

**Le rôle du traitement néo-adjuvant et adjuvant
dans le cancer du pancréas résécable**

**Comité de l'évolution des pratiques en oncologie
(CEPO)**

Juin 2010

Direction de la lutte contre
le cancer



Ce guide constitue un outil d'aide à la décision clinique fondé sur les données probantes. Il a été élaboré par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) en partenariat avec des cliniciens experts. Son contenu n'engage que ses auteurs.

Il ne se substitue pas à la *Liste de médicaments - établissements* prévue à l'article 116 de la *Loi sur les Services de Santé et les Services sociaux*, laquelle constitue le cadre général de la fourniture de médicaments dans les établissements de santé.

Ce document n'est disponible qu'en version électronique à l'adresse www.msss.gouv.qc.ca/cancer.

Le genre masculin utilisé dans ce document désigne aussi bien les femmes que les hommes.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2010

Bibliothèque et Archives Canada, 2010

ISBN : 978-2-550-59697-4 (version PDF)

Tous droits réservés pour tous pays. La reproduction, par quelque procédé que ce soit, la traduction ou la diffusion de ce document, même partielles, sont interdites sans l'autorisation préalable des Publications du Québec. Cependant, la reproduction partielle ou complète de ce document à des fins personnelles et non commerciales est permise, uniquement sur le territoire québécois et à condition d'en mentionner la source.

© Gouvernement du Québec, 2010

Le guide *Le rôle du traitement néo-adjuvant et adjuvant dans le cancer du pancréas résécable* a été préparé par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO). La production de ce document a été rendue possible grâce au soutien financier de la Direction de la lutte contre le cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux.

Rédaction

Docteur Thierry Alcindor, hématologue et oncologue médical, Hôpital Général de Montréal (CUSM)
 Docteur José Ayllon, radio-oncologue, Hôpital Charles Lemoyne
 Docteur Félix Couture, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ)
 Madame Mariève Doucet, Ph.D., Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS)
 Madame Mélanie Kavanagh, Ph.D., Direction de la lutte contre le cancer (MSSS)
 Docteur Richard Létourneau, chirurgien, Hôpital Saint-Luc (CHUM)

Révision externe

Docteur Jeffrey Barkun, chirurgien, Hôpital Royal Victoria (CUSM)
 Docteure Marie-Pierre Campeau, radio-oncologue, Hôpital Notre-Dame (CHUM)
 Docteure Isabelle Deshaies, chirurgienne, *Penn State Hershey Medical Center*, Hershey, États-Unis
 Docteur Rami Kotb, hématologue et oncologue médical, Hôpital Fleurimont (CHUS)
 Docteure Nathalie Lessard, radio-oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ)
 Docteur Trung Nghia Nguyen, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles Lemoyne

Révision interne et adoption

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie

Exécutif :	Docteur Félix Couture, président, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ) Docteure Isabelle Roy, vice-présidente, radio-oncologue, Hôpital Notre-Dame (CHUM) Monsieur Alain Bureau, pharmacien, Hôpital Sainte-Croix (CSSS Drummond) Madame Mélanie Kavanagh, coordonnatrice, Ph.D., Direction de la lutte contre le cancer (MSSS)
Membres :	Docteur Ghislain Cournoyer, hématologue et oncologue médical, Hôpital régional de Saint-Jérôme (CSSS de Saint-Jérôme) Madame Nicole Déry, pharmacienne, représentante du Conseil du médicament (observatrice) Madame Mariève Doucet, Ph.D., méthodologiste, AETMIS Madame Suzanne Frenette, pharmacienne, Hôpital Maisonneuve-Rosemont Docteur Normand Gervais, chirurgien, Centre hospitalier régional du Grand-Portage (CSSS de Rivière-du-Loup) Madame Stéphanie Goulet, Ph.D., méthodologiste, Direction de la lutte contre le cancer (MSSS) Monsieur Jean-Marie Lance, conseiller scientifique principal, représentant de l'AETMIS Docteur Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, représentant du GEOQ Monsieur Sylvain L'Espérance, Ph.D., méthodologiste, AETMIS Madame Nathalie Letarte, pharmacienne, Hôpital Saint-Luc (CHUM), représentante du PGTM Madame Mélanie Morneau, M.Sc., MBA, méthodologiste, Direction de la lutte contre le cancer (MSSS) Docteur Jean-François Ouellet, chirurgien, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ) Madame Mireille Poirier, pharmacienne, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ) Monsieur Éric Potvin, Ph.D., méthodologiste, Direction de la lutte contre le cancer (MSSS) Docteur Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical, Hôpital général de Montréal (CUSM) Docteur Benoît Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles Lemoyne Docteur Lucas Sideris, chirurgien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont Madame Lucie Surprenant, pharmacienne, Centre hospitalier St. Mary's Docteur François Vincent, radio-oncologue, Centre hospitalier régional de Trois-Rivières

RÉSUMÉ

On estime à 1 210 le nombre de nouveaux cas de cancer du pancréas qui seront diagnostiqués au Québec en 2010 et à 1 010 le nombre de personnes qui en décèderont. Le pronostic du cancer du pancréas est mauvais, avec une survie à 5 ans de l'ordre de 6 %. Ce mauvais pronostic pourrait s'expliquer par la difficulté du clinicien à poser un diagnostic lorsque la tumeur est résécable, puisque les signes et symptômes sont non spécifiques, tardifs et peu nombreux.

La chirurgie est le seul traitement à visée curative reconnu pour ce type de cancer. Les taux de survie les plus élevés sont observés chez les patients présentant une tumeur localisée de moins de 2 cm opérée en marges chirurgicales négatives et sans atteinte ganglionnaire. À la suite d'une résection à visée curative, la survie médiane varie entre 12 et 20 mois. La résection à visée curative n'est toutefois possible que chez 5 % à 15 % des patients. Par contre, plus de 80 % de ceux qui en bénéficient décèderont tout de même d'une récurrence locorégionale ou d'une évolution métastatique. Ce taux élevé de récurrence ainsi que le faible taux de résécabilité ont justifié la recherche de nouvelles modalités thérapeutiques complémentaires à la chirurgie.

Le présent guide fait état de la documentation scientifique pertinente sur le sujet et vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité des traitements néo-adjuvant et adjuvant de l'adénocarcinome pancréatique résécable. La question du traitement per-opératoire de radiothérapie seule n'est pas traitée dans le présent guide, car cette technologie n'est pas disponible actuellement au Québec.

Une revue de la littérature scientifique publiée de janvier 1985 à décembre 2009 inclusivement a été effectuée dans l'outil de recherche *PubMed*. Pour ce qui est du volet sur le traitement néo-adjuvant, la recherche de la documentation scientifique s'est limitée aux études comparatives dont le groupe comparateur était « chirurgie seule ». Pour le volet du traitement adjuvant, seules les études prospectives randomisées de phase III ont été retenues. Les études rétrospectives, celles portant sur des tumeurs non résécables, des traitements palliatifs ou des tumeurs endocrines, ainsi que celles à caractère économique n'ont pas été retenues. Un groupe de travail mandaté par le CEPO a rédigé le présent guide et un groupe d'experts indépendants du CEPO a par la suite effectué la révision externe. Le CEPO a finalement révisé et adopté l'analyse et les recommandations du présent document.

En ce qui concerne le traitement néo-adjuvant, aucune étude évaluant l'efficacité d'une chimioradiothérapie ou d'une chimiothérapie, comparativement à la chirurgie seule chez des patients atteints d'un cancer du pancréas résécable, n'a satisfait aux critères de sélection du présent guide. Le rôle du traitement néo-adjuvant reste donc à être déterminé car aucune donnée actuellement disponible ne provient d'essais cliniques de phase III.

Pour ce qui est du traitement adjuvant, dix-neuf études publiées portant sur le traitement adjuvant de l'adénocarcinome pancréatique résécable ont été retenues. L'efficacité thérapeutique de la chimioradiothérapie n'a pas été démontrée. Plusieurs essais cliniques ont démontré que la chimiothérapie adjuvante était supérieure à la chirurgie seule. Actuellement, la supériorité d'un régime de gemcitabine par rapport au 5-FU n'a pas encore été démontrée pour le cancer du pancréas résécable.

Compte tenu des données probantes disponibles, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) recommande :

1. que l'utilisation de tout traitement néo-adjuvant (chimioradiothérapie et chimiothérapie) chez les patients atteints d'un cancer du pancréas résécable ne soit considérée qu'en contexte de recherche clinique (recommandation de grade D);

2. qu'un traitement adjuvant de gemcitabine (Gemzar^{MC}) ou de 5-fluorouracile / leucovorin donné en monothérapie, durant 6 mois, est recommandé pour tous les patients qui ont bénéficié d'une résection pancréatique à visée curative (recommandation de grade B).

La littérature actuelle ne permet pas d'émettre une recommandation sur la place d'un traitement de chimioradiothérapie après une résection pancréatique à visée curative.

SUMMARY

It is estimated that 1,210 new cases of pancreatic cancer will be diagnosed in Québec in 2010 and 1,010 related deaths will occur. The prognosis for pancreatic cancer is poor, with a 5 year survival rate of 6%. This may be due to the difficulty of diagnosing a resectable tumor given that signs and symptoms are nonspecific, late to appear, and limited in number.

Surgery is the only recognized curative treatment option for this type of cancer. The highest survival rates are observed in patients presenting a node-negative localized tumor of less than 2 cm that is resected with a negative surgical margin. Following curative resection, median survival varies from 12 to 20 months. However, curative resection is possible in only 5% to 15% of patients. Moreover, over 80% of those receiving this treatment die of locoregional recurrence or metastatic disease. This high recurrence rate and low resectability rate prompted research into new therapeutic modalities to complement surgery.

This guide looks at the relevant scientific documentation and seeks to evaluate the effectiveness and safety of neoadjuvant and adjuvant therapy for resectable pancreatic adenocarcinoma. It does not discuss intraoperative radiotherapy alone, as this technology is currently not available in Québec.

A review of the scientific literature published between January 1985 and December 2009 inclusively was conducted using the *PubMed* search tool. For neoadjuvant therapy, the search was limited to comparative studies in which the comparative group was “surgery alone.” For adjuvant therapy, only Phase III randomized prospective studies were retained. Retrospective studies, those concerning unresectable tumors, palliative treatment, or endocrine tumors, and economic studies were excluded. A working group mandated by Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) wrote this guide, and a group of non-CEPO experts subsequently revised it. CEPO ultimately revised and adopted the analysis and recommendations in this document.

As regards neoadjuvant therapy, no study of the effectiveness of chemoradiotherapy or chemotherapy in comparison to surgery alone in patients with resectable pancreatic cancer met the selection criteria for this guide. The role of neoadjuvant therapy thus remains to be seen, as no Phase III clinical trial data is currently available.

Nineteen published studies on adjuvant therapy for resectable pancreatic adenocarcinoma were retained. The therapeutic effectiveness of chemoradiotherapy has not been demonstrated. A number of clinical trials have shown that adjuvant chemotherapy is superior to surgery alone. To date, the superiority of a gemcitabine regimen over 5-FU has not been demonstrated for resectable pancreatic cancer.

Given the evidence available, CEPO is issuing the following recommendations:

1. Neoadjuvant therapy (chemoradiotherapy or chemotherapy) for patients with resectable pancreatic cancer should be considered only in clinical research trials (Grade D recommendation).
2. Gemcitabine (Gemzar®) or 5-fluorouracil/leucovorin adjuvant therapy should be administered as a six-month monotherapy to patients that have undergone curative pancreatic resection (Grade B recommendation).

The current literature does not allow us to issue a recommendation regarding the use of chemoradiotherapy following curative pancreatic resection.

1. QUESTION CLINIQUE

Déterminer, chez les patients atteints d'un adénocarcinome pancréatique résécable, le rôle :

- d'un traitement néo-adjuvant, qu'il soit à base de chimioradiothérapie ou de chimiothérapie;
- d'un traitement adjuvant, qu'il soit à base de chimioradiothérapie ou de chimiothérapie.

2. INTRODUCTION

La Société canadienne du cancer et l'Institut national du cancer du Canada estiment que 1 210 nouveaux cas de cancer du pancréas ont été diagnostiqués au Québec en 2010 et qu'environ 1 010 personnes en sont décédées [4]. L'incidence de ce cancer est plus élevée chez les personnes âgées de 65 ans et plus, chez les hommes ainsi que chez les personnes de race noire [5].

Le pronostic du cancer du pancréas est mauvais, avec une survie à 5 ans de l'ordre de 6 % [4]. Ce mauvais pronostic pourrait s'expliquer par la difficulté du clinicien à poser un diagnostic lorsque la tumeur est résécable, puisque les signes et symptômes sont non spécifiques, tardifs et peu nombreux [5]. De par sa biologie, ce cancer est agressif et a tendance à se disséminer rapidement. L'adénocarcinome pancréatique est le type histologique le plus fréquent (environ 95 % des cas) et il est localisé au niveau de la tête du pancréas dans près de deux tiers des cas [5]. L'évaluation du pronostic de la maladie s'appuie sur l'envahissement local de la tumeur, le statut ganglionnaire et la présence de métastases à distance (voir l'Annexe I pour les détails de la classification TNM de l'*American Joint Committee on Cancer*) [6-8].

La chirurgie est le seul traitement à visée curative reconnu pour ce type de cancer. L'intervention chirurgicale de référence pour les lésions résécables de la tête du pancréas est la pancréaticoduodénectomie (ou Whipple). Lorsque la résection s'effectue en marges négatives, cette procédure permet d'obtenir des taux de survie à 5 ans d'environ 10 % à 25 % pour les tumeurs de la tête du pancréas [9-12]. Les taux de survie les plus élevés sont observés chez les patients présentant une tumeur localisée de moins de 2 cm opérée en marges chirurgicales négatives et sans atteinte ganglionnaire. À la suite d'une résection à visée curative, la survie médiane varie entre 12 et 20 mois [13]. La résection à visée curative n'est toutefois possible que chez 5 % à 15 % des patients [10]. Par contre, plus de 80 % de ceux qui en bénéficient décéderont tout de même d'une récurrence locorégionale ou d'une évolution métastatique [13]. Ce taux élevé de récurrence ainsi que le faible taux de résécabilité ont justifié la recherche de nouvelles modalités thérapeutiques complémentaires à la chirurgie.

Depuis 1985, plusieurs groupes de recherche se sont intéressés à cette question clinique et ont mis sur pied des essais cliniques évaluant différentes modalités thérapeutiques (p. ex. : radiothérapie exclusive, chimiothérapie exclusive, chimioradiothérapie). Pendant plusieurs années, les résultats contradictoires des études publiées concernant le traitement adjuvant du cancer du pancréas ont rendu difficile l'élaboration de lignes directrices pour le traitement de ce cancer [14, 15]. Cependant, la publication récente de certains essais cliniques randomisés a amélioré la compréhension du rôle du traitement adjuvant dans le cancer du pancréas résécable.

Le présent guide fait état de la documentation scientifique pertinente sur le sujet et vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité des traitements néo-adjuvant et adjuvant de l'adénocarcinome pancréatique résécable. La question du traitement per-opératoire de radiothérapie seule n'est pas traitée dans le présent guide, car cette technologie n'est pas disponible actuellement au Québec.

3. MÉTHODE

Une revue de la documentation scientifique publiée de janvier 1985 à décembre 2009 a été effectuée en utilisant l'outil de recherche *PubMed* et les mots clés *pancreatic adenocarcinoma* (MeSH), *neoadjuvant* et *adjuvant therapy*. Pour ce qui est du volet sur le traitement néo-adjuvant, la recherche de la documentation scientifique s'est limitée aux études comparatives dont le groupe comparateur était « chirurgie seule ». Pour le volet du traitement adjuvant, seules les études prospectives randomisées de phase III ont été retenues. Les études rétrospectives, celles portant sur des tumeurs non résécables, des traitements palliatifs ou des tumeurs endocrines, ainsi que celles à caractère économique n'ont pas été retenues. Les abrégés de communication présentés en 2008 et 2009 lors des congrès de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO), de l'ASCO gastrointestinal symposium, de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO), de l'*American Society for Therapeutic Radiology and Oncology* (ASTRO) et de l'*European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* (ESTRO) ont été consultés. Seuls les abrégés rapportant les résultats d'études randomisées ont été retenus.

Les revues systématiques, les recommandations pour la pratique clinique et les consensus d'experts émis par certains organismes internationaux et agences de cancer ont également été répertoriés. Notamment, les sites Internet des organismes suivants ont été consultés : l'ASCO, l'ESMO, l'ASTRO, l'ESTRO, le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), la *Cochrane Library of Systematic Reviews*, le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), la *British Columbia Cancer Agency* (BCCA), le *Cancer Care Ontario* (CCO), le *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé, la *British Society for Haematology* (BSH) et la *National Guideline Clearinghouse*. La bibliographie des publications sélectionnées a permis de compléter la revue de la documentation scientifique. Seuls les documents en anglais ou en français ont été consultés.

Les niveaux de données probantes et grades de recommandations utilisés par l'ASCO et l'ESMO ont servi de référence pour l'évaluation de la validité des études et la gradation des recommandations émises dans ce guide (Annexe II). Dans le cas des abrégés de communication, étant donné que les informations nécessaires pour en évaluer la qualité sont manquantes, le niveau des données probantes n'a pu être déterminé. Conséquemment, aucun grade n'a été attribué aux recommandations qui découlent d'abrégés de communication.

Un groupe de travail mandaté par le CEPO a rédigé le présent guide et un groupe d'experts indépendants du CEPO a par la suite effectué la révision externe. Le CEPO a finalement révisé et adopté l'analyse et les recommandations du présent document.

4. RÉSULTATS

En ce qui concerne le traitement néo-adjuvant, aucune étude évaluant l'efficacité d'une chimioradiothérapie ou d'une chimiothérapie, comparativement à la chirurgie seule chez des patients atteints d'un cancer du pancréas résécable, n'a satisfait aux critères de sélection du présent guide.

Pour ce qui est du traitement adjuvant, vingt études publiées portant sur le traitement adjuvant de l'adénocarcinome pancréatique résécable ont satisfait aux critères de sélection. Parmi celles-ci, une a été rejetée car il s'agit d'une sous-analyse de l'étude ESPAC-1 qui porte sur l'influence du type de chirurgie sur le traitement adjuvant plutôt que sur le traitement adjuvant lui-même [16]. Dix-neuf publications ont donc été retenues :

- huit études prospectives ont abordé le rôle d'un traitement de chimioradiothérapie [17-24];
- cinq publications (quatre études prospectives [25-28] et un abrégé de communication [29]) ont abordé le traitement de chimiothérapie;
- un abrégé de communication [30] et une étude prospective [31] ont abordé la comparaison de deux agents de chimiothérapie;
- quatre méta-analyses ont traité des traitements de chimioradiothérapie et de chimiothérapie [32-35].

Trois guides de recommandations pour la pratique clinique et un consensus d'experts ont été recensés [36-39]. Toutefois, les recommandations du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), qui porte spécifiquement sur l'utilisation de la gemcitabine (Gemzar^{MC}) dans le traitement adjuvant, ont été rejetées [38]. Ce guide de pratique clinique a été publié en 2001 et n'a pas été actualisé malgré la publication des récents essais cliniques, ce qui lui enlève sa pertinence clinique.

4.1. Résultats de la revue des données probantes

4.1.1. Traitement néo-adjuvant

Aucune étude évaluant l'efficacité d'un traitement néo-adjuvant de chimioradiothérapie ou de chimiothérapie chez des patients atteints d'un cancer du pancréas résécable n'a satisfait aux critères de sélection du présent guide.

4.1.2. Traitement adjuvant

Pour toutes les études répertoriées, les principaux critères cliniques d'évaluation ont été la survie globale ainsi que la survie sans maladie. Une brève description de chacune de ces études est présentée dans cette section. De plus, des informations complémentaires sur les critères d'inclusion et d'exclusion, les caractéristiques de base des sujets, la posologie, les résultats d'efficacité et les effets indésirables sont présentées sous la forme de tableaux aux annexes III, IV et V. Lorsque disponibles, les valeurs *p* associées aux résultats rapportés ont été présentées dans le texte.

4.1.2.1 Chimioradiothérapie

Kalser *et al.* du *Gastrointestinal Tumor Study Group* (GITSG) ont publié en 1985 l'essai clinique GI-9173 de phase III évaluant l'efficacité d'un traitement adjuvant de chimioradiothérapie à base de 5-fluorouracile (5-FU) combiné à une chimiothérapie d'entretien comparativement à une chirurgie seule (données probantes de niveau II) [17]. Le but de cette étude était d'évaluer la survie globale ainsi que la survie sans maladie.

Le traitement de chimioradiothérapie était administré à raison de 40 Gy en « *split-course* », c'est-à-dire en deux séries de 20 Gy (dix fractions séparées par une période de repos de deux semaines). La radiothérapie a été associée à une chimiothérapie à base de 5-FU administrée en bolus intraveineux à raison de 500 mg/m²/jour, aux jours 1 à 3 de la première série de radiothérapie. Un mois après la fin de la radiation, une chimiothérapie d'entretien à base de 5-FU (500 mg/m² en bolus intraveineux) a été administrée une fois par semaine pendant deux ans.

Un total de 43 patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas réséqué et opéré en marges chirurgicales négatives (R0) ont été inclus : 21 dans le groupe traitement et 22 dans le groupe témoin. Après un suivi médian de 5,5 ans, une amélioration de la survie médiane globale a été démontrée chez les patients traités comparativement aux témoins (20 contre 11 mois, $p = 0,03$). De même, des taux plus élevés de survie estimée à 1 an (63 % contre 49 %) et à 2 ans (42 % contre 15 %) ont été observés en faveur des patients traités. Une meilleure survie médiane sans maladie a été démontrée en faveur des patients traités (11 contre 9 mois, $p = 0,01$).

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été une leucopénie de grades 3 et 4 (14 % des patients traités). Aucune réaction toxique ni décès relié au traitement n'ont été rapportés.

En 1987, le GITSG a publié les résultats à long terme de l'essai clinique GI-9173 après un suivi médian de 8 ans (données probantes de niveau II)¹ [18]. Durant cette période, tous les patients du groupe témoin sont décédés tandis que quatre patients du groupe traitement ont survécu jusqu'à 11,2 ans après la chirurgie. Les taux de survie globale à deux ans (43 % contre 18 %) et de survie sans maladie (48 % contre 14 %) sont, à l'instar de l'analyse à court terme, plus élevés pour les patients traités comparativement aux patients témoins.

En 1999, **Klinkenbijl et al.** de l'*European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) ont publié l'essai clinique multicentrique EORTC 40 891 de phase III (données probantes de niveau I) [23]. Le but de cette étude était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'un traitement adjuvant de chimioradiothérapie à base de 5-FU comparé à une chirurgie seule chez des patients atteints d'un cancer du pancréas ou péri-ampullaire. L'objectif principal de l'étude visait à évaluer la survie globale. Les objectifs secondaires concernaient l'évaluation de la survie sans maladie et de la toxicité associée au traitement.

Le traitement de chimioradiothérapie consistait en une dose de 40 Gy donnée en « *split-course* », soit des fractions de 2 Gy/jour combinées à une dose de 25 mg/kg/jour de 5-FU administrée en perfusion continue pendant 5 jours/semaine pour deux semaines, le tout suivi de deux semaines de repos. Selon la tolérance du patient lors du premier cycle, la chimiothérapie du deuxième cycle pouvait être de même dose, réduite à 3 jours/semaine en présence de toxicités de grade I ou II ou encore annulée en présence de toxicités de grade III ou IV. Ce protocole ne comportait pas de chimiothérapie d'entretien.

Un total de 218 patients a été inclus dans l'étude, mais seules les données de 207 patients ont été analysées (104 patients dans le groupe traitement et 103 dans le groupe témoin). Sur la base du diagnostic pathologique, la proportion de patients atteints d'un cancer de la tête du pancréas (58 % contre 53 %) et péri-ampullaire (42 % contre 46 %) étaient similaires entre les groupes traitement et

¹ Les résultats d'un deuxième groupe de traitement ajouté à l'étude principale (GI-9173) ne sont pas retenus car ce groupe de patients, non répartis par randomisation, ne répond pas aux critères d'inclusion du présent guide.

témoin. Une progression locorégionale a été observée chez 65 % des patients traités comparativement à 66 % des patients témoins.

Aucune différence statistique n'a été observée quant à la survie médiane globale (24,5 contre 19 mois, $p = 0,208$) et la survie médiane sans maladie (17,4 contre 16 mois, $p = 0,643$) entre les groupe traitement et témoin. Les taux de survie estimés à 2 ans (51 % contre 41 %) et 5 ans (28 % contre 22 %) étaient non différents statistiquement chez les patients traités comparativement aux patients témoins ($p = 0,208$).

Concernant le sous-groupe de patients atteints d'un cancer de la tête du pancréas, la survie médiane globale (17,1 contre 12,6 mois) et les taux de survie estimés à 2 ans (37 % contre 23 %) et 5 ans (20 % contre 10 %) étaient non différents statistiquement entre les groupes traitement et témoin ($p = 0,099$).

Les principaux effets indésirables liés à l'administration du traitement étaient légers à modérés (grades ≤ 3) et non hématologiques (8 % de nausées et vomissements).

En 2007, **Smeenk et al.** ont rapporté les résultats du suivi à long terme de l'essai clinique EORTC 40 891 (données probantes de niveau I) [24]. Après un suivi médian de 11,7 ans, le taux de mortalité était de 79 % ($n = 173$) et aucun décès n'a été attribué au traitement. Comme dans l'analyse à court terme, la survie médiane globale (1,8 contre 1,6 ans, $p = 0,540$) et la survie médiane sans maladie (1,5 contre 1,2 ans, $p = 0,663$) n'étaient pas différentes statistiquement entre les patients traités et les patients témoins.

Chez les patients atteints d'un cancer de la tête du pancréas, la survie médiane globale (1,3 contre 1 an, $p = 0,165$) et la survie médiane sans maladie (1,5 contre 1,2 an, $p = 0,259$) n'étaient pas différentes statistiquement entre les patients traités et les patients témoins. Les facteurs pronostiques influençant la survie étaient le grade tumoral ($p = 0,042$), la taille de la tumeur ($p = 0,004$), l'envahissement vasculaire ($p = 0,041$) et le statut de performance de l'Organisation mondiale de la santé ($p = 0,021$). Une analyse multivariée a démontré que les facteurs pronostiques n'avaient pas d'influence sur l'effet du traitement chez les patients atteints d'un cancer de la tête du pancréas ($p = 0,137$).

En 2001, **Neoptolemos et al.** de l'*European Study Group for Pancreatic Cancer* (ESPAC) ont publié une analyse intérimaire d'un essai clinique multicentrique de phase III (ESPAC-1) (données probantes de niveau II) [21]. Le but de cette étude était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'un traitement adjuvant de chimioradiothérapie à base de 5-FU ou de chimiothérapie à base de 5-FU comparativement à une chirurgie seule chez des patients atteints d'un cancer du pancréas résécable. L'objectif principal visait à évaluer la survie globale. Les objectifs secondaires étaient de déterminer les facteurs pronostiques et d'évaluer l'innocuité reliée au traitement.

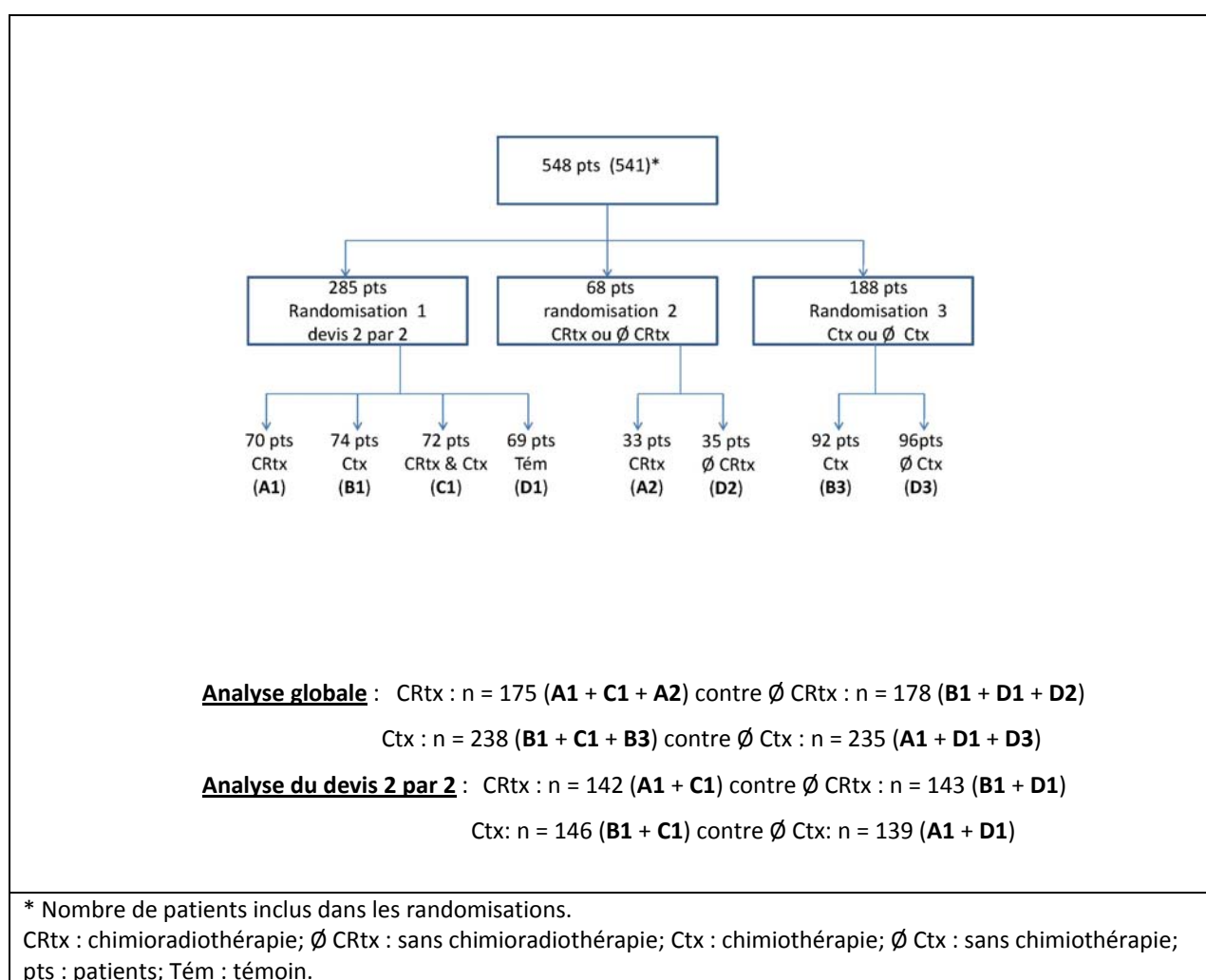
Seuls les résultats concernant le traitement de chimioradiothérapie sont traités dans cette section. Les résultats concernant le traitement de chimiothérapie seule seront rapportés à la section 4.1.2.2. Le traitement de chimioradiothérapie était administré à raison de 40 Gy en « *split-course* » combiné à une dose intraveineuse de 500 mg/m² de 5-FU aux jours 1 et 3 (aux deux semaines). En ce qui concerne le traitement de chimiothérapie seule, un bolus intraveineux de 425 mg/m²/jour de 5-FU combiné à une dose de 20 mg/m²/jour de leucovorin a été administré pendant cinq jours par mois et ce, pendant six mois.

Un total de 541 patients ont été inclus puis randomisés en trois groupes distincts selon le choix du médecin traitant (voir la Figure 1).

Après un suivi médian de 10 mois, les résultats ont démontré des survies globales médianes semblables entre les patients traités et témoins et ce, autant lors de l'analyse globale (15,5 contre 16,1 mois, $p = 0,24$) que de l'analyse du devis deux par deux (15,8 contre 17,8 mois, $p = 0,09$). Les facteurs pronostiques influençant négativement la survie étaient les marges chirurgicales positives ($p = 0,006$), l'atteinte ganglionnaire ($p = 0,0003$), le grade tumoral pauvrement différencié ($p = 0,0001$) et la taille tumorale ≥ 2 cm ($p = 0,013$). Ces facteurs pronostiques n'ont toutefois pas eu d'effet sur la survie globale liée au traitement de chimioradiothérapie ($p = 0,2$).

Le taux de toxicités de grade 3 ou 4 liées au traitement de chimioradiothérapie et de chimiothérapie était de 27 %. Les principaux effets indésirables de grades 3 ou 4 liés à l'administration des traitements adjuvants ont été la stomatite (32 %), la neutropénie (25 %) et la diarrhée (23 %).

Figure 1. Schématisation de la répartition des patients dans l'étude ESPAC-1.



Neoptolemos et al. ont publié en 2001 un deuxième article portant sur l'analyse intérimaire de l'étude ESPAC-1 (données probantes de niveau II) [20]. Le but visé par cette deuxième publication était d'évaluer l'efficacité du traitement adjuvant comparé à une chirurgie seule en fonction du statut des marges

chirurgicales chez des patients atteints d'un cancer pancréatique résécable. L'objectif principal concernait l'évaluation de la survie globale.

Sur un total de 541 patients, 81 % ont présenté des marges chirurgicales négatives et 19 %, des marges chirurgicales positives (R1). Ces deux groupes étaient similaires en termes de caractéristiques de base. Cependant, la proportion de patients présentant des ganglions positifs était plus importante chez les patients ayant des marges chirurgicales positives que chez ceux présentant des marges chirurgicales négatives (67 % contre 50 %, $p \leq 0,01$).

Les résultats de 145 patients contre 146 patients présentant des marges chirurgicales R0 et de 30 patients contre 32 patients présentant des marges chirurgicales R1 ont été pris en compte dans l'analyse globale visant à comparer les résultats du groupe traité par chimioradiothérapie avec ceux du groupe sans traitement.

Aucun avantage de survie médiane globale n'a été obtenu avec le traitement de chimioradiothérapie lorsque comparé à la chirurgie seule ($p = 0,24$) et ce, que ce soit en présence de marges chirurgicales positives (10,9 contre 12,1 mois) ou négatives (15,9 contre 16,9 mois).

Neoptolemos *et al.* ont publié en 2004 l'analyse finale de l'étude ESPAC-1 en rapportant uniquement les résultats du devis deux par deux (données probantes de niveau II) [22]. Un suivi médian de 47 mois a été effectué pour 289 patients², dont 144 témoins et 145 traités par chimioradiothérapie seule ou combinée à une chimiothérapie adjuvante.

Les résultats ont démontré une survie médiane globale (15,9 contre 17,9 mois, $p = 0,05$) et des taux de survie estimés à 2 ans (29 % contre 41 %, $p = 0,05$) et à 5 ans (10 % contre 20 %, $p = 0,05$) non statistiquement différents entre les patients traités avec chimioradiothérapie et ceux n'ayant pas reçu le traitement combiné. Les facteurs pronostiques influençant la survie étaient l'atteinte ganglionnaire positive ($p < 0,001$), le grade tumoral pauvrement différencié ($p < 0,001$) et la taille de la tumeur ≥ 2 cm ($p = 0,003$). Comme lors de l'analyse intérimaire, les facteurs pronostiques négatifs n'ont pas eu d'effet sur l'efficacité du traitement de chimioradiothérapie ($p = 0,05$).

La survie sans maladie estimée à 1 an était de 46 % et de 55 %, et le délai médian pour la récurrence était de 10,7 mois et de 15,2 mois pour les patients traités avec chimioradiothérapie comparativement à ceux qui n'ont pas été exposés à cette double modalité thérapeutique ($p = 0,04$).

Morak *et al.* ont publié en 2008 un essai clinique de phase III comparant l'efficacité d'un traitement adjuvant de chimiothérapie intra-artérielle et de radiothérapie à celle d'une chirurgie seule chez des patients atteints de cancers de la tête du pancréas ou péri-ampullaire résécables (données probantes de niveau I) [19]. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la survie globale. Les objectifs secondaires visaient l'évaluation de la survie sans maladie et de l'innocuité liée au traitement.

Une chimiothérapie composée de mitoxantrone (10 mg/m², jour 1), 5-FU (600 mg/m², jours 2 à 4), leucovorin (170 mg/m², jours 2 à 4) et cisplatine (60 mg/m², jour 5) a été infusée régionalement au niveau du tronc cœliaque via l'insertion d'un cathéter dans l'artère fémorale. Le cathéter était laissé en place pour la durée du traitement (cinq jours). Deux semaines après le premier cycle de chimiothérapie, un traitement de radiothérapie était administré à raison de 54 Gy en 30 fractions de 1,8 Gy (technique à

² Quatre patients préalablement exclus de l'analyse intérimaire ont été ajoutés dans cette analyse par intention de traitement (CRTx : $n = 3$ et Ctx seule : $n = 1$). Les auteurs ont émis une justification pour l'inclusion de seulement trois d'entre eux.

trois ou quatre champs). Trois semaines après la fin du traitement de radiothérapie, cinq autres cycles de chimiothérapie étaient administrés.

Un total de 120 patients ont été randomisés : 59 dans le groupe traitement et 61 dans le groupe témoin. Sur la base du diagnostic pathologique, les proportions de patients atteints d'un cancer de la tête du pancréas (53 % contre 51 %) et péri-ampullaire (47 % contre 49 %) étaient similaires entre les groupes traitement et témoin.

Après un suivi médian de 17 mois, aucun bénéfice de survie médiane globale n'a été démontré en faveur du traitement (19 contre 18 mois, $p = 0,25$). De même, des analyses de sous-groupes ont démontré des résultats similaires quant à la survie globale entre les groupes traitement et témoin pour les patients atteints d'un cancer de la tête du pancréas ($p = 0,66$) ou de la région péri-ampullaire ($p = 0,15$).

La survie sans maladie était plus longue chez les patients traités que chez les témoins (12 contre 7 mois, $p = 0,015$). Parmi les patients atteints d'un cancer de la tête du pancréas, l'incidence d'une récurrence locale (19 % contre 35 %, $p = 0,12$) et de métastases hépatiques (45 % contre 48 %, $p = 0,755$) n'était pas statistiquement différente entre les groupes traitement et témoin. Les patients atteints d'un cancer péri-ampullaire traités ont présenté une incidence plus faible de métastases hépatiques (29 % contre 57 %, $p = 0,021$) malgré une incidence non statistiquement différente de récurrences locales (18 % contre 10 %, $p = 0,294$) comparativement aux témoins.

Des toxicités liées au traitement sont survenues chez 25 % des patients traités. Les effets indésirables de grades 3 et 4 rapportés dans le groupe traité étaient majoritairement d'origine hématologique, incluant la leucopénie (20 %).

4.1.2.2 Chimiothérapie

En 1992, **Bakkevoid et al.** ont publié un essai clinique multicentrique de phase III évaluant l'efficacité d'un traitement adjuvant de chimiothérapie combinée administrée chez des patients atteints de cancers résécables du pancréas et de l'ampoule de Vater comparé à une chirurgie seule (données probantes de niveau II) [28]. L'objectif principal de l'étude concernait l'évaluation de la survie globale.

La chimiothérapie a commencé six semaines après la chirurgie et consistait en une combinaison de 5-FU (500 mg/m^2), de doxorubicine (40 mg/m^2) et de mitomycine C (MMC : 6 mg/m^2) administrées au jour 1 d'un cycle de 21 jours. Un total de six cycles de traitement était planifié.

Au total, 61 patients opérés en marges chirurgicales négatives ont été inclus dans l'étude. Trente (30) patients ont été attribués aléatoirement au groupe traitement et 31, au groupe témoin. Lorsque les résultats du groupe traitement ont été comparés à ceux du groupe témoin, la survie médiane globale (23 contre 11 mois, $p = 0,02$) et les taux de survie à 1 an (70 % contre 45 %, $p = 0,04$) et à 2 ans (43 % contre 32 %, $p = 0,04$) étaient supérieurs. Le gain apporté par la chimiothérapie adjuvante n'était toutefois pas retrouvé après 5 ans (4 % contre 8 %, $p = 0,6$).

La toxicité du traitement était substantielle et l'observance au traitement s'est avérée faible (13 patients ont complété le traitement). Les effets indésirables de grades 3 et 4 les plus fréquemment rapportés ont été l'alopécie (50 %), la cardiotoxicité (8 %) et la néphrotoxicité (8 %).

Neoptolemos et al. ont publié les résultats de l'analyse intérimaire de l'essai clinique ESPAC-1 en 2001 (données probantes de niveau II) [21] et ceux de l'analyse finale en 2004 (données probantes de niveau II) [22]. Le but, les objectifs, le processus de randomisation et les détails de traitements de cette étude ont été décrits à la section 4.1.2.1. De même, les résultats concernant le traitement de

chimioradiothérapie ont été traités dans cette section, alors que ceux portant sur le traitement de chimiothérapie sont présentés ici.

Rappelons que le traitement de chimioradiothérapie était administré à raison de 40 Gy en « *split-course* » combiné à une dose intraveineuse de 500 mg/m² de 5-FU aux jours 1 et 3 (aux deux semaines). En ce qui concerne le traitement de chimiothérapie seule, un bolus intraveineux de 425 mg/m²/jour de 5-FU combiné à une dose de 20 mg/m²/jour de leucovorin du jour 1 au jour 5, un cycle à tous les mois pendant six mois.

Un total de 541 patients ont été inclus puis randomisés en trois groupes distincts selon le choix du médecin traitant (voir la Figure 1). L'analyse intérimaire a été effectuée après un suivi médian de 10 mois. Les résultats ont démontré une survie médiane globale plus élevée avec l'ajout d'une chimiothérapie (19,7 contre 14,0 mois, $p = 0,0005$). L'analyse intérimaire des résultats obtenus avec le devis 2 par 2 n'avaient pas démontré de différence de survie médiane globale chez les patients traités par chimiothérapie comparés aux patients témoins (17,4 contre 15,9 mois, $p = 0,19$).

L'analyse finale a été effectuée après un suivi médian de 47 mois. L'analyse des résultats a démontré une survie médiane globale (20,1 contre 15,5 mois, $p = 0,009$) et des taux de survie estimés à 2 ans (40 % contre 30 %) et à 5 ans (21 % contre 8 %) plus élevés chez les patients traités par chimiothérapie comparativement aux patients témoins. Le taux de récurrence était de 72 % et de 81 % et le temps médian avant récurrence de 15,3 mois et de 9,4 mois ($p = 0,02$) chez les patients traités comparés aux patients témoins. Autant dans l'analyse finale que dans l'analyse intérimaire, la stratification des analyses en fonction des facteurs pronostiques n'a pas eu d'influence sur l'efficacité du traitement de chimiothérapie. De même, l'utilisation ou non de radiothérapie n'affectait pas les bénéfices associés à l'administration de chimiothérapie.

Le taux de toxicité reliée au traitement de chimiothérapie ainsi que les effets indésirables de grades 3 et 4 ont été décrits à la section 4.1.2.1.

Neoptolemos *et al.* ont publié en 2001 un deuxième article portant sur l'analyse intérimaire de l'étude ESPAC-1 (données probantes de niveau II) [20]. Le but visé par cette deuxième publication était d'évaluer l'efficacité du traitement adjuvant comparé à une chirurgie seule en fonction du statut des marges chirurgicales chez des patients atteints d'un cancer pancréatique résécable. L'objectif principal concernait l'évaluation de la survie globale. Les détails de cette étude sont présentés à la section 4.1.2.1.

Sur un total de 541 patients, 81 % ont présenté des marges chirurgicales négatives et 19 %, des marges chirurgicales positives (R1). Ces deux groupes étaient équivalents en termes de traitement reçu. Cependant, la proportion de patients présentant des ganglions positifs était plus importante chez les patients ayant des marges chirurgicales positives que chez ceux présentant des marges chirurgicales négatives (67 % contre 50 %, $p \leq 0,01$).

L'analyse globale pour les patients présentant des marges chirurgicales R0 a inclus 193 patients dans le groupe chimiothérapie et 193 dans le groupe témoin. De plus, 45 patients du groupe chimiothérapie ont présenté des marges chirurgicales positives et 42 patients, des marges chirurgicales R1.

Des suivis médians de 10 et 7 mois ont été effectués pour les patients présentant des marges chirurgicales R0 et R1, respectivement. Comme mentionné à la section précédente, la survie médiane globale était plus courte (10,9 contre 16,9 mois, $p = 0,006$) et les taux de survie à 1 an (46,8 % contre 65,5 %) et à 2 ans (25,6 % contre 32,0 %) étaient plus bas chez les patients présentant des marges chirurgicales R1 comparativement aux patients avec marges chirurgicales R0.

L'analyse globale incluant tous les patients (R0 et R1) a démontré que l'ajout d'une chimiothérapie adjuvante prolongeait la survie globale par rapport aux patients du groupe témoin ($p = 0,0005$). La survie médiane globale était également plus élevée chez les patients traités avec des marges chirurgicales R0 comparativement aux patients non traités (20,7 contre 15,3 mois), mais était similaire parmi les patients présentant des marges chirurgicales R1 (11,0 contre 10,3 mois).

Takada et al. ont publié en 2002 les résultats d'un essai clinique multicentrique de phase III traitant de l'efficacité d'une chimiothérapie adjuvante péri-opératoire à base de MMC et de 5-FU comparée à une chirurgie seule pour le traitement de cancers pancréatico-biliaires résécables (données probantes de niveau I) [27]. L'objectif primaire de l'étude concernait l'évaluation de la survie globale et les objectifs secondaires visaient l'évaluation de la survie sans maladie et de la toxicité reliée au traitement.

Le traitement adjuvant consistait en une perfusion intraveineuse de 6 mg/m² de MMC le jour de la chirurgie et de 310 mg/m²/jour de 5-FU administrée en postopératoire (pendant cinq jours consécutifs aux semaines 1 et 3 postopératoire). Une dose orale de 100 mg/m²/jour de 5-FU a également été administrée à partir de la cinquième semaine postopératoire et jusqu'à la récurrence de la maladie.

Un total de 436 patients ont été inclus dans l'étude et 158 d'entre eux présentaient un cancer du pancréas (traitement : $n = 81$ et témoin : $n = 77$). Seuls les résultats spécifiques au cancer du pancréas sont rapportés ci-après. Un suivi de 5 ans a été effectué. Les taux de survie globale à 5 ans des patients des groupes traitement et témoin ont été respectivement de 11,5 % et de 18 %. Des taux de survie statistiquement non significatifs ont été obtenus parmi les patients présentant des marges chirurgicales négatives (17,8 % contre 26,6 %, $p = 0,4544$) ou positives (3,1 % contre 3,7 %, $p = 0,7521$) lorsque le groupe traitement a été comparé au groupe témoin. En ce qui concerne la survie sans maladie à 5 ans, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes traité et témoin (8,6 % contre 7,8 %, $p = 0,8372$). De même, des taux de survie sans maladie similaires ont été obtenus parmi les patients présentant des marges chirurgicales négatives (13,3 % contre 12,8 %, $p = 0,2872$) ou positives (2,8 % contre 0 %, $p = 0,5482$) lorsque le groupe traitement a été comparé au groupe témoin. Des analyses multivariées ont démontré que le traitement de chimiothérapie adjuvante n'entraînait pas une diminution du risque de mortalité ni de récurrence.

Les effets indésirables de grades 3 et 4 les plus fréquemment rapportés chez les patients traités ont été la leucopénie (12,9 %), les nausées et vomissements (12,9 %), et l'anorexie (22,4 %).

En 2006, **Kosuge et al.** du *Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer* (JSAP) ont publié un essai clinique multicentrique de phase III évaluant l'efficacité d'un traitement de chimiothérapie à base de cisplatine et de 5-FU comparé à une chirurgie seule chez des patients atteints d'un cancer du pancréas résécable en marges chirurgicales négatives (données probantes de niveau I) [26]. L'objectif primaire de l'étude concernait l'évaluation de la survie globale.

Le premier cycle de chimiothérapie consistait en l'administration au jour 1 de 80 mg/m² de cisplatine combinée à une perfusion intraveineuse continue de 500 mg/m²/jour de 5-FU donnée aux jours 1 à 5. Un second cycle de chimiothérapie a été répété quatre à huit semaines suivant la fin du premier.

Un total de 89 patients ont été inclus : 45 ont été attribués au groupe traitement et 44, au groupe témoin. Un suivi médian de 44,8 mois a été effectué. L'analyse des résultats a démontré une survie médiane globale (12,5 contre 15,8 mois) et un taux de survie à 5 ans (26,6 % contre 14,9 %) non statistiquement différents entre les groupes traité et témoin ($p = 0,94$).

Le temps médian avant récurrence était de 8,6 mois pour les patients traités et de 10,2 mois pour les témoins. Le taux de récurrence à 5 ans n'était pas différent entre les deux groupes (73,6 % contre 80,8 %, $p = 0,80$). Les effets indésirables de grades 3 et 4 les plus fréquemment rapportés ont été les nausées et vomissements (13 %), la neutropénie (8 %) et la toxicité hépatique (8 %). Un décès relié au traitement a été rapporté.

En 2007, **Oettle et al.** ont publié l'analyse intérimaire de l'étude *Charité Onkologie-001* (CONKO-001), un essai clinique multicentrique de phase III (données probantes de niveau I) [25]. Le but de cette étude était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'une chimiothérapie adjuvante à base de gemcitabine comparée à une chirurgie seule chez des patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas résécable. L'objectif primaire de l'étude concernait l'évaluation de la survie sans maladie et les objectifs secondaires visaient l'évaluation de la survie globale et de la toxicité reliée au traitement.

La chimiothérapie consistait en une dose intraveineuse hebdomadaire de 1 000 mg/m² de gemcitabine. Chaque cycle comportait trois semaines de traitement et une semaine de repos. La chimiothérapie a été administrée pendant six cycles. Une modification de la dose pouvait être faite selon la présence ou non d'effets indésirables.

Un total de 354 patients ont été inclus dans l'étude : 179 affectés au groupe traitement et 175, au groupe témoin. Un suivi médian de 53 mois a été effectué. L'analyse des résultats a démontré une survie médiane sans maladie (13,4 contre 6,9 mois) ainsi que des taux de survie sans maladie estimés à 3 ans (23,5 % contre 7,5 %) et à 5 ans (16,5 % contre 5,5 %) plus élevés chez les patients traités comparativement aux patients témoins ($p < 0,001$). Des analyses de sous-groupe ont révélé un bénéfice de la survie sans maladie pour le groupe traitement comparativement au groupe témoin parmi tous les sous-groupes (R0 et R+; N+ et N-; T3-4 et T1-2). La survie médiane globale (22,1 contre 20,2 mois, $p = 0,06$), ainsi que les taux estimés de survie à 3 ans (34 % contre 20,5 %) et à 5 ans (22,5 % contre 11,5 %) n'étaient pas différents entre les groupes traitement et témoin. Des analyses de sous-groupe stratifiées selon des facteurs pronostiques ont démontré une supériorité du traitement chez les patients ne présentant pas d'atteinte ganglionnaire (34,0 contre 27,6 mois, analyse par intention de traitement, $p = 0,04$) ainsi que les patients avec résection R0 ($p = 0,047$) et les patients ayant une tumeur T3-4 ($p = 0,02$) en analyse qualifiée. Le traitement adjuvant de gemcitabine a été bien toléré et les toxicités de grades 3 et 4 étaient peu fréquentes. De plus, aucune augmentation des effets indésirables hématologiques et non hématologiques n'a été observée durant les six cycles de chimiothérapie.

En mai 2008, **Neuhaus et al.** ont présenté au congrès de l'ASCO les résultats de l'analyse finale de l'étude CONKO-001 (aucun niveau de données probantes ne peut être octroyé) [29]. La survie médiane sans maladie est supérieure dans le groupe traitement comparativement au groupe témoin (13,4 contre 6,9 mois, $p < 0,001$). Les taux de survie sans maladie étaient estimés à 23,5 % et 8,5 % à 3 ans, ainsi qu'à 16 % et 6,5 % à 5 ans pour les patients des groupes traitement et témoin, respectivement. La survie médiane globale est plus élevée dans le groupe traitement comparativement au groupe témoin (22,8 contre 20,2 mois, $p = 0,005$). Pour les patients des groupes traitement et témoin, les taux de survie estimés à 3 ans ont été de 36,5 % et 19,5 %, et ceux à 5 ans de 21 % et 9 %.

4.1.2.3 Chimiothérapie : comparaison de deux agents (gemcitabine contre 5-FU)

Regine et al. ont publié en 2008 un essai clinique multicentrique de phase III réalisé par le *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG 97-04; données probantes de niveau I) [31]. Le but de l'étude était d'évaluer l'efficacité d'un traitement de chimiothérapie à base de 5-FU comparé à un régime de

gemcitabine en association à un traitement de chimioradiothérapie à base de 5-FU. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la survie globale et les objectifs secondaires, la toxicité reliée aux traitements et la survie sans maladie.

La chimiothérapie à base de 5-FU a été administrée à raison d'une perfusion intraveineuse continue de 250 mg/m²/jour pendant trois semaines. La chimiothérapie à base de gemcitabine a été administrée en trente minutes une fois par semaine pendant trois semaines à raison de 1 000 mg/m². Une à deux semaines suivant la fin du traitement de chimiothérapie, tous les patients ont reçu une chimioradiothérapie de 50,4 Gy donnée en 28 fractions associées à une perfusion continue de 250 mg/m²/jour de 5-FU administré durant le traitement de radiothérapie. Une deuxième phase de chimiothérapie a été initiée trois à cinq semaines suivant la fin de la chimioradiothérapie et celle-ci a été administrée pendant trois mois selon les posologies initiales (deux cycles de six semaines pour le 5-FU; trois cycles de quatre semaines pour la gemcitabine).

Un total de 451 patients ont été inclus dans l'étude : 230 ont été traités avec le 5-FU et 221, avec la gemcitabine. De ce nombre, 388 patients étaient atteints d'une tumeur de la tête du pancréas (5-FU : n = 201, gemcitabine : n = 187). Le suivi médian pour tous les patients a été de 1,5 an, alors qu'il a été de 4,7 ans pour les survivants.

La survie globale n'était pas significativement différente entre les deux groupes (p = 0,34). En ce qui concerne les patients atteints d'une tumeur de la tête du pancréas, des taux similaires de survie médiane globale (16,9 contre 20,5 mois, p = 0,09) et de survie à 3 ans (22 % contre 31 %, p = 0,09) ont été observés pour les groupes 5-FU et gemcitabine. Les taux de récurrences étaient similaires entre les groupes 5-FU et gemcitabine (locale : 28 % contre 23 %; régionale : 8 % contre 7 %; métastatique : 71 % contre 75 %).

Des toxicités hématologiques de grade 4 ont été rapportées plus fréquemment à la suite de l'administration de gemcitabine que de 5-FU (14 % contre 1 %, p < 0,001). Les taux de neutropénie fébrile ou d'infection n'étaient toutefois pas différents entre les deux groupes.

En mai 2009, **Neoptolemos et al.** ont présenté au congrès de l'ASCO les résultats de ESPAC-3, un essai clinique multicentrique de phase III (aucun niveau de données probantes ne peut être octroyé) [30]. Le but de l'étude était d'évaluer l'efficacité d'un traitement de chimiothérapie à base de 5-FU et de leucovorin comparé à un régime à base de gemcitabine chez des patients atteints d'un adénocarcinome pancréatique. L'objectif primaire de l'étude concernait l'évaluation de la survie globale et les objectifs secondaires visaient à évaluer la survie sans maladie et la toxicité reliée aux traitements.

La chimiothérapie consistait soit en une dose de 425 mg/m²/jour de 5-FU combinée à 20 mg/m² de leucovorin administrée en bolus intraveineux aux jours 1 à 5 (cycle de 28 jours) soit en une dose de 1 000 mg/m² de gemcitabine administrée par voie intraveineuse aux jours 1, 8 et 15 (cycle de 4 semaines). Le traitement adjuvant a été administré pendant six cycles.

Un total de 1 088 patients ont été inclus dans l'étude et distribués entre le groupe 5-FU / leucovorin (n = 551) ou le groupe gemcitabine (n = 537). L'analyse a été effectuée après un suivi médian de 34,2 mois. Une survie médiane globale semblable a été obtenue pour les patients traités par 5-FU / leucovorin et ceux traités par gemcitabine (23,0 contre 23,6 mois, p = 0,39). Des analyses stratifiées en fonction de l'état des marges chirurgicales n'ont pas démontré de différence en termes de survie globale entre les deux groupes de patients (p = 0,56). Aucun résultat répondant aux objectifs secondaires de l'étude n'a été présenté dans l'abrégé de communication.

4.1.2.4 Méta-analyses sur les traitements de chimioradiothérapie et de chimiothérapie

En 2005, **Stocken *et al.*** ont publié une méta-analyse afin d'évaluer l'efficacité de thérapies adjuvantes de chimioradiothérapie et de chimiothérapie comparativement à une chirurgie seule pour le traitement du cancer du pancréas résécable (données probantes de niveau I) [33]. La période couverte par la revue de la littérature n'a pas été spécifiée par les auteurs. Les critères d'inclusion des études étaient les suivants :

- études prospectives randomisées incluant des patients atteints d'un adénocarcinome canalaire pancréatique résécable;
- traitement adjuvant de chimioradiothérapie ou de chimiothérapie;
- patients âgés de dix-huit ans et plus.

Cinq essais cliniques, dont les résultats ont été publiés en plusieurs articles, ont répondu aux critères de sélection [17, 18, 21-23, 27, 28]. L'objectif principal était d'évaluer la survie globale. Un total de 939 patients atteints d'un cancer du pancréas ont été inclus dans la méta-analyse. Cependant, en raison de l'absence d'accès aux données individuelles de l'essai clinique du GITSG [17, 18], l'analyse principale s'est effectuée sur 875 patients.

L'analyse des résultats a démontré que la survie médiane globale est similaire pour les groupes chimioradiothérapie et témoin (15,8 contre 15,2 mois, $p = 0,43$; test d'hétérogénéité³ : $p = 0,05$). Les taux de survie pour les patients traités par chimioradiothérapie et témoins sont respectivement estimés à 30 % et 34 % à 2 ans, et à 12 % et 17 % à 5 ans. Globalement, la chimioradiothérapie n'entraînait pas d'effet sur la survie, même après stratification pour les facteurs pronostiques que sont le statut ganglionnaire, le diamètre de la tumeur et le statut des marges chirurgicales ($p = 0,43$).

En ce qui concerne l'ajout d'un traitement de chimiothérapie, les patients du groupe traitement ont présenté une meilleure survie médiane globale comparativement aux patients du groupe témoin (19 contre 13,5 mois, $p = 0,001$; test d'hétérogénéité : $p = 0,009$). De plus, les taux de survie chez les patients traités par chimiothérapie, comparativement aux patients du groupe témoin, étaient respectivement estimés à 38 % et 29 % à 2 ans, et à 19 % et 12 % à 5 ans. Globalement, l'ajout d'un traitement de chimiothérapie entraînait toujours un effet positif sur la survie, même après stratification pour les facteurs pronostiques ($p = 0,001$). Cependant, ce traitement adjuvant semble moins efficace pour les patients opérés en marges chirurgicales positives comparativement aux patients opérés en marges chirurgicales négatives (interaction entre les groupes : $p = 0,001$; test d'hétérogénéité : $p = 0,007$).

En 2006, **Khanna *et al.*** ont publié une méta-analyse évaluant l'efficacité d'un traitement adjuvant de chimioradiothérapie à base de 5-FU comparé à une chirurgie seule chez des patients atteints d'un cancer pancréatique résécable (données probantes de niveau I) [34]. La revue de la littérature a couvert la période de janvier 1975 à mai 2004. Les critères d'inclusion des études étaient les suivants :

- études prospectives, randomisées ou non;
- traitement adjuvant de chimioradiothérapie à base de 5-FU seulement ou combiné à de la chimiothérapie;
- études incluant plus de vingt patients dans chaque groupe de comparaison.

Cinq essais cliniques ont répondu aux critères de sélection : quatre essais randomisés [17, 18, 22, 23, 28] et un essai clinique prospectif non randomisé [11]. Il est à noter que cette dernière étude n'a pas été

³ Le test d'hétérogénéité détermine si les résultats obtenus par chacun des essais cliniques répertoriés dans cette méta-analyse peuvent être considérés comme similaires. Si la valeur p associée au test d'hétérogénéité est significative, cela signifie qu'il existe au moins un essai clinique dont le résultat ne peut pas être considéré comme identique aux autres.

retenue dans le présent guide en raison de son devis non randomisé. L'objectif principal de la méta-analyse était d'évaluer la survie globale à deux ans. Deux analyses ont été faites, la première en incluant tous les résultats des études retenues dans la revue systématique et la deuxième en incluant seulement les résultats des études réalisées après 1997 [11, 22, 23].

Un total de 607 patients ont été inclus dans cette méta-analyse. Lorsque comparé au groupe chirurgie seule, l'analyse principale a démontré des taux de survie globale à 2 ans supérieurs pour les groupes chimioradiothérapie combinée à de la chimiothérapie (bénéfice absolu de 12 % [IC 95 % : 3 – 21], $p = 0,011$) et chimioradiothérapie seule (bénéfice absolu de 12 % [IC 95 % : 2 – 22], $p = 0,022$; test d'hétérogénéité : $p = 0,459$).

La deuxième analyse incluant les études publiées après 1997 a démontré des taux non statistiquement différents de survie globale pour les patients du groupe chimioradiothérapie combinée à la chimiothérapie comparé au groupe chirurgie seule (bénéfice absolu de 8 % [IC 95 % : -3 – 18], $p = 0,145$; test d'hétérogénéité : $p = 0,626$). Également, les taux de survie globale n'étaient pas statistiquement différents entre les groupes traités par chimioradiothérapie seule et chirurgie seule (bénéfice absolu de 10 % [IC 95 % : -1 – 21], $p = 0,084$).

En 2007, **Boeck et al.** ont publié une méta-analyse qui a évalué l'efficacité d'un traitement adjuvant de chimiothérapie comparé à une chirurgie seule chez des patients atteints d'un cancer pancréatique résécable (données probantes de niveau I) [32]. La période couverte par la revue de la littérature n'a pas été spécifiée par les auteurs. Les critères d'inclusion des études étaient les suivants :

- études randomisées recrutant des patients atteints d'un cancer pancréatique exocrine résécable;
- traitements adjuvants de chimiothérapie seule ou de chimioradiothérapie suivie d'une dose complète de chimiothérapie comparés à une chirurgie seule;
- disponibilité des données individuelles.

Cinq essais cliniques ont répondu aux critères de sélection [22, 25-28]. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la survie globale à cinq ans.

Un total de 951 patients ont été inclus : 482 patients attribués au groupe traitement et 469, au groupe témoin. L'analyse statistique regroupant les résultats des cinq études a démontré un gain statistiquement non significatif en terme de survie globale à 5 ans entre les groupes (3,1 %⁴, $p > 0,05$; test hétérogénéité : $p = 0,03$).

Comme les données de l'étude de Takada *et al.* n'étaient pas disponibles, cette dernière a été exclue de l'analyse statistique concernant la survie médiane globale [27]. L'analyse des résultats combinés des quatre autres études a démontré un avantage de survie médiane globale pour les patients traités comparativement aux patients témoins (3,0 mois⁵, $p = 0,03$; test d'hétérogénéité : $p = 0,07$).

Finalement, **Butturini et al.** ont publié en 2008 une méta-analyse évaluant l'influence du statut des marges chirurgicales sur l'efficacité d'un traitement adjuvant comparé à une chirurgie seule chez des patients atteints d'un cancer pancréatique résécable (données probantes de niveau I) [35]. La période couverte pour la recherche de la littérature ainsi que les critères de sélection pour les études étaient les mêmes que ceux utilisés par Stocken *et al.* en 2005 [33]. Quatre études ayant des données individuelles

⁴ Différence des risques entre les groupes traités et témoin.

⁵ Différence des risques entre les groupes traités et témoin.

disponibles ont répondu aux critères de sélection [21-23, 27, 28]. L'objectif principal était d'évaluer la survie globale.

Un total de 875 patients ont été inclus. De ceux-ci, 68 % présentaient des marges chirurgicales négatives et 32 %, des marges chirurgicales R1. Globalement, le statut des marges chirurgicales n'étaient pas un facteur pronostique affectant la survie médiane globale (R0 : 15,9 mois contre R1 : 14,1 mois, $p = 0,24$). Pour les patients opérés en marges chirurgicales R0 et R1, les taux de survie rapportés à 2 ans (33 % contre 29 %) et à 5 ans (16 % contre 15 %) étaient similaires.

L'ajout d'un traitement de chimioradiothérapie n'a pas entraîné d'effet sur la survie médiane globale des patients traités et témoins (15,8 mois contre 15,2 mois, $p = 0,43$; test d'hétérogénéité : $p = 0,04$). De plus, l'efficacité du traitement, toujours en termes de survie médiane globale, n'a pas été modifiée selon que le statut des marges était R0 (15,9 contre 15,8 mois) ou R1 (14,7 contre 11,2 mois).

En ce qui concerne l'ajout d'une chimiothérapie adjuvante, la survie médiane globale était plus élevée chez les patients traités lorsque comparés aux témoins (19,0 contre 13,5 mois, $p = 0,001$; test d'hétérogénéité : $p = 0,007$). De plus, l'efficacité de traitement était plus importante chez les patients opérés en marges chirurgicales R0 (20,8 contre 13,8 mois) que chez ceux opérés en marges chirurgicales R1 (15,0 contre 13,2 mois).

4.2. Recommandations pour la pratique clinique et consensus d'experts

4.2.1. Recommandations pour la pratique clinique

4.2.1.1 European Society for Medical Oncology (ESMO)

En 2009, l'ESMO a publié ses recommandations pour la pratique clinique pour le diagnostic, le traitement et le suivi des patients atteints d'un cancer du pancréas [37]. Pour les cancers de stade I, le traitement standard est la résection chirurgicale complète. De plus, l'ESMO suggère une chimiothérapie de six cycles de 5-FU ou de gemcitabine comme traitement adjuvant ou une combinaison de 5-FU et d'une radiothérapie comme une option thérapeutique favorable chez les patients présentant une résection R1⁶.

4.2.1.2 Cancer Care Ontario (CCO)

En 2007, CCO publiait des recommandations pour la pratique clinique portant sur le traitement adjuvant de l'adénocarcinome pancréatique résécable par l'administration de chimiothérapie ou de radiothérapie [36]. Les recommandations émises sont les suivantes :

- Une chimiothérapie adjuvante de 5-FU / leucovorin ou de gemcitabine en monothérapie est recommandée durant six mois.
- Le rôle de la radiothérapie comme traitement adjuvant n'est pas encore précisé et nécessite d'autres études. De plus, l'administration d'une radiothérapie donnée en « *split-course* » n'est pas recommandée chez les patients ayant des marges chirurgicales négatives. Par contre, ce traitement pourrait avoir un rôle en adjuvant chez les patients ayant des marges chirurgicales positives.

⁶ Grade de recommandation de l'ASCO. Lorsqu'aucun grade n'est émis par l'ESMO, l'énoncé est considéré comme un standard de la pratique clinique.

- La présence insuffisante de preuves scientifiques ne permet pas de recommander l'utilisation néo-adjuvante de chimiothérapie ou de radiothérapie ni l'utilisation en per-opératoire de radiothérapie.

4.2.2. Consensus d'experts

4.2.2.1 National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Dans la dernière mise à jour publiée en 2010 de son guide portant sur l'adénocarcinome pancréatique [39], le NCCN émet les recommandations suivantes pour les patients atteints d'un cancer pancréatique résécable (toutes les recommandations sont de catégorie 2A⁷, à l'exception de celle pour l'administration de capécitabine qui est de catégorie 2B⁸) :

- Privilégier l'accès à une étude clinique;
- Administration d'un traitement adjuvant de chimiothérapie systémique à base de gemcitabine suivi d'une chimioradiothérapie à base de 5-FU combinée à une radiothérapie de 45 à 54 Gy (fractions de 1,8 à 2,0 Gy par jour)⁹;
- Administration d'un traitement adjuvant de chimiothérapie en monothérapie, préférablement à base de gemcitabine, de 5-FU ou de capécitabine.

Il est par ailleurs stipulé que l'absence d'essais cliniques randomisés évaluant l'efficacité des traitements néo-adjuvants de chimioradiothérapie ou de chimiothérapie ne permet pas de recommander ce traitement hors du contexte des essais cliniques.

⁷ Recommandation de catégorie 2A : consensus uniforme du NCCN que la recommandation est appropriée sur la base de données probantes de niveau faible, incluant l'expérience clinique.

⁸ Recommandation de catégorie 2B : consensus non uniforme du NCCN, sans toutefois de désaccord majeur, que la recommandation est appropriée sur la base de données probantes de niveau faible, incluant l'expérience clinique.

⁹ Le traitement adjuvant devrait être administré aux patients qui n'ont pas eu de thérapie néo-adjuvante et qui ont adéquatement récupéré de la chirurgie. Le traitement devrait être initié à l'intérieur d'un délai de 4 à 8 semaines suivant la chirurgie. Si la chimiothérapie systémique précède la chimioradiothérapie, une évaluation du stade de la maladie par tomomodensitométrie (TDM) devrait être effectuée après chaque modalité de traitement. Les patients ayant reçu une thérapie néo-adjuvante de chimioradiothérapie ou de chimiothérapie peuvent être candidats à une thérapie adjuvante.

5. DISCUSSION

Le traitement du cancer du pancréas est un grand défi en oncologie. La résection chirurgicale est le seul traitement permettant d'espérer une survie à long terme chez les patients atteints d'un cancer de la tête du pancréas. Malheureusement, plus de 80 % des patients ayant eu une chirurgie à visée curative pour un cancer localisé décéderont d'une récurrence locorégionale ou d'une évolution métastatique [13]. Ainsi, la mise au point de modalités thérapeutiques complémentaires à la chirurgie, visant à améliorer la survie de ces patients, suscite un grand intérêt.

5.1. Traitement néo-adjuvant

Plusieurs arguments théoriques militent en faveur de l'utilisation d'un traitement néo-adjuvant. Entre autres, la diminution de la taille de la tumeur pourrait permettre un plus haut taux de résécabilité ainsi qu'une diminution de la fréquence de l'atteinte des marges chirurgicales macroscopiques et microscopiques. Cependant, d'autres éléments tels que la présence de fibrose au site chirurgical à la suite d'une radiothérapie néo-adjuvante, la présence d'œdème et la progression de la maladie en cours de traitement sont des arguments contre le choix de cette option pour le traitement du cancer du pancréas résécable. Cette approche thérapeutique néo-adjuvante demeure du domaine de la recherche clinique puisque les données actuellement disponibles sont limitées à des études de phase II non randomisées, lesquelles ne permettent pas de conclure à son efficacité en raison de l'absence de groupe comparateur [40-49]. Il est maintenant important de développer des essais cliniques randomisés afin de mieux définir la place de cette option thérapeutique dans le traitement du cancer du pancréas résécable.

5.2. Traitement adjuvant de chimioradiothérapie

Contrairement au traitement néo-adjuvant, plusieurs essais cliniques de phase III ont porté sur l'efficacité d'un traitement adjuvant comparé à la chirurgie seule. Le GITSG a été le premier groupe de recherche à rapporter, à la suite d'une résection du pancréas à visée curative, les bénéfices de survie d'un traitement de chimioradiothérapie à base de 5-FU suivi d'une chimiothérapie d'entretien [17, 18]. Cette étude a influencé la pratique internationale, même si elle était associée à plusieurs critiques et biais méthodologiques. Notamment, le petit nombre de patients et une très longue période d'inclusion (43 patients recrutés en 8 ans), la randomisation faite après la chirurgie, l'inclusion de patients ayant seulement un meilleur pronostic de survie (R0), le début tardif du traitement adjuvant chez 25 % des patients (après plus de dix semaines) et la fermeture prématurée du protocole reliée à une analyse intérimaire positive font partie des faiblesses méthodologiques de cette étude [13, 15, 50]. De plus, l'administration de radiothérapie de type « *split-course* » à une dose de 40 Gy est considérée à l'heure actuelle comme étant sous-optimale d'un point de vue radiobiologique [15, 51]. Finalement, la combinaison de traitements utilisés dans l'étude du GITSG (chimioradiothérapie suivie d'une longue chimiothérapie d'entretien de deux ans) ne permettait pas de départager clairement l'effet bénéfique de la radiothérapie de celui de la chimiothérapie.

Deux autres essais cliniques de phase III, celui du EORTC [23, 24] et l'ESPAC-1 [21, 22], se sont inspirés du protocole de traitement de l'étude du GITSG (chimiothérapie à base de 5-FU et radiothérapie en « *split-course* »). Aucun avantage de survie à 5 ans n'a été rapporté dans ces deux études pour les patients traités par chimioradiothérapie. L'étude ESPAC-1, qui a été vivement critiquée pour son devis et l'absence de contrôle de qualité pour l'administration de la radiothérapie, a rapporté des résultats de survie médiane globale à la limite du seuil de significativité statistique en défaveur des patients traités avec chimioradiothérapie par rapport à ceux n'ayant pas reçu le traitement combiné (15,9 contre 17,9 mois, HR = 1,28 [IC 95 % : 0,99 – 1,66], p = 0,05) [22]. En contraste de l'étude du GITSG, l'étude de Morak *et al.* [19] publiée récemment n'a pas démontré d'avantage de survie par l'administration d'une

chimioradiothérapie adjuvante et ce, même avec l'utilisation de techniques de radiothérapie plus modernes (technique à trois ou quatre champs, dose plus optimale de 54 Gy en fraction de 1,8 Gy par jour sans interruption de traitement) [51]. Il est toutefois important de noter qu'un régime de chimiothérapie différent était utilisé dans cette étude ainsi qu'une administration de la chimiothérapie par voie intra-artérielle.

Bien que les résultats rapportés par des études de cohortes et rétrospectives faites sur de larges populations ont suggéré un rôle potentiel de la chimioradiothérapie adjuvante dans le traitement du cancer du pancréas [1-3] et que l'étude du GITSG ait démontré une efficacité du traitement adjuvant de chimioradiothérapie, les études randomisées subséquentes n'ont pas permis de confirmer ces résultats. De même, bien que l'on puisse croire que la radiothérapie pourrait être utilisée de façon plus importante chez des patients présentant des marges chirurgicales ou un statut ganglionnaire positifs (c'est-à-dire avec un moins bon pronostic), aucune donnée ne soutient pour l'instant cette allégation. Le rôle de la chimioradiothérapie adjuvante reste donc encore à préciser et nécessitera d'autres études prospectives. De plus, ce traitement n'est pas sans toxicité (p. ex. : problèmes digestifs telles l'inappétence et la perte de poids qui s'en suit, la diarrhée et les douleurs abdominales. Les recherches futures utilisant des techniques de traitement de radiothérapie avec modulation de l'intensité (IMRT), radiothérapie guidée par imagerie (IGRT), en association avec différentes molécules dont les agents ciblés, pourront permettre une meilleure optimisation des traitements de chimioradiothérapie.

5.3. Traitement adjuvant de chimiothérapie

La chimiothérapie adjuvante a été explorée par plusieurs groupes de recherche. Notamment, l'étude ESPAC-1 a démontré un avantage en terme de survie médiane globale de l'utilisation d'un traitement adjuvant de chimiothérapie à base de 5-FU/leucovorin [22]. Cette étude a aussi permis de démontrer que l'ajout de radiothérapie n'affectait pas l'avantage de survie associée à l'administration de cette chimiothérapie. Un peu plus récemment, la publication de l'étude CONKO-001 [25, 29], qui comparait un régime de chimiothérapie à base de gemcitabine (6 cycles à une dose de 1 000 mg/m²) à une chirurgie seule, a démontré un avantage thérapeutique sur la survie à 5 ans qui n'était pas dépendant du statut des marges chirurgicales et du statut ganglionnaire. Ces auteurs ont également rapporté une faible toxicité et une bonne tolérance au traitement. Tous ces éléments combinés à un devis expérimental bien conçu [52] sont des arguments plaçant en faveur de l'administration de la chimiothérapie comme l'option thérapeutique de choix pour le cancer du pancréas résécable.

L'avantage thérapeutique lié à la chimiothérapie adjuvante avait été précédemment décrit par les résultats du groupe traité par chimiothérapie dans l'essai clinique ESPAC-1 [22]. Cependant, les faiblesses méthodologiques de cette étude, reliées entre autres à une procédure de randomisation variée ainsi qu'à l'inclusion de patients ayant eu un historique de chimiothérapie, ont entraîné plusieurs critiques sur la validité de ses résultats [51]. Des effets positifs de l'administration d'une chimiothérapie à base de 5-FU ont aussi été rapportés par les auteurs Bakkevold *et al.* [28]. Toutefois, cette étude n'a pas démontré de gain significatif de survie à partir de la troisième année post-traitement. Les autres études qui ont évalué le rôle de la chimiothérapie à base de 5-FU n'ont pas obtenu de résultat positif. Ces résultats pourraient s'expliquer par le petit nombre de patients inclus dans chaque étude et par l'administration d'une dose de traitement possiblement non optimale.

En 2008, le RTOG a publié une étude qui a comparé deux molécules de chimiothérapie (gemcitabine contre 5-FU) en association avec une chimioradiothérapie à base de 5-FU chez des patients atteints d'un cancer du pancréas résécable [31]. L'ajout de gemcitabine comparé à l'ajout de 5-FU, en pré et en post-traitement de chimioradiothérapie, n'a pas démontré une efficacité de traitement différente et a même entraîné une toxicité plus importante. Il faut comprendre ici que même si les deux groupes à l'étude ont

reçu une chimioradiothérapie similaire, cette composante du traitement rend plus difficile l'interprétation des résultats spécifiques à la chimiothérapie que si cela avait été une étude de chimiothérapie adjuvante seule.

Les résultats de l'étude ESPAC-3 ont été présentés au congrès de l'ASCO en mai 2009. Bien qu'il s'agisse seulement d'un abrégé de communication et que nous n'ayons pas accès à tous les résultats, il s'agit d'une étude majeure qui a comparé, chez 1 088 patients, deux traitements adjuvants, un à base de gemcitabine et l'autre à base de 5-FU/leucovorin [30]. Les résultats d'un suivi médian de 34,2 mois n'ont toutefois pas démontré de différence au niveau de la survie médiane globale à la suite de l'administration de l'un ou l'autre des traitements (médiane : 23,0 contre 23,6 mois).

Ainsi, avec l'appui de plusieurs études randomisées et de méta-analyses, il est permis de conclure que l'utilisation d'une chimiothérapie adjuvante, pour le traitement du cancer du pancréas réséqué, est bénéfique. Ce traitement adjuvant peut se faire à base de gemcitabine ou de 5-FU/leucovorin, et l'étude ESPAC-3 ne permet pas de conclure à la supériorité d'un agent par rapport à l'autre. La meilleure activité de la gemcitabine dans le contexte d'une maladie métastatique et la plus grande maturité de l'étude CONKO-001 nous conduit à favoriser la gemcitabine, mais le choix final de l'agent thérapeutique appartient au clinicien en fonction de la situation clinique à laquelle il fait face.

6. CONCLUSION

Le traitement du cancer du pancréas représente un grand défi en oncologie. Encore aujourd'hui, la chirurgie est le seul traitement à visée curative et le haut taux de récurrences locorégionales et à distance incite à développer des traitements complémentaires à la chirurgie.

Le rôle du traitement néo-adjuvant reste à être déterminé car aucune donnée actuellement disponible ne provient d'essais cliniques de phase III.

En ce qui concerne le traitement adjuvant, l'efficacité thérapeutique de la chimioradiothérapie n'a pas été démontrée. Plusieurs essais cliniques ont démontré que la chimiothérapie adjuvante était supérieure à la chirurgie seule. Actuellement, la supériorité d'un régime de gemcitabine par rapport au 5-FU n'a pas encore été démontrée pour le cancer du pancréas résécable.

7. RECOMMANDATIONS

Compte tenu des données probantes disponibles, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) recommande :

1. que l'utilisation de tout traitement néo-adjuvant (chimioradiothérapie et chimiothérapie) chez les patients atteints d'un cancer du pancréas résécable ne soit considérée qu'en contexte de recherche clinique (recommandation de grade D);
2. qu'un traitement adjuvant de gemcitabine (Gemzar^{MC}) ou de 5-fluorouracile / leucovorin donné en monothérapie, durant 6 mois, est recommandé pour tous les patients qui ont bénéficié d'une résection pancréatique à visée curative (recommandation de grade B).

La littérature actuelle ne permet pas d'émettre une recommandation sur la place d'un traitement de chimioradiothérapie après une résection pancréatique à visée curative.

8. RÉFÉRENCES

1. Herman, J.M., et al., *Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: Results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital*. J Clin Oncol, 2008. **26**(21): p. 3503-10.
2. Miller, R.C., M.J. Iott, and M.M. Corsini, *Review of adjuvant radiochemotherapy for resected pancreatic cancer and results from Mayo Clinic for the 5th jucts symposium*. Int J Radiation Oncology Biol Phys, 2009. **75**(2): p. 364-8.
3. Corsini, M.M., et al., *Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for pancreatic carcinoma: The Mayo Clinic Experience (1975-2005)*. J Clin Oncol, 2008. **26**(21): p. 3511-6.
4. Comité directeur de la Société canadienne du cancer: Statistiques canadiennes sur le cancer 2010. Toronto: Société canadienne du cancer, 2010.
5. Benson III, A.B., R.J. Myerson, and J. Hoffman, *Pancreatic, Neuroendocrine GI, and Adrenal Cancers (Cancer Management: A Multidisciplinary Approach, 10th Edition (2007))*. 1 juin 2007(1 novembre 2008).
6. Freelove, R. and A.D. Walling, *Pancreatic cancer: diagnosis and management*. Am Fam Physician, 2006. **73**(3): p. 485-92.
7. Greene, F.L., *The American Joint Committee on Cancer: updating the strategies in cancer staging*. Bull Am Coll Surg, 2002. **87**(7): p. 13-5.
8. Jemal, A., et al., *Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2001, with a special feature regarding survival*. Cancer, 2004. **101**(1): p. 3-27.
9. Lim, J.E., M.W. Chien, and C.C. Earle, *Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients*. Ann Surg, 2003. **237**(1): p. 74-85.
10. Yeo, C.J., et al., *Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes*. Ann Surg, 1997. **226**(3): p. 248-57; discussion 257-60.
11. Yeo, C.J., et al., *Pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: postoperative adjuvant chemoradiation improves survival. A prospective, single-institution experience*. Ann Surg, 1997. **225**(5): p. 621-33; discussion 633-6.
12. Sener, S.F., et al., *Pancreatic cancer: a report of treatment and survival trends for 100,313 patients diagnosed from 1985-1995, using the National Cancer Database*. J Am Coll Surg, 1999. **189**(1): p. 1-7.
13. Deberne, M., et al., *[Adjuvant and neoadjuvant treatment for pancreatic adenocarcinoma in 2006]*. Bull Cancer, 2007. **94**(1): p. 72-80.
14. Ghaneh, P., et al., *Neoadjuvant and adjuvant strategies for pancreatic cancer*. Eur J Surg Oncol, 2008. **34**(3): p. 297-305.
15. Saif, M.W., *Controversies in the adjuvant treatment of pancreatic adenocarcinoma*. JOP, 2007. **8**(5): p. 545-52.
16. Bassi, C., et al., *Influence of surgical resection and post-operative complications on survival following adjuvant treatment for pancreatic cancer in the ESPAC-1 randomized controlled trial*. Dig Surg, 2005. **22**(5): p. 353-63.
17. Kalsner, M.H. and S.S. Ellenberg, *Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection*. Arch Surg, 1985. **120**(8): p. 899-903.
18. GITSG, *Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer*. Gastrointestinal Tumor Study Group. Cancer, 1987. **59**(12): p. 2006-10.

19. Morak, M.J., et al., *Adjuvant intra-arterial chemotherapy and radiotherapy versus surgery alone in resectable pancreatic and periampullary cancer: a prospective randomized controlled trial*. Ann Surg, 2008. **248**(6): p. 1031-41.
20. Neoptolemos, J.P., et al., *Influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial*. Ann Surg, 2001. **234**(6): p. 758-68.
21. Neoptolemos, J.P., et al., *Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial*. Lancet, 2001. **358**(9293): p. 1576-85.
22. Neoptolemos, J.P., et al., *A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer*. N Engl J Med, 2004. **350**(12): p. 1200-10.
23. Klinkenbijn, J.H., 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**(6): p. 776-82; discussion 782-4.
24. Smeenk, H.G., et al., *Long-term survival and metastatic pattern of pancreatic and periampullary cancer after adjuvant chemoradiation or observation: long-term results of EORTC trial 40891*. Ann Surg, 2007. **246**(5): p. 734-40.
25. Oettle, H., et al., *Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial*. JAMA, 2007. **297**(3): p. 267-77.
26. Kosuge, T., et al., *A multicenter randomized controlled trial to evaluate the effect of adjuvant cisplatin and 5-fluorouracil therapy after curative resection in cases of pancreatic cancer*. Jpn J Clin Oncol, 2006. **36**(3): p. 159-65.
27. Takada, T., et al., *Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma*. Cancer, 2002. **95**(8): p. 1685-95.
28. Bakkevold, K.E., et al., *Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater--results of a controlled, prospective, randomised multicentre study*. Eur J Cancer, 1993. **29A**(5): p. 698-703.
29. Neuhaus, P., et al., *CONKO-001: Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC)*. in J Clin Oncol, ASCO Annual Meeting 2008. p. LBA4504.
30. Neoptolemos, J.P., et al., *ESPAC-3 (v2): A multicenter, international, open-label, randomized, controlled phase III trial of adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid (5-FU/FA) versus gemcitabine (GEM) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma.*, in J Clin Oncol, ASCO Annual Meeting 2009. p. LBA4505.
31. Regine, W.F., et al., *Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial*. JAMA, 2008. **299**(9): p. 1019-26.
32. Boeck, S., D.P. Ankerst, and V. Heinemann, *The role of adjuvant chemotherapy for patients with resected pancreatic cancer: systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis*. Oncology, 2007. **72**(5-6): p. 314-21.
33. Stocken, D.D., et al., *Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer*. Br J Cancer, 2005. **92**(8): p. 1372-81.
34. Khanna, A., et al., *Is adjuvant 5-FU-based chemoradiotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma beneficial? A meta-analysis of an unanswered question*. J Gastrointest Surg, 2006. **10**(5): p. 689-97.

35. Butturini, G., et al., *Influence of resection margins and treatment on survival in patients with pancreatic cancer: meta-analysis of randomized controlled trials*. Arch Surg, 2008. **143**(1): p. 75-83; discussion 83.
36. Jonker, D., Botttelli, E., Kamra, J., Spithoff, K. and the Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. *Chemotherapy or Radiotherapy for Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: Clinical Practice Guidelines*. [Cancer Care Ontario (CCO)] 2007 [cited 2008 septembre 18]; <http://www.cancercare.on.ca/english/home/toolbox/qualityguidelines/diseasesite/gastro-ebs/1-16>].
37. Herrmann, R. and S. Jelic, *Pancreatic cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2008. **19 Suppl 2**: p. ii25-6.
38. NICE. *Guidance on the use of gemcitabine for the treatment of pancreatic cancer* [National Institute for Clinical Excellence (NICE)] 2001 [cited 2008 septembre 18]; <http://www.nice.org.uk/Guidance/TA25/1-14>].
39. NCCN. *Pancreatic adenocarcinoma: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. [National Comprehensive Cancer Network (NCCN)]. V.1.2010. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/pancreatic.pdf.
40. Heinrich, S., et al., *Prospective phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head*. J Clin Oncol, 2008. **26**(15): p. 2526-31.
41. Evans, D.B., et al., *Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head*. J Clin Oncol, 2008. **26**(21): p. 3496-502.
42. Varadhachary, G.R., et al., *Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head*. J Clin Oncol, 2008. **26**(21): p. 3487-95.
43. Magnin, V., et al., *Neoadjuvant preoperative chemoradiation in patients with pancreatic cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. **55**(5): p. 1300-4.
44. Calvo, F.A., et al., *Neoadjuvant chemoradiation with tegafur in cancer of the pancreas: initial analysis of clinical tolerance and outcome*. Am J Clin Oncol, 2004. **27**(4): p. 343-9.
45. Takai, S., et al., *Neoadjuvant chemoradiation in patients with potentially resectable pancreatic cancer*. Pancreas, 2008. **36**(1): p. e26-32.
46. White, R.R., et al., *Significance of histological response to preoperative chemoradiotherapy for pancreatic cancer*. Ann Surg Oncol, 2005. **12**(3): p. 214-21.
47. Spitz, F.R., et al., *Preoperative and postoperative chemoradiation strategies in patients treated with pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas*. J Clin Oncol, 1997. **15**(3): p. 928-37.
48. Mornex, F., et al., *Feasibility of preoperative combined radiation therapy and chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin in potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: The French SFRO-FFCD 97-04 Phase II trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **65**(5): p. 1471-8.
49. Talamonti, M.S., et al., *A multi-institutional phase II trial of preoperative full-dose gemcitabine and concurrent radiation for patients with potentially resectable pancreatic carcinoma*. Ann Surg Oncol, 2006. **13**(2): p. 150-8.
50. Zuckerman, D.S. and D.P. Ryan, *Adjuvant therapy for pancreatic cancer: a review*. Cancer, 2008. **112**(2): p. 243-9.
51. Kaiser, A. and V. Budach, *Neoadjuvant and adjuvant strategies for chemoradiation*. Recent Results Cancer Res, 2008. **177**: p. 65-77.
52. Sorg, C., et al., *Examination of External Validity in Randomized Controlled Trials for Adjuvant Treatment of Pancreatic Adenocarcinoma*. Pancreas, 2009.

53. Burris, H.A., 3rd, 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**(6): p. 2403-13.
54. Cook, D.J., et al., *Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents*. Chest, 1992. **102**(4 Suppl): p. 305S-311S.

ANNEXE I : SYSTÈME DE CLASSIFICATION TNM

La classification de l'adénocarcinome pancréatique par stade permet d'orienter le traitement et de prévoir le pronostic de cette pathologie.

Le système de classification de stade tumoral de l'AJCC [6-8]

Stade	Classification	Classification clinique	Stade de distribution au diagnostic (%)	Taux de survie à 5 ans (%)
0	Tis, N0, M0	Résécable	7,5	15,2
IA	T1, N0, M0			
IB	T2, N0, M0			
IIA	T3, N0, M0			1,5
IIB	T1-3, N1, M0	Localement avancé	29,3	6,3
III	T4, tous N, M0			
IV	Tous T, tous N, M1	Métastatique	47,2	1,6

Tis : carcinome *in situ*; T1 : tumeur limitée au pancréas, de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension; T2 : tumeur limitée au pancréas, de plus de 2 cm dans sa plus grande dimension; T3 : tumeur s'étend au-delà du pancréas, sans toutefois envahir l'axe coeliaque ou l'artère mésentérique supérieure; T4 : tumeur envahit l'axe coeliaque ou l'artère mésentérique supérieure; il est impossible d'exciser la tumeur; N0 : pas d'atteinte ganglionnaire régionale; N1 : adénopathies régionales métastatiques; M0 : pas de présence de métastase à distance; M1 : métastases à distance.

ANNEXE II : Niveaux de données probantes et échelle de recommandations traduits de l'ASCO¹⁰

Niveaux de données probantes

Niveau	Type de preuve
I	Preuve obtenue par méta-analyse de multiples essais cliniques, contrôlés et bien conçus. Essais avec répartition aléatoire (randomisés) présentant un faible taux de résultats faussement positifs et faussement négatifs (puissance élevée).
II	Preuve obtenue au moyen d'au moins un essai expérimental bien conçu. Essai avec répartition aléatoire présentant un taux élevé de résultats faussement positifs ou négatifs (faible puissance).
III	Preuve obtenue au moyen d'essais quasi-expérimentaux bien conçus tels, essais sans répartition aléatoire (non-randomisés), avec simple témoin, avant-après, de cohortes, chronologiques, ou encore essais cas-témoins appariés.
IV	Preuve obtenue au moyen d'essais observationnels bien conçus tels essais comparatifs et descriptifs corrélatifs ainsi qu'études de cas.
V	Preuve issue de rapport de cas et d'exemples cliniques.

Échelle de recommandations

Grade	Recommandation
A	Preuves de type I ou observations concordantes provenant de multiples essais de types II, III ou IV.
B	Preuves de types II, III ou IV et observations généralement concordantes.
C	Preuves de types II, III ou IV mais observations non concordantes.
D	Peu, sinon aucune preuve empirique systématique.

¹⁰ Adapté de Cook *et al.* [54].

ANNEXE III. Traitement adjuvant de chimioradiothérapie

Auteurs	Population	Dosage	n	Survie	Effets indésirables
Kalser et al., 1985 [17] Phase III multicentrique GITSG (essai GI9173) Niveau d'évidence II	<u>Critères d'inclusion</u> : résection curative d'un adénocarcinome pancréatique (ductaire, acinaire, indifférencié) confirmée histologiquement, R0, aucune métastase <u>Critères d'exclusion</u> : cancer péri-ampullaire, cancer de l'îlot de Langerhans, cystadénocarcinome, antécédent de tumeur maligne depuis ≤3 ans, Ctx depuis ≤1 an, Rtx, anomalies sanguines <u>Âge méd.</u> : A = 64 ans, B = 59 ans <u>Sexe masculin</u> : 61% (A = 13, B = 13) <u>Dx pathologique</u> : - Tête : 95% (A = 20, B = 21) - Corps/queue : 5% (A = 1, B = 1) <u>Localisation de la tumeur</u> : - Pancréas seulement : 35% - Dispersion locale : 37% - Atteinte ganglionnaire : 28% <u>Statut ECOG</u> : 0 = 19%, 1 = 37%, 2 = 35%, 3 = 9%	A) Tx adj. (début 4-10 sem. post-Cx) - CRTx : 40 Gy (2 fractions dans un intervalle de 2 sem.) combinés à 1 x 5-FU (500 mg/m ² /jr) - Ctx : 5-FU (500 mg/m ² , 1 fois/sem. x 2 ans) B) Cx seule	49 (43 ^a) A = 21 B = 22	<u>Suivi méd.</u> : 5,5 ans (minimum de 1 an) <u>Mortalité</u> : total = 79% - A = 71%, B = 86% - Aucune reliée au tx <u>Survie globale</u> : - Méd. : A = 20 mois vs B = 11 mois, p = 0,03 - 1 an : A = 63% (42-80), B = 49% (29-68) - 2 ans : A = 42% (23-63), B = 15% (6-33) <u>Survie sans maladie méd.</u> : A = 11 mois vs B = 9 mois, p = 0,01 <u>Récidive</u> : A = 71%, B = 86%	Arrêt du tx : n = 11 (rechute) <u>Toxicités de grade ≥3</u> : - Leucopénie : A = 14%
GITSG, 1987 [18] Phase III multicentrique GITSG (essai GI9173, suivi à long terme) Niveau d'évidence II	Voir Kalser et al., 1985 [17]	A) Tx adj. (début 4-10 sem. post-Cx) - CRTx : 40 Gy (2 fractions dans un intervalle de 2 sem.) combinés à 1 x 5-FU (500 mg/m ² /jr) - Ctx : 5-FU (500 mg/m ² , 1 fois/sem. x 2 ans) B) Cx seule	49 (43 ^a) A = 21 B = 22	<u>Suivi méd.</u> : 8 ans (minimum de 3,5 ans) <u>Mortalité</u> : A = 86%, B = 100% <u>Survie globale</u> : - 1 an : A = 67% (46-82), B = 50% (31-69) - 2 ans : A = 43% (25-63), B = 18% (8-36) <u>Survie sans maladie</u> : - 1 an : A = 53% (33-73), B = 41% (24-60) - 2 ans : A = 48% (29-68), B = 14% (5-30)	
Morak et al., 2008 [19]	<u>Critères d'inclusion</u> : confirmation histologique d'un adénocarcinome pancréatique	A) Tx adj. (début 6-12 sem. post-Cx) - Ctx : administrée via	256 (120 ^a) A = 59	<u>Suivi méd.</u> : 17 mois (2-78) <u>Mortalité</u> : - Tête : A = 65%, B = 77%	Total : n = 13 (25%); A = 7, B = 6 <u>Toxicités de grades 3 et 4</u> :

Auteurs	Population	Dosage	n	Survie	Effets indésirables
Phase III multicentrique Niveau d'évidence I	(stade IA-III) ou de la région péri-ampillaire (T1N0), fonctions hématologiques et hépatiques adéquates <u>Critères d'exclusion</u> : cancer duodénal, cystadénocarcinome, tumeur neuroendocrine, âge >75 ans, Karnofsky ≤50%, antécédent de Ctx et de Rtx <u>Âge méd.</u> : A = 62 ans vs B = 69 ans, p < 0,001 <u>Sexe masculin</u> : A = 44%, B = 53% <u>Dx pathologique</u> : - Tête : A = 53%, B = 51% - Péri-ampillaire : A = 47%, B = 49% <u>Marge Cx</u> : - Tête R0 : A = 74%, B = 71% - Tête R1 : A = 26%, B = 29% - Péri R0 : A = 82%, B = 97% - Péri R1 : A = 28%, B = 3% <u>Taille tumorale</u> : - Tête T2 : A = 7%, B = 10% - Tête T3 : A = 90%, B = 77% - Tête T4 : A = 3%, B = 13% - Péri T2 : A = 32%, B = 27% - Péri T3 : A = 47%, B = 53% - Péri T4 : A = 21%, B = 20% <u>Atteinte ganglionnaire</u> : - Tête N0 : A = 42%, B = 52% - Tête N1 : A = 58%, B = 48% - Péri N0 : A = 43%, B = 40% - Péri N1 : A = 57%, B = 60% <u>Grade tumoral</u> : - Bien : A = 10%, B = 12% - Modéré : A = 58%, B = 74% - Mauvais : A = 30%, B = 13% - Inconnu : A = 2%, B = 2%	artère fémorale x 6 cycles (mitoxantrone [10 mg/m ² au jr 1], leucovorin [170 mg/m ²], 5-FU [600 mg/m ² aux jrs 2-4], cisplatine [60 mg/m ² au jr 5]) - Rtx : début 2 sem. post-1 ^{er} cycle de Ctx; 54 Gy (1,8 Gy pour 5 jrs/sem), technique à 3-4 champs B) Cx seule <u>Délai méd. entre la Cx et le tx adi.</u> : 61 jrs (42-96)	B = 61 <i>«Intent-to-treat»</i>	- Péri : A = 43%, B = 63% <u>Survie globale méd.</u> : - A = 19 mois vs B = 18 mois, p = 0,25 - Péri = 27 mois vs tête = 14 mois, p < 0,001 - Tête : A vs B, p = 0,66 - Péri : A vs B, p = 0,15 <u>Survie sans maladie méd.</u> : A = 12 mois vs B = 7 mois, p = 0,015 <u>Récidive locale</u> : - Tête : A = 19% vs B = 35%, p = 0,12 - Péri : A = 18% vs B = 10%, p = 0,294 <u>Métastase hépatique</u> : - Tête : A = 45% vs B = 48%, p = 0,755 - Péri : A = 29% vs B = 57%, p = 0,021	- Leucopénie : n = 10 (20%) - Vomissement : n = 3 (6%)
Neoptolemos et al., 2001 [21]	<u>Critères d'inclusion</u> : Dx histopathologique d'un adénocarcinome pancréatique macroscopique	A) CRTx : 20 Gy (10 fractions /2 sem.) + 5-FU (500 mg/m ² en bolus x 3 jrs, cycles de 2	548 (541) <u>Random. 1</u> : 285	<u>Suivi méd.</u> : 10 mois (0-62) <u>Mortalité</u> : total = 58% (n = 314) - 3 décès reliés au tx dans groupe A, B et C	Total : n = 246; A = 74, B = 118, C = 54 <u>↓ dose 5-FU ≥80%</u> : 27% (n =

Auteurs	Population	Dosage	n	Survie	Effets indésirables
Phase III multicentrique ESPAC-1 (analyse intérimaire) Niveau d'évidence II	piquement réséqué, aucune évidence de dispersion locale ou de métastase, espérance de vie >3 mois <u>Critères d'exclusion</u> : tumeur endocrine ou du duodénum, cystadénocarcinome pancréatique <u>Âge méd.</u> : CRtx = 61 ans, Ø CRtx = 62 ans, Ctx = 59 ans, Ø Ctx = 61 ans <u>Sexe masculin</u> : CRtx = 59%, Ø CRtx = 63%, Ctx = 58%, Ø Ctx = 60% <u>Marge chirurgicale</u> : - R1 : CRtx = 17%, Ø CRtx = 18%, Ctx = 19%, Ø Ctx = 18% - R0 : CRtx = 83%, Ø CRtx = 82%, Ctx = 81%, Ø Ctx = 82% <u>Atteinte ganglionnaire</u> : - N1 : CRtx = 56%, Ø CRtx = 55%, Ctx = 51%, Ø Ctx = 55% - N0 : CRtx = 44%, Ø CRtx = 44%, Ctx = 49%, Ø Ctx = 45% <u>Grade tumoral</u> : - Bon : CRtx = 20%, Ø CRtx = 24%, Ctx = 23%, Ø Ctx = 21% - Modéré : CRtx = 63%, Ø CRtx = 56%, Ctx = 61%, Ø Ctx = 57% - Mauvais : CRtx = 17%, Ø CRtx = 20%, Ctx = 16%, Ø Ctx = 22% <u>Taille tumorale méd.</u> : 3 cm pour tous les groupes	sem.) B) Ctx : leucovorin (20 mg/m ² , i.v.) + 5-FU (425 mg/m ² , i.v., x 5 jrs/cycle de 28 jrs x 6 cycles) C) CRtx + Ctx d'entretien : A + B D) Groupe témoin <u>Délai méd. entre Cx et random.</u> : A, B et C = 21 jrs	A1) 70 B1) 74 C1) 72 D1) 69 <u>Random. 2</u> : 68 A2) 33 D2) 35 <u>Random. 3</u> : 188 B3) 92 D3) 96 <u>Analyse globale</u> - CRtx (175 = A1+C1+A2) vs Ø CRtx (178 = B1+D1+D2) - Ctx (238 = B1+C1+B3) vs Ø Ctx (235 = A1+D1+D3) <u>Analyse 2 par 2</u> - CRtx (142 = A1+C1) vs Ø CRtx (143 = B1+D1) - Ctx (146 = B1+C1) vs Ø Ctx (139 = A1+D1)	<u>Survie globale méd. (analyse globale)</u> : - CRtx = 15,5 mois (13,4-17,4) vs Ø CRtx = 16,1 mois (13,1-20,1), HR = 1,18 (IC 95%: 0,90-1,55), p = 0,24 <u>Survie globale méd. (analyse 2 par 2)</u> : - CRtx = 15,8 mois (13,5-19,4) vs Ø CRtx = 17,8 mois (14,0-23,6), HR = 1,30 (IC 95%: 0,96-1,77), p = 0,09 <u>Facteurs pronostiques (méd.)</u> : - Marge chirurgicale : R1 = 10,9 mois (9,3-15,8) vs R0 = 16,9 mois (15,3-17,9), p = 0,006 - Atteinte ganglionnaire : Oui = 13,9 mois (11,8-16,1) vs Non = 17,4 mois (14,8-22,2), p = 0,0003 - Grade tumoral : Bon = 24,5 mois (16,9-30,4) vs Modéré = 15,7 mois (13,4-17,4) vs Mauvais = 10,1 mois (9,5-11,3), p = 0,0001 - Taille tumorale : ≤2 cm = 21,3 mois (15,0-24,4) vs >2 cm = 14,4 mois (12,8-16,3), p = 0,013 Effet global des facteurs pronostiques sur l'efficacité de la CRtx : p = 0,2	55) ; B = 35, C = 16 <u>Toxicités de grades ≥3</u> : 27% (n = 44); A = 1, B = 28, C = 15 - Stomatite : 32% - Neutropénie : 25% - Diarrhée : 23%
Neoptolemos et al., 2004 [22] Phase III multicentrique ESPAC-1 (analyse finale) Niveau d'évidence II	Voir Neoptolemos et al., 2001 [21] <u>Âge méd.</u> : CRtx = 62 ans, Ø CRtx = 61 ans, Ctx = 61 ans, Ø Ctx = 61 ans <u>Sexe masculin</u> : CRtx = 54%, Ø CRtx = 63%, Ctx = 56%, Ø Ctx = 62% <u>Marge chirurgicale</u> :	Voir Neoptolemos et al., 2001 [21] <u>Délai méd. entre la Cx et le début du tx</u> : A = 46 jrs (34-64), B = 61 jrs (47-80)	289 <u>Random. 1</u> : A1) 73 B1) 75 C1) 72 D1) 69 <u>Analyse 2 par 2</u> - CRtx (145 =	<u>Suivi méd.</u> : 47 mois <u>Mortalité</u> : total = 82% (n = 237) - Décès reliés au tx : A = 1, C = 1 <u>Survie globale</u> : - Méd. : CRtx = 15,9 mois (13,7-19,9) vs Ø CRtx = 17,9 mois (14,8-23,6), HR = 1,28 (IC 95%: 0,99-1,66), p = 0,05 - 2 ans : CRtx = 29% vs Ø CRtx = 41%, p = NS - 5 ans : CRtx = 10% vs Ø CRtx = 20%, p = 0,05	<u>Toxicités de grades ≥3</u> : 10% (n = 29); A = 2, B = 11, C = 16 - Hématologique : 24% - Stomatite : 31% - Diarrhée : 21% - Autre : 24%

Auteurs	Population	Dosage	n	Survie	Effets indésirables
	- R1 : CRtx = 19%, Ø CRtx = 16%, Ctx = 19%, Ø Ctx = 16% - R0 : CRtx = 81%, Ø CRtx = 84%, Ctx = 81%, Ø Ctx = 84% <u>Atteinte ganglionnaire</u> : - N1 : CRtx = 53%, Ø CRtx = 54%, Ctx = 50%, Ø Ctx = 58% - N0 : CRtx = 41%, Ø CRtx = 42%, Ctx = 46%, Ø Ctx = 36% - Inconnu : CRtx = 6%, Ø CRtx = 4%, Ctx = 4%, Ø Ctx = 6% <u>Grade tumoral</u> : - Bon : CRtx = 20%, Ø CRtx = 23%, Ctx = 24%, Ø Ctx = 19% - Modéré : CRtx = 55%, Ø CRtx = 47%, Ctx = 50%, Ø Ctx = 53% - Mauvais : CRtx = 14%, Ø CRtx = 22%, Ctx = 16%, Ø Ctx = 20% - Inconnu : CRtx = 10%, Ø CRtx = 8%, Ctx = 11%, Ø Ctx = 8%		A1+C1 vs Ø CRtx (144 = B1+D1) - Ctx (147 = B1+C1) vs Ø Ctx (142 = A1+D1) «Intent-to-treat»	<u>Survie sans maladie à 1 an</u> : CRtx = 46%, Ø CRtx = 55% <u>Récidive locale</u> : total = 158 - CRtx = 82% (84/102), Ø CRtx = 70% (74/106) - Méd. : CRtx = 10,7 mois (8,8-15,5) vs Ø CRtx = 15,2 mois (9,8-22,2), p = 0,04 <u>Facteurs pronostiques</u> : - Marge chirurgicale : R1 vs R0, p = 0,10 - Atteinte ganglionnaire : Oui vs Non, p < 0,001 - Grade tumoral : Bon vs Modéré et Mauvais, p < 0,001 - Taille tumorale : >2 cm vs ≤2 cm, p = 0,003 - Effet global des facteurs pronostiques sur l'efficacité de la CRtx : p = 0,05 <u>Analyses multivariées</u> : effet de 3 facteurs pronostiques (grade tumoral, taille tumorale et marges chirurgicales) : HR = 1,47 (IC 95%: 1,10-1,95), p = 0,008	
Neoptolemos et al., 2001 [20] Phase III multicentrique ESPA-1 (analyse intérimaire; R0/R1) Niveau d'évidence II	<u>Âge méd.</u> : R0 = 60 ans, R1 = 61 ans <u>Sexe masculin</u> : R0 = 61%, R1 = 57% <u>Atteinte ganglionnaire</u> : - N0 : R0 = 50%, R1 = 33% - N1 : R0 = 50% vs R1 = 67%, p ≤ 0,01 <u>Grade tumoral</u> : - Bon : R0 = 23%, R1 = 16% - Modéré : R0 = 59%, R1 = 63% - Mauvais : R0 = 18%, R1 = 21% <u>Taille tumorale méd.</u> : R0 et R1 = 3,0 cm <u>Invasion locale à la Cx</u> : - Non : R0 = 85% vs R1 = 65%, p ≤ 0,001 - Oui : R0 = 15, R1 = 35 <u>Structure adjacente impliquée</u> : - Non : R0 = 62%, R1 = 57% - Oui : R0 = 38%, R1 = 43%	Voir Neoptolemos et al., 2001 [21]	541 R0 = 440 R1 = 101 CRtx = 175 (145 R0, 30 R1) Ø CRtx = 178 (146 R0, 32 R1) Ctx = 238 (193 R0, 45 R1) Ø Ctx = 235 (193 R0, 42 R1)	<u>Suivi méd.</u> : total = 10 mois - R0 : 10 mois (0-62) - R1 : 7 mois (0-62) <u>Mortalité</u> : R0 = 56% (n = 248), R1 = 65% (n = 66) - 3 décès reliés au tx <u>Survie globale</u> : - Méd. (total) : R0 = 16,9 mois (15,3-17,9) vs R1 = 10,9 mois (9,3-15,8), p = 0,006 - Méd. (R0) : CRtx = 15,9 mois (13,8-19,4), Ø CRtx = 16,9 mois (13,2-21,6) - Méd. (R1) : CRtx = 10,9 mois (8,8-20,5) vs Ø CRtx = 12,1 mois (9,0-18,4), HR = 1,18 (IC 95%: 0,90-1,55), p = 0,24 - 1 an : R0 = 65,5% (61,5-71,4), R1 = 46,8% (36,0-57,6) - 2 ans : R0 = 32,0% (26,7-37,4), R1 = 25,6% (15,6-35,6) <u>Facteurs pronostiques</u> : - Atteinte ganglionnaire : p < 0,001 - Grade tumoral : p < 0,001 - Taille tumorale : p = 0,013 <u>Analyse multivariée (R0)</u> :	Voir Neoptolemos et al., 2001[21]

Auteurs	Population	Dosage	n	Survie	Effets indésirables
				- Grade tumoral : HR = 1,52 (1,23-1,89), p < 0,001 - Atteinte ganglionnaire : HR = 1,51 (1,15-1,98), p = 0,003 - Taille tumoral : HR = 1,06 (0,99-1,14), p = 0,12 - Âge : HR = 1,02 (1,00-1,03), p = 0,028 Analyse multivariée (R1) : - Grade tumoral : HR = 1,50 (0,93-2,43), p = 0,097 - Atteinte ganglionnaire : HR = 1,66 (0,90-3,07), p = 0,104 - Taille tumorale : HR = 1,12 (0,93-1,35), p = 0,24 - Âge : HR = 1,02 (0,99-1,05), p = 0,29	
Klinkenbijn <i>et al.</i>, 1999 [23] Phase III multicentrique EORTC (essai 40891) Niveau d'évidence I	Critères d'inclusion : T1-2N0-1aM0 (tête du pancréas), T1-3N0-1aM0 (péri-ampullaire) Critères d'exclusion : T3 (tête du pancréas), T4 (péri-ampullaire) Âge méd. : A = 59 ans, B = 62 ans Sexe masculin : A = 61%, B = 52% Diagnostic pathologique : - Tête : A = 58%, B = 53% - Péri : A = 42%, B = 46% - Inconnu : A = 2%, B = 1% Marge chirurgicale : - R1 : A = 19%, B = 24% - R0 : A = 81%, B = 75% - Inconnu : A = 0, B = 1%	A) Tx adj. (début 0-8 sem. post-Cx) - Rtx : 2 Gy/jr, 5 fractions/sem. x 2 sem., dose maximale de 40 Gy, 3-4 champs/jr (début 2-8 sem. post-Cx) - Ctx : 5-FU (25 mg/kg/jr, dose maximale de 1500 mg); 2^e cycle selon la toxicité B) Cx seule Délai méd. entre Dx et random. : - A = 17 jrs (6-57) - B = 17 jrs (1-57) Dose cumulative méd. : - Rtx : 40 Gy pour 93% des patients - Ctx : dose totale méd. = 12000 mg (6800-16000); dose totale méd./kg = 197 mg/kg (99-275)	218 (207^a) A) 110 (104^a) B) 108 (103^a) Tête : 114 A1) 60 B1) 54	Mortalité : A = 63, B = 72; A1 = 41, B1 = 45 - Aucune reliée au tx Survie globale : - Méd. : A = 24,5 mois vs B : 19 mois, HR = 0,80 (IC 95%: 0,6-1,1), p = 0,208 - Méd. : A1 = 17,1 mois vs B1 = 12,6 mois, p = 0,099 - 2 ans : A = 51% (41-61), B = 41% (31-51) - 2 ans : A1 = 37% (24-50), B1 = 23% (11-35) - 5 ans : A = 28% (17-39), B = 22% (12-32) - 5 ans : A1 = 20% (5-35), B1 = 10% (0-20) Survie sans maladie : - Méd. : A = 17,4 mois, B = 16 mois - 2 ans : A = 37% (27-47) vs B = 38% (28-48), HR = 0,90 (IC 95%: 0,7-1,3), p = 0,643	44% des patients du groupe A ont reçu 3 jrs de 5-FU au 2^e cycle (présence de toxicités de grades 1-2) Toxicités de grades ≥3 : - Ulcère duodéal : n = 1 Toxicités de grade ≤3 : - Nausée et vomissement : 8%
Smeenk <i>et al.</i>, 2007 [24] Phase III multicentrique EORTC (essai 40891; analyse à long	Voir Klinkenbijn <i>et al.</i>, 1999 [23] Âge méd. : A = 58 ans (23-78), B = 61 ans (39-79) Sexe masculin : A = 62%, B = 54% Marge chirurgicale : - R0 : A = 79%, B = 74%	Voir Klinkenbijn <i>et al.</i>, 1999 [23]	218 (207^a) A) 110 (104^a) B) 108 (103^a) Tête : 114 A1) 60 B1) 54	Suivi méd. : 11,7 ans Décès : 79% (n = 173) - Aucun relié au tx Survie globale : - Méd. : A = 1,8 (1,5-2,4) vs B = 1,6 (1,2-2,3), HR = 0,91 (0,68-1,23), p = 0,540 - Méd. : A1 = 1,3 (1,1-1,8) vs B1 = 1,0 (0,8-1,4), HR = 0,76 (0,52-1,12), p = 0,165	Voir Klinkenbijn <i>et al.</i>, 1999 [23]

Auteurs	Population	Dosage	n	Survie	Effets indésirables
terme) Niveau d'évidence I	- R0 (post-Cx) : A = 1%, B = 2% - R1 : A = 20%, B = 22% - Inconnu : A = 0, B = 2% <u>Grade tumoral</u> : - Bon : A = 32%, B = 39% - Modéré : A = 40%, B = 42% - Mauvais : A = 27%, B = 19% - Inconnu : A = 1%, B = 0 <u>Invasion vasculaire</u> : - Oui : A = 32%, B = 33% - Non : A = 66%, B = 65% <u>Statut de performance OMS</u> : - 0 : A = 57%, B = 51% - 1 : A = 40%, B = 41% - 2 : A = 3%, B = 8% <u>Taille tumorale (tête)</u> : - T1 : A = 25%, B = 11% - T2 : A = 62%, B = 84% - T3 : A = 10%, B = 3% - Inconnu : A = 3%, B = 2% <u>Atteinte ganglionnaire (tête)</u> : - N0 : A = 44%, B = 46% - N1a : A = 37%, B = 37% - N1b : A = 0, B = 4% - Inconnu : A = 19%, B = 14%			- 5 ans : A = 25% (16-34), B = 22% (14-31) - 10 ans : A = 17% (9-25), B = 18% (11-26) <u>Survie sans maladie</u> : - Méd. : A = 1,5 ans (1-1,8) vs B = 1,2 ans (0,0-1,7), HR = 0,94 (0,70-1,26), p = 0,663 - Méd. : A1 = 1,5 ans (1,0-1,8) vs B1 = 1,2 ans (0,9-1,7), HR = 0,81 (0,55-1,17), p = 0,259 - 5 ans : A = 21% (13-29), B = 20% (12-27) - 10 ans : A = 16% (9-24), B = 17% (9-23) <u>Facteurs pronostiques (analyse univariée)</u> : - Grade tumoral histopathologique : p = 0,042 - Taille tumorale : p = 0,004 - Croissance vaso-invasive : p = 0,041 - Statut de performance OMS : p = 0,021 <u>Facteurs pronostiques (analyse multivariée)</u> : - Stratification pour le statut de performance OMS, la taille tumorale et le grade tumoral histopathologique) : A1 vs B1, p = 0,137	
^a Nombre de patients dont les résultats ont été analysés. Ø : aucun; 5-FU : 5-fluorouracile; adj : adjuvant; Cx : chirurgie; cm : centimètre; CRTx : chimioradiothérapie; Ctx : chimiothérapie; Dx : diagnostic; ECOG : <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; EORTC : <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> ; ESPAC : <i>European Study Group for Pancreatic Cancer</i> ; GITSG : <i>Gastrointestinal Tumor Study Group</i> ; Gy : Gray; HR : <i>hasard ratio</i> ; IC : intervalle de confiance; i.v. : intraveineux; jr : jour; jrs : jours; kg : kilogramme; m : mètre; méd. : médian; mg : milligramme; n : nombre; OMS : Organisation mondiale de la santé; péri : péri-ampullaire; random. : randomisation; Rtx : radiothérapie; sem. : semaine; tx : traitement; versus : vs.					

ANNEXE IV. Traitement adjuvant de chimiothérapie

Auteurs	Population	Dosage	n	Survie	Effets indésirables
Oettle <i>et al.</i>, 2007 [25] Phase III multicentrique CONKO-001 (analyse préliminaire) Niveau d'évidence I	<u>Critères d'inclusion</u> : résection curative confirmée histologiquement, aucun tx néo-adjuvant, stade tumoral pré-Cx T1-4 N0-1 M0, âge ≥18 ans, stade Karnofsky ≥50% <u>Critères d'exclusion</u> : anomalie de coagulation, transaminase ≥3 fois la normale, créatine ≥1,5 fois la normale, CEA/CA19-9 ≥2,5 fois la normale <u>Âge méd.</u> : A = 62 ans (34-82), B = 61 ans (36-81) <u>Sexe masculin</u> : A = 59%, B = 56% <u>Dx</u> : - Adénocarcinome : A = 98%, B = 96% - Autre : A = 2%, B = 4% <u>Marge chirurgicale</u> : - R1 : A = 19%, B = 15% - R0 : A = 81%, B = 85% <u>Taille tumorale</u> : - T1 : A = 4%, B = 4% - T2 : A = 10%, B = 10% - T3 : A = 82%, B = 83% - T4 : A = 4%, B = 3% <u>Atteinte ganglionnaire</u> : - N0 : A = 29%, B = 27% - N1 : A = 70%, B = 71%	A) Ctx : Gemcitabine (1000 mg/m ² , i.v. pendant 30 min. x 3 sem., 6 cycles de 4 sem. B) Cx seule <u>Délai méd. entre Cx et random.</u> : A = 22 jrs (15-32), B = 24 jrs (15-34) <u>Délai méd. entre Cx et début de la Ctx</u> : 36 jrs <u>Dose cumulative moyenne</u> : 700 mg/m ² /sem.	368 (354) A) 179 B) 175 « Intent-to-treat »	<u>Suivi méd.</u> : 53 mois (9-96) <u>Survie globale</u> : - Méd. : A = 22,1 mois (18,4-25,8) vs B = 20,2 mois (17-23,4), p = 0,06 - 1 an : A = 72,5%, B = 72,5% - 2 ans : A = 47,5%, B = 42% - 3 ans : A = 34%, B = 20,5% - 5 ans : A = 22,5%, B = 11,5% - R1 : A = 22,1 mois vs B : 14,1 mois, p = 0,07 - R0 : A = 21,7 mois vs B : 20,8 mois, p = 0,18 - N0 : A = 34,0 mois vs B : 27,6 mois, p<0,04 - N1 : A = 18,5 mois vs B : 18,2 mois, p = 0,44 - T1-2 : A = 50,2 mois vs B : 27,6 mois, p = 0,28 - T3-4 : A = 20,5 mois vs B : 19,1 mois, p = 0,11 <u>Survie sans maladie</u> : - Méd. : A = 13,4 mois (11,4-15,3) vs B = 6,9 mois (6,1-7,8), p < 0,001 - 1 an : A = 58%, B = 31% - 2 ans : A = 30,5%, B = 14,5% - 3 ans : A = 23,5%, B = 7,5% - 5 ans : A = 16,5%, B = 5,5% - R1 : A = 15,8 mois vs B = 5,5 mois, p<0,001 - R0 : A = 13,1 mois vs B = 7,3 mois, p<0,001 - N0 : A = 24,8 mois vs B = 10,4 mois, p<0,003 - N1 : A = 12,1 mois vs B = 6,4 mois, p<0,001 - T1-2 : A = 48,2 mois vs B = 10,0 mois, p<0,02 - T3-4 : A = 12,9 mois vs B = 6,7 mois, p<0,001	62 événements chez 41 patients (A = 26, dont 2 décès; B = 15) Aucune toxicité de grades ≥3
Neuhaus <i>et al.</i>, 2008 [29] Phase III multicentrique CONKO-001 (analyse finale)	Voir Oettle <i>et al.</i>, 2007 [25]	Voir Oettle <i>et al.</i>, 2007 [25]	Voir Oettle <i>et al.</i>, 2007 [25]	<u>Survie globale</u> : - Méd. : A = 22,8 mois vs B = 20,2 mois, p = 0,005 - 3 ans : A = 36,5%, B = 19,5% - 5 ans : A = 21,0%, B = 9,0% <u>Survie sans maladie</u> : - Méd. : A = 13,4 mois vs B = 6,9 mois, p < 0,001 - 3 ans : A = 23,5%, B = 8,5%	Voir Oettle <i>et al.</i>, 2007 [25]

Auteurs	Population	Dosage	n	Survie	Effets indésirables
Aucun niveau d'évidence (abrégé de communication)				- 5 ans : A = 16%, B = 6,5%	
Kosuge et al., 2006 [26] Phase III multicentrique Niveau d'évidence I	<u>Critères d'inclusion</u> : carcinome ductaire, résection curative confirmée histologiquement, R0 <u>Critères d'exclusion</u> : cancer péri-ampullaire et autres cancers du pancréas, métastase <u>Âge moy.</u> : A = 60,8 ± 8,1 ans, B = 60,1 ± 8,9 ans <u>Sexe masculin</u> : A = 26%, B = 21% <u>Localisation tumorale</u> : - Tête : A = 35, B = 34 - Corps/queue : A = 9, B = 8 <u>Taille tumorale</u> : - <4 cm : A = 35, B = 36 - ≥4 cm : A = 10, B = 8 <u>L'atteinte ganglionnaire</u> : - N0 : A = 23, B = 35 - N1 : A = 12, B = 9	A) Ctx : Cisplatine (80 mg/m ² au jr 1) + 5-FU (500 mg/m ² x 5 jrs); 2 ^e cycle 4-8 sem. après le 1 ^{er} cycle; début du tx 1 sem. post-Cx B) Cx seule	93 (89) A) 45 B) 44 « Intent-to-treat »	<u>Suivi méd.</u> : 44,8 mois <u>Mortalité</u> : A = 31, B = 32 <u>Survie globale</u> : - Méd. : A = 12,5 mois, B = 15,8 mois - Méd. : Stade I-II = 79,7 mois vs Stade >III = 12,6 mois, p = 0,004 - 5 ans : A = 26,4% vs B = 14,9%, p = 0,94 <u>Temps avant récurrence méd.</u> : A = 8,6 mois, B = 10,2 mois <u>Taux de récurrence à 5 ans</u> : A = 73,6% vs B = 80,8%, p = 0,8 <u>Facteurs pronostiques (analyse multivariée)</u> : - Atteinte ganglionnaire (N0 vs N1) : HR = 3,213 (1,626-6,350), p = 0,001 - Type histologique de la tumeur (différenciation bonne vs modérée et mauvaise) : HR = 2,206 (1,291-3,769), p = 0,004 - Stade de la maladie (pT1-3 vs pT4) : HR = 1,695 (0,942-3,050), p = 0,078	81,6% des patients ont complété leur tx <u>Toxicités de grades ≥3</u> : - Granulocytopenie : 8% - Nausée, vomissement : 13% - Hépatique : 8%
Neoptolemos et al., 2004 [22] Phase III multicentrique ESPAC-1 (analyse finale) Niveau d'évidence II	Voir Neoptolemos et al. 2001 et 2004 à l'annexe III [21, 22]	Voir Neoptolemos et al. 2001 et 2004 à l'annexe III [21, 22]	289 <u>Random. 1</u> : A1) 73 B1) 75 C1) 72 D1) 69 <u>Analyse 2 par 2</u> - CRtx (145 = A1+C1) vs Ø CRtx (144 = B1+D1) - Ctx (147 = B1+C1) vs Ø Ctx (142 = A1+D1) «Intent-to-treat»	<u>Suivi méd.</u> : 47 mois <u>Mortalité</u> : total = 82% (n = 237) - Reliée au tx : A = 1, C = 1 <u>Survie globale</u> : - Méd. : Ctx = 20,1mois (16,5-22,7) vs Ø Ctx = 15,5 mois (13,0-17,7), HR = 0,71 (0,55-0,92), p = 0,009 - 2 ans : Ctx = 40%, Ø Ctx = 30% - 5 ans : Ctx = 21%, Ø Ctx = 8% <u>Survie sans maladie</u> : - 1 an : CRtx = 58%, Ø CRtx = 43% <u>Récurrence locale</u> : total = 158 - CRtx = 72% (79/110), Ø CRtx = (81% (79/89) - Méd. : CRtx = 15,3 mois vs Ø CRtx = 9,4 mois, p = 0,02 <u>Analyse multivariée</u> : effet de facteurs pronostiques (grade et taille tumoraux, marges Cx) sur efficacité de la Ctx : HR = 0,77 (IC 95%: 0,58-1,01), p = 0,058	Voir Neoptolemos et al. 2001 et 2004 à l'annexe III [21, 22]

Auteurs	Population	Dosage	n	Survie	Effets indésirables
Neoptolemos et al., 2001 [21] Phase III multicentrique ESPAC-1 (analyse intérimaire) Niveau d'évidence II	Voir Neoptolemos et al., 2001 à l'annexe III [21]	Voir Neoptolemos et al., 2001 à l'annexe III [21]	Voir Neoptolemos et al., 2001 à l'annexe III [21]	<u>Suivi méd.</u> : 10 mois (0-62) <u>Mortalité</u> : total = 58% (n = 314) - Reliée au tx : A = 3, B = 3, C = 3 <u>Survie globale méd.</u> : - Analyse globale : Ctx = 19,7 mois vs Ø Ctx = 14,0 mois, HR = 0,66 (IC 95%: 0,52-0,83), p = 0,0005 - Analyse 2 par 2 : Ctx = 17,4 mois vs Ø Ctx = 15,9 mois, HR = 0,82 (IC 95%: 0,60-1,11), p = 0,19 <u>Facteurs pronostiques</u> : effet global des facteurs pronostiques sur l'efficacité de la Ctx : p < 0,001	Voir Neoptolemos et al., 2001 à l'annexe III [21]
Neoptolemos et al., 2001 [20] Phase III multicentrique ESPAC-1 (analyse intérimaire; R0/ R1) Niveau d'évidence II	Voir Neoptolemos et al., 2001 à l'annexe III [20]	Voir Neoptolemos et al., 2001 à l'annexe III [20]	Voir Neoptolemos et al., 2001 à l'annexe III [20]	<u>Suivi méd.</u> : total = 10 mois - R0 = 10 mois (0-62), R1 = 7 mois (0-62) <u>Mortalité</u> : - R0 = 56% (n = 248), R1 = 65% (n = 66) - Reliée au tx : n = 3 <u>Survie globale</u> : - Méd. : R0 = 16,9 mois (15,3-17,9) vs R1 = 10,9 mois (9,3-15,8), p = 0,006 - Méd. (R0) : Ctx = 20,7 mois (17,4-24,1), Ø Ctx = 15,3 mois (12,8-17,0) - Méd. (R1) : Ctx = 11,0 mois (8,8-19,5) vs Ø Ctx = 10,3 mois (8,5-16,3), HR = 0,66 (IC 95%: 0,52-0,83), p = 0,0005 - 1 an : R0 = 65,5% (61,5-71,4), R1 = 46,8% (36,0-57,6) - 2 ans : R0 = 32,0% (26,7-37,4), R1 = 25,6% (15,6-35,6)	Voir Neoptolemos et al., 2001 à l'annexe III [20]
Takada et al., 2002 [27] Phase III multicentrique Niveau d'évidence I	<u>Critères d'inclusion</u> : carcinome confirmé histologiquement, stade II-IV, R0, âge <75 ans, ECOG ≤3, décompte leucocytaire ≥4000/mm ³ , décompte plaquettaire ≥100000/mm ³ <u>Critères d'exclusion</u> : antécédent de Cx, Rtx ou Ctx, maladie maligne concomitante <u>Âge moy.</u> : A = 60 ans (33-74), B = 61,5 ans (35-74) <u>Sexe masculin</u> : A = 58%, B = 60% <u>Marge chirurgicale</u> : - R0 : A = 56%, B = 39%	A) Ctx : MMC (6 mg/m ² , i.v., le jr de la Cx) + 5-FU (310 mg/m ² , i.v., x 5 jrs aux sem. 1 et sem. 3 post-Cx) + 5-FU (100 mg/m ² /jr, p.o., de la sem. 5 post-Cx jusqu'à la récidence) B) Cx seule <u>Dose cumulative moy.</u> : 56-81 g de 5-FU p.o.	Seuls les patients atteints de cancer du pancréas sont considérés 173 (158 ^a) A) 81 B) 77 « Intent-to-treat »	<u>Suivi</u> : 5 ans <u>Survie globale à 5 ans</u> : - Total : A = 11,5% vs B = 18%, p = NS - R1 : A = 3,1% vs B = 3,7%, p = 0,7521 - R0 : A = 17,8% vs B = 26,6%, p = 0,4544 <u>Survie sans maladie à 5 ans</u> : - Total : A = 8,6% vs B = 7,8%, p = 0,8372 - R1 : A = 2,8% vs B : 0%, p = 0,5482 - R0 : A = 13,3% vs B : 12,8%, p = 0,2872 <u>Récidive à 5 ans</u> : 91% (132/145) <u>Facteurs pronostiques</u> : les analyses multivariées démontrent que le tx adjuvant de Ctx n'entraîne pas une diminution du risque de mortalité (RR = 0,654 [IC 95%: 0,406-1,0560], p = 0,0825) ni de récidence (RR = 0,626 [IC 95%: 0,385-1,018], p = 0,0589)	<u>Toxicité de grades ≥2 hématologiques</u> : - Leucopénie : A = 13%, B = 3% <u>Toxicité de grades ≥2 non hématologiques</u> : - Anorexie : A = 22,4%, B = 13,9% - Nausée : A = 12,9% vs B = 6,9%, p < 0,05

Auteurs	Population	Dosage	n	Survie	Effets indésirables
	- R1 : A = 44%, B = 61% <u>Stade de la tumeur</u> : - II : A = 31%, B = 33% - III : A = 21%, B = 27% - V : A = 48%, B = 40% <u>Métastase</u> : - Oui : A = 89%, B = 81% - Non : A = 11%, B = 19%				
Bakkevoid et al., 1993 [28] Phase III multicentrique Niveau d'évidence II	<u>Critères d'inclusion</u> : confirmation histologique d'un adénocarcinome pancréatique exocrine et de l'ampoule de Vater, âge <75 ans, stade Karnofsky ≥60%, R0 <u>Critères d'exclusion</u> : tumeur endocrine, cholangiocarcinome, cystadénocarcinome, métastase <u>Âge méd.</u> : A = 66,5 ans, B = 62 ans <u>Sexe masculin</u> : A = 16, B = 18 <u>Localisation tumorale</u> : - Ampoule : A = 7, B = 7 - Tête : A = 20, B = 23 - Corps : A = 2, B = 1 - Queue : A = 1, B = 0 <u>Stade Karnofsky méd.</u> : A = 90%, B = 80%	A) Ctx : Doxorubicine (40 mg/m ² , i.v.) + MMC (60 mg/m ² , i.v.) + 5-FU (500 mg/m ² , i.v.) au jr 1 x 6 cycles B) Cx seule	110 (61) A) 30 B) 31 « Intent-to-treat »	<u>Mortalité</u> : A = 76%, B = 81% <u>Survie globale</u> : - Méd. : A = 23 mois vs B = 11 mois, p = 0,02 - 1 an : A = 70% vs B = 45%, p = 0,04 - 2 ans : A = 43% vs B = 32%, p = 0,04 - 3 ans : A = 27% vs B = 30%, p = NS - 5 ans : A = 4% vs B = 8%, p = 0,6 (Tous les résultats ne sont pas spécifiés par Dx)	6 cycles complétés : n = 13 Tx non complété : n = 6 <u>Toxicité de grades ≥3</u> : - Cadiotoxicité : A = 8% - Néphrotoxicité : A = 8% - Alopecie : A = 50%
Boeck et al., 2007 [32] Méta-analyse (5 essais randomisés) Niveau d'évidence I	<u>Critères d'inclusion</u> : essai randomisé, cancer pancréatique exocrine résécable et confirmé histologiquement, tx adj de Ctx ou de CRTx suivi d'une dose complète de Ctx	A) Tx B) Témoin	951 A) 482 B) 469	<u>Survie globale</u> : - Méd. : 3,0 mois (IC 95%: 0,3-5,7), p = 0,03; test d'hétérogénéité : p = 0,07 - 5 ans : 3,1% (IC 95%: -4,6-10,8), p = NS; test d'hétérogénéité : p = 0,03	

^a Nombre de patients dont les résultats ont été analysés.

5-FU : 5-fluorouracile; Cx : chirurgie; cm : centimètre; CONKO : *Charité Onkologie*; CRTx : chimioradiothérapie; Ctx : chimiothérapie; Dx : diagnostic; ECOG : *Eastern Cooperative Oncology Group*; ESPAC : *European Study Group for Pancreatic Cancer*; g : gramme; HR : *hasard ratio*; IC : intervalle de confiance; i.v. : intraveineux; jr : jour; jrs : jours; m : mètre; méd. : médian; mg : milligramme; min. : minute; mm : millimètre; MMC : mytomycine C; moy. : moyen; n : nombre; NS : non significatif; p.o. : *per os*; random. : randomisation; RR : risque relatif; Rtx : radiothérapie; sem. : semaine; tx : traitement; vs : *versus*.

ANNEXE V. Traitement adjuvant de chimiothérapie : comparaison de deux agents (gemcitabine contre 5-FU)

Auteurs	Population	Dosage	n	Survie	Effets indésirables
Neoptolemos et al., 2009 [30] Phase III multicentrique ESPAC-3 Aucun niveau d'évidence (abrégé de communication)	<u>Critères d'inclusion</u> : adénocarcinome canalaire pancréatique, R0/R1 <u>Âge méd.</u> : 63 ans <u>Sexe masculin</u> : 55% <u>Taille tumorale méd.</u> : 30 mm <u>Marge chirurgicale R1</u> : 35% <u>Atteinte ganglionnaire N1</u> : 72% <u>Mauvais grade tumoral</u> : 25%	A) 5-FU (425 mg/m ² , i.v.) + leucovorin (20 mg/m ² , i.v.); jrs 1 à 5, cycle de 28 jrs x 6 cycles B) Gemcitabine (1000 mg/m ² , i.v.); jrs 1, 8 et 15, cycle de 28 jrs x 6 cycles Début du tx <8 sem. post-Cx	1088 A) 551 B) 537 « Intent-to-treat »	<u>Suivi méd.</u> : 34,2 mois <u>Mortalité</u> : total = 69% (n = 753) <u>Survie globale</u> : - Méd. : A = 23,0 mois vs B = 23,6 mois, HR = 0,94 (IC 95%: 0,81-1,08), p = 0,39 - R0 vs R1 : p = 0,56; test hétérogénéité : p = 0,3	
Regine et al., 2008 [31] Phase III multicentrique RTOG (essai 97-04) Niveau d'évidence I	<u>Critères d'inclusion</u> : Cx curative confirmée histologiquement, T1-4, N0-1, M0 pré-Cx, stade <u>Critères d'exclusion</u> : récurrence, métastase <u>Âge méd.</u> : A = 62 ans, B = 61 ans <u>Sexe masculin</u> : A = 60%, B = 53% <u>Localisation tumorale</u> : - Tête : A = 87%, B = 85% - Autre : A = 13%, B = 15% <u>Marge chirurgicale</u> : - R1 : A = 33%, B = 35% - R0 : A = 44%, B = 39% - Inconnu : A = 23%, B = 26% <u>Stade tumoral</u> : - T1-2 : A = 30%, B = 19% - T3-4 : A = 70% vs B = 81%, p = 0,01 <u>Taille tumorale</u> : - <3 cm : A = 43%, B = 39% - ≥3 cm : A = 57%, B = 61% <u>Atteinte ganglionnaire</u> : - N0 : A = 35%, B = 32% - N1 : A = 65%, B = 68%	A) 5-FU (250 mg/m ² /jr x 3 sem.) + Rtx (50,4 Gy en 28 fractions + 250 mg/m ² /jr de 5-FU) + 5-FU en entretien (dose quotidienne x 4 sem.; 2 cycles de 6 sem.) B) Gemcitabine (1000 mg/m ² , i.v., 30 min., 1 x sem. x 3 sem.) + Rtx (50,4 Gy en 28 fractions + 250 mg/m ² /jr de 5-FU) + gemcitabine en entretien (1 x sem. x 3 sem.; 3 cycles de 4 sem.) <u>Délai méd. entre Cx et random.</u> : A = 22 jrs, B = 24 jrs	451 A) 230 B) 221 Tête du pancréas seulement : 388 A) 201 B) 187 « Intent-to-treat »	Tous les patients <u>Suivi méd.</u> : - Tous les patients : 1,5 an - Survivants : 4,7 ans <u>Mortalité</u> : A = 79% (n = 181), B = 76% (n = 167) <u>Survie globale</u> : A vs B , p = 0,34 <u>Taux de récurrence</u> : - Régionale : A = 7%, B = 8% - Métastatique : A = 71%, B = 75% Patients atteints d'un cancer de la tête du pancréas seulement <u>Mortalité</u> : A = 80% (n = 161) vs B = 74% (n = 138), HR = 0,80 (IC 95%: 0,63-1,00), p = 0,05 <u>Survie globale</u> : - Méd. : A = 16,9 mois vs B = 20,5 mois, HR = 0,82 (IC 95%: 0,65-1,03), p = 0,09 - 3 ans : A = 22% vs B = 31%, HR = 0,82 (IC 95%: 0,65-1,03), p = 0,09 <u>Taux de récurrence</u> : - Locale : A = 23%, B = 28% - Métastatique : A = 71%, B = 77%	<u>Toxicité de grades ≥3</u> : A = 62% vs B = 79%, p = 0,001 <u>Hématologiques</u> : - Grades ≥3 : A = 9% vs B = 58%, p < 0,001 - Grade 4 : A = 1% vs B = 14%, p < 0,001 <u>Non hématologiques (grades ≥3)</u> : - A = 59% vs B = 58%, p = 0,90 - Diarrhée : A = 19%, B = 15% - Stomatite : A = 15%, B = 10% - Nausée / vomissement : A = 11%, B = 10%

5-FU : 5-fluorouracile; Cx : chirurgie; cm : centimètre; ESPAC : *European Study Group for Pancreatic Cancer*; Gy : Gray; HR : *hasard ratio*; IC : intervalle de confiance; i.v. : intraveineux; jr : jour; jrs : jours; m : mètre; méd. : médian; mg : milligramme; min. : minute; mm : millimètre; n : nombre; random. : randomisation; RTOG : *Radiation Therapy Oncology Group*; sem. : semaine; tx : traitement; vs : *versus*.

ANNEXE VI. TRAITEMENT ADJUVANT DE CHIMIORADIOTHÉRAPIE ET DE CHIMIOTHÉRAPIE

Auteurs	Population	Dosage	n	Survie	Effets indésirables
Khanna et al., 2006 [34] Méta-analyse (5 essais cliniques) Niveau d'évidence I	<u>Critères d'inclusion</u> : adénocarcinome pancréatique résécable, CRtx adjuvante à base de 5-FU seule ou en combinaison avec Ctx, essai prospectif randomisé ou non, ≥20 patients/groupe <u>Critères d'exclusion</u> : métastase, immunothérapie combinée à un tx de CRtx à base de 5-FU	A) CRtx ou Ctx B) Cx seule	607 A) 378 B) 229	<u>Survie globale (tous les essais)</u> : - 2 ans : 12% (IC 95%: 3-21), p = 0,011; test d'hétérogénéité : p = 0,459 <u>Survie globale (essais publiés >1997)</u> : - 2 ans : 8% (IC 95%: -3-18), p = 0,145 ; test d'hétérogénéité : p = 0,626 <u>Survie globale CRtx (tous les essais)</u> : - 2 ans : 12% (IC 95%: 2-22), p = 0,022 <u>Survie globale CRtx (essais publiés >1997)</u> : - 2 ans : 10% (IC 95%: -1-21), p = 0,084	
Stocken et al., 2005 [33] Méta-analyse (5 essais randomisés) Niveau d'évidence I	<u>Critères d'inclusion</u> : essai randomisé, adénocarcinome canalaire pancréatique confirmé histologiquement et résécable, CRtx et/ou Ctx adjuvante, âge >18 ans <u>Critères d'exclusion</u> : tumeur péri-ampullaire, ampullaire et intrapancréatique des voies biliaires	A) CRtx B) Ø CRtx C) Ctx D) Ø Ctx	939 (875 ^a) A) 262 B) 259 C) 348 D) 338 « Intent-to-treat »	<u>Mortalité</u> : - A = 80,5% (n = 221) vs B = 80,3% (n = 208), HR = 1,02 (IC 95%: 0,85-1,24), p = 0,81; hétérogénéité : p = 0,02 - C = 77,3% (n = 269), D = 83,1% (n = 208) <u>Survie globale</u> : - Méd. : A : 15,8 mois vs B = 15,2 mois, HR = 1,09 (IC 95%: 0,89-1,32), p = 0,43; hétérogénéité : p = 0,05 - Méd. : C = 19,0 mois vs D = 13,5 mois, HR = 0,75 (IC 95%: 0,64-0,90), p = 0,001; hétérogénéité : p = 0,001 - 2 ans : A = 30%, B = 34% - 2 ans : C = 38%, D = 28% - 5 ans : A = 12%, B = 17% - 5 ans : C = 19%, D = 12% <u>Facteurs pronostiques</u> : - Efficacité CRtx : p = 0,43; hétérogénéité : p = NS - Efficacité Ctx : p = 0,001; hétérogénéité : p = NS - Ctx R1 vs R0 : p = 0,001; hétérogénéité : p = 0,007	
Butturini et al., 2008 [35] Méta-analyse (4 essais randomisés) Niveau d'évidence I	<u>Critères d'inclusion</u> : essai randomisé, adénocarcinome canalaire pancréatique, CRtx et/ou Ctx adjuvante <u>Critères d'exclusion</u> : autre tumeur qu'un adénocarcinome canalaire	A) CRtx B) Ø CRtx C) Ctx D) Ø Ctx	875 R1 = 278 R0 = 591 A) 241 B) 236 C) 345 D) 336	<u>Suivi méd.</u> : total = 24 mois - R0 = 40 mois, R1 = 50 mois <u>Mortalité</u> : total = 80% (n = 698) - R0 = 79% (n = 467), R1 = 81% (n = 226) <u>Survie globale</u> : - Méd. : R1 = 14,1 mois vs R0 = 15,9 mois, HR = 1,10 (IC 95%: 0,94-1,29), p = 0,24 - 2 ans : R1 = 29% vs R0 = 33% - 5 ans : R1 = 15% vs R0 = 16% <u>Survie globale (CRtx)</u> : - Méd. : A = 15,8 mois vs B = 15,2 mois, HR = 1,09	

Auteurs	Population	Dosage	n	Survie	Effets indésirables
				(IC 95%: 0,89-1,32), $p = 0,43$; hétérogénéité : $p = 0,04$ - 2 ans : A = 30%, B = 34% - 5 ans : A = 12%, B = 17% <u>Survie globale (CRtx R0) :</u> - Méd. : A = 15,9 mois vs B = 15,8 mois, HR = 1,19 (IC 95%: 0,95-1,49) - 2 ans : A = 30%, B = 38% - 5 ans : A = 10%, B = 20% <u>Survie globale (CRtx R1) :</u> - Méd. : A = 14,7 mois vs B = 11,2 mois, HR = 0,72 (IC 95%: 0,47-1,10) - 2 ans : A = 30%, B = 19% - 5 ans : A = 18%, B = 8% <u>Survie globale (Ctx) :</u> - Méd. : C = 19,0 mois vs D = 13,5 mois, HR = 0,75 (IC 95%: 0,64-0,90), $p = 0,01$; hétérogénéité : $p = 0,007$ - 2 ans : C = 38%, D = 28% - 5 ans : C = 19%, D = 12% <u>Survie globale (Ctx R0) :</u> Méd. : C = 20,8 mois vs D = 13,8 mois, HR = 0,65 (IC 95%: 0,53-0,80) - 2 ans : C = 42%, D = 27% - 5 ans : C = 22%, D = 10% <u>Survie globale (Ctx R1) :</u> Méd. : C = 15,0 mois vs D = 13,2 mois, HR = 1,04 (IC 95%: 0,78-1,40) - 2 ans : C = 29%, D = 31% - 5 ans : C = 14%, D = 17%	
^a Données individuelles disponibles. Ø : aucun; 5-FU : 5-fluorouracile; Cx: chirurgie; CRtx : chimioradiothérapie; Ctx : chimiothérapie; HR : <i>hasard ratio</i>; IC : intervalle de confiance; méd. : médian; n : nombre; NS : non significatif; tx : traitement; vs : <i>versus</i>.					

ANNEXE VII. CONFLIT D'INTÉRÊTS

Aucun conflit d'intérêts n'a été déclaré.