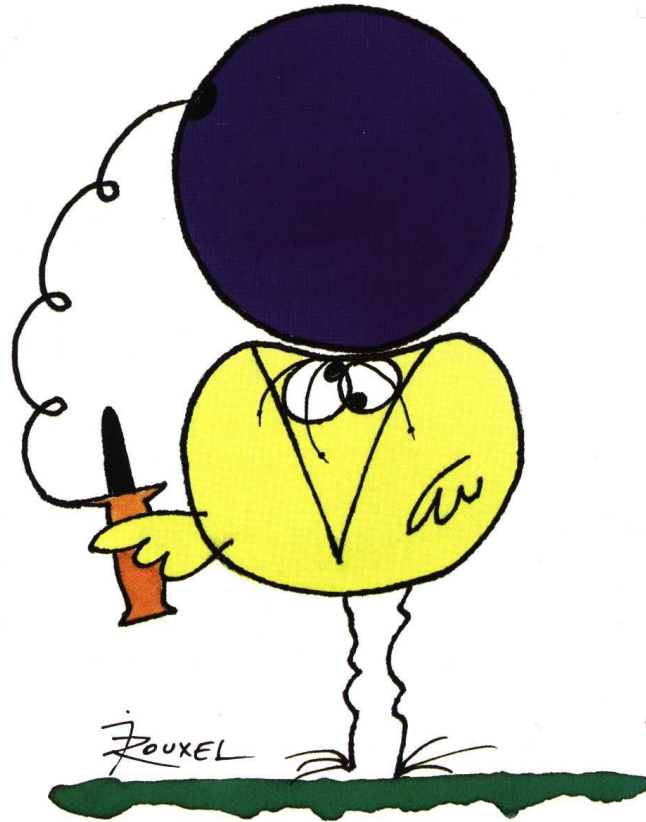


80 000 molécules d'irinotécan
Par liposome

En conclusion

- Toujours pas de traitement « miracle » dans le cancer du pancréas
- Intérêt de l'intensification thérapeutique chez les résécables, borderline ou localement avancés
- Quelques succès, beaucoup d'échecs... encore beaucoup à faire

Les devises Shadok



EN ESSAYANT CONTINUUELLEMENT
ON FINIT PAR RÉUSSIR. DONC:
PLUS ÇA RATE, PLUS ON A
DE CHANCES QUE ÇA MARCHE.



Merci !
(vous êtes en WE!)