

ETUDE CLINIQUE DU MOIS

Radio-chimiothérapie et chimiothérapie adjuvante après résection à visée curative du cancer du pancréas : résultats de l'étude randomisée ESPAC-1

M. POLUS (1), G. JERUSALEM (1), B. SAUTOIS (1), R.M. SILVESTRE (1), M.Y. COLLETTE (2), M.T. CLOSON (2), G.FILLET (1)

RÉSUMÉ : Le pronostic du cancer du pancréas reste réservé. Le taux de survie globale est inférieur à 5 % à 5 ans. Le traitement standard offrant le plus de chance de survie est la chirurgie de résection. Le taux de résecabilité est toutefois faible, concernant à peine 15 % des patients. La survie médiane est de 12 mois après résection chirurgicale dans les cas les plus favorables. Les traitements médicaux post-opératoires ont tenté d'améliorer ce pronostic médiocre. Toutefois ni la chimiothérapie, ni les traitements combinés de radio-chimiothérapie n'ont clairement démontré jusqu'alors d'avantages par rapport à la surveillance simple dans les études contrôlées. Nous présentons les résultats des études les plus pertinentes dans ce domaine. L'essai randomisé du groupe d'étude européen sur le cancer du pancréas (ESPAC), publié récemment dans le Lancet, semble démontrer un avantage en survie de la chimiothérapie adjuvante seule. Nous présenterons une analyse critique de cette étude dont les conclusions doivent être prises avec précaution.

INTRODUCTION

Le cancer du pancréas est, en fréquence, le quatrième cancer digestif. Son pronostic est très mauvais. La chirurgie est le seul traitement potentiellement curateur. Toutefois, la survie médiane après résection complète n'est que de 12 mois, principalement en relation avec la grande fréquence des récidives locales et des métastases à distance. Le taux de curabilité est donc faible (1).

Dans l'espoir de modifier l'histoire naturelle de la maladie, la chimiothérapie, la radiothérapie ou les approches multimodales de radio-chimiothérapie ont été proposées aux malades après la résection chirurgicale.

Paradoxalement, il n'y a eu que peu d'essais randomisés publiés. De plus, la plupart de ces essais souffrent de problèmes méthodologiques.

Le seul essai randomisé testant la chimiothérapie adjuvante seule est celui de Bakkevold et coll. ayant inclus seulement 61 malades. Cet essai comparait la simple surveillance par rapport à une poly-chimiothérapie à base de 5-fluorouracil (5-FU), adriamycine et mitomycine C (2). Il existait un bénéfice relatif en termes de survie à 1 et 2 ans en faveur du groupe traité. A 5 ans, ce bénéfice avait disparu avec un taux de survie de 4 % pour le groupe traité versus 8 % pour le bras

ADJUVANT CHEMORADIOTHERAPY AND CHEMOTHERAPY IN RESECTABLE PANCREATIC CANCER : RESULTS OF RANDOMISED TRIAL ESPAC-1

SUMMARY : The prognosis of pancreatic adenocarcinoma remains poor, with a 5-year survival rate lower than 5 %. Resection, the gold standard treatment, can be performed in less than 15 % of patients. Following surgery, the median survival is 12 months for the most favourable cancer patients. Adjuvant treatment have attempted to improve results. However, chemotherapy, radiotherapy and multimodal treatments don't have demonstrated a clear advantage in controlled trials. We will discuss results of the current trials in this topic. The randomised trial of the European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC) recently published in the Lancet revealed a potential benefit of adjuvant chemotherapy. A critical analysis of the publication showed, however, that definitive conclusions of this trial must be interpreted with caution.

KEYWORDS : *Pancreatic cancer - Radiochemotherapy - Randomised control trials - Adjuvant treatment*

non traité. La différence n'étant pas statistiquement significative.

Aucune étude randomisée n'a testé l'apport de la radiothérapie seule. Bosset et coll. rapportaient en 1992 une médiane de survie de 23 mois dans un essai non contrôlé non randomisé de phase II chez 14 patients recevant une dose de 54 grays après résection curative (3).

L'intérêt des traitements de radiothérapie et chimiothérapie combinés a été testé dans cette indication. Deux essais randomisés ont été publiés, celui du groupe d'étude gastro-intestinal américain (GITSG) et l'essai 40891 de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Ces deux études évaluaient l'intérêt d'une irradiation externe associée à l'administration de 5-FU comme radio-sensibilisant après résection chirurgicale à visée curative. La radiothérapie était délivrée en split-course à la dose de 2×20 grays et le 5-FU en bolus intraveineux. Les 2 études comportaient un bras sans traitement avec chirurgie seule suivie de surveillance simple.

L'essai du GITSG (4) n'avait inclus que 43 patients en 7 ans et concluait à un avantage en survie en faveur du bras traité. La médiane de survie était de 11 mois sans traitement *versus* 21 mois avec la radio-chimiothérapie ($p=0.03$).

L'essai de l'EORTC (5) avait randomisé 218 patients entre 1987 et 1995. La survie médiane

(1) Service d'Oncologie médicale, CHU, Sart Tilman.
(2) Service de Radiothérapie, CHU, Sart Tilman.

était respectivement de 19 mois *versus* 23 mois pour le bras radio-chimiothérapie ($p=0.216$), la survie à 2 ans était de 42 % *versus* 50 %, soit statistiquement non significative. Sur la base de ces résultats, la radio-chimiothérapie ne pouvait pas être considérée comme un standard de traitement après résection à visée curative d'un cancer du pancréas.

DESCRIPTION DE L'ÉTUDE ESPAC-1 (6)

Il s'agit d'une large étude randomisée multicentrique de phase III. Un nombre total de 541 patients a été inclus dans cet essai auquel participaient 61 centres dans 11 pays. Quatre bras sont testés : un bras radio-chimiothérapie, un bras chimiothérapie seule, un bras radio-chimiothérapie suivi de chimiothérapie, un bras sans traitement après la chirurgie.

La période d'inclusion a débuté en février 1994 pour se clôturer en avril 2000.

L'inclusion initiale prévoyait une randomisation selon un design factoriel 2×2 entre les 4 bras.

La radio-chimiothérapie délivrée est identique à celle de l'étude EORTC, une radiothérapie split-course de 2 cycles de 20 grays espacée de deux semaines, associée à du 5-FU bolus à la dose de 500 mg/m², J1 à J3 de la séquence d'irradiation.

Le schéma de traitement du bras de chimiothérapie seule est un schéma 5-FU et acide folinique (AF) mensuel de type Mayo Clinic (5-FU à 425 mg/m² et AF à 20 mg/m²) pendant 6 mois.

Le premier critère d'évaluation de l'étude est le décès. La publication rapporte les données préliminaires, l'analyse finale sera réalisée quand tous les patients auront eu un follow-up d'au moins deux ans. En cours d'étude et afin d'optimiser les inclusions, le schéma de randomisation a été simplifié entre radio-chimiothérapie *versus* pas de radio-chimiothérapie et chimiothérapie *versus* pas de chimiothérapie. L'analyse statistique a donc "poolé" les patients des différentes randomisations bifactorielle et simplifiée (fig.1).

RÉSULTATS

Les données préliminaires de l'étude sont rapportées alors que 314 événements (décès) sont observés. La durée moyenne de suivi pour les survivants est identique dans les différents groupes (médiane de 10 mois).

Un patient randomisé radio-chimiothérapie est perdu de vue, 25 patients ont refusé le traitement attribué après la randomisation, 25 autres

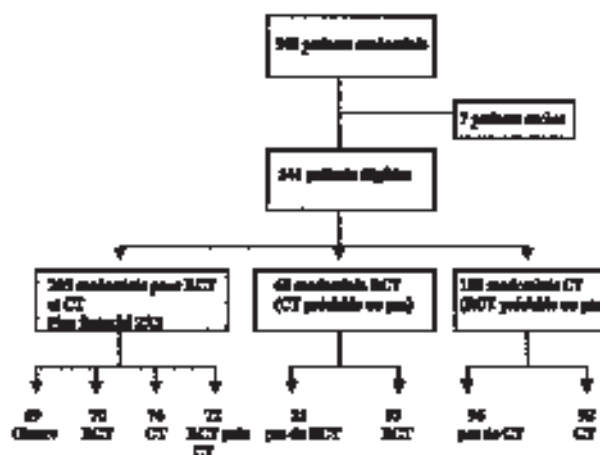


Fig. 1. Structure de l'étude.

Pas de RCT *versus* RCT : 69+74+35 (178) *versus* 70+72+33 (175).
Pas de CT *versus* CT : 69+70+96 (235) *versus* 74+72+92 (238).

patients ont prématurément interrompu le traitement. L'analyse a été poursuivie en intention de traitement.

Il n'y a pas de différence de survie entre les 175 patients du groupe radio-chimiothérapie et les 178 autres. La médiane de survie pour ces deux groupes étant respectivement de 15.5 mois et 16.1 mois ($p = 0.24$, NS).

Par contre, il y a une différence statistiquement significative de survie en faveur des 238 patients traités par chimiothérapie seule, en comparaison avec les 235 autres.

La médiane de survie est de 19.7 mois *versus* 14 mois avec une diminution du risque de décès de 35 % avec la chimiothérapie, $p = 0.0005$ (tableau I).

TABLEAU I. SURVIE MÉDIANE POUR L'ENSEMBLE DE LA POPULATION DE L'ÉTUDE SELON LE GROUPE DE TRAITEMENT ATTRIBUÉ.

Traitement	n	Survie médiane (mois)	p
RCT	175	15.5	
Pas de RCT	178	16.1	0.24 NS
CT	238	19.7	
Pas de CT	235	14	0.0005

Lorsqu'on s'intéresse, non plus à la population globale de l'étude, mais au groupe initial de randomisation, cette différence statistique n'apparaît plus (tableau II).

TABLEAU II. SURVIE MÉDIANE DE LA SOUS-POPULATION DE L'ÉTUDE CONCERNÉE PAR LA RANDOMISATION INITIALE BI-FACTORIELLE.

Traitement	n	Survie médiane (mois)	p
RCT	142	15.8	
Pas de RCT	143	17.8	0.09 NS
CT	146	17.4	
Pas de CT	139	15.9	0.19 NS

DISCUSSION

Les principales études randomisées de radio-chimiothérapie discutées dans cette revue commentée de la littérature souffrent de problèmes méthodologiques potentiels : l'inclusion de tumeur péri-ampullaire de pronostic plus favorable, le pourcentage parfois élevé de patients qui ne bénéficient pas du traitement assigné (refus, récupération postopératoire insuffisante, arrêt prématuré du traitement, progression rapide), un schéma non optimal de radio-chimiothérapie (radiothérapie en split course plutôt que continue, 5-FU bolus plutôt que perfusion continue), la faible puissance statistique des essais.

Les guidelines américains en faveur d'un traitement de radio-chimiothérapie adjuvant reposent sur la seule étude randomisée portant sur un très faible nombre de malades (GITSG) et sur des études unicentriques avec témoins historiques, rétrospectives et non randomisées (7). L'étude GITSG n'incluait que des tumeurs dont les marges n'étaient pas envahies microscopiquement, tumeurs dont le pronostic est évidemment plus favorable. Ces facteurs pronostiques peuvent introduire en tant que tels un effet favorable sur la survie, indépendamment du traitement appliqué.

En Europe, l'impact de la radio-chimiothérapie adjuvante a toujours été remis en question, ce doute s'étant renforcé par la publication des résultats de l'étude EORTC 40891.

L'étude ESPAC-1 semble confirmer l'absence d'amélioration de survie, à 2 ans, par le traitement combiné de radiochimiothérapie, selon le schéma utilisé.

Par contre et de manière surprenante, la chimiothérapie adjuvante par 5-FU améliore la survie par rapport à l'absence de chimiothérapie postopératoire. Or, en maladie avancée, on sait que le 5-FU n'entraîne quasi pas de réponse objective anti-tumorale.

Il convient donc d'être prudent avec les conclusions mentionnées dans la publication.

Plusieurs points de l'article méritent une critique objective.

L'étude envisageait au départ un plan ambitieux d'inclusion avec une randomisation factorielle 2×2 et 4 bras. Malheureusement, en raison de problèmes d'inclusion, les investigateurs ont dû modifier leur schéma de randomisation en ajoutant un tirage au sort entre radio-chimiothérapie *versus* pas de radio-chimiothérapie et chimiothérapie *versus* pas de chimiothérapie. En d'autres termes, les patients et leurs

médecins avaient donc trois choix de randomisation possibles en incluant le plan de départ.

L'étude globale est en fait construite sur 3 études parallèles dont la puissance statistique est faible et les conclusions sont basées sur le pooling de celles-ci.

L'analyse statistique est donc critiquable d'autant plus que des biais de sélection ne sont pas exclus.

En fonction de la préférence des patients ou des médecins, les malades étaient autorisés à recevoir, en sus du traitement alloué, un traitement de fond de chimiothérapie ou de radio-chimiothérapie selon les cas. Ainsi, à la lecture de l'article, on s'aperçoit qu'un tiers des patients du groupe "pas de chimiothérapie" a en fait bénéficié d'une radio-chimiothérapie, et de même pour le groupe "chimiothérapie". Il pourrait donc exister une interaction entre les traitements qui rendent les résultats difficilement interprétables.

Les critères de qualité de la radiothérapie sont difficilement vérifiables dans cette étude multicentrique. L'auteur relève que certains malades ont reçu jusque 60 grays d'irradiation alors que le protocole n'autorisait que 40 grays. Cela ajoute autant de confusion dans l'interprétation des données.

Enfin, 51 malades, soit à peu près 10 % de la population de départ, n'ont pas reçu le traitement alloué initialement.

CONCLUSIONS

Les données concernant les essais randomisés actuellement publiés ne sont pas formellement en faveur d'un traitement adjuvant systématique après résection d'un cancer du pancréas.

L'étude ESPAC-1 est la première étude prospective de phase III qui met en évidence le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante par 5-FU dans cette indication. Cette étude est toutefois méthodologiquement critiquable.

Dans le cancer du pancréas avancé, de nouvelles drogues comme la gemcitabine ont déjà démontré un avantage par rapport au 5-FU (8).

Le groupe ESPAC va lancer une nouvelle étude (ESPAC-3) qui testera l'apport de la chimiothérapie adjuvante seule avec un bras 5-FU-AF, un bras gemcitabine et un bras sans traitement. Au total, 990 malades seront inclusibles.

D'autres groupes aux États-Unis et en Europe testent différentes stratégies adjuvantes de chimiothérapie ou de radio-chimiothérapie *versus* simple surveillance.

L'EORTC va lancer un essai de phase III randomisé testant une chimiothérapie précoce post-opératoire avec deux cycles de gemcitabine hebdomadaire suivis d'un traitement combiné de radio-chimiothérapie avec gemcitabine concomitante à une irradiation continue de 50.5 grays délivrée sur 5 semaines. Cette stratégie montre des résultats encourageants en phase II (9).

Au CHU, nous privilégions la participation aux essais thérapeutiques randomisés en cours. Il s'agit du seul moyen, non biaisé, de mettre en évidence l'avantage potentiel d'un traitement adjuvant sur la simple surveillance après résection à visée curative d'un cancer du pancréas.

ABRÉVIATIONS

AF : Acide folinique

CT : Chimiothérapie

EORTC : European Organization for Research and Treatment of Cancer

ESPAC : European Study Group for Pancreatic Cancer

5-FU : 5- Fluorouracil

GITSG : Gastrointestinal Tumor Study Group

RCT : Radio-chimiothérapie

BIBLIOGRAPHIE

1. Bell RH.— Neoplasms of the exocrine pancreas, in Greenfields LJ, ed, *Surgery : scientific principles and practice*. JB Lippincott, Philadelphia, 1993, 816-832.
2. Bakkevold KE, Arnesjo B, Dahl O, et al.— Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater. Results of a controlled, prospective, randomised multicenter study. *Eur J Cancer*, 1995, **29**, 698.
3. Bosset JL, Pavy JJ, Gillet M.— Conventional external irradiation alone as adjuvant treatment in resectable pancreatic cancer: results of a prospective study. *R Oncol*, 1992, **24**, 191-194.
4. Gastrointestinal Tumor Study Group. Kalser MH, Ellenberg SS.— Pancreatic cancer: adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg*, 1985, **120**, 899-903.
5. 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**, 776-784.
6. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, et al.— Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2001, **358**, 1576-1585.
7. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al.— Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas: 201 patients. *Ann Surg*, 1995, **221**, 721-731.
8. Burris HA, Moore MJ, Andersen J et al.— Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first line therapy for patients with advanced pancreatic cancer : a randomised trial. *J Clin Oncol*, 1997, **15**, 2403-2413.
9. Van Laethem JL, Gay F, Danhier S et al.— Postoperative adjuvant gemcitabine and gemcitabine + concurrent radiation for resected pancreatic adenocarcinoma: a feasibility phase II study. *Proc Asco*, 2001, **20**, abstract 611.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr M. Polus, Service d'Oncologie médicale, CHU Sart Tilman, B35, 4000 Liège.