



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
 www.em-consulte.com



Article original

Cancer du pancréas localement évolué non résécable : chimioradiothérapie d'induction suivie de chimiothérapie par gemcitabine contre chimiothérapie exclusive par gemcitabine : résultats définitifs de l'étude de phase III 2000–2001 de la FFCD et de la SFRO

Locally advanced unresectable pancreatic cancer: Induction chemoradiotherapy followed by maintenance gemcitabine versus gemcitabine alone: Definitive results of the 2000–2001 FFCD/SFRO phase III trial

M. Barhoumi^{a,*}, F. Mornex^a, F. Bonnetain^{b,c,d}, P. Rougier^e, C. Mariette^f, O. Bouché^g, J.-F. Bosset^h, T. Aparicioⁱ, L. Mineur^j, A. Azzedine^k, P. Hammel^l, J. Butel^m, N. Stremsdoerferⁿ, P. Maingon^o, L. Bedenne^{c,d,p}, B. Chauffert^{c,d,q}

^a EA 3738, département de radiothérapie-oncologie, centre hospitalier Lyon-Sud, 165, chemin du Grand-Revoyet, 69310 Pierre-Bénite, France

^b EA 4184, unité de biostatistiques et d'épidémiologie, centre Georges-François-Leclerc, 1, rue du Professeur-Marion, BP 1544, 21034 Dijon cedex, France

^c Inserm UMR 866, faculté de médecine, 7, boulevard Jeanne-d'Arc, BP 27877, 21078 Dijon cedex, France

^d Université de Bourgogne, BP 27877, 21078 Dijon cedex, France

^e Service d'hépatogastro-entérologie oncologie digestive, centre hospitalier Ambroise-Paré, 9, avenue Charles-de-Gaulle, 92100 Boulogne-Billancourt, France

^f Service de chirurgie digestive et générale, rez-de-jardin-aile-ouest, hôpital Claude-Huriez, place de Verdun, 59037 Lille cedex, France

^g CHU, 45, rue Cognacq-Jay, 51092 Reims cedex, France

^h Service de radiothérapie, CHU de Besançon, 3, boulevard Alexandre-Fleming, 25030 Besançon cedex, France

ⁱ Service de gastroentérologie, hôpital Avicenne, AP-HP, 125, rue de Stalingrad, 93000 Bobigny, France

^j Service de radiothérapie oncologie digestive, institut Sainte-Catherine, 1750, chemin du Lavarin, BP 846, 84082 Avignon cedex 2, France

^k Centre hospitalier Henri-Duffaut, 305, rue Raoul-Follereau, 84902 Avignon, France

^l Service de gastroentérologie pancréatologie, hôpital Beaujon, 100, boulevard du Général-Leclerc, 92110 Clichy, France

^m Hôpital d'Abbeville, 43, rue de l'Isle, 80142 Abbeville, France

ⁿ Service d'hépatogastroentérologie, centre hospitalier Pierre-Oudot, 35, avenue du Maréchal-Leclerc, 38317 Bourgoin-Jallieu, France

^o Département de radiothérapie, centre Georges-François-Leclerc, 1, rue du Professeur-Marion, 21079 Dijon cedex, France

^p Service d'hépatogastroentérologie, CHU Le-Bocage, 2, boulevard de Lattre-de-Tassigny, 21034 Dijon cedex, France

^q Département d'oncologie médicale, centre Georges-François-Leclerc, 1, rue du Professeur-Marion, 21079 Dijon cedex, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 28 avril 2010

Reçu sous la forme révisée

22 août 2010

Accepté le 1^{er} octobre 2010

Disponible sur Internet le 10 février 2011

Mots clés :

Chimioradiothérapie

5-fluoro-uracile

Cisplatine

Gemcitabine

Maintien

Survie globale

Cancer pancréatique

Essai randomisé de phase III

RÉSUMÉ

Objectif de l'étude. – Étudier l'apport de la chimioradiothérapie concomitante suivie de chimiothérapie dans le cancer pancréatique localement évolué, par rapport à la chimiothérapie seule.

Patients et méthodes. – Cent dix-neuf patients atteints d'un cancer pancréatique localement évolué, avec indice de performance de 0 à 2 selon l'Organisation mondiale de la santé, ont été randomisés entre une chimioradiothérapie concomitante d'induction (60 Gy, 2 Gy/fraction ; perfusion concomitante de 5-fluoro-uracile de 300 mg/m² par jour, de j1 à j5 pendant six semaines ; cisplatine, 20 mg/m² par jour, de j1 à j5 pendant la première et la cinquième semaines) et une chimiothérapie d'induction par gemcitabine (1000 mg/m² par semaine pendant sept semaines). La gemcitabine a été maintenue dans les deux groupes (1000 mg/m² par semaine) jusqu'à progression de la maladie ou toxicité.

Résultats. – La survie globale était plus courte dans le bras chimioradiothérapie concomitante que dans le bras gemcitabine (médianes de survie de 8,6 [intervalle de confiance à 99% : 7,1–11,4] contre 13 mois [1,7,8,8–18], $p = 0,03$). Les probabilités de survie à un an étaient respectivement de 32 et 53%. Ces résultats ont été confirmés par une analyse *per protocol* pour les patients ayant reçu 75% ou plus de la dose prévue de radiothérapie. Un nombre plus important d'effets secondaires de grade 3–4 a été recensé dans le bras chimioradiothérapie concomitante, aussi bien durant l'induction (36 contre 22%) que lors du maintien par gemcitabine (32 contre 18%).

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : barhoumi.maha@yahoo.fr (M. Barhoumi).

Conclusion. – Ce schéma d'induction intensive par chimioradiothérapie concomitante est plus toxique et moins efficace que la gemcitabine seule.

© 2011 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

A B S T R A C T

Keywords:

Chemoradiotherapy
5-fluoro-uracil
Cisplatin
Gemcitabine
Maintenance
Overall survival
Pancreatic cancer
Randomized phase III trial

Purpose. – To compare chemoradiation with systemic chemotherapy to chemotherapy alone in locally advanced pancreatic cancer.

Patients and methods. – One hundred and nineteen patients with locally advanced pancreatic cancer, with World Health Organization performance status of zero to two were randomly assigned to either the induction chemoradiation group (60 Gy, 2 Gy/fraction; concomitant 5-fluoro-uracil infusion, 300 mg/m² per day, days 1–5 for 6 weeks; cisplatin, 20 mg/m² per day, days 1–5 during weeks 1 and 5) or the induction gemcitabine group (GEM: 1000 mg/m² weekly for 7 weeks). Maintenance gemcitabine (1000 mg/m² weekly, 3/4 weeks) was given in both arms until disease progression or toxicity.

Results. – Overall survival was shorter in the chemoradiation than in the gemcitabine arm (median survival 8.6 [99% confidence interval 7.1–11.4] and 13 months [8,9,9–18], $p=0.03$). One-year survival was, respectively, 32 and 53%. These results were confirmed in a per-protocol analysis for patients who received 75% or more of the planned dose of radiotherapy. More overall grades 3–4 toxic effects were recorded in the chemoradiation arm, both during induction (36 versus 22%) and maintenance (32 versus 18%).

Conclusion. – This intensive induction schedule of chemoradiation was more toxic and less effective than gemcitabine alone.

© 2011 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of the Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

1. Introduction

Le pronostic du cancer du pancréas localement évolué, qui représente environ 29% des cas lors du diagnostic initial, se situe entre celui des tumeurs métastatiques et celui des tumeurs opérées [1]. L'essai randomisé du Gastro-intestinal Study Group (GITSG), portant sur 194 patients, a montré un bénéfice en termes de survie chez les patients qui avaient reçu une chimioradiothérapie concomitante par rapport à la radiothérapie seule (de 60 Gy) : médiane de survie globale de 5,3 mois avec la radiothérapie seule, 9,7 mois avec 60 Gy (en *split course*) et bolus intraveineux de 5-fluoro-uracile, et 9,3 mois avec 40 Gy (en *split course*) et bolus intraveineux de 5-fluoro-uracile [2]. Cela a été, en partie, confirmé par une seconde étude du GITSG (43 patients), comparant chimioradiothérapie concomitante (54 Gy avec 5-fluoro-uracile) suivie d'une chimiothérapie (SMF : streptozocine, mitomycine-C et 5-fluoro-uracile) avec SMF seule : médianes de survie globale respectivement de 42 et 32 semaines [3]. L'Eastern Cooperative Oncology Group n'avait, en revanche, pas démontré de bénéfice pour la chimioradiothérapie concomitante (40 Gy avec 5-fluoro-uracile) par rapport à une chimiothérapie exclusive à base de 5-fluoro-uracile (médiane de survie globale de 8,2 contre 8,3 mois) [4]. Tous ces essais étaient basés sur des techniques d'imagerie et de radiothérapie révolues avec une chimiothérapie à base 5-fluoro-uracile en bolus (ou en perfusion courte). Malgré ces limites, la chimioradiothérapie concomitante était, cependant, considérée comme le traitement classique des cancers localement évolués. Jusqu'alors, il n'y avait pas de nouvel essai randomisé comparant la chimioradiothérapie concomitante basée sur des techniques modernes (nouvelles techniques d'imagerie, radiothérapie moderne, perfusion de 5-fluoro-uracile) avec la gemcitabine, qui pourrait être considérée comme le meilleur traitement des cancers évolués/métastatiques du pancréas.

Nous rapportons, au nom de la Fédération francophone de cancérologie digestive (FFCD) et de la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO), les résultats finaux d'un essai randomisé qui a comparé une phase de chimioradiothérapie concomitante d'induction intensive par perfusion de 5-fluoro-uracile et cisplatin, suivie de gemcitabine en continu, avec la gemcitabine seule dans le cancer pancréatique localement évolué prouvé soit histologiquement, soit cytologiquement.

2. Patients et méthodes

2.1. Population

Les patients éligibles étaient atteints d'un adénocarcinome canalaire du pancréas prouvé histologiquement, sans métastase à distance sur la scanographie initiale et avec un indice de performance entre 0 et 2 selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Les tumeurs étaient jugées irresécables de par leur extension aux ganglions lymphatiques régionaux et/ou aux structures vasculaires telle que l'artère mésentérique supérieure ou le tronc cœliaque ou par l'existence d'une thrombose veineuse portale ou du confluent tronc porte-artère mésentérique supérieure. Un bilan biologique correct était nécessaire (nombre absolu de granulocytes supérieur ou égal à 1500 par millimètre cube ; nombre de plaquettes supérieur ou égal à 100 000 par millimètre cube ; bilirubinémie inférieure ou égale à 50 mM/l, au besoin après drainage biliaire ; créatininémie < 130 mM/l ; taux de prothrombine supérieur à 80 %). Les patients ont signé un consentement éclairé. L'étude a été approuvée par un comité d'éthique (comité de protection des personnes de Bourgogne). Les patients ont été randomisés entre une chimioradiothérapie concomitante et la gemcitabine seule et ce, moyennant une méthode de stratification à minima selon les centres, l'indice de performance (0–1 contre 2), l'existence d'une exploration chirurgicale et/ou d'un drainage biliaire antérieurs.

2.2. Avant-projet et procédures

Une radiothérapie de conformation a été recommandée dans le bras chimioradiothérapie concomitante d'induction. Le volume cible macroscopique (GTV) a inclus la tumeur et les ganglions lymphatiques probablement atteints. Le volume cible anatomoclinique (CTV) a inclus la tumeur et les ganglions lymphatiques péripancréatiques ainsi que le territoire cœliaque et le hile hépatique.

Le volume cible prévisionnel, tenant compte des mouvements de la tumeur et des incertitudes, a été défini par le volume cible anatomoclinique plus une marge de 2 cm dans toutes les directions. La distribution de dose dans les organes à risque a été évaluée en utilisant les histogrammes dose–volume. La dose maximale délivrée à la moelle épinière a été limitée à 40 Gy. La dose totale prévue était de 60 Gy dans le volume cible macroscopique,

délivrée en 30 fractions de 2 Gy par jour. Les patients étaient irradiés par tous les faisceaux quotidiennement. Le 5-fluoro-uracile concomitant a été administré en perfusion continue à la dose de 300 mg/m² par jour, de j1 à j5, chaque semaine durant la radiothérapie et le cisplatine a été administré en perfusion courte, avec hydratation, à la dose de 20 mg/m² par jour, de j1 à j5 durant la première et la cinquième semaines. Un inhibiteur de la pompe à protons par voie orale a été recommandé. Dans le groupe gemcitabine d'induction, une dose de 1000 mg/m² de gemcitabine a été administrée toutes les semaines en 30 minutes pendant sept semaines [5]. Le traitement par gemcitabine a été maintenu dans les deux bras (1000 mg/m² chaque semaine en 30 minutes pendant trois semaines, toutes les quatre semaines) jusqu'à progression de la maladie ou toxicité excessive. En cas de progression, un traitement de second ligne était permis et laissé au choix des investigateurs.

L'évaluation et le suivi basés sur le poids, l'indice de performance et une scanographie avait lieu tous les deux mois. La toxicité était évaluée par l'échelle Common Toxicity Criteria (CTC) (version 3,0) du National Cancer Institute. La progression de la maladie a été déterminée par tomographie par ordinateur en utilisant les critères de réponse des tumeurs solides (*Response evaluation criteria in solid tumors* [RECIST]). Elle est définie par une augmentation de plus de 20% de la tumeur dans son plus grand diamètre ou par la découverte de nouvelles lésions tumorales.

2.3. Considérations statistiques

L'étude a été conçue comme un essai de phase III. L'objectif théorique était de détecter un changement de la médiane de survie globale de six mois dans le bras gemcitabine à 12 mois dans le bras chimioradiothérapie concomitante (test bilatéral, $\alpha = 1\%$ et $\beta = 10\%$). Il fallait observer 127 décès et inclure 176 patients sur deux ans. Pour chaque bras, la survie a été calculée par la méthode de Kaplan-Meier depuis la date de randomisation jusqu'au décès de toute cause, ou sinon jusqu'à la date de dernières nouvelles.

Les autres objectifs étaient la survie sans progression (intervalle de temps entre la randomisation et la progression ou le décès) et la survie globale avant la dégradation de l'indice de performance au grade 3 ou 4 (intervalle de temps entre la randomisation et la première date à laquelle l'indice de performance de 3 ou 4 a été noté ou le décès). La survie a été estimée selon la méthode de Kaplan-Meier. Le test log-rank et log-rank stratifié (selon les critères de stratification de la randomisation) ont été utilisés pour évaluer les différences entre les deux bras. Le modèle unifactorielle de Cox a été utilisé pour calculer le *hazard ratio* (HR) avec un intervalle de confiance (IC) de 99%. Le modèle multifactoriel de Cox a été appliqué pour calculer le HR relatif au traitement indépendamment des critères de stratification et des facteurs cliniques principaux d'inclusion (sexe, âge, poids, siège de la tumeur, adénopathie de plus de 1 cm et bilirubinémie totale inférieure à 50 $\mu\text{mol/l}$). La comparaison des effets secondaires maximaux de grades 3–4 durant l'induction et le traitement de maintien, ainsi que les niveaux d'observance de traitement, a été faite soit par le test Chi², soit par le test de Fischer. Les tests de Mann et Whitney ont été utilisés pour comparer les variables continues. L'analyse a été basée sur l'application stricte du principe de l'intention de traiter (tous les patients randomisés). Pour la confirmation des résultats, une analyse *per protocol* a été réalisée pour les patients sans changement majeur du protocole qui ont reçu plus de 75% de la dose prévue de radiothérapie d'induction ou plus de 75% de la dose d'induction de gemcitabine. Toutes les analyses ont été menées en utilisant le logiciel Stata V9; une valeur de $p \leq 0,01$ a été considérée comme significative.

3. Résultats

De mars 2000 à juillet 2005, 119 patients ont été recrutés dans 22 centres français (Fig. 1). Une coelioscopie normale a été initialement exigée avant l'inclusion des patients. Cependant, médecins, chirurgiens et patients étaient peu enthousiastes à cette procédure qui a été délaissée après un amendement approuvé par le comité d'éthique en octobre 2002. Ainsi, seule l'absence de maladie métastatique était nécessaire. Le rythme d'inclusion a été, par conséquent, accéléré (33 inclusions de mars 2000 à décembre 2002 et 86 de janvier 2003 à juillet 2005). De par l'effectif faible des patients recrutés, une analyse non planifiée a été menée à la demande du comité d'éthique et de l'Independent Data monitoring Committee (IDMC). Selon les recommandations de l'IDMC, l'étude a été arrêtée avant l'achèvement du recrutement à cause de la probabilité de survie moindre dans le bras chimioradiothérapie concomitante.

Les caractéristiques cliniques étaient bien équilibrées entre les deux bras (Tableau 1). Toutefois, un indice de performance de 2 était plus fréquent dans le bras gemcitabine. Certains patients ont eu des changements mineurs du protocole en matière de bilirubinémie : dix patients dans le bras chimioradiothérapie concomitante et huit dans le bras gemcitabine avaient soit une bilirubinémie supérieure ou égale à 50 $\mu\text{mol/l}$, soit la bilirubinémie manquait (Fig. 1). Un patient du bras chimioradiothérapie concomitante a reçu une chimiothérapie d'induction par gemcitabine au lieu d'une chimioradiothérapie concomitante.

L'analyse finale a été réalisée en février 2007. Le suivi médian était de 31 mois dans le bras chimioradiothérapie concomitante et de 33 mois dans le bras gemcitabine.

3.1. Traitement

Dans le bras chimioradiothérapie concomitante, sept patients (12%) n'ont pas reçu au moins une séance de radiothérapie et six (10%) n'ont pas reçu, au moins, une dose de 5-fluoro-uracile (Tableau 2) à cause d'une progression précoce. À la fin, 49 patients (83%) ont reçu au moins 75% de la dose prévue de radiothérapie mais seuls 25 patients (42%) ont au moins reçu 75% des doses prévues de radiothérapie et de chimiothérapie concomitante. Cette réduction a été réalisée selon la modalité prévue en cas de toxicité hématologique.

Dans le bras gemcitabine d'induction, trois patients (5%) n'ont pas eu au moins une dose de chimiothérapie. La médiane de dose totale administrée était de 6766 mg/m² pour une dose totale théorique prévue de 7000 mg/m² et 44 patients (43%) ont reçu 75% ou plus de la dose totale prévue de gemcitabine.

Durant la phase d'entretien, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes thérapeutiques en ce qui concerne le nombre de patients qui ont reçu au moins une dose de gemcitabine (42 patients dans le bras chimioradiothérapie concomitante et 46 dans le bras gemcitabine) (Tableau 2). Cependant, le nombre médian de perfusions ainsi que la médiane de dose cumulée de gemcitabine étaient significativement plus importants dans le bras gemcitabine (respectivement, $p = 0,02$ et $p = 0,003$) (Tableau 2).

3.2. Effets secondaires

Les effets secondaires de grade 3 ou 4 sont détaillés dans le Tableau 3. Durant la phase d'induction, la plupart des effets de grade 3 ou 4 étaient digestifs, faisant majoritairement partie du bras chimioradiothérapie concomitante où ils étaient plus sévères et plus fréquents comparativement au bras gemcitabine (65,5% contre 40%; $p = 0,008$) (Tableau 3).

Les autres effets secondaires graves liés au traitement (quatre cas d'intolérance digestive sévère, trois hémorragies digestives et

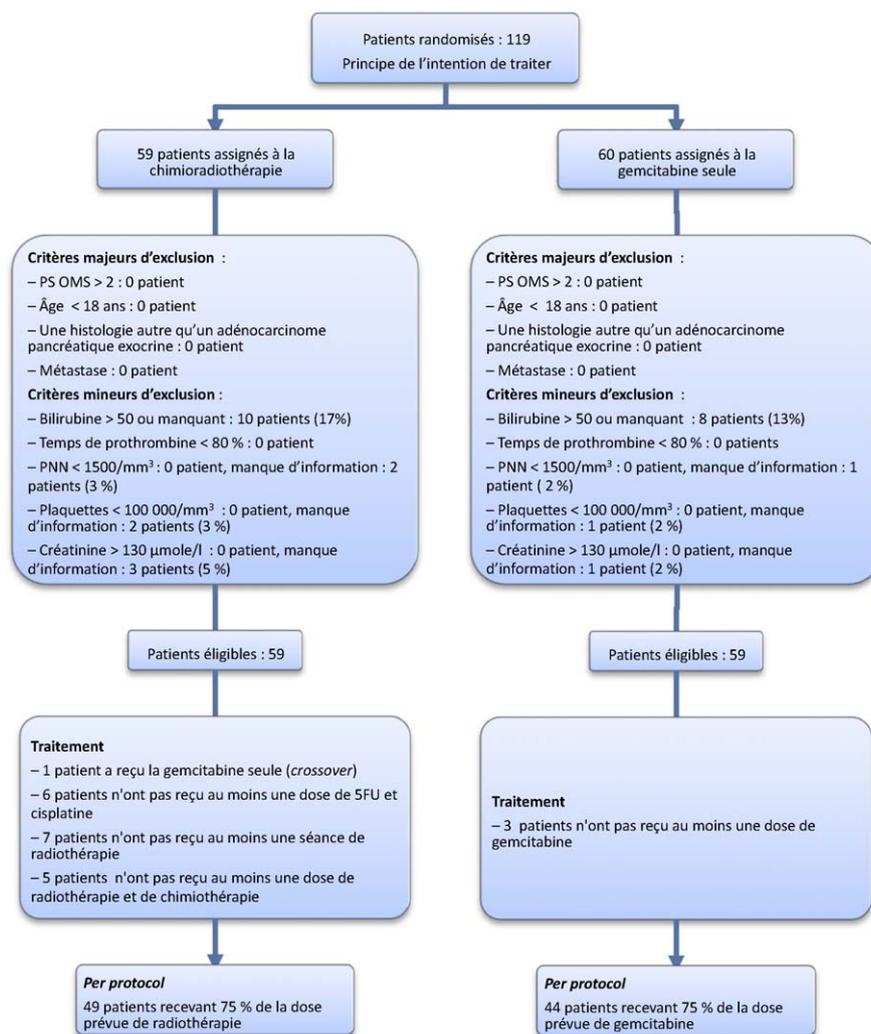


Fig. 1. Schéma de l'étude. PS : indice de performance ; OMS : Organisation mondiale de la santé ; PNN : granulocytes. Study outline.

deux infections sévères) ont été recensés dans le bras chimioradiothérapie concomitante plutôt que dans le bras gemcitabine (un cas de maladie microembolique iatrogène dans les deux bras). La tolérance hématologique était similaire entre les deux bras. Aucun décès n'était directement dû aux traitements d'induction.

Durant la phase d'entretien par gemcitabine, les effets secondaires de grade 3 ou 4 étaient plus fréquents chez les patients faisant antérieurement partie du bras chimioradiothérapie concomitante (78% contre 40% ; $p=0,0001$) (Tableau 3) et aucun décès n'était dû au traitement d'entretien.

3.3. Analyse de survie

Dans l'analyse en intention de traiter ($n=119$), 54 (91,5%) et 52 (86,7%) patients sont décédés respectivement dans les bras chimioradiothérapie concomitante et gemcitabine. La survie était plus courte (log-rank stratifié : $p=0,03$) dans le bras chimioradiothérapie concomitante que dans celui gemcitabine (Fig. 2A). Les durées médianes de survie globale étaient respectivement, de 8,6 (99% IC 7,11–11,4) et 13,0 mois (8,7–18,1). Les probabilités de survie globale à un an étaient, respectivement, de 32 et 53%. Le risque de décès était moindre dans le bras gemcitabine, avec un *hazard ratio* en analyse unifactorielle de 0,69 (0,41–1,14). Après ajustement des critères de stratification et d'autres critères cliniques capitaux

d'inclusion, le modèle multifactoriel de Cox a montré que seul le bras traitement était significativement associé à la survie globale (HR=0,54, 0,31–0,96 ; $p=0,006$).

Au moment du recueil des données, 38 (64%) patients étaient en situation de progression tumorale sur la scanographie dans le bras chimioradiothérapie concomitante contre 43 (72%) dans le bras gemcitabine. Dix-neuf (32%) et 14 (23%) sont décédés respectivement dans les bras chimioradiothérapie concomitante et gemcitabine, mais la progression de la maladie n'a pas été documentée par une scanographie. La survie sans récurrence était plus courte (log-rank stratifié : $p=0,025$) dans le bras chimioradiothérapie concomitante que dans celui gemcitabine (Fig. 2B) et les probabilités de survie sans maladie à un an étaient, respectivement de 14 et 32%. Le risque de progression était moindre dans le bras gemcitabine, avec, en analyse unifactorielle, un *hazard ratio* de 0,72 (0,44–1,18). La progression était aussi bien liée à l'échec du contrôle local, souvent sous forme d'une carcinose péritonéale, qu'aux métastases avec de nombreux symptômes intriqués. Comme la chirurgie de second ligne était autorisée pour les patients en situation de bonne réponse, cinq malades (4,2%) ont bénéficié d'une résection secondaire (deux dans le bras chimioradiothérapie concomitante et trois dans le bras gemcitabine). Cela a permis de prolonger la survie (13,7, plus de 20, 22,3, plus de 30,8, et 65 mois) après la résection.

Tableau 1

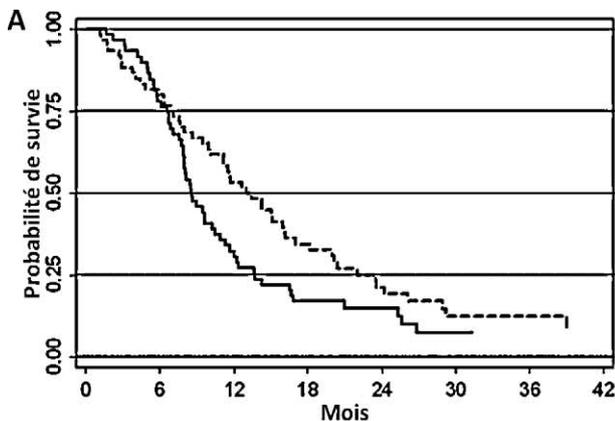
Caractéristiques cliniques des patients.

Baseline clinical and medical characteristics of patients.

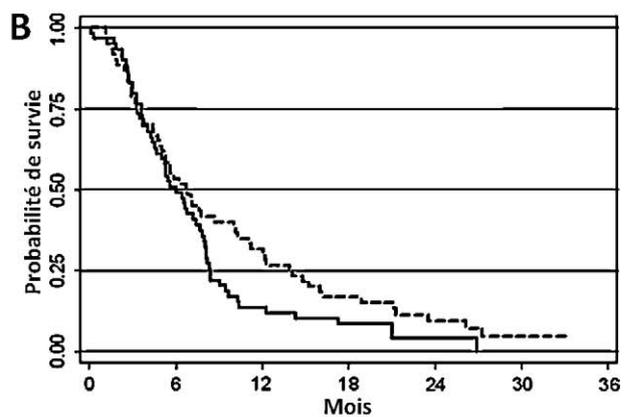
	Bras chimioradiothérapie concomitante, n = 59	Bras gemcitabine seule, n = 60	p
<i>Sexe</i>			
Masculin	31 (52,5)	34 (58,3)	0,525
Féminin	28 (47,5)	26 (41,7)	
<i>Indice de performance (PS)</i>			
0/1	54 (91,5)	46 (76,7)	0,027
2	5 (8,5)	14 (23,3)	
<i>Siège de la tumeur</i>			
Tête	46 (78,0)	40 (66,7)	0,169
Autre	13 (22,0)	20 (33,3)	
<i>Ganglion lymphatique > 1 cm</i>			
Non	40 (67,8)	37 (62,7)	0,562
Oui	19 (32,2)	22 (37,3)	
Indéterminé	0	1	
<i>Invasion vasculaire</i>			
Aucune	13 (22,0)	12 (20,0)	0,604
Artérielle	11 (18,6)	17 (28,3)	
Veineuse	15 (25,4)	17 (28,3)	
Artérielle et veineuse	18 (30,5)	12 (20,0)	
Non évaluable	2 (3,4)	2 (3,3)	
<i>Laparotomie initiale</i>			
Non	34 (57,6)	35 (58,3)	0,954
Sans dérivation	9 (15,3)	8 (13,3)	
Sans bypass biliodigestif	16 (27,1)	17 (28,3)	
<i>Cytologie péritonéale</i>			
Négative	14 (26,4)	12 (23,1)	0,284
Positive	0 (0)	3 (5,8)	
Non faite	39 (73,6)	37 (71,1)	
Indéterminée	6	8	
<i>Médiane d'âge en années (minimum–maximum)</i>			
	60 (41–79)	62 (38–80)	0,202
<i>Médiane de poids en kg (minimum–maximum)</i>			
	62 (40–105)	62 (35–88)	0,946

Une analyse *per protocol* a été réalisée parmi 49 patients (83%) du bras chimioradiothérapie concomitante ayant reçu au moins 75% de la dose prévue de radiothérapie et 44 patients (73%) du bras gemcitabine ayant reçu au moins 75% de la dose prévue de

gemcitabine. Quarante-cinq (92%) et 37 (84%) sont décédés, respectivement dans les bras chimioradiothérapie concomitante et gemcitabine. La survie globale était plus courte (log-rank stratifié, $p = 0,006$) dans le bras chimioradiothérapie concomitante que



Groupes de patients :	0	6	12	18	24	30	36
Chimioradiothérapie	59	47	20	11	8	4	3
Gemcitabine seule	60	49	33	21	12	6	4



Groupes de patients :	0	6	12	18	24	30	36
Chimioradiothérapie	59	30	9	6	3	1	1
Gemcitabine seule	60	33	20	11	6	3	2

Fig. 2. Survie estimée selon la méthode de Kaplan-Meier (analyse en intention de traiter). A. Survie globale (test log-rank : $p = 0,057$; log-rank stratifié : $p = 0,031$). B. Survie sans progression (test log-rank : $p = 0,088$; log-rank stratifié : $p = 0,028$). (—) : bras chimioradiothérapie ; (---) : bras gemcitabine seule.
Survival probability assessed by Kaplan-Meier. A. Overall survival (log-rank test: $P = 0,057$; stratified log-rank: $P = 0,031$). B. Progression free survival (log-rank test: $P = 0,088$; stratified log-rank: $P = 0,028$). (—) : chemoradiation arm; (---) : gemcitabine alone.

Tableau 2Description du déroulement du traitement pendant les phases d'induction et d'entretien.
Description of treatment delivery at the induction and maintenance phase.

	Bras chimioradiothérapie concomitante, n = 59 (%)	Bras gemcitabine, n = 60 (%)	p
<i>Phase d'induction</i>			
Ayant reçu au moins une dose de 5-fluoro-uracile			
Oui	53 (89,8)	0 (0,0)	
Non	6 (10,2)	60 (100,0)	
Ayant reçu au moins 75 % de la dose prévue de 5-fluoro-uracile	32 (54,2)		
Médiane de dose totale de 5-fluoro-uracile (mg/m ²) (minimum–maximum)	7214 (560–11 524)		
Ayant reçu au moins une dose de cisplatine			
Oui	53 (89,8)	0 (0,0)	
Non	6 (10,2)	60 (100,0)	
Ayant reçu au moins 75 % de la dose prévue de cisplatine	30 (50,9)		
Médiane (DS) de dose totale de cisplatine (mg/m ²) (minimum–maximum)	184 (19–596)		
Ayant reçu au moins une dose de radiothérapie			
Oui	52 (88,1)	0 (0,0)	
Non	7 (11,9)	60 (100,0)	
Ayant reçu au moins 75 % de la dose prévue de radiothérapie	49 (83,1)		
Médiane (DS) de dose totale de radiothérapie (Gy) (minimum–maximum)	60 (14–64)		
Ayant reçu au moins une dose de chimioradiothérapie concomitante			
Oui	54 (91,5)	0 (0,0)	
Non	5 (8,5)	60 (100,0)	
Ayant reçu au moins 75 % de la dose prévue de chimioradiothérapie concomitante			
Oui	25 (42,4)		
Non	34 (57,6)		
Ayant reçu au moins une dose de gemcitabine			
Oui	1 (1,7)	57 (95,0)	
Non	58 (98,3)	3 (5,0)	
Ayant reçu au moins 75 % de la dose prévue de gemcitabine	–	44 (73,3)	
Médiane de dose totale de gemcitabine (mg/m ³) (minimum–maximum)	–	6766 (1000–8000)	
<i>Phase d'entretien</i>			
Ayant reçu au moins une dose de gemcitabine			0,496
Oui	42 (71,2)	46 (76,7)	
Non	17 (28,8)	14 (23,3)	
Nombre médian de perfusions (minimum–maximum)	6 (0–38)	10 (0–58)	0,02
Médiane de dose totale de gemcitabine (mg/m ²) (minimum–maximum)	6845 (294–33 000)	15 000 (977–45 066)	0,003

Les médianes de doses ont été rapportées parmi les patients recevant au moins une dose du traitement en question.

DS : déviation standard.

dans celui gemcitabine (Fig. 3). Les durées médianes de survie étaient respectivement de 9,5 (99 % IC, 7,6–12,1) et de 15,1 mois (10,1–23,5). Les probabilités de survie à un an étaient respectivement de 35 et 64 %. Le risque de décès était moindre dans le bras gemcitabine, avec, en analyse univariatorielle, un *hazard ratio* de 0,58 (0,33–1,05).

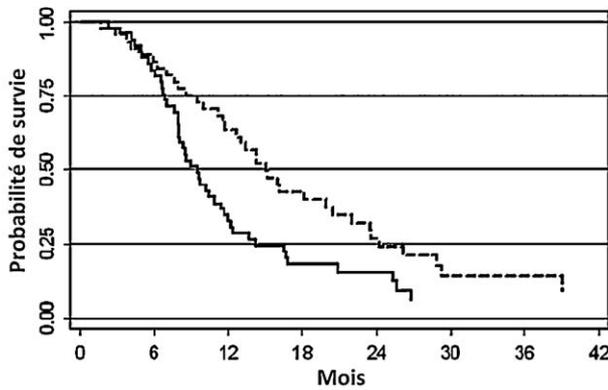
3.4. Survie avant dégradation de l'état général (indice de performance de 3 ou 4)

À la date du recueil des données, 30 (51 %) des patients avaient un indice de performance de 3 ou 4 dans le bras chimioradiothérapie concomitante contre 19 (32 %) dans le bras gemcitabine. Par

Tableau 3Toxicité de grades 3 et 4 durant la phase d'induction et d'entretien.
Grade 3/4 toxic effects during the induction and maintenance phases.

	Phase d'induction		p	Phase d'entretien		p
	Bras RTCH n = 59 (%)	Bras gemcitabine n = 60 (%)		Bras RTCH n = 59 (%)	Bras gemcitabine n = 60 (%)	
<i>Effets toxiques hématologiques</i>						
Thrombocytopénie	17 (30,9)	15 (27,3)	0,675	29 (70,7)	12 (26,7)	0,0001
Anémie	5 (9,1)	0 (0)	0,057	8 (19,5)	5 (11,1)	0,277
Leucopénie	2 (3,6)	1 (1,8)	0,558	18 (43,9)	3 (6,7)	0,001
Neutropénie	10 (18,2)	7 (12,7)	0,429	20 (48,8)	5 (11,1)	0,0001
Neutropénie fébrile	6 (10,9)	14 (25,4)	0,048	17 (41,5)	5 (11,1)	0,001
	0 (0)	1 (1,8)	0,315	1 (2,4)	0 (0)	0,477
<i>Effets toxiques non hématologiques</i>						
Autres infections	24 (43,6)	10 (18,2)	0,004	12 (29,3)	11 (24,4)	0,614
Stomatite	2 (3,7)	0 (0)	0,495	2 (4,9)	3 (6,7)	0,723
Nausées/vomissements	1 (1,8)	0 (0)	0,320	0 (0)	0 (0)	–
Diarrhée	12 (21,8)	6 (11,1)	0,132	4 (9,8)	1 (2,2)	0,187
Cutanée	4 (7,3)	0 (0)	0,118	1 (2,4)	0 (0)	0,477
Rénale	0 (0)	2 (3,7)	0,243	0 (0)	0 (0)	–
Neurotoxicité	0 (0)	0 (0)	–	0 (0)	0 (0)	–
Autres	0 (0)	0 (0)	–	0 (0)	0 (0)	–
Autres	11 (23,4)	6 (12,0)	0,140	6 (14,6)	9 (20,0)	0,512
<i>Tous les effets de la toxicité</i>	36 (65,5)	22 (40,0)	0,008	32 (78,1)	18 (40,0)	0,0001

RTCH : chimioradiothérapie concomitante.

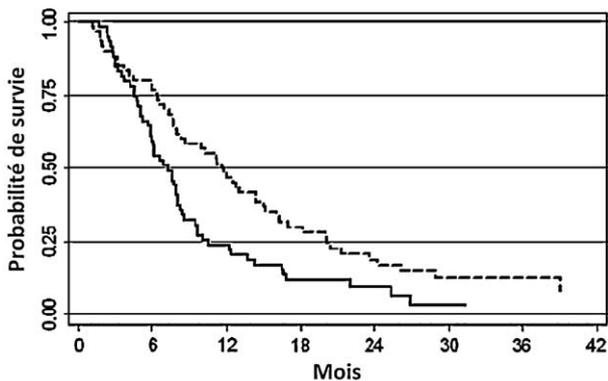


Groupes de patients :	0	6	12	18	24	30	36
Chimioradiothérapie	49	42	18	10	7	3	3
Gemcitabine seule	44	39	29	19	11	5	4

Fig. 3. Survie globale (estimation par Kaplan-Meier). Analyse *per protocol* chez les patients ayant reçu 75% de la dose prévue de radiothérapie ou 75% de la dose prévue de gemcitabine durant la phase d'induction: test log-rank: $p=0,02$; log-rank stratifié: $p=0,006$; (—): bras chimioradiothérapie; (---): bras gemcitabine seule. Overall survival (assessed by Kaplan-Meier). Per protocol analysis in patients who received 75% of the planned radiotherapy dose or 75% of the planned gemcitabine dose during the induction phase: log-rank test: $P=0,02$; stratified log-rank: $P=0,006$; (—): chemoradiation arm; (---): gemcitabine alone.

ailleurs, respectivement 25 (42%) et 34 (57%) patients étaient décédés sans avoir un indice de performance de 3 ou 4.

Les patients du bras chimioradiothérapie concomitante avaient une survie sans maladie significativement plus courte (log-rank stratifié: $p=0,0024$) que ceux du bras gemcitabine (Fig. 4). Les durées médianes de survie étaient respectivement de 7,2 (99% IC: 5,0–8,4) et 11,6 mois (7,7–16,1). Le hazard ratio était de 0,58 (0,35–0,97) selon le test de Cox en analyse unifactorielle.



Groupes de patients :	0	6	12	18	24	30	36
Chimioradiothérapie	59	36	15	8	5	2	1
Gemcitabine seule	60	47	29	19	11	6	4

Fig. 4. Survie sans maladie chez les patients avec un indice de performance de 3 ou 4 pour chaque bras, analyse en intention de traiter: test log-rank: $p=0,006$; log-rank stratifié: $p=0,0024$; (—): bras chimioradiothérapie; (---): bras gemcitabine seule.

Disease-free survival in patients with a 3- or 4-performance status for each arm. Log-rank test: $P=0,006$; stratified log-rank: $P=0,0024$; (—): chemoradiation arm; (---): gemcitabine alone.

4. Discussion

L'étude avait pour objectif de savoir si une intensification par chimioradiothérapie associant une perfusion de 5-fluoro-uracile et de cisplatine et utilisant les techniques modernes de radiothérapie, donnerait une survie plus longue que celle obtenue avec la gemcitabine seule, considérée comme un standard acceptable pour les patients atteints d'un adénocarcinome pancréatique localement évolué.

Il s'agit du premier essai randomisé comparant une chimioradiothérapie (suivie de chimiothérapie) avec une chimiothérapie seule, sur environ 20 ans.

À l'inverse de ce qui était attendu, et contrairement aux hypothèses initiales, notre étude a démontré que la chimioradiothérapie concomitante d'induction n'a pas amélioré la probabilité de survie globale.

Les raisons à l'origine de cette probabilité de survie moindre dans le bras chimioradiothérapie concomitante ne sont pas claires, étant donné que tous les patients ont été traités dans des centres expérimentés de radiothérapie et ont bénéficié de techniques d'irradiation modernes et appropriées. Il y avait des différences en matière de dose totale de chimiothérapie, ce qui pourrait, au moins en partie, expliquer les constatations; 12% des patients du bras chimioradiothérapie concomitante n'ont jamais commencé de traitement, contre 5% du bras gemcitabine. Dans le groupe chimioradiothérapie concomitante, 42% des patients seulement ont reçu au moins 75% de la dose prévue de radiothérapie et de chimiothérapie alors que 73% des patients du bras gemcitabine ont reçu au moins 75% de la dose prévue de gemcitabine. Ces différences seraient dues au délai plus important pour commencer la chimioradiothérapie concomitante que pour commencer la gemcitabine, et aussi à la toxicité plus importante de la chimioradiothérapie concomitante, à l'origine d'interruptions précoces du traitement dans le bras chimioradiothérapie concomitante. Cependant, après analyse attentive des différents événements sérieux, la toxicité augmentée, seulement pendant la chimioradiothérapie, supporterait en partie cette hypothèse. La chimioradiothérapie concomitante était plus toxique que la gemcitabine, avec plus d'événements digestifs de grade 3 ou 4, dont trois hémorragies digestives et trois infections sévères. Cependant, la plupart des symptômes étaient réversibles et soulagés par un traitement symptomatique, comprenant une nutrition parentérale et des transfusions. Aucun décès clairement lié à la chimioradiothérapie concomitante n'a été rapporté par les investigateurs, mais deux patients du bras chimioradiothérapie concomitante sont décédés d'une hémorragie digestive. Cette complication aurait pu être causée par une ulcération tumorale du duodénum et/ou une hypertension portale locale. Les courbes de survie ne supportent pas l'hypothèse d'une augmentation de la mortalité directement liée à la toxicité de la chimioradiothérapie concomitante, puisque la probabilité de survie semble même légèrement augmentée dans ce bras durant les six premiers mois et les courbes de survie pour les deux bras commençaient à diverger seulement après le huitième mois. Cette divergence tardive entre les deux courbes peut être probablement expliquée par la durée plus courte et la dose cumulée moindre de gemcitabine administrée durant le traitement d'entretien dans le bras chimioradiothérapie concomitante et ce, à cause de la toxicité hématologique, surtout en ce qui concerne les polynucléaires neutrophiles.

Le choix de ce régime d'intensification par chimioradiothérapie concomitante pour une étude de phase III pourrait être critiqué à cause de l'absence d'étude préalable de phase II avec les mêmes drogues et la même dose de radiothérapie. Quand cet essai a été conçu, à la fin des années 1990, l'objectif était d'augmenter au maximum l'effet antitumoral local en utilisant la dose maximale tolérable de radiothérapie, avec des techniques modernes, afin

d'améliorer la tolérance. Parmi les régimes standard de référence, celui du GITSG, qui utilisait une radiothérapie de 60 Gy et un bolus de 5-fluoro-uracile, est cité [2].

L'utilisation de régimes de chimioradiothérapie basés sur du 5-fluoro-uracile et du cisplatine a été considérée aussi tolérable que dans d'autres différentes études pilotes [6–9].

Un régime identique de 5-fluoro-uracile cisplatine, mais avec une dose de radiothérapie de 50 Gy seulement, a été utilisé par la FFCD et la SFRO dans une étude de phase II comme traitement préopératoire des adénocarcinomes pancréatiques résécables et a été considéré comme faisable [10]. La dose de radiothérapie n'a pas été réduite de 60 à 50 Gy, dans le présent essai, pour ne pas altérer l'effet antitumoral. Un fait intéressant : la durée médiane de survie globale dans le bras chimioradiothérapie concomitante de notre étude était de 8,6 mois, contre 9,7 mois pour le GITSG, indiquant que ni les techniques modernes de radiothérapie, ni l'utilisation du 5-fluoro-uracile en perfusion plutôt qu'en bolus, et du cisplatine comme un second agent, ne semblent apporter de l'aide. Dans des essais récents, la dose de radiothérapie a été portée à 50 Gy dans les cancers pancréatiques localement évolués. Cependant, aucune de ces études de phase II, avec du 5-fluoro-uracile ou de la gemcitabine, quoique moins toxiques, n'a montré une durée médiane de survie de plus de neuf à 11 mois [11–20]. L'analyse de nos résultats indique que la barrière d'un an pour la durée médiane de survie ne peut être franchie en utilisant des régimes d'intensification de chimioradiothérapie, même dans le sous-groupe de patients ayant reçu plus de 75 % de la dose prévue de radiothérapie (durée médiane de survie de 9,5 mois).

La gemcitabine seule, comme utilisée dans le cancer du pancréas métastatique, a montré un peu plus d'efficacité et a été bien tolérée dans cet essai.

La chimiothérapie à base de 5-fluoro-uracile produit un bénéfice significatif en termes de survie par rapport aux soins de support et la gemcitabine est plus efficace que le bolus hebdomadaire de 5-fluoro-uracile dans le cancer du pancréas métastatique [5,21]. Dans une étude rétrospective, la durée médiane de survie globale parmi les patients recevant une chimioradiothérapie concomitante à base de 5-fluoro-uracile a été de 10,4 mois par comparaison à 11,3 mois pour ceux qui ont reçu une chimiothérapie seule, à base de gemcitabine. Les deux groupes ont montré un bénéfice en termes de survie, comparativement à ceux dans lesquels les patients n'ont reçu que des soins de support (6,1 mois) [22]. En situation adjuvante, la chimiothérapie associant du 5-fluoro-uracile et de l'acide folique, a donné un bénéfice significatif de survie (19,1 mois) chez des patients ayant eu une résection de leur cancer pancréatique, alors que la chimioradiothérapie concomitante adjuvante semblait avoir un effet délétère sur la survie (15,5 mois) [23]. La gemcitabine administrée après la chirurgie améliore significativement les probabilités de survie sans progression et de survie globale, après résection complète du cancer pancréatique comparativement à la chirurgie seule (durées médianes de survie sans progression de 13,4 contre 6,9 mois de survie globale de 22,1 contre 20,2 mois) [24]. Dans notre essai sur le cancer pancréatique localement évolué, la durée médiane de survie était de 13 mois dans le bras gemcitabine et de 15,1 mois pour ceux qui ont reçu 75 % ou plus de la dose prévue de médicament en phase d'induction. Cette survie était plus longue que celle retrouvée dans l'étude de Burris et al. avec la gemcitabine (5,6 mois) [5]. Cette étude avait, toutefois, inclus essentiellement des lésions métastatiques. La durée médiane de survie dans le bras gemcitabine du présent essai semble relativement longue. En effet, le cancer pancréatique localement évolué est réputé avoir un pronostic plus favorable (durée médiane de survie globale de six à dix mois) que le cancer métastatique (trois à six mois). Selon l'étude sur le traitement adjuvant faite par Oettle et al., l'utilisation de gemcitabine après la chirurgie prolonge la survie sans récurrence d'environ six mois [24]. En tenant compte de

cette donnée, la médiane de survie de 13 mois dans le bras gemcitabine est alors plausible sans aucune sélection ni biais. Nous pensons que cette toxicité retrouvée avec la chimioradiothérapie intensive a gommé le peu de bénéfice de la gemcitabine.

Le maintien d'un bon indice de performance ou d'une bonne qualité de vie est un objectif important dans le traitement du cancer pancréatique localement évolué. Étant donné que la progression de la maladie ainsi que le taux de réponse sont difficiles à évaluer dans le cancer localisé du pancréas, nous nous sommes basés sur la survie sans maladie chez les patients dont l'indice de performance était de 3 ou 4 pour évaluer aussi bien l'effet stabilisant du traitement ainsi que sa tolérance. La durée était nettement plus longue dans le bras gemcitabine et cela pourrait expliquer en partie les différences en survie globale.

L'effet local de la chimioradiothérapie concomitante ne pourrait pas être déterminé avec précision car le diagnostic d'une progression locale n'est pas toujours facile après radiothérapie et ce, à cause de des réactions inflammatoires locales. Dans notre étude, la progression de la maladie a été le plus souvent notée par une détérioration de l'indice de performance avec anorexie et perte de poids. Il était difficile, comme toujours, d'évaluer avec précision la progression locale avec une scanographie. Dans la plupart des cas, la progression locale a été suspectée avec l'apparition d'une carcinose péritonéale ou de métastases hépatiques ou pulmonaires et il n'y avait pas de différences évidentes, sur ce point, entre les deux bras.

En conclusion, nos résultats sont en accord avec les revues systématiques ou méta-analyses sur la prise en charge des cancers pancréatiques localement évolués utilisant de la chimiothérapie et de la radiothérapie en concomitance [25–27].

Contrairement aux recommandations antérieures, la chimioradiothérapie, du moins avec le régime utilisé dans cette étude, n'a pas montré de supériorité par rapport à la chimiothérapie seule.

Toutefois, cette étude a testé une chimioradiothérapie concomitante de première ligne, agressive, mais qui n'a pas démontré son efficacité dans un groupe particulier de patients. Dans les futurs essais, le *timing* de la mise en route d'une chimioradiothérapie concomitante doit être étudié. En effet, l'utilisation de la chimioradiothérapie concomitante dans des sous-groupes de patients dont les tumeurs n'ont pas évolué ou ont été bien contrôlées par une chimiothérapie première, reste une alternative importante à considérer [28–30]. Le contrôle local restreint à la loge pancréatique pourrait ainsi être un objectif de valeur pour un nombre sélectionné de patients. La classification initiale stricte, comportant une tomographie par émission de positrons et une laparoscopie, pourrait aider à choisir les meilleurs candidats à une chimioradiothérapie concomitante de second ligne [31]. Cette hypothèse est actuellement en cours d'évaluation dans l'essai international LAP07. Il s'agit d'une étude multicentrique de phase III chez des malades atteints d'un cancer pancréatique localement évolué et qui comprend une double randomisation. La première randomisation porte sur la chimiothérapie d'induction (dans le bras A, sept cures de chimiothérapie par gemcitabine [1000 mg/m²], puis poursuite par six autres cures en cas de réponse) et dans le bras B, sept cures de chimiothérapie associant gemcitabine (1000 mg/m²) et erlotinib (100 mg/j), puis également poursuite jusqu'à 13 cures en cas de réponse). La seconde randomisation se fait parmi les patients en situation de réponse à la chimiothérapie d'induction dans chacun des groupes A et B. Les malades sont randomisés entre une poursuite de la chimiothérapie (un bras A1 avec six cures de chimiothérapie par gemcitabine [1000 mg/m²] et un bras B1 avec une chimiothérapie par gemcitabine [1000 mg/m²] et erlotinib (100 mg/j), puis maintien par erlotinib seul [150 mg/j] jusqu'à progression ou toxicité excessive) et une chimioradiothérapie concomitante (un bras A2 avec une chimioradiothérapie concomitante [54 Gy et capecitabine, 1600 mg/m²] et un bras

B2 avec une chimioradiothérapie concomitante [54 Gy et capecitabine, 1600 mg/m²], puis maintien par erlotinib seul [150 mg/j] jusqu'à progression ou toxicité excessive).

Jusqu'à ce que les résultats soient disponibles, la gemcitabine seule pourrait être considérée comme le traitement standard des cancers pancréatiques localement évolués. En parallèle, il y a un besoin clair de développer des schémas de chimioradiothérapie moins toxiques et plus efficaces, incluant ou non des thérapies ciblées, qui devront être comparés à la gemcitabine dans les futures études randomisées.

Fonds

Ligue nationale contre le cancer, laboratoires Lilly.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Remerciements

Nous remercions les professeurs Mariette Mercier, Thierry André et Paul Van Houtte du comité indépendant de traitement des données, Mme Chantal Milan qui a participé à la conception de cet essai, M. Fadil Masskouri qui a assuré le traitement des informations, Mme Floriane Ricard qui a participé aux analyses et Mlle Cécile Girault, administrateur exécutif de la FFCD.

Nous remercions tous les investigateurs qui ont participé à cette étude :

Dr S. Benferhat, B. Coudert, G. Declety, B. Deis, F. Di Fiore, R. Farroux, J. Goineau, C. Hatem, J.-L. Jouve, J.-P. Lagasse, P. Levy, M. Mabro, R. Mackiewicz, P. Michel, E. Mitry, X. Moncoucy, M. Pauwels, J.-P. Triboulet et A. Zawadi. Nous remercions les ARCs de la FFCD : Mlle M. Moreau, Mlle C. Choine, M.-H. Fattouh, Mme F. Guiliani, Mlle A. Kodjo, M.-N. Le Provost et Mlle S. Ngassam et les ARCs de l'hôpital universitaire Lyon Sud : Mlles A. Serres et V. Wautot qui ont participé au traitement des données.

Les résultats préliminaires de cette étude ont été présentés sous forme de communication orale au congrès de l'American Society of Clinical Oncology (abstract 4008) en mai 2006 à Atlanta, en juin 2007 au 9^e Congrès mondial sur les cancers gastro-intestinaux, à Barcelone et à la 49^e réunion annuelle de la Société américaine de radiothérapie et oncologie (ASTRO) à Los Angeles, en 2007 aussi.

Références

- [1] Riall TS, Nealon WH, Goodwin JS, Zhang D, Kuo YF, Townsend Jr CM, et al. Pancreatic cancer in the general population: improvements in survival over the last decade. *J Gastrointest Surg* 2006;10:1212–23.
- [2] Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, O'Connell MJ, Reitemeier RJ, Rubin J, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluoro-uracil), and high dose radiation +5-fluoro-uracil. *Cancer* 1981;48:1705–10.
- [3] Gastro-intestinal Tumor Study Group. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:751–5.
- [4] Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, Engstrom PF, Moertel CG. Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluoro-uracil – an Eastern cooperative oncology group study. *J Clin Oncol* 1985;3:373–8.
- [5] Burris III HA, Moore MJ, Anderson J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, 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;15:2403–13.
- [6] André T, Balosso J, Louvet C, Hannoun L, Houry S, Huguier M, et al. Combined radiotherapy and chemotherapy (cisplatin and 5-fluoro-uracil) as palliative treatment for localized unresectable or adjuvant treatment for resected pancreatic adenocarcinoma: results of a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:903–11.
- [7] Azria D, Ychou M, Jacot W, Thezenas S, Lemanski C, Senesse P, et al. Treatment of unresectable, locally advanced pancreatic adenocarcinoma with combined radiochemotherapy with 5-fluoro-uracil and cisplatin. *Pancreas* 2002;25:360–5.
- [8] Kornek GV, Schratte-Sehn A, Marczell A, Depisch D, Karner J, Krauss G, et al. Treatment of unresectable, locally advanced pancreatic adenocarcinoma with combined radiochemotherapy with 5-fluoro-uracil, leucovorin and cisplatin. *Br J Cancer* 2000;82:98–103.
- [9] Snady H, Bruckner H, Cooperman A, Paradiso J, Kiefer L. Survival advantage of combined chemoradiotherapy compared with resection as the initial treatment of patients with regional pancreatic carcinoma. An outcomes trial. *Cancer* 2000;89:314–27.
- [10] Mornex F, Girard N, Scazecz JY, Bossard N, Ychou M, Smith D, et al. Feasibility of preoperative combined radiation therapy and chemotherapy with 5-fluoro-uracil and cisplatin in potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: the French SFRO-FFCD 97-04 Phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1471–8.
- [11] Blackstock AW, Tepper JE, Niedzwiecki D, Hollis DR, Mayer RJ, Tempero MA. I. Cancer and leukemia group B (CALGB) 89805: phase II chemoradiation trial using gemcitabine in patients with locoregional adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Gastrointest Cancer* 2003;34:107–16.
- [12] Brade A, Brierley J, Oza A, Gallinger S, Cummings B, Maclean M, et al. Concurrent gemcitabine and radiotherapy with and without neoadjuvant gemcitabine for locally advanced unresectable or resected pancreatic cancer: a phase I-II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:1027–36.
- [13] Goldstein DR, Van Hezel G, Walpole E, Underhill C, Kotasek D, Michael M, et al. Gemcitabine with a specific conformal 3D 5FU radiochemotherapy technique is safe and effective in the definitive management of locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2007;97:464–71.
- [14] Haddock MG, Swaminathan R, Foster NR, Hauge MD, Martenson JA, Camoriano JK, et al. Gemcitabine, cisplatin, and radiotherapy for patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma: results of the North Central Cancer Treatment Group Phase II Study N9942. *J Clin Oncol* 2007;25:2567–72.
- [15] Ko AH, Quivey JM, Venook AP, Bergsland EK, Dito E, Schillinger B, et al. A phase II study of fixed-dose rate gemcitabine plus low-dose cisplatin followed by consolidative chemoradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:809–16.
- [16] Kurt E, Kurt M, Kanat O, Cetintas SK, Aygun S, Palazoglu T, et al. Phase II study of induction chemotherapy with gemcitabine plus 5-fluoro-uracil followed by gemcitabine-based concurrent chemoradiotherapy for unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Tumori* 2006;92:481–6.
- [17] Magnino A, Gatti M, Massucco P, Spertina E, Faggiuolo R, Regge D, et al. Phase II trial of primary radiation therapy and concurrent chemotherapy for patients with locally advanced pancreatic cancer. *Oncology* 2005;68:493–9.
- [18] Murphy JD, Adusumilli S, Griffith KA, Ray ME, Zalupski MM, Lawrence TS, et al. Full-dose gemcitabine and concurrent radiotherapy for unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:801–8.
- [19] Okusaka T, Ito Y, Ueno H, Ikeda M, Takezako Y, Morizane C, et al. Phase II study of radiotherapy combined with gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2004;91:673–7.
- [20] Wilkowski R, Boeck S, Ostermaier S, Sauer R, Herbst M, Fietkau R, et al. Chemoradiotherapy with concurrent gemcitabine and cisplatin with or without sequential chemotherapy with gemcitabine/cisplatin versus chemoradiotherapy with concurrent 5-fluorouracil in patients with locally advanced pancreatic cancer – a multi-centre randomised phase II study. *Br J Cancer* 2009;101:1853–9 [Epub 2009 Nov 10].
- [21] Glimelius B, Hoffman K, Sjöden PO, Jacobsson G, Sellström H, Enander LK, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996;7:593–600.
- [22] Park JK, Ryu JK, Lee JK, Yoon WJ, Lee SH, Kim YT, et al. Gemcitabine chemotherapy versus 5-fluoro-uracil based concurrent chemoradiotherapy in locally advanced unresectable pancreatic cancer. *Pancreas* 2006;33:397–402.
- [23] Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1200–10.
- [24] Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:267–77.
- [25] Huguier F, Girard N, Guerche CS, Hennequin C, Mornex F, Azria D. Chemoradiotherapy in the management of locally advanced pancreatic carcinoma: a qualitative systematic review. *J Clin Oncol* 2009;27:2269–77 [Epub 2009 Mar 23].
- [26] Sultana A, Tudur Smith C, Cunningham D, Starling N, Tait D, Neoptolemos JP, et al. Systematic review, including meta-analyses, on the management of locally advanced pancreatic cancer using radiation/combined modality therapy. *Br J Cancer* 2007;96:1183–90.
- [27] Yip D, Karapetis C, Strickland A, Steer CB, et al. Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD002093.

- [28] Bachet JB, Mitry E, Lepere C, Declety G, Vaillant JN, Parlier H, et al. Chemotherapy as initial treatment of locally advanced unresectable pancreatic cancer: a valid option? *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:151–6.
- [29] Huguet F, André T, Hammel P, Artru P, Balosso J, Selle F, et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol* 2007;25:326–31.
- [30] Krishnan S, Rana V, Janjan NA, Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Das P, et al. Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy. *Cancer* 2007;110:47–55.
- [31] Camacho D, Reichenbach D, Duerr GD, Venema TL, Sweeney JF, Fisher WE. Value of laparoscopy in the staging of pancreatic cancer. *J Pancreas* 2005;6:552–61.