



Place des traitement néoadjuvants dans les cancers du pancréas

Dr Marine PERRIER

Journée Cancer du Pancréas, 1^{er} décembre 2023

Centre hospitalo-universitaire de Besançon

Consensus international 2017



Contents lists available at ScienceDirect

Pancreatology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/pan

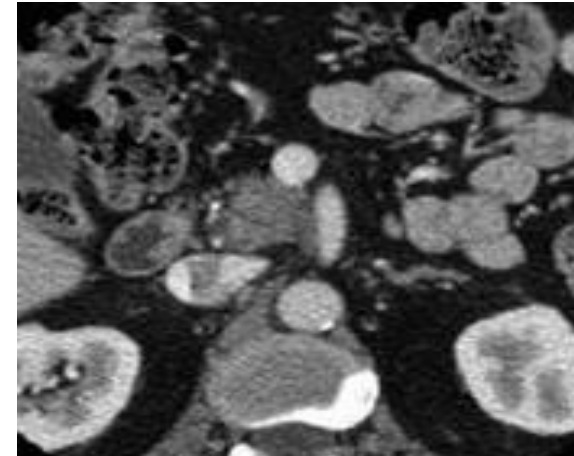
International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017

Shuji Isaji ^{a,*}, Shugo Mizuno ^a, John A. Windsor ^b, Claudio Bassi ^c, Carlos Fernandez-del Castillo ^d, Thilo Hackert ^e, Aoi Hayasaki ^a, Matthew H.G. Katz ^f, Sun-Whie Kim ^g, Masashi Kishiwada ^a, Hirohisa Kitagawa ^h, Christoph W. Michalski ^e, Christopher L. Wolfgang ⁱ

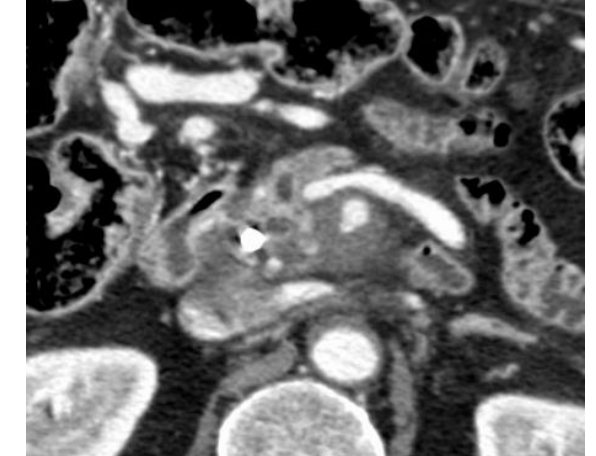
Résécable



Borderline



Non résécable



Métastases	Non	Non	Non (LA) / Oui (M+)
Artères	Pas de contact artériel (TC, AMS, AH)	- Tête : contact limité AH ou contact AMS $\leq 180^\circ$ - Corps/queue : contact TC $\leq 180^\circ$	Contact AMS ou TC $> 180^\circ$ Atteinte aorte
Veines	Pas de contact veineux (VMS, TP) ou $\leq 180^\circ$ sans aspect irrégulier	Contact VMS ou TP $> 180^\circ$ ou aspect irrégulier/thrombose Contact VCI	Atteinte VMS ou TP non restructurable

Définition ABC des « borderlines »



Contents lists available at ScienceDirect

Pancreatology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/pan

Résécable = CA19-9 < à 500 UI/ml

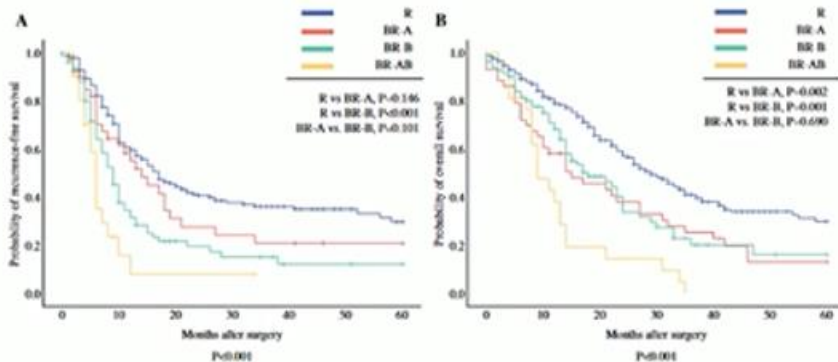
	A	B	C
Type of definition	Anatomical	Biological	Conditional
R	R-Type A	No: R-Type A Yes: BR-Type B	No: R-Type A Yes: BR-Type C
BR	BR-Type A	No: BR-Type A Yes: BR-Type AB	No: BR-Type A Yes: BR-Type AC
Locally advanced: LA	LA-Type A	No: LA-Type A Yes: LA-Type AB	No: LA-Type A Yes: LA-Type AC

International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017

Shuji Isaji ^{a,*}, Shugo Mizuno ^a, John A. Windsor ^b, Claudio Bassi ^c, Carlos Fernandez-del Castillo ^d, Thilo Hackert ^e, Aoi Hayasaki ^a, Matthew H.G. Katz ^f, Sun-Whe Kim ^g, Masashi Kishiwada ^a, Hirohisa Kitagawa ^h, Christoph W. Michalski ^e, Christopher L. Wolfgang ⁱ

Validation of the Anatomical and Biological Definitions of Borderline Resectable Pancreatic Cancer According to the 2017 International Consensus for Survival and Recurrence in Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Undergoing Upfront Surgery

Boram Lee, MD, Yoo-Seok Yoon, MD, PhD, MeeYoung Kang, MD, Yeshong Park, MD, Eunhye Lee, MD, Yeongsoo Jo, MD, Jun Suh Lee, MD, PhD, Hae Won Lee, MD, PhD, Jai Young Cho, MD, PhD, and Ho-Seong Han, MD, PhD



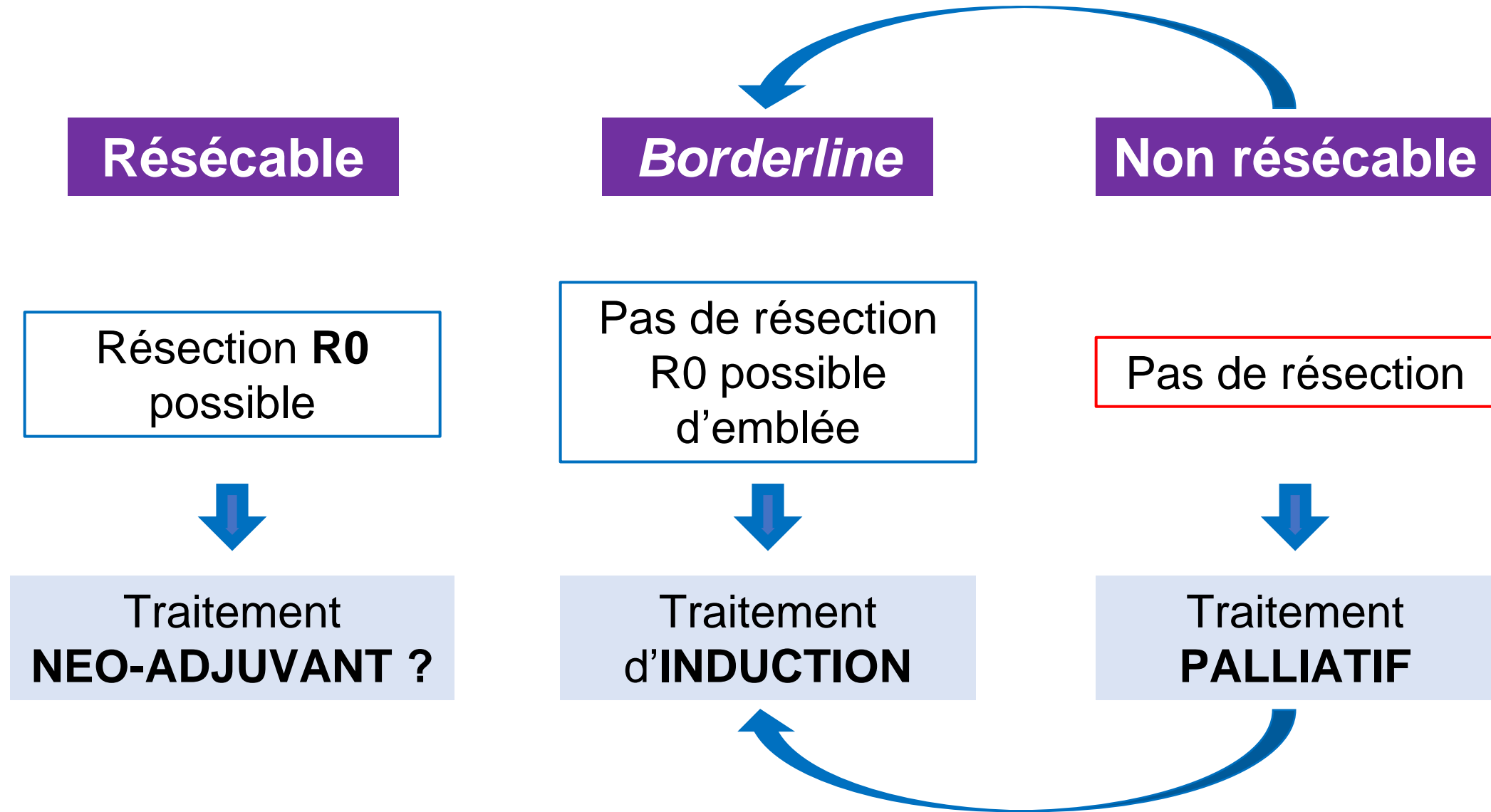
Biological definition:

- CA 19-9 more than 500 IU/ml
- Regional lymph node metastasis (biopsy or PET-CT)

Conditional host-related definition:

- Depressed performance status (PS: 2 or more)

Objectifs thérapeutiques préopératoires



Traitements néoadjuvants – Résécables d'emblée

TNCD®

Thésaurus National de Cancérologie Digestive®

2021

Mise à jour en cours



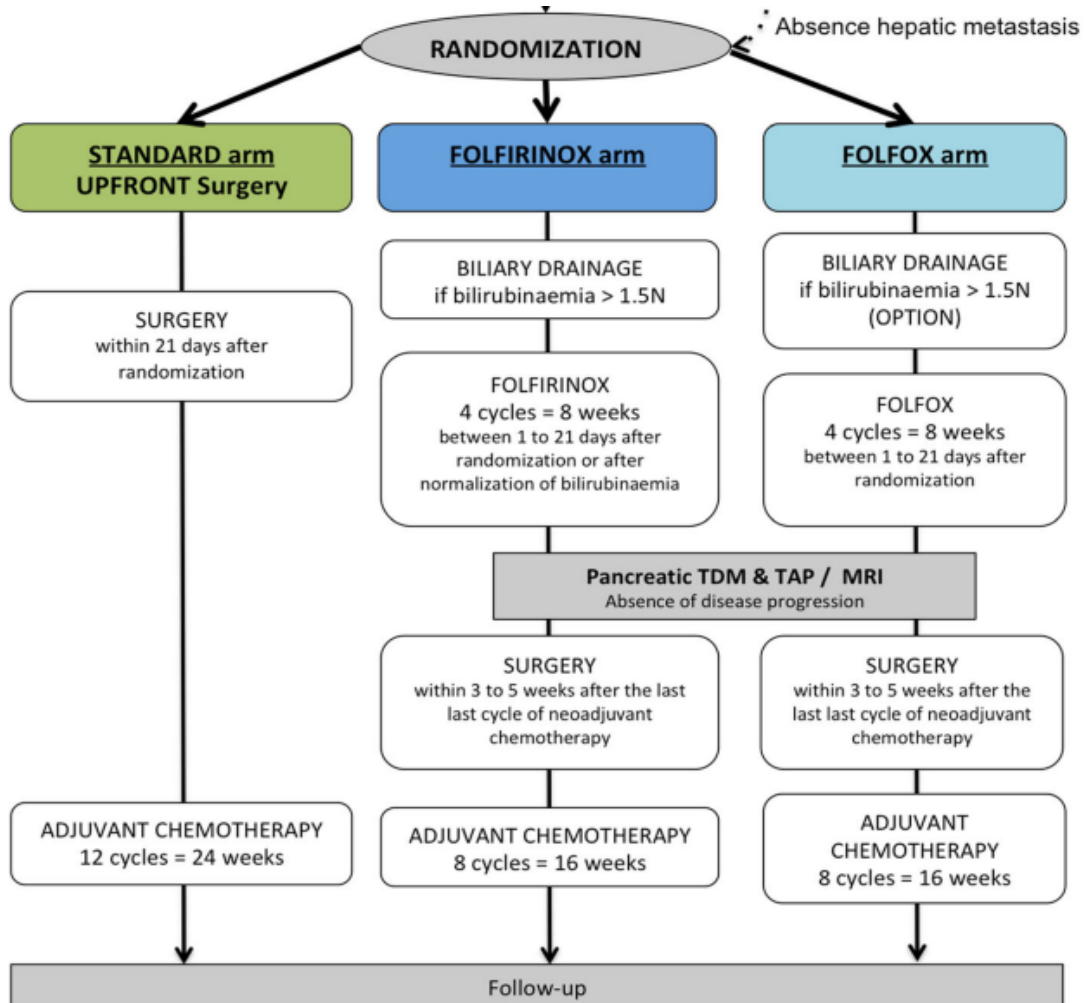
Traitement néoadjuvant si résécable **n'est actuellement pas la référence**, mais des essais randomisés sont en cours pour évaluer son intérêt.

Rationnel

- Se donner un **temps d'observation** pour mieux **sélectionner** les mauvais candidats à la chirurgie (environ 30% de tumeur agressive d'évolution métastatique précoce)
- Induire une **réponse tumorale => résection R0**
- **Traiter précocement** une éventuelle maladie micrométastatique
- Tester la **chimiosensibilité** de la tumeur, et la **tolérance** du patient au traitement

Traitements néoadjuvants – Résécables d'emblée

Etude PANACHE-01



Faisabilité du FOLF(IRIN)OX néoadjuvant versus chirurgie d'emblée

Co-primary objectives :

- 1 year-OS rate
- % patients undergoing the full therapeutic sequence

	1y OS	Completion of the 4 cycles	R0 resection	NT Dose reduction
mFOLFIRINOX	84,1%	88,6%	61%	52%
FOLFOX*	71,8%	84%		24%
Upfront surgery	80,8%	NA	53%	

* Bras FOLFOX arrêté après l'analyse intermédiaire pour moindre efficacité.

Faisabilité et efficacité du mFOLFIRINOX comme CT néoadjuvante dans l'AP résécable

Traitements néoadjuvants – Résécable ou *Borderline*

Etude PREOPANC

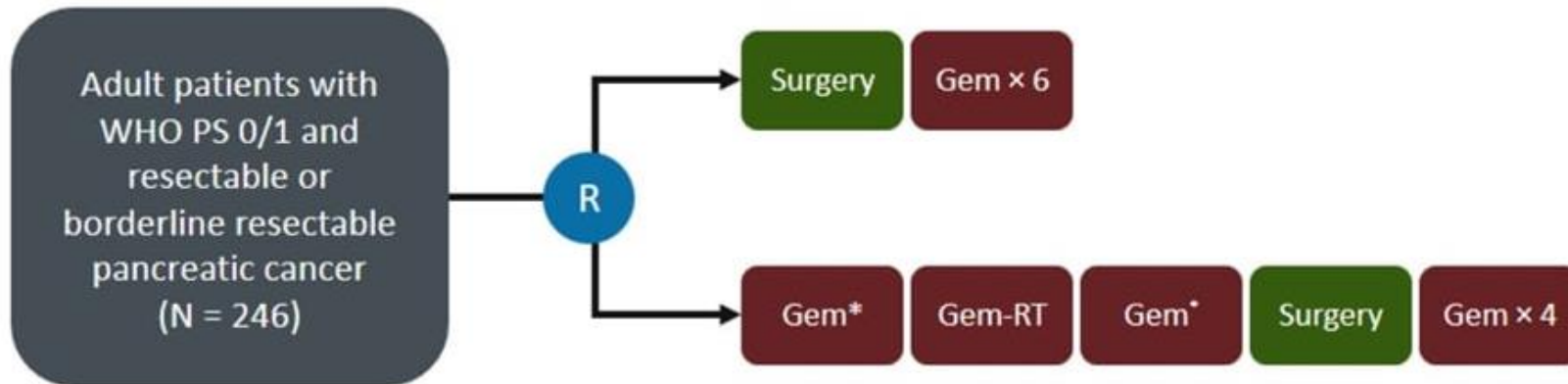


original reports

Neoadjuvant Chemoradiotherapy Versus Upfront Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Long-Term Results of the Dutch Randomized PREOPANC Trial

Eva Versteijne, MD, PhD¹; Jacob L. van Dam, MD²; Mustafa Suker, MD, PhD²; Quisette P. Janssen, MD²; Karin Groothuis, MSc³; Janine M. Akkermans-Vogelaar, BSc³; Marc G. Besselink, MD, PhD⁴; Bert A. Bonsing, MD, PhD⁵; Jeroen Buijssen, MD, PhD⁶; Olivier R. Busch, MD, PhD⁷; Geert-Jan M. Creemers, MD, PhD⁷; Ronald M. van Dam, MD, PhD^{8,9,10}; Ferry A. L. M. Eskens, MD, PhD¹¹; Sebastiaan Festen, MD, PhD¹²; Jan Willem B. de Groot, MD, PhD¹³; Bas Groot Koerkamp, MD, PhD²; Ignace H. de Hingh, MD, PhD¹⁴; Marjolein Y. V. Homs, MD, PhD¹¹; Jeanin E. van Hooft, MD, PhD^{15,16}; Emile D. Kerver, MD¹⁷; Saskia A. C. Luelmo, MD¹⁸; Karen J. Neelis, MD, PhD¹⁹; Joost Nuytens, MD, PhD²⁰; Gabriel M. R. M. Paardekooper, MD²¹; Gijs A. Patijn, MD, PhD²²; Maurice J. C. van der Sangen, MD, PhD²³; Judith de Vos-Geelen, MD, PhD²⁴; Johanna W. Wilmink, MD, PhD²⁵; Aeilko H. Zwinderman, PhD²⁶; Cornelis J. Punt, MD, PhD²⁷; Geertjan van Tienhoven, MD, PhD¹; and Casper H. J. van Eijck, MD, PhD²; for the Dutch Pancreatic Cancer Group

Essai contrôlé, randomisé, international, de **phase III**



Chimio-radiothérapie néoadjuvante vs chirurgie d'emblée

Primary endpoint

OS (ITT)

Secondary endpoints

- R0 resection rate
- DFS
- Distant metastases-free interval
- Locoregional recurrence-free interval
- Perioperative complications

2018 ASCO[®]
ANNUAL MEETING

Gem: 1000 mg/m² on days 1, 8, 15, then 1-wk rest
*Gem: 1000 mg/m² on days 1, 8, then 1 wk rest
RT: 36 Gy in 15 fractions of 2.4 Gy

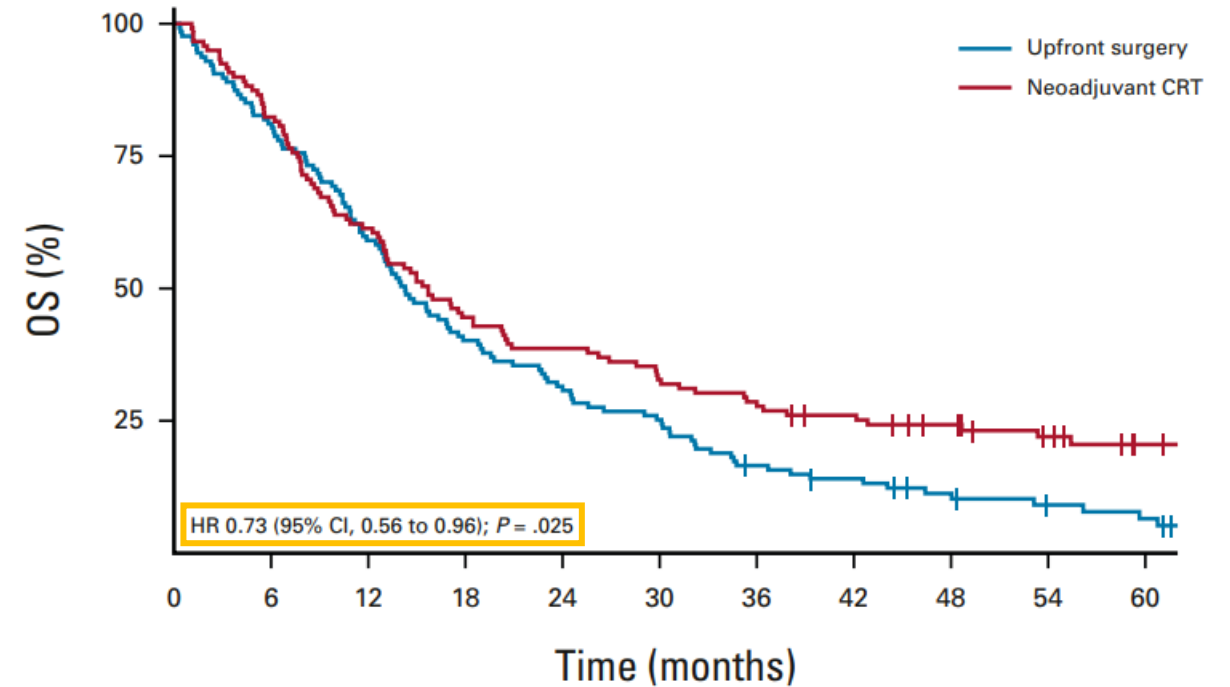
Traitements néoadjuvants – Résécable ou *borderline*

Etude PREOPANC



	CRT (n = 119)	Chirurgie (n = 127)
Résécable d'emblée	65 (55)	68 (54)
Borderline résécable	54 (45)	59 (47)

	CRT	Chir	HR (95% CI), p
SG médiane (mois)	15.7	14.3	0.73 (0.56-0.96), p=0.025
SG à 5 ans	20.5%	6.5%	
Résection R0	72%	43%	p < 0.001
DFS médiane (mois)	8.1	7.7	0.69 (0.53-.91), p=0.009



CRT néoadjuvante (gem) avant chirurgie améliore la SG par rapport à chirurgie d'emblée

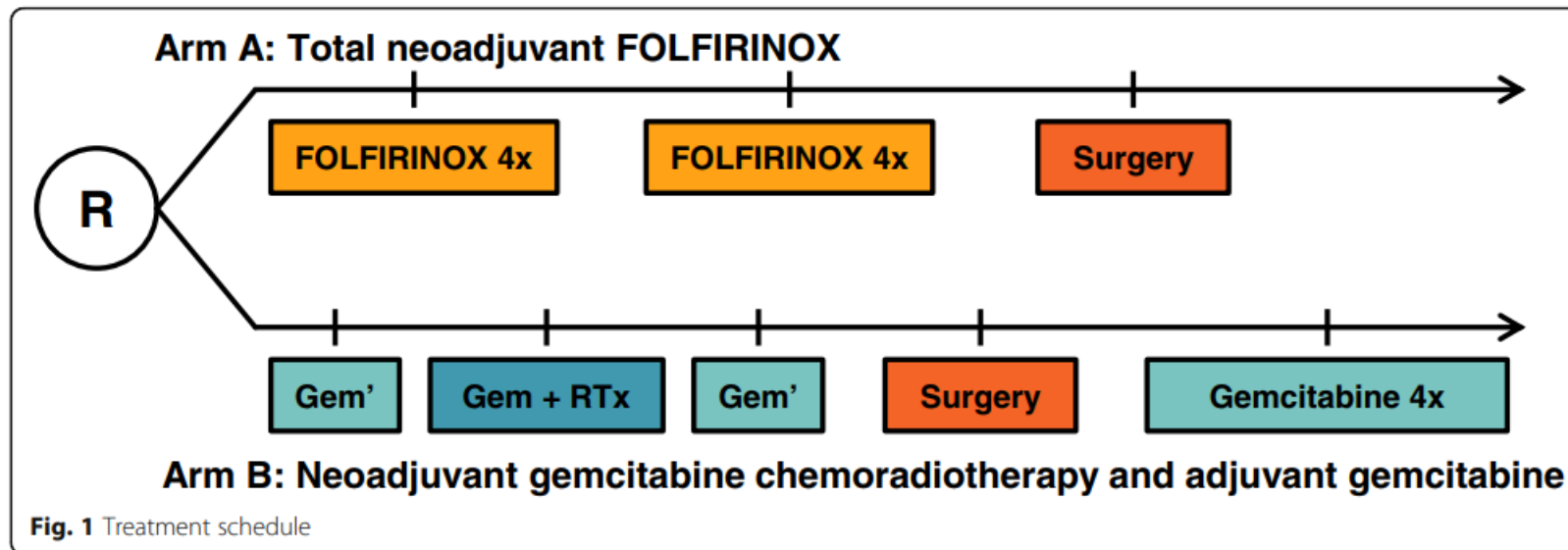
Traitements néoadjuvants – Résécable ou *Borderline*

Etude PREOPANC-2



Chimio-radiothérapie néoadjuvante vs
FOLFIRINOX néoadjuvant

Essai contrôlé, randomisé, multicentrique, de **phase III**



Primary endpoint OS (ITT)

Secondary endpoints

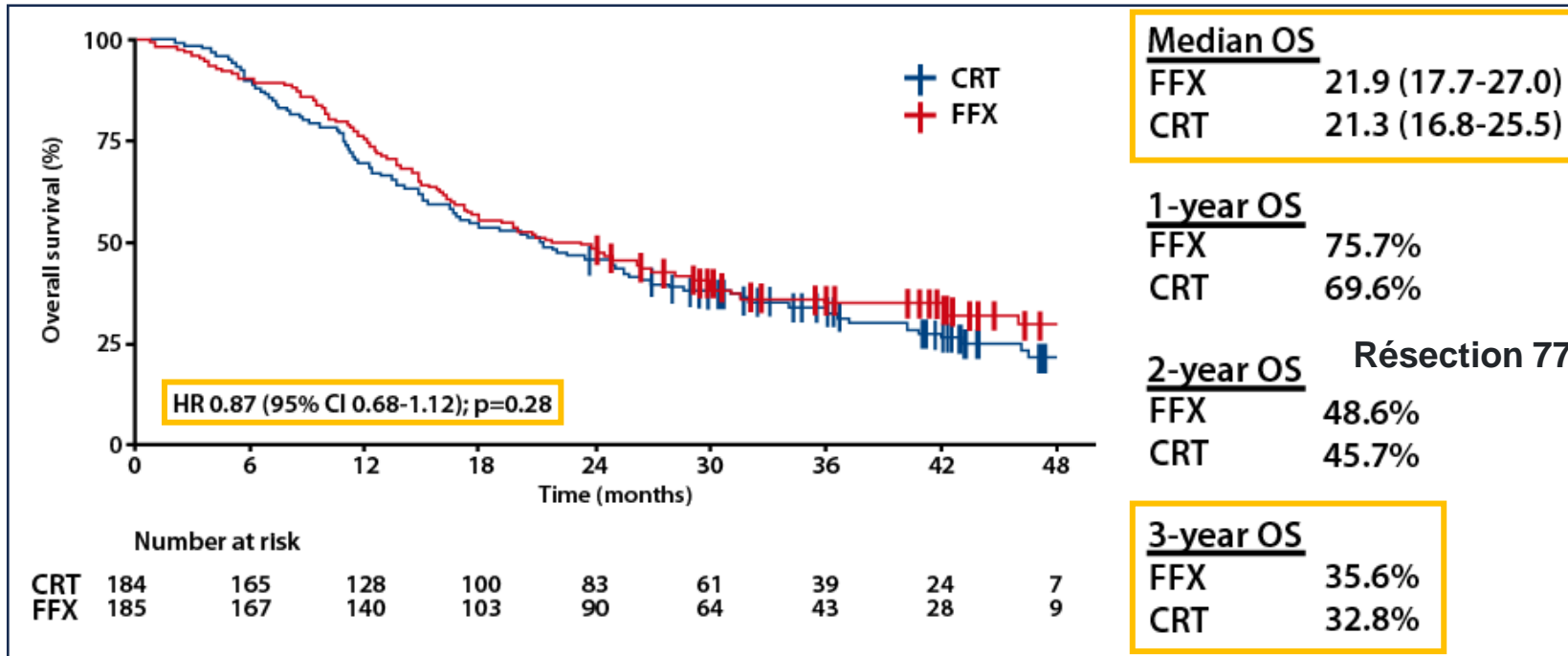
- PFS
- QoL
- Resection rate
- R0 resection rate

Arm A : FOLFIRINOX 8 cycles, puis chirurgie (sans chimio adjuvante)

Arm B : Gemcitabine 3 cycles avec RT (36 Gy en 15 fractions), puis chirurgie, puis Gemcitabine 4 cycles adjuvant

Traitements néoadjuvants – Résécable ou *borderline*

Etude PREOPANC-2



Réséction 77% vs 75% (p=0.69)

	FOLFIRINOX	GEM-CRT	P-value
ypN0	47%	58%	<0.01
ypN1	33%	35%	
ypN2	20%	7%	
R0	61%	67%	0.28
Complete PR	11%	5%	0.26

SG idem entre FOLFIRINOX vs CRT néoadjuvante

Bras FOLFIRINOX sous dosé
Sous-groupe borderline vs résécable?

Traitements néoadjuvants – Résécable

Etude PREOPANC-3

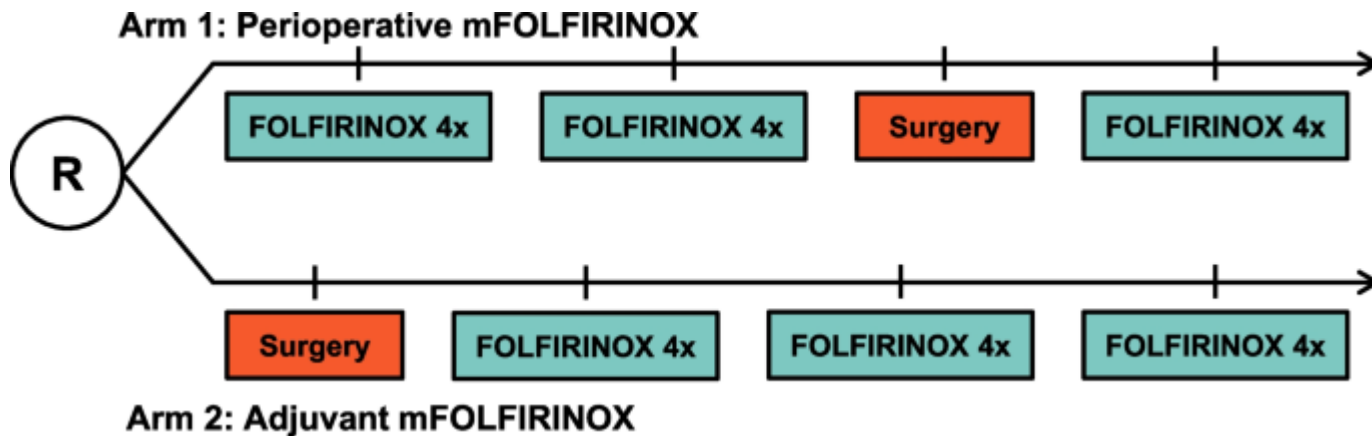


FOLFIRINOX périopératoire vs FOLFIRINOX adjuvant

Quel bon timing de chimiothérapie ?

- **CT néoadjuvante** précoce, sélection / possible détérioration si non sensibles à la CT
- **CT adjuvante** moitié des patients ne commencent jamais un traitement adjuvant

Essai contrôlé, randomisé, multicentrique, international, de **phase III**



Conroy T, et al. *N Engl J Med.* 2018



Traitements d'induction – Borderline

TNCD®

Thésaurus National de Cancérologie Digestive®

2021

Mise à jour en cours



En raison du **risque élevé de résection R1** et malgré l'absence d'étude de haut niveau de preuve, **un traitement d'induction est souvent privilégié** à une chirurgie d'emblée.

- Faisabilité et tolérance correctes
- Taux résection R0, réponses tumorales, et survie prolongée, après **FOLFIRINOX en induction**, sont prometteurs.

Nombreux essais de phase II et méta-analyses

Traitements d'induction – Borderline

Etude ESPAC-5F

Immediate surgery compared with short-course neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine, FOLFIRINOX, or chemoradiotherapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer (ESPAC5): a four-arm, multicentre, randomised, phase 2 trial

Paula Ghaneh, Daniel Palmer, Silvia Cicconi, Richard Jackson, Christopher Michael Halloran, Charlotte Rawcliffe, Rajaram Sripadam, Somnath Mukherjee, Zahir Soonawalla, Jonathan Wadsley, Ahmed Al-Mukhtar, Euan Dickson, Janet Graham, Long Jiao, Harpreet S Wasan, Iain S Tait, Andreas Prachalias, Paul Ross, Juan W Valle, Derek A O'Reilly, Bilal Al-Sarireh, Sarah Gwynne, Irfan Ahmed, Kate Connolly, Kein-Long Yim, David Cunningham, Thomas Armstrong, Caroline Archer, Keith Roberts, Yuk Ting Ma, Christoph Springfeld, Christine Tjaden, Thilo Hackert, Markus W Büchler, John P Neoptolemos, for the European Study Group for Pancreatic Cancer



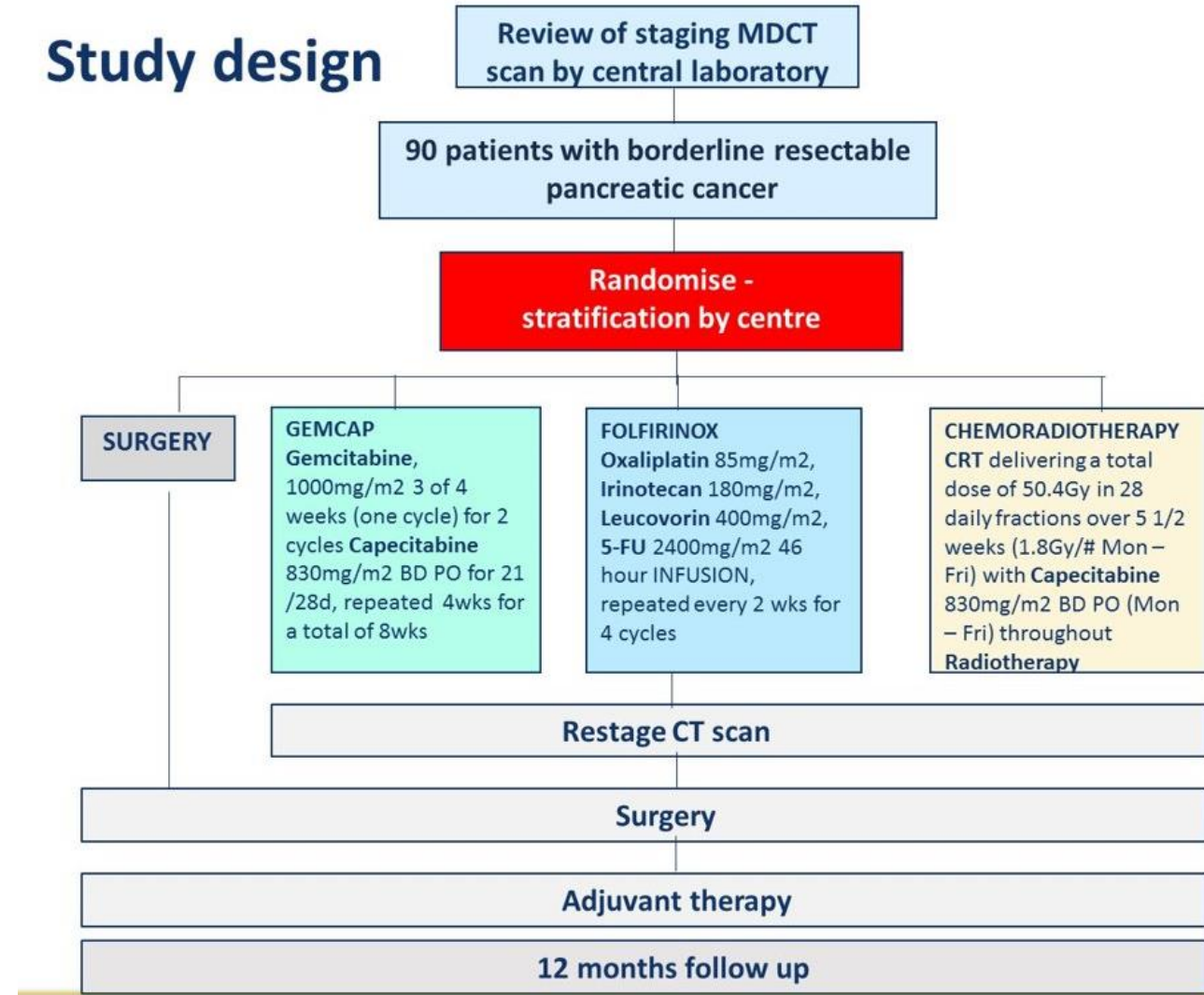
Primary

1. Recruitment rate
2. Resection rate (R1 + R0)

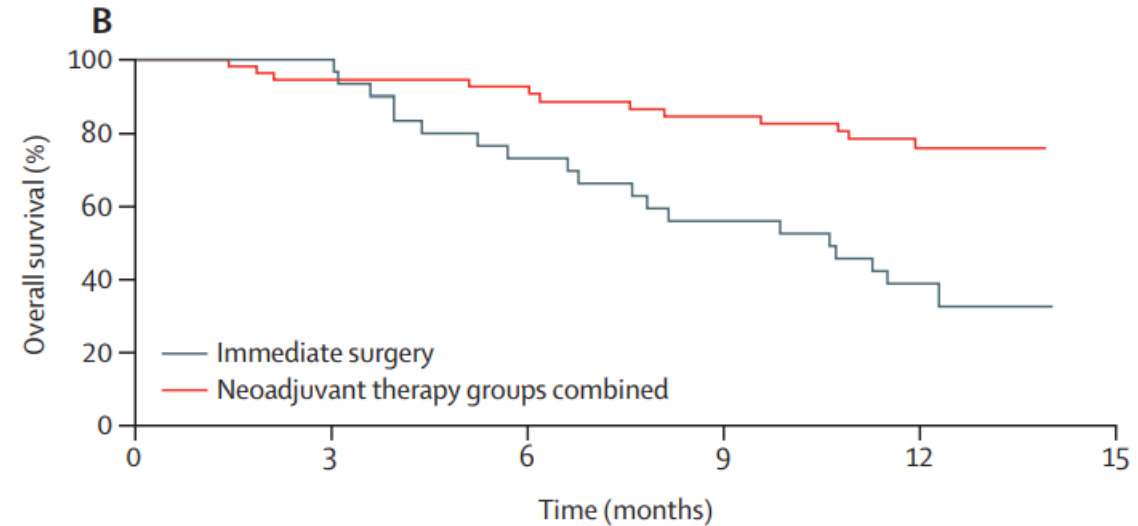
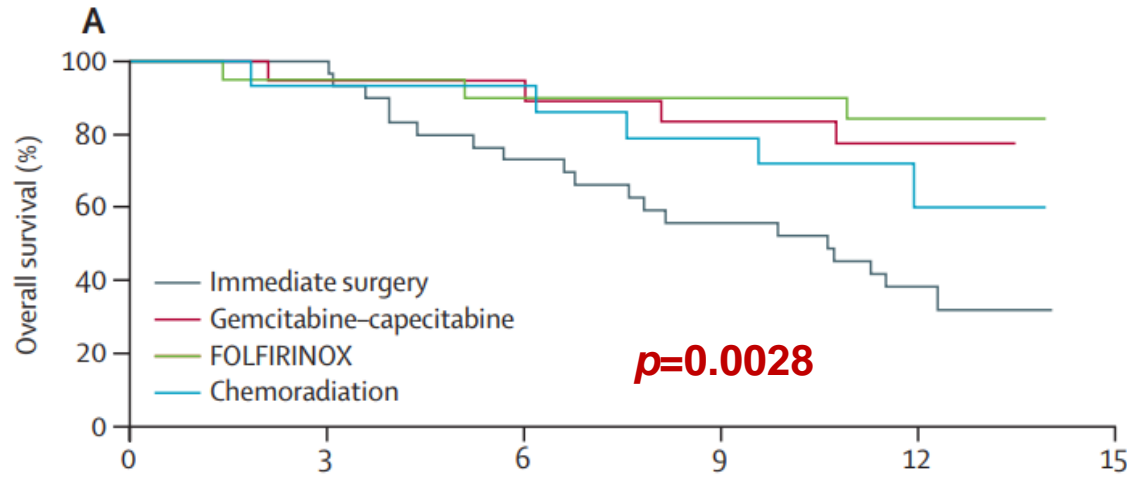
Secondary

1. R0 resection margin rate
2. Toxicity
3. Overall survival
4. Post operative complication rate
5. Post operative mortality rate
6. Response rate
7. Disease free survival rate
8. Local disease free survival rate

Study design



Traitements d'induction – Borderline



Numbers at risk
(number censored)

	0	3	6	9	12	15
Surgery	31 (1)	30 (1)	21 (0)	16 (4)	7 (6)	0
Gemcitabine-capecitabine	19 (0)	18 (1)	17 (0)	15 (9)	5 (5)	0
FOLFIRINOX	20 (0)	19 (1)	17 (1)	16 (2)	13 (13)	0
Chemoradiation	16 (1)	14 (1)	13 (0)	11 (4)	5 (5)	0

	SURGERY	FOLFIRINOX	GEMCAP	RTCT
ORR	n = 0	n = 4	n = 2	n = 0
Resection rate	62%	55% (p=0.668)		
OS à 1 an	39%	84%	78%	60%
	39%	76% (HR 0.29 [95%CI 0.14-0.60], p=0.0052)		
RFS à 1 an	33%	59% (HR 0.53 [95%CI 0.28-0.98], p=0.043)		

Traitement d'induction par GEMCAP, FOLFIRINOX ou CRT n'augmente pas le taux de résection vs chirurgie d'emblée, mais amélioration de la SG.

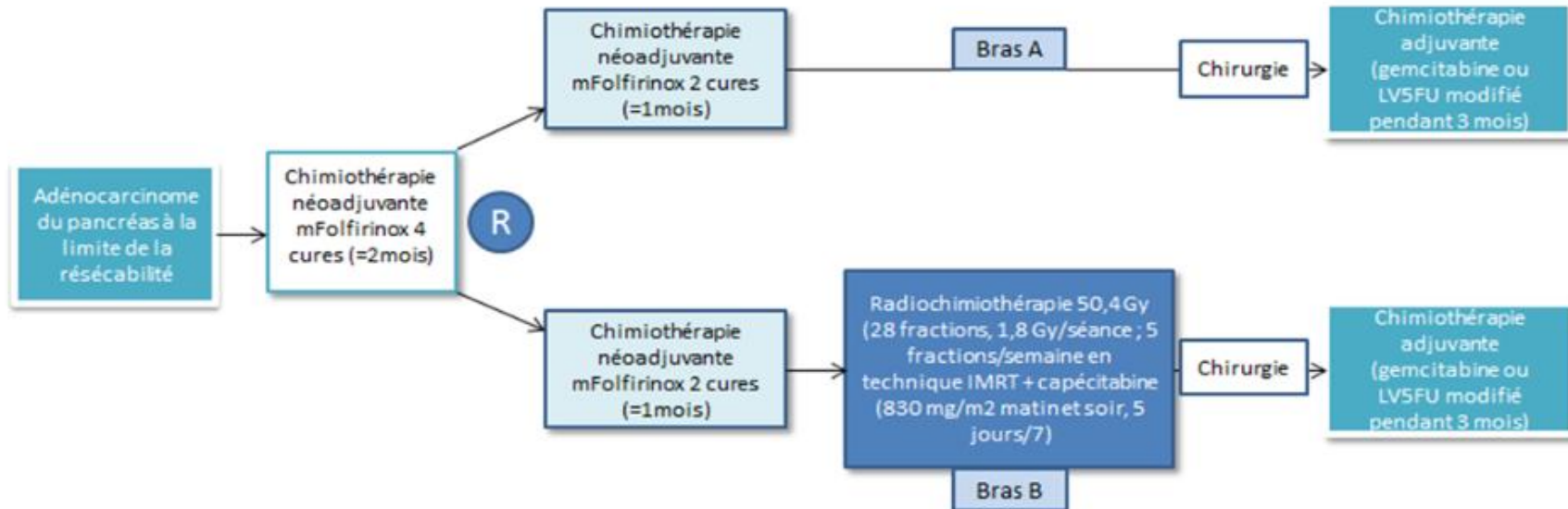
Traitements d'induction – Borderline

Intérêt d'une **chimio-radiothérapie** après chimiothérapie néoadjuvante ?
augmente le taux de réponse histologique ? *Pietrasz et al., 2015*

Etude PANDAS – PRODIGE 44



Essai de **phase II**, randomisé, prospectif, multicentrique, évaluant chimioth. néoadjuvante par mFOLFIRINOX, **suivie ou non d'une chimio-radiothérapie** avant chirurgie de K du pancréas borderline résecable



résultats en 2024

Evaluation de la réponse tumorale après ttt néoadjuvant

Faisceau d'arguments cliniques, biologiques et d'imagerie

Thésaurus National de Cancérologie Digestive® 2021

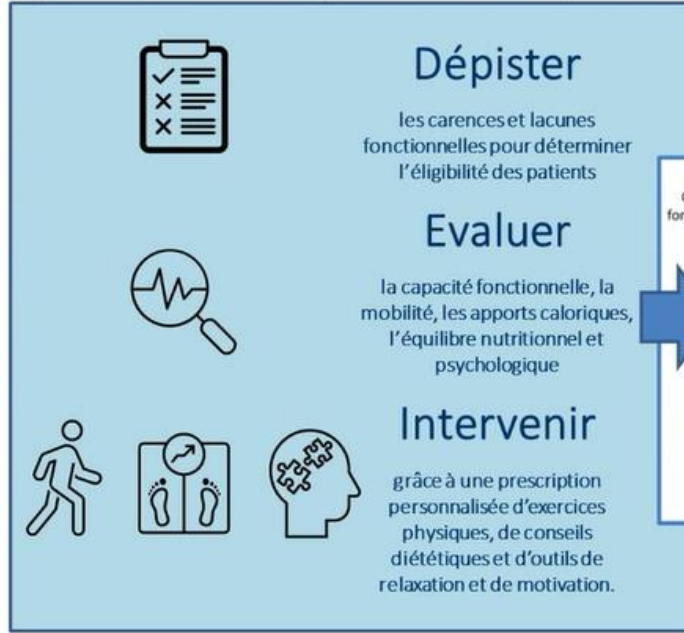


- **Corrélation mauvaise entre réponse radiologique et réponse anatomopathologique**
« Difficile de distinguer remaniements fibro-inflammatoires et infiltration tumorale résiduelle »
- **Diminution** taille tumeur et des contacts vasculaires +/- rétablissement calibre
- **Absence** de métastases à distance
- **Amélioration** des douleurs pancréatiques
- **Diminution** voire normalisation du CA 19-9

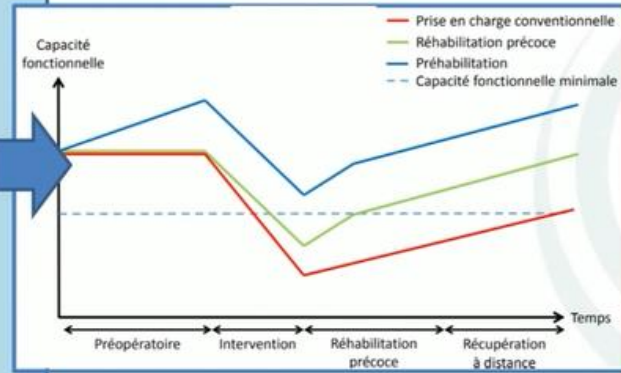
<https://www.snfge.org/tncd>

Tritement pré-op... aussi la préhabilitation

La préhabilitation est une approche multimodale qui vise à :



Pour permettre une meilleure gestion/survie des patients cancéreux devant être mis sous traitement (chimiothérapie ou immunothérapie) et/ou subir une radiothérapie ou une chirurgie



Ditmyer, M. M., Topp, R., & Pifer, M. (2002). Prehabilitation in preparation for orthopaedic surgery. *Orthopedic nursing*

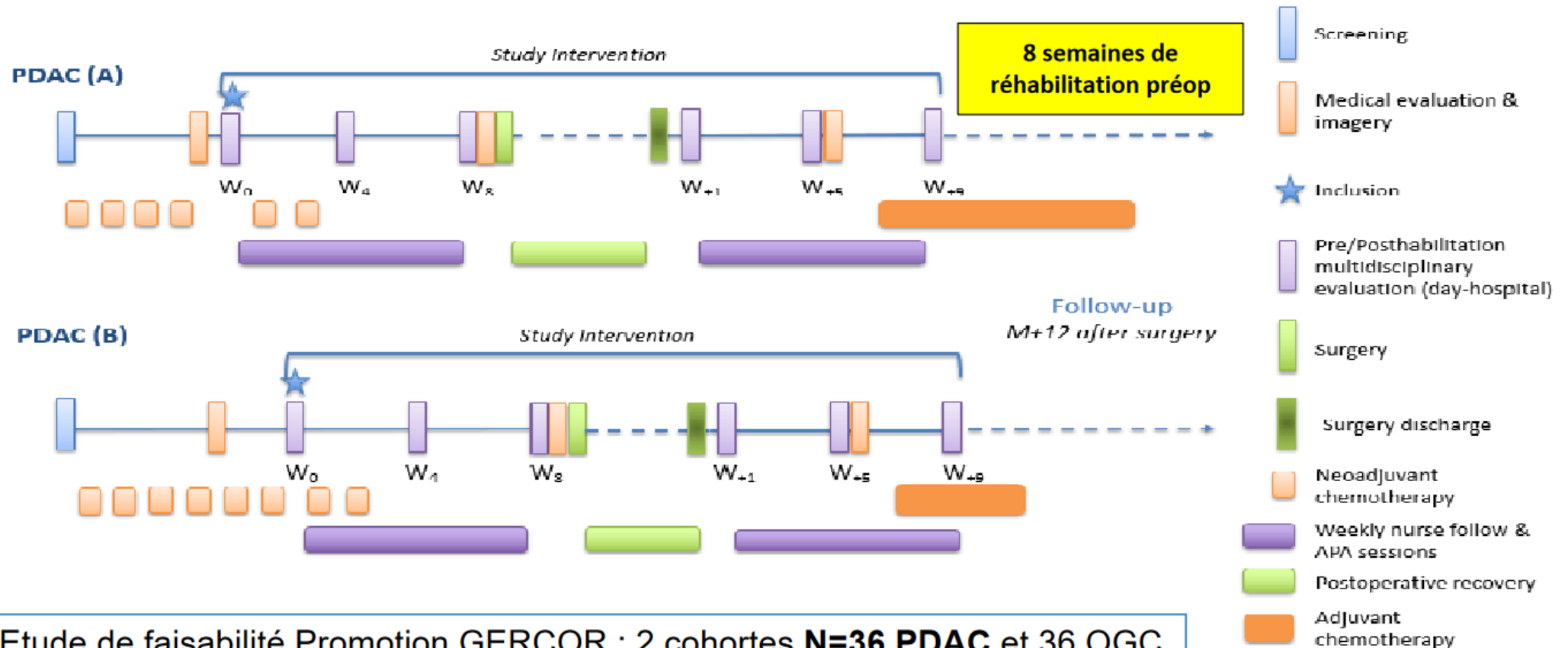
**BÉNÉFICES
DE L'ACTIVITÉ
PHYSIQUE
PENDANT ET APRÈS
CANCER DES
CONNAISSANCES
SCIENTIFIQUES
AUX REPÈRES
PRATIQUES**



Conclusion: Early evidence demonstrates that Prehabilitation programmes may improve postoperative outcomes following pancreatic surgery. However current Prehabilitation programmes for patients undergoing pancreatic resection report diverse exercise regimens with no consensus regarding timing or length of Prehabilitation, warranting a need for standardisation of Prehabilitation programmes in pancreatic surgery.

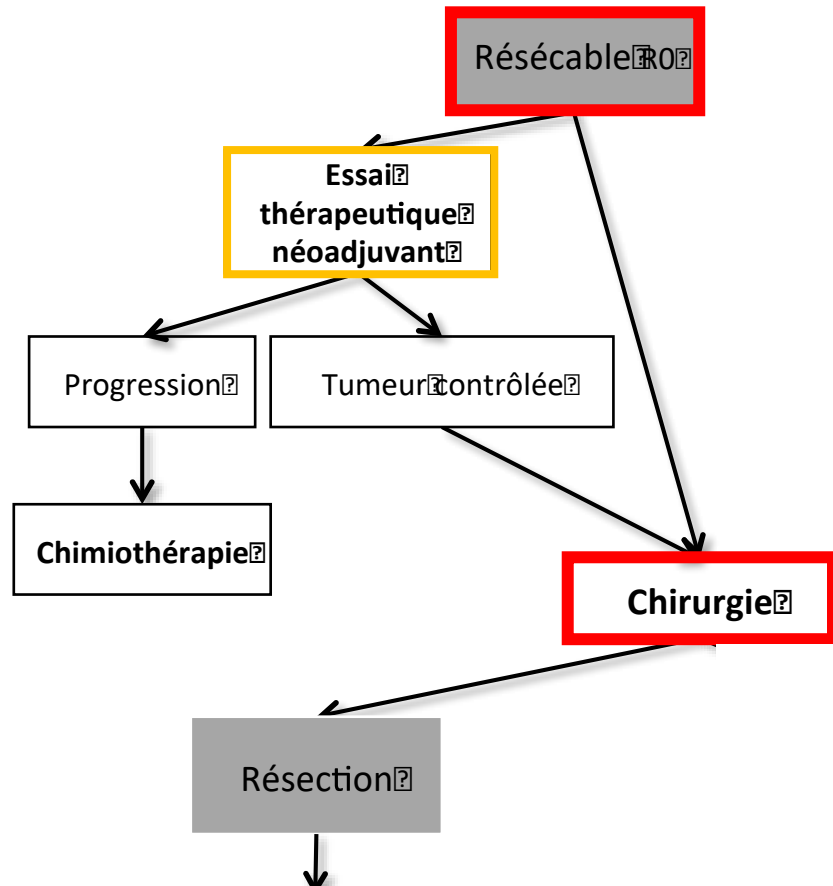
Tritement pré-op... aussi la préhabilitation

Projet POP-UP (E. Molina/C. Neuzillet)



Etude de faisabilité Promotion GERCOR ; 2 cohortes **N=36 PDAC** et 36 OGC


Adénocarcinome pancréas résécable



Standard chirurgie puis CT adjuvante FOLFIRINOXm

- Chimiothérapie adjuvante**
Début 3-6 mois, durée 6-12 mois
- FOLFIRINOX modifié
 - Gemcitabine
 - 5-FU
 - Gemcitabine-capécitabine
 - Après traitement néoadjuvant non définitif

PANACHE-02
PRODIGE 93



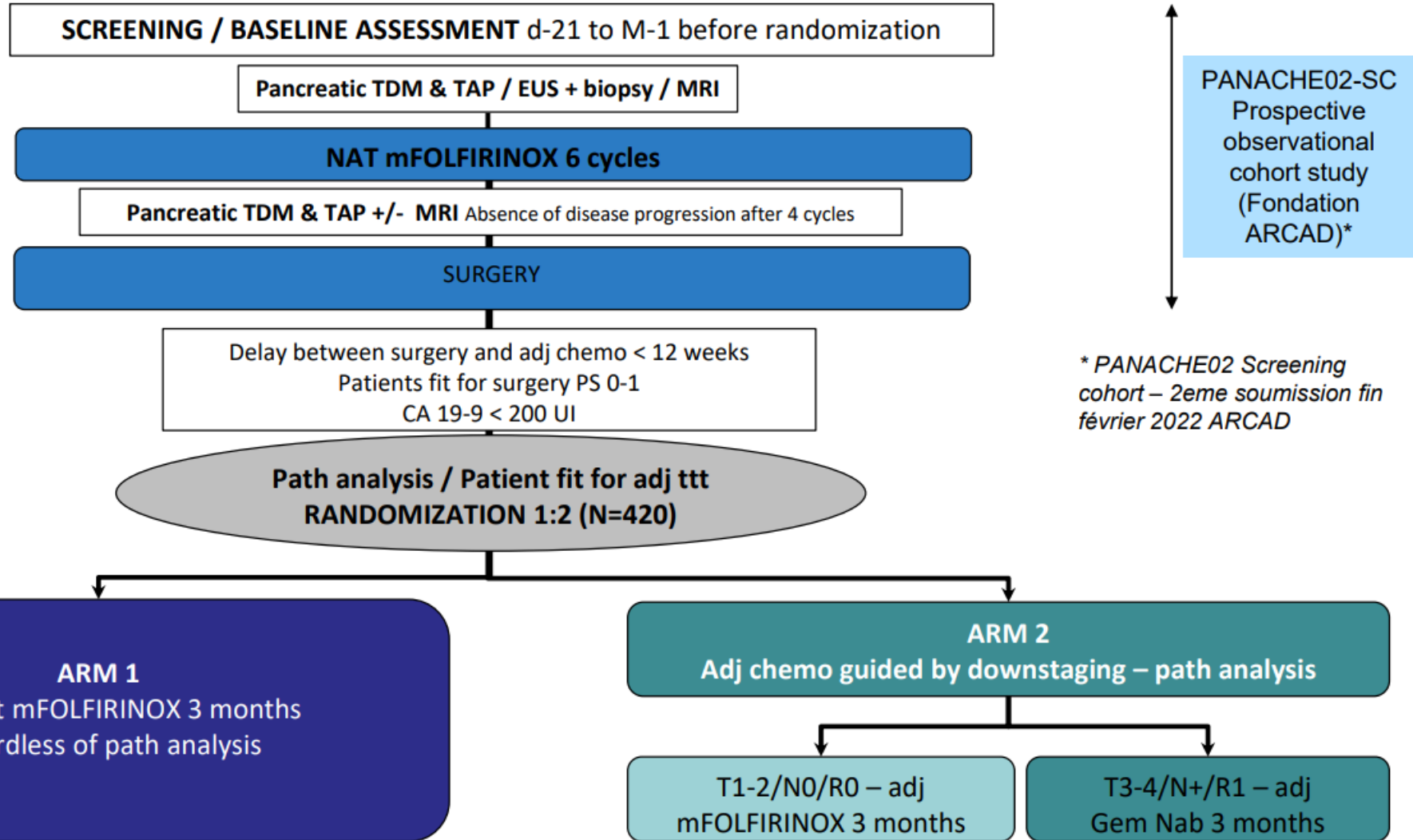
Etude PANACHE-02



Labellisation PRODIGE 93



PANACHE02
v.2021



* PANACHE02 Screening cohort – 2eme soumission fin février 2022 ARCAD

Adénocarcinome pancréas borderline

