

# Adénocarcinome Pancréatique Irrésécable

Journée Saint Antoine  
17/11/2006  
Dr Pauline AFCHAIN

---

---

---

---

---

---

---

---

## L'adénocarcinome du pancréas

- Plus de 210 000 nouveaux cas par an dans le monde (2000)
- 2.1% de tous les cancers
- 10% des cancers digestifs
- + 1.7% / an (hommes) ; + 2.1% / an (femmes)
  
- 6<sup>ème</sup> cause de décès par cancer
- Mortalité presque identique à l'incidence
- Survie à 5 ans : 4%

---

---

---

---

---

---

---

---

## L'adénocarcinome du pancréas

- Mutation p53 mutation (70%)
- Mutation K-ras (90%)
- Mutation p16 (80%)
  
- Surexpression de l'EGF-r (> 60%)
- Surexpression du VEGF
  
- Tumeurs paucicellulaires, stroma fibreux abondant.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Définition

### 2 situations carcinologiques différentes

- “adénocarcinome du pancréas non métastatique mais non résecable du fait de son extension aux structures de voisinage”
  
- “adénocarcinome du pancréas métastatique”

---

---

---

---

---

---

---

## Distinction LA/ M+ justifiée ?

- Pronostic
  - Problèmes d'évaluation
  - Traitement
- } différents

---

---

---

---

---

---

---

## Adénocarcinome du pancréas irrésécable: options thérapeutiques

- Traitement symptomatique +++
  - Douleur
  - Ictère
- Maladie métastatique: chimiothérapie
- Maladie localement avancée : (chimio) radiothérapie  
+/- chirurgie

---

---

---

---

---

---

---

Adénocarcinome du pancréas  
irrésécable:  
Traitement symptomatique

- Dérivation biliaire,
- Dérivation digestive
- Traitement de la douleur
- Equilibration métabolique (diabète)

---

---

---

---

---

---

---

---

Adénocarcinome du pancréas  
irrésécable:

Traitement palliatif de l'ictère ; non chirurgical

- Chirurgie : mortalité supérieure à celle des traitements palliatifs non chirurgicaux, mais moins de récurrence de l'ictère
- Survie prévisible < 3 mois : prothèse plastique
- Survie prévisible , à 3 mois : prothèse métallique

---

---

---

---

---

---

---

---

Adénocarcinome du pancréas  
irrésécable:

Traitement palliatif de la sténose duodénale par endo-prothèse :

- Une gastro-jéjunostomie  
15 % à 20 % de sténose duodénale  
Non indiquée chez patients avec métastases
- Prothèse duodénale :  
Réalizable dans 90 % des cas avec 8 fois sur 10 maintien d'une alimentation orale jusqu'au décès du patient

---

---

---

---

---

---

---

---

## Le cancer du pancréas métastatique : traitement spécifique

---

---

---

---

---

---

---

---

## Chimiothérapie du cancer du pancréas avant 1997...




---

---

---

---

---

---

---

---

## Etudes randomisées de chimiothérapie vs soins palliatifs dans les cancers du pancréas évolués.

| Etude          | Chimio                     | n patients | Méd. Surv. (mo) | QoL                        |
|----------------|----------------------------|------------|-----------------|----------------------------|
| Mallinson 1980 | 5-FU+Mtx+Vcr + cyclo + MMC | 21         | 10.5            |                            |
|                | BSC                        | 19         | 2.2*            |                            |
| Frey 1981      | 5-FU + CCNU                | 65         | 3.0             |                            |
|                | BSC                        | 87         | 3.9             |                            |
| Andersen 1981  | 5-FU + BCNU                | 20         | 3.2             |                            |
|                | BSC                        | 20         | 3.4             |                            |
| Palmer 1994    | FAM                        | 23         | 8.2             |                            |
|                | BSC                        | 20         | 3.8*            |                            |
| Glimelius 1996 | 5-FU + LV + Etoposide      | 29         | 6.0             | bénéfice dans le groupe CT |
|                | BSC                        | 24         | 2.5*            |                            |

\* p < 0.05

---

---

---

---

---

---

---

---

**Polychimiothérapies : Etudes de phase III (1975-90)**  
(bras contrôle = 5FU)

| Etude         | Chimio            | N patients | Taux de réponse (%) | Médiane de survie (mois) |
|---------------|-------------------|------------|---------------------|--------------------------|
| Moertel 1979  | 5-FU+strepto      | 87         | -                   | 4.2                      |
|               | 5-FU              | 98         | -                   | 4.9                      |
| Cullinan 1985 | 5-FU+Doxo +Cispl. | 50         | 33                  | 5.5                      |
|               | 5-FU+Doxo         | 44         | 33                  | 5.5                      |
|               | 5-FU              | 50         | 8                   | 5.5                      |
| Cullinan 1990 | 5-FU+cyclo+MTX+   | 61         | 21                  | 4.5                      |
|               | VCR+Mito          |            |                     |                          |
|               | 5-FU+Doxo+Cispl.  | 59         | 15                  | 3.5                      |
|               | 5-FU              | 64         | 7                   | 4.5                      |
| Rougier 1999  | 5-FU+Cispl.       | 104        | 12                  | 6mo PFS                  |
|               | 5-FU              | 103        | 0                   | 20%<br>6%                |

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**FU versus FUP dans le Cancer du Pancréas**

Ducreux M, ..., Rougier P.: *Annals Oncol*, 2002

|   | FU Bolus<br>(n = 103) | CI-FU<br>/Cisplatine<br>(n = 104) | p     |
|---|-----------------------|-----------------------------------|-------|
| <b>Taux de rémission</b><br>(analyse ITT) | 0%                    | 12%                               | <0.01 |
| <b>Survie</b>                             |                       |                                   |       |
| 6-mois                                    | 28%                   | 38%                               |       |
| 12-mois                                   | 9%                    | 17%                               | 0.08  |
| <b>SSP</b>                                |                       |                                   |       |
| 6-mois                                    | 6%                    | 20%                               | 0.01  |
| 12-mois                                   | 1%                    | 7%                                |       |

5FU 500 mg/m<sup>2</sup> Bolus J1-5, J1=J29  
5FU 1 g/m<sup>2</sup> 24h, J1-5  
Cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup>, J1=J29

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Gemcitabine versus 5-Fluorouracile**

Burris H A, et al.: *JCO* 15: 2403, 1997

n=129

**R** 

**Gemcitabine**  
1000 mg/m<sup>2</sup> perfusion de 30 min  
pendant 7 semaines, suivi 1 semaine de repos  
puis 3 semaines sur 4

**5-Fluorouracile**  
600 mg/m<sup>2</sup> perfusion de 30 min  
toutes les semaines

Critère principal =  
bénéfice clinique

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Gemcitabine VS 5-FluoroUracile

|                   | Gemcitabine®<br>n=63 | 5-Fluorouracile<br>n=63 |
|-------------------|----------------------|-------------------------|
| Bénéfice clinique | 23, 8 % *            | 4,8 %                   |
| Survie à 12 mois  | 18%                  | 2%                      |
| Survie médiane    | 5.65 mois*           | 4.41 mois               |

Burris H A, et al.: JCO 15: 2403, 1997

\* p = 0.0025  
\* p = 0.0022

---

---

---

---

---

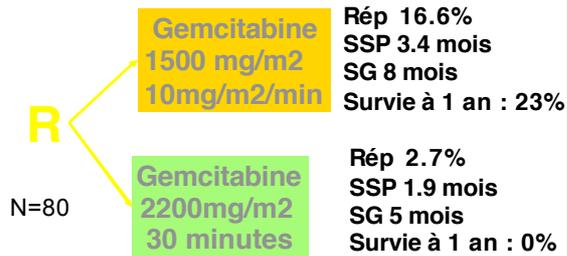
---

---

---

### Gemcitabine : perfusion de 30 mn ou de 10 mg/m<sup>2</sup>/mn ?

Temporo 2003



Plunkett et al.: une dose of 10 mg/m<sup>2</sup>/min sature l'activation de Gemcitabine par la dCyd kinase

---

---

---

---

---

---

---

---

### Bitérapies à base de gemcitabine :

|                             | Réponse (%) | SSP (mois) | SG (mois) |
|-----------------------------|-------------|------------|-----------|
| ± Manmestat (Bramhall)      | 16          | NA         | 5.5       |
| ± 5-FU/LV (Riess)           | 4.9         | 3.5        | 5.9       |
| ± Pemetrexed (Richards)     | 18.3        | 3.3        | 6.2       |
| ± CPT-11 (Rocha-Lima)       | 16.1        | 3.4        | 6.3       |
| ± Tipifarnib (Van Cutsem)   | NA          | 3.7        | 6.4       |
| ± Erlotinib (Moore)         | 8.6         | 3.7        | 6.4       |
| ± Bolus 5-FU (Berlin)       | 6.9         | 3.4        | 6.7       |
| ± Exatecan (O'Reilly)       | 8.2         | 3.7        | 6.7       |
| ± Capecitabine (Cunningham) | 14.2        | NA         | 7.4       |
| ± Cisplatine (Heinemann)    | NA          | 4.6        | 7.6       |
| ± Capecitabine (Herrmann)   | 10.1        | 4.8        | 8.4       |
| ± Oxaliplatine (Louvvet)    | 26.8        | 5.8        | 9.0       |

---

---

---

---

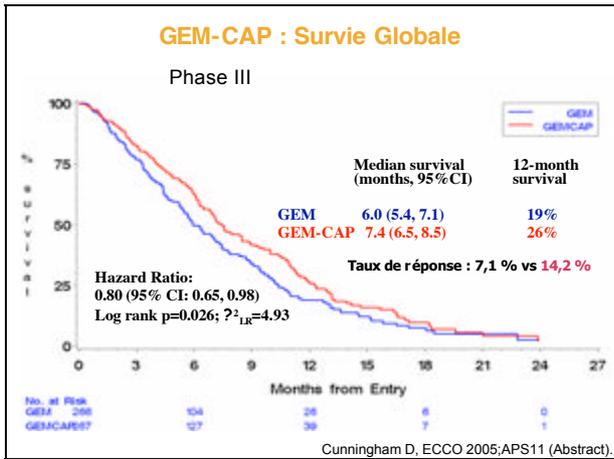
---

---

---

---






---

---

---

---

---

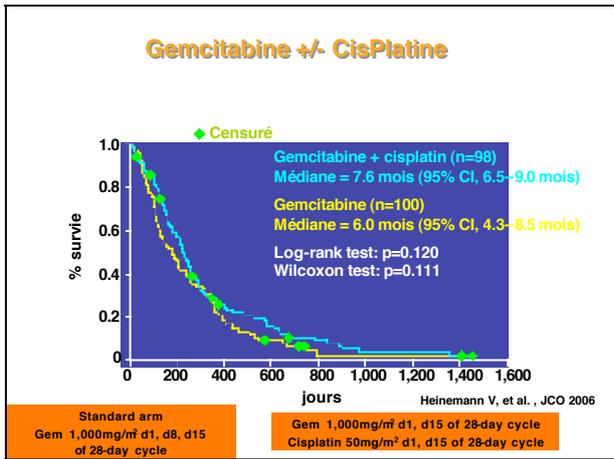
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Gemcitabine +/- CisPlatine

|                   | Gemcitabine | Gemcitabine + cisplatine | p     |
|-------------------|-------------|--------------------------|-------|
| Survie globale    | 6.0         | 7.6                      | 0.12  |
| Survie sans prog. | 2.5         | 4.6                      | 0.016 |
| Durée des rép.    | 8.3         | 7.8                      | 0.709 |

Heinemann V, et al., JCO 2006

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Gemcitabine versus GemOx : GERCOR/GISCAD

|                    | Gemcitabine<br>(Burris) | GemOx  | p    |
|--------------------|-------------------------|--------|------|
| Taux de rép.       | 16.1                    | 28.0   | 0.04 |
| Survie sans prog.  | 16 sem                  | 25 sem | 0.05 |
| Bénéfice clinique. | 28.3%                   | 39.2%  | 0.05 |

Louvet C, et al. J Clin Oncol, 2005

---

---

---

---

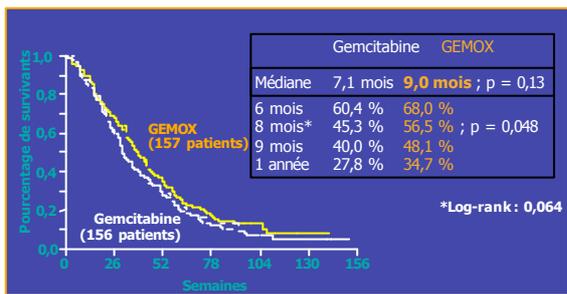
---

---

---

---

### Gemcitabine VS Gemox : Survie globale



Louvet. JCO 2005

---

---

---

---

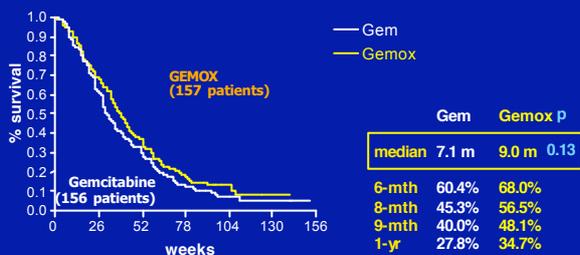
---

---

---

---

### GEM-GEMOX : Survie globale



Louvet C, et al. J Clin Oncol, 2005

---

---

---

---

---

---

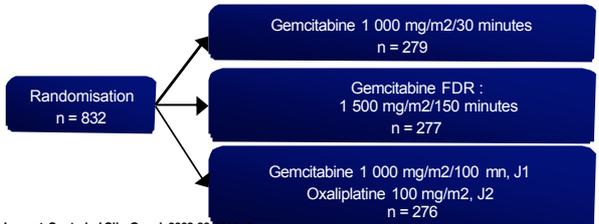
---

---

## Étude E6201 : Étude de Phase III randomisée

### Stratification

- ECOG PS : 0-1 versus 2
- Maladie localement avancée versus maladie métastatique



Louvet C, et al. J Clin Oncol 2002;20:1512-8;  
 Burris HA, et al. J Clin Oncol 1997;15:2403-13;  
 Tempero M, et al. J Clin Oncol 2003;21:3402-8  
 ASCO 2006- D'après E. Poplin et al., abstract 4004 actualisé

---

---

---

---

---

---

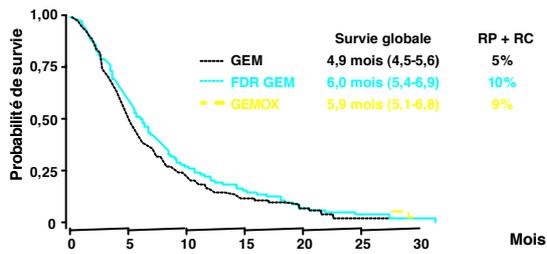
---

---

---

---

## ÉTUDE E6201: Survie Globale



Ni la gemcitabine FDR ni le GEMOX ne montrent de supériorité par rapport à la gemcitabine standard (30 minutes)

Louvet C, et al. J Clin Oncol 2002;20:1512-8;  
 Burris HA, et al. J Clin Oncol 1997;15:2403-13;  
 Tempero M, et al. J Clin Oncol 2003;21:3402-8  
 ASCO 2006- D'après E. Poplin et al., abstract 4004 actualisé

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Etude ECOG E6201

### Commentaires ASCO 06 (Margaret Tempero) :

Deux courbes de survies sont clairement différentes de la troisième.

L'Oxaliplatine n'apporte rien de plus à la gemcitabine FDR.

### Commentaires étudiés au cours de l'ASCO 06 :

Mode de recrutement des patients et gestion de l'étude ECOG

Contributions respectives de gem FDR et d'oxaliplatine

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Thérapeutiques ciblées

K-ras et inhibiteurs de la farnésyl transférase

Anti-angiogénès e

Anti EGF-r

---

---

---

---

---

---

---

---

### K-ras et inhibiteurs de la farnesyl transferase

- role dans la régulation de la transduction du signal
- une mutation de K-ras entraîne une dérégulation de la croissance cellulaire
- une mutation de K-ras est présente dans plus de 90% des cancers du pancréas
- pour l'instant, aucune étude clinique n' a été positive

---

---

---

---

---

---

---

---

### Inhibiteurs de l'angiogénèse.

- VEGF (Vascular Endothelial Growth factor) est surexprimé dans 66% des tumeurs pancréatiques
- La présence d'une surexpression de VEGF est associée à une augmentation du nombre de néovaisseaux tumoraux, une augmentation de la taille tumorale et du risque d'envahissement locorégional, mais pas à une réduction de la survie.
- Les mutations de l'oncogène K-ras oncogene jouent probablement un rôle dans la régulation de VEGF.

---

---

---

---

---

---

---

---

### Inhibiteurs de l'angiogénèse.

- SU 5416
- SU 6668
- EMD 121974
- Bevacizumab (Avastin)

Gemcitabine + bevacizumab: phase II <sup>1</sup>

- taux de réponse : 38%
- SSP : 5.5 mois
- SG : 1 an (9 mois ?)
- sélection des patients

1. Kindler H, et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22:259 (abst 1037)

---

---

---

---

---

---

---

---

### Gemcitabine +/- bevacizumab: CALGB 80303 Phase III

590 patients jamais  
traités, adk du  
pancréas LA ou M+



Bevacizumab 10 mg/kg 30-90 min  
iv J1 et J15  
Gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> 30 min  
iv J1 J8 J15/ 4 sem

Placebo 30-90 min iv J1 J15  
Gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> 30 min iv  
J1 J8 J15/ 4 sem

Etude en double aveugle  
Objectif principal: Survie globale

ETUDE INTERROMPUE LE 1/07/06 .....

---

---

---

---

---

---

---

---

### Anti EGF- R

- Le récepteur EGF est surexprimé ou dysrégulé dans la majorité des cancers du pancréas
- L'activation de l'EGF-r se fait par liaison de l'EGF circulant sur le récepteur, ou est constante en cas de récepteur tronqué
- Elle entraîne une activation de la tyrosine kinase intracellulaire, puis une cascade d'événements qui conduisent à la synthèse d'ADN

---

---

---

---

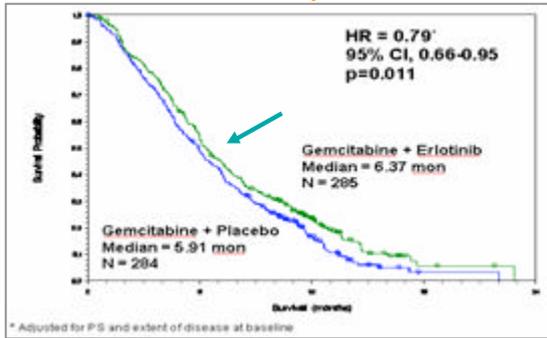
---

---

---

---

### Gemcitabine ± Erlotinib (Tarceva®) Étude de phase III



statistically significant ... but clinically relevant ?

ASCO 2005 - D'après M. J. Moore et al., abstract 1

---

---

---

---

---

---

---

---

### Gemcitabine ± cetuximab: SWOG S0205 Phase III

704 patients jamais  
traités, adk du  
pancréas LA ou M+

R

Cetuximab 250 mg/m<sup>2</sup> (400 mg/m<sup>2</sup>  
de charge) 1-2 h iv J1J8J15  
Gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> 30 min iv  
J1J8J15/ 4 sem

Gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> 30 min iv  
J1J8J15/ 4 sem

Objectifs (primaire non précisé): SG, PFS, SG du sous groupe EGFR-positif, toxicité, ORR, douleur, qualité de vie

---

---

---

---

---

---

---

---

### Phases III dans l'adk du pancréas M+

| Etude                                 | PFS/TTP(m) | OS (m) |
|---------------------------------------|------------|--------|
| <b>Gem ± 5FU/Capecitabine</b>         |            |        |
| Gem + 5FU bolus (Berlin, 2002)        | 3.4        | 6.7    |
| Gem + Capecitabine (Herrmann, 2005)   | 4.8        | 8.4    |
| Gem + 5FU/LV (Riess, 2005)            | 4.9        | 5.9    |
| Gem + Capecitabine (Cunningham, 2005) | NA         | 7.4    |
| <b>Gem ± analogues du platine</b>     |            |        |
| Gem + Cisplatine (Heinemann, 2006)    | 5.3        | 7.5    |
| Gem + Oxaliplatine (Louvet, 2005)     | 5.8        | 9.0    |
| <b>Gem ± Erlotinib</b>                |            |        |
| Gem + Erlotinib (Moore, 2005)         | 3.7        | 6.4    |
| <b>Gem ± divers</b>                   |            |        |
| Gem + Marimastat (Bramhall, 2002)     | NA         | 5.5    |
| Gem + Tifarbinib (Van Cutsem, 2004)   | 3.7        | 6.4    |
| Gem + Exatecan (O'Reilly, 2004)       | 3.7        | 6.7    |
| Gem + CPT-11 (Rocha-Lima, 2004)       | 3.4        | 6.3    |
| Gem + Pemetrexed (Richards, 2004)     | 3.3        | 6.2    |

---

---

---

---

---

---

---

---

## Phases III dans l'adk du pancréas M+

| Etude                                 | PFS/TTP(m) | OS (m) | N pts |
|---------------------------------------|------------|--------|-------|
| <b>Gem ± 5FU/Capecitabine</b>         |            |        |       |
| Gem + 5FU bolus (Berlin, 2002)        | 3.4        | 6.7    | 362   |
| Gem + Capecitabine (Herrmann, 2005)   | 4.8        | 8.4    | 319   |
| Gem + 5FU/LV (Riess, 2005)            | 4.9        | 5.9    | 466   |
| Gem + Capecitabine (Cunningham, 2005) | NA         | 7.4    | 533   |
| <b>Gem ± analogue du platine</b>      |            |        |       |
| Gem + Cisplatine (Heinemann, 2006)    | 5.3        | 7.5    | 190   |
| Gem + Oxaliplatin (Louvvet, 2005)     | 5.8        | 9.0    | 313   |
| <b>Gem ± erlotinib</b>                |            |        |       |
| Gem + Erlotinib (Moore, 2005)         | 3.7        | 6.4    | 530   |

→ Seules les deux études > 500 patients sont significatives en survie

---

---

---

---

---

---

---

---

## En pratique dans l'adk pancréatique M+

- Le stade de la maladie et l'indice de performance sont les facteurs pronostiques les plus importants.
  - Les études futures devront être distinctes pour les maladies LA et les maladies métastatiques.
  - Il faut probablement adapter le choix thérapeutique à l'indice de performance.

---

---

---

---

---

---

---

---

## En pratique dans l'adk pancréatique M+

- En dehors d'un protocole de recherche:
  - Gemcitabine monothérapie 30' hebdomadaire
  - Gemcitabine monothérapie perfusion prolongée
  - Bithérapie à base de gemcitabine
    - Avec capécitabine
    - Avec sel de platine
    - Avec anti-EGFr

---

---

---

---

---

---

---

---

## En pratique dans l'adc pancréatique M+

- En dehors d'un protocole de recherche:
  - Gemcitabine monothérapie 30' hebdomadaire
  - Gemcitabine monothérapie perfusion prolongée
  - Bithérapie à base de gemcitabine
    - Avec capécitabine
    - Avec sel de platine
    - Avec anti-EGFr

---

---

---

---

---

---

---

---

## L'adénocarcinome (adc) du pancréas localement évolué

---

---

---

---

---

---

---

---

## L'adc localement évolué

- Diagnostic initial:
  - Définition anatomique
  - Défini sur les examens morphologiques ou lors de l'exploration chirurgicale
- Évolutivité variable:
  - résécabilité secondaire
  - progression métastatique
- Guide la stratégie thérapeutique

---

---

---

---

---

---

---

---

## L' adk localement évolué

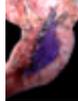
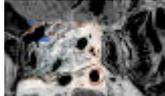
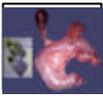
### 1- axes artériels :

- . tronc coeliaque, artère mésentérique supérieure

### 2- axe veineux mésentérico-portal

- . Envahissement > 50% circonférence (3 cm de hauteur ?)
- . Thrombose porte complète
- . Circulation veineuse collatérale, cavernome portal

### 3- lame rétroporte envahie



---

---

---

---

---

---

---

---

## Le cancer localement évolué

### • Place et type de traitement ?

- Chimiothérapie: les associations sont celles validées pour les adk M+
- La discussion :
  - la place des autres types de traitements locaux: Radio+/- chimiothérapie et chirurgie ?
  - La meilleure séquence d'administration thérapeutique

---

---

---

---

---

---

---

---

## Le cancer localement évolué

### • Deux inconvénients de la RCT en 1<sup>ère</sup> intention :

- ~ 25 % de progression métastatique
- Tolérance ?

White 2001, Huguet 2005, Mornex 2006,

---

---

---

---

---

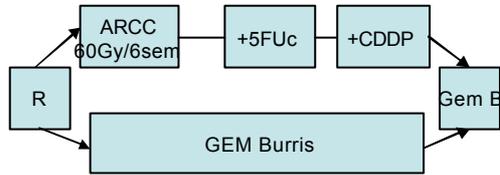
---

---

---

## Phase III: Etude FFCD + SFRO

Chauffert B et al., abstract 4008, ASCO 2006



|                 | ARCC | GEM   | p     |
|-----------------|------|-------|-------|
| Tox 3-4         | 61%  | 35%   | 0,01  |
| Survie 1 an (%) | 24%  | 51,4% | 0,014 |

Médiane de survie : CHRT = 8 vs Gemcitabine = 14.5 mois

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Etude rétrospective

| Auteur | Protocole          | Type Etude | n malades | n malades avec AP-LE (%) |
|--------|--------------------|------------|-----------|--------------------------|
| Louvet | FOLFUGEM1          | II         | 62        | 30 (48)                  |
| André  | FOLFUGEM2          | II         | 58        | 13 (22)                  |
| Louvet | GEMOX              | II         | 64        | 30 (47)                  |
| Louvet | GEM-GEMOX          | III        | 313       | 94 (30)                  |
|        | GEMOX compassionel |            |           | 14                       |

**181 malades ayant un AP-LA inclus dans 4 études**

(critères d'inclusion et d'exclusion identiques)

Huguet ASCO 2005

---

---

---

---

---

---

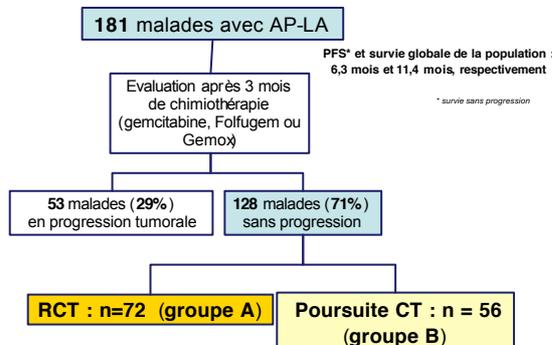
---

---

---

---

## Résultats



Huguet ASCO 2005

---

---

---

---

---

---

---

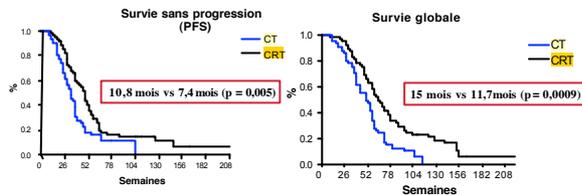
---

---

---

## Survie sans progression et globale

|                                    | PFS<br>(semaines) | Survie globale<br>(semaines) | Survie à 1 an |
|------------------------------------|-------------------|------------------------------|---------------|
| Poursuite chimiothérapie<br>(n=56) | 32                | 51                           | 47 %          |
| Radiochimiothérapie (n=72)         | 47                | 65                           | 65 %          |
|                                    | p=0,005           | p=0,0009                     |               |



PFS : survie sans progression

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Conclusions

### 1- Chimiothérapie en première intention dans l'AP-LA :

→ permet d'éviter la radiothérapie aux malades avec progression métastatique rapide (29 % dans cette étude)

### 2- Chez les malades ayant un AP-LA contrôlé par CT : l'administration d'une RCT pourrait être bénéfique

→ Validation prospective du concept

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Le cancer localement évolué

- Le concept de traitement peut concerner des patients initialement considérés palliatif
- Une fois établis les critères de non résecabilité, un traitement local non chirurgical peut être effectué:  
2 études évaluent la RTCT *Snady, Cancer 2000;*  
*Sa Cunha, J Am Coll Surg 2005*
- La population sélectionnée par la réponse tumorale conduit à reconsidérer la prise en charge, avec une amélioration de la survie chez ce sous groupe de patients.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### ADK LA: Que faire en pratique ... ?

Cancer pancréas *localement avancé*, index OMS 0-2

Chimiothérapie

Discussion U.C.P.

Tumeur stable ou réponse

---

---

---

---

---

---

---

---

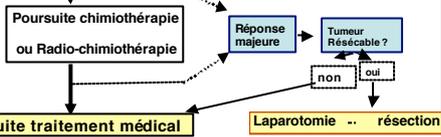
### ADK LA : Que faire en pratique ... ?

Cancer pancréas *localement avancé*, index OMS 0-2

Chimiothérapie première

Discussion U.C.P.

Tumeur stable ou réponse




---

---

---

---

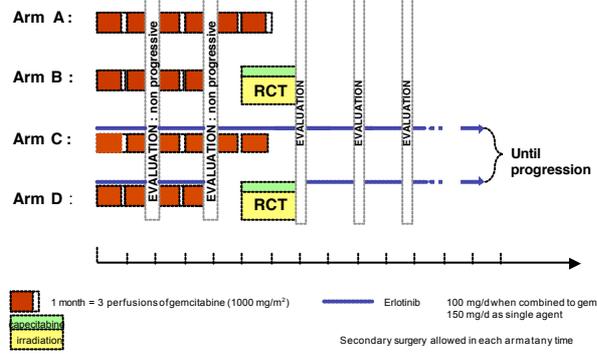
---

---

---

---

### GERCOR – AIO Study in LAPC




---

---

---

---

---

---

---

---

## Le cancer pancréatique irrésécable: Stratégie thérapeutique

### **Maladie Métastatique: chimiothérapie**

#### **Référence :**

- Gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> perfusion de 30 min à J1 toutes les semaines, 7 semaines/8 puis 3 semaines/4
- Pas de chimiothérapie et traitement symptomatique si le patient est âgé ou en mauvais état général.

#### **Alternative :**

- Gemcitabine - capecitabine
- Gemcitabine 1500 mg/m<sup>2</sup> perfusion de 150 min 3 semaines/4 (Schéma de Tempero)
- Association LV5FU2 + Cisplatine
- Gem-Oxaliplatine

### **Maladie localement avancée:**

**Chimiothérapie ± association radio-chimiothérapie**

**Stratégie GERCOR: 6 cycles de chimiothérapie puis en l'absence de progression métastatique: radio-chimiothérapie**

---

---

---

---

---

---

---

---