



Reste-il une place pour la radiothérapie avant chirurgie du pancréas ?

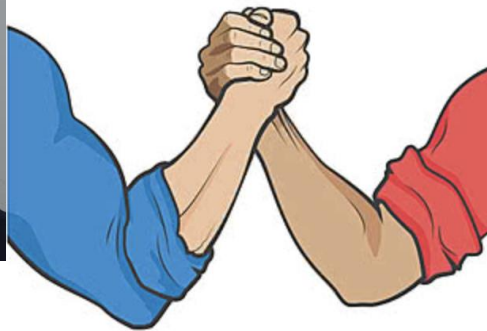
CONTRE



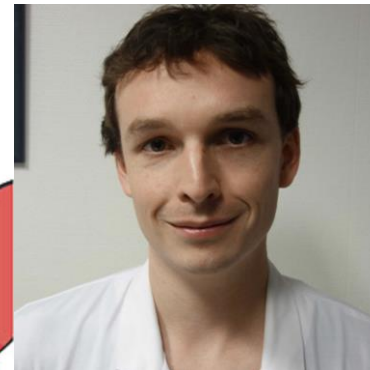
Astrid Lièvre

Gastro -CHU Pontchaillou de Rennes

Controverse



POUR



Aurélien Briens

Radiothérapie – Centre Eugène Marquis



Reste-il une place pour la radiothérapie avant chirurgie du pancréas ?

Controverse

CONTRE



Astrid Lièvre

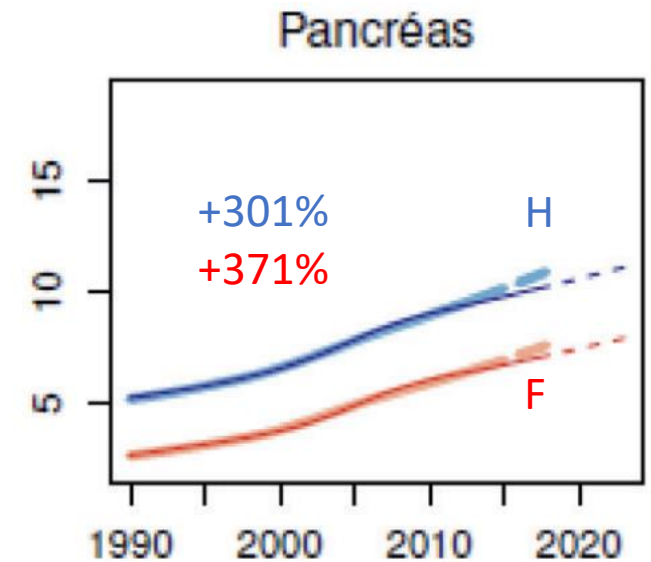
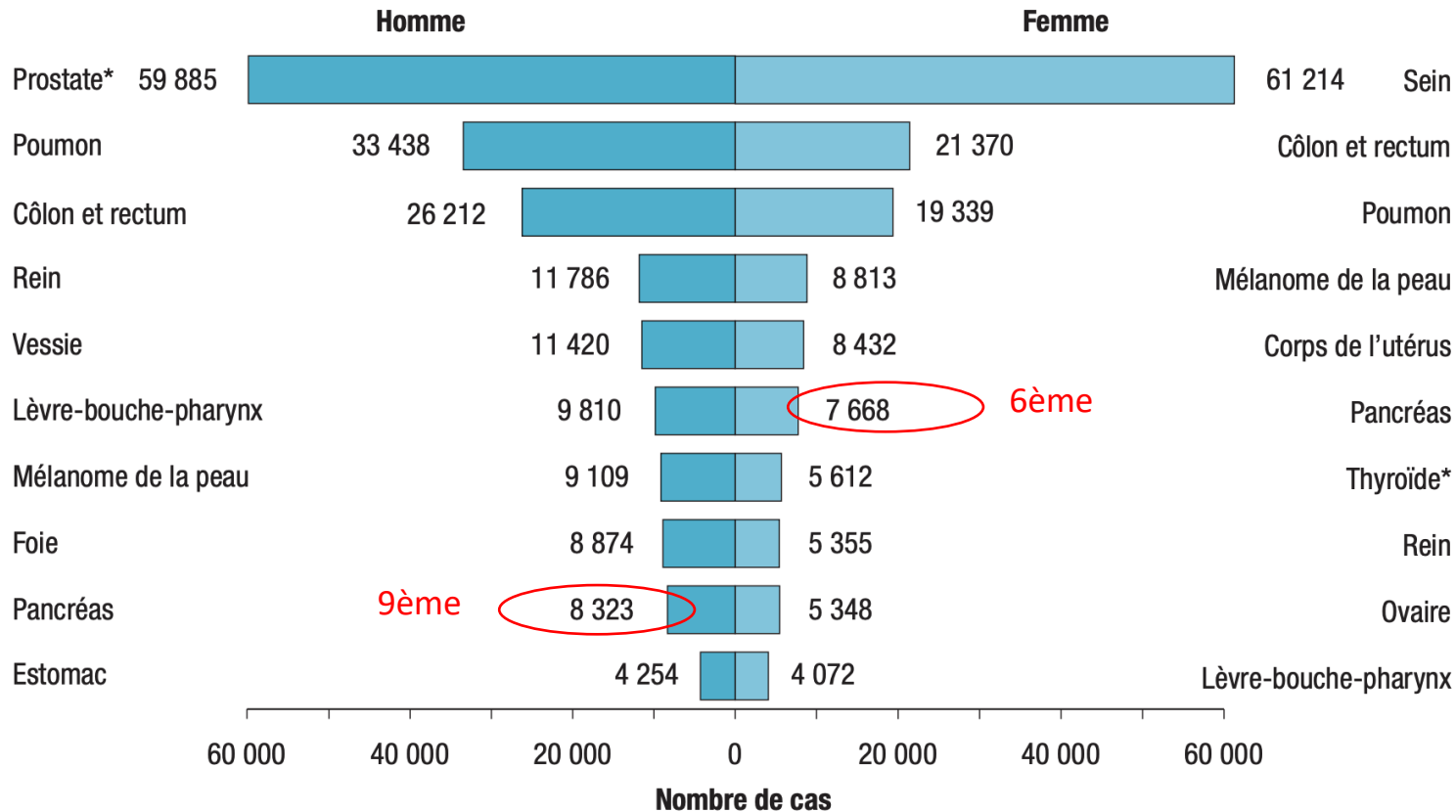
Service des Maladies de l'Appareil Digestif
CHU Pontchaillou de Rennes - Université Rennes



ADK du pancréas: incidence en France

> 16 000 nouveaux cas/an

Nombre de nouveaux cas de cancers estimés pour les principales localisations, en France métropolitaine en 2023



La France figure parmi les pays avec les taux d'incidence les + élevés au Monde

ADK du pancréas: pronostic

- ADK du pancréas: 3ème cause de mortalité liée au cancer ... bientôt la 2^{ème} aux USA
- Chirurgie: seul traitement curatif ... à condition d'être R0
- Après chirurgie : survie globale à 5 ans d'environ 15-30%
- La majorité des récurrences sont métastatiques
- Survie à 5 ans des patients non opérés < 5%

« L'ADK du pancréas, y compris au stade localisé est une maladie métastatique »...

Place d'un traitement avant la chirurgie ?

A chaque fois qu'une chirurgie est envisageable
...mais que la résection ne peut être d'emblée R0 avec certitude

(Valeur pronostique péjorative d'une résection R1)

30-35% des patients

Nécessité d'un bon staging initial



Plus utile que la classification TNM...

	NCCN 2015	Critères anatomiques de résecabilité	
	Résécable	Borderline	Localement avancé
VMS/VP	Contact < 180° sans irrégularité du calibre de la veine	Contact ≥ 180° Contact < 180° avec irrégularité du calibre de la veine sans occlusion et/ou occlusion tumorale chirurgicalement reconstructible	Occlusion tumorale chirurgicalement non reconstructible ou envahissement des principales veines jéjunales
AMS	Pas de contact	Contact < 180°	Contact ≥ 180°
AHC	Pas de contact	Contact court, quel que soit le degré de circonférence, sans envahissement du tronc cœliaque ou de l'origine de l'artère hépatique commune, chirurgicalement reconstructible	Chirurgicalement non reconstructible
TC	Pas de contact	Contact < 180°	Contact ≥ 180°

15-20%

Imagerie ++
TDM TAP
IRM hépatique

30-35% BL-LA
50% métastatique
=
80-85% non résecables

Nécessité d'un bon staging initial

D'une approche purement anatomique à une approche multidimensionnelle...

Les critères ABC

A **anatomiques**

B **biologiques**

CA 19.9 \geq 500
Meta GG régionales
(biopsie, TEP)

C **cliniques**

PS \geq 2
Dénutrition

Définition résecabilité	Anatomique	Biologique*	Clinique**
Résécable	R-Type A	Non R-Type A Oui BL Type AB	Non R-Type A Oui BL Type AC
BorderLine	BL-Type A	Non BL-Type A Oui BL-Type AB	Non BL-Type A Oui BL-Type AC
Localement Avancé	LA-Type A	Non LA-Type A Oui LA-Type AB	Non LA-Type A Oui LA-Type AC

Pour les BL, distinction entre:

- BR-PV (invasion de la VMS/VP seule)
- BR-A (invasion artérielle): pronostic plus sombre, \uparrow risque résection incomplète

Place de la RT avant chirurgie

- **Formes résécables d'emblée**
- **Formes Borderline**
- **Formes localement avancées**

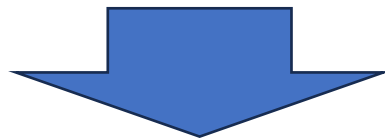
Place de la RT avant chirurgie

- **Formes résécables d'emblée**
- Formes Borderline
- Formes localement avancées

ADK résécables

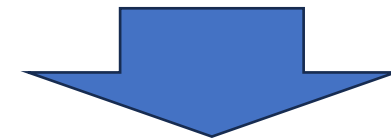
« fausses » formes résécables d'emblée

Définition résécabilité	Anatomique	Biologique*	Clinique**
Résécable	R-Type A	Non R-Type A Oui BL Type AB	Non R-Type A Oui BL Type AC
BorderLine	BL-Type A	Non BL-Type A Oui BL-Type AB	Non BL-Type A Oui BL-Type AC
Localement Avancé	LA-Type A	Non LA-Type A Oui LA-Type AB	Non LA-Type A Oui LA-Type AC



Cf TTT des formes borderline
TTT d'induction

« vraies » formes résécables d'emblée



Place d'un TTT néoadjuvant ?

ADK résecables : intérêt d'un TTT néoadjuvant ?



ORIGINAL RESEARCH

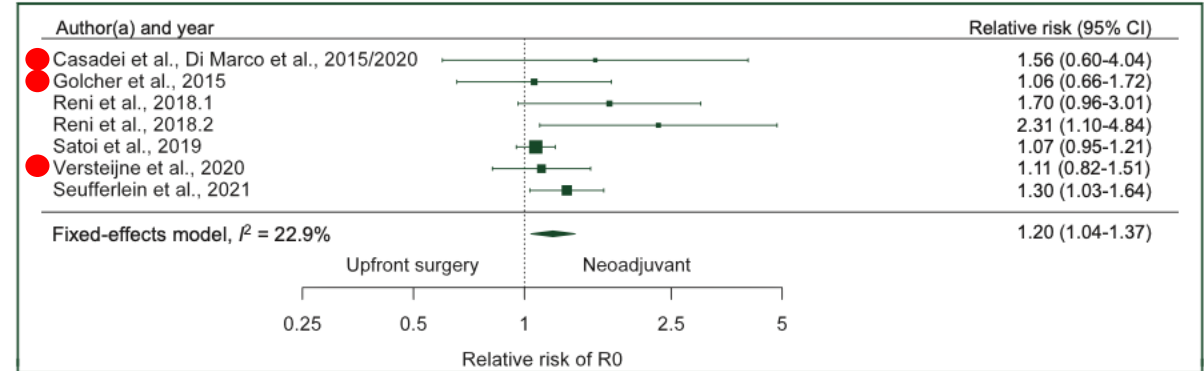
Does neoadjuvant treatment in resectable pancreatic cancer improve overall survival? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

P. L. S. Uson Junior¹, D. Dias e Silva², N. M. de Castro², E. da Silva Victor², E. T. Rother², S. E. A. Araújo¹, M. J. Borad³ & F. Moura¹

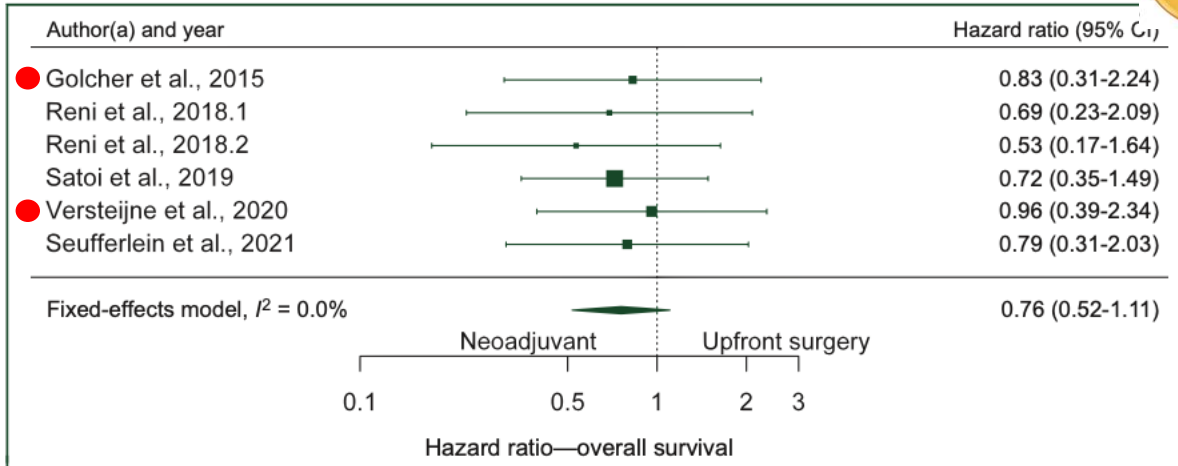
¹Center for Personalized Medicine, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo; ²Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brazil; ³Mayo Clinic, Phoenix, USA

Méta-analyse 6 essais randomisés : 805 pts
(● 3 essais avec RT)

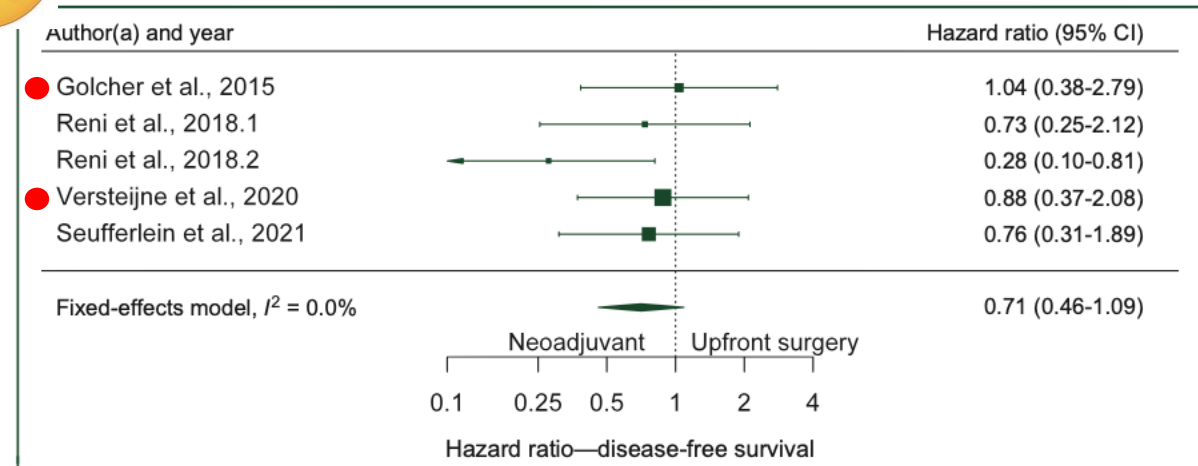
Taux de résection R0 : 20% d'amélioration



Survie globale

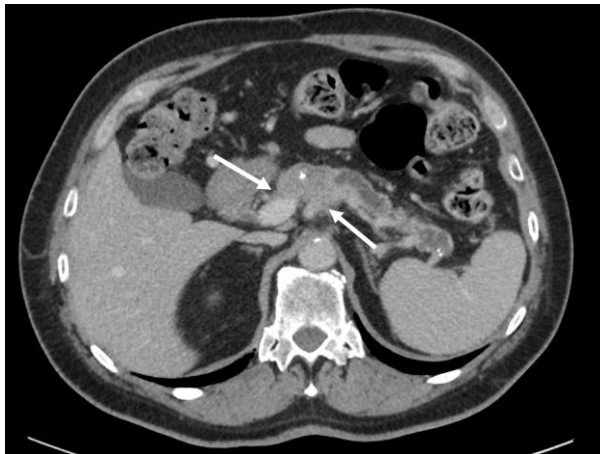


Survie sans récidence



Place de la RT avant chirurgie

- Formes résécables d'emblée
- **Formes Borderline**
- Formes localement avancées



Risque élevé de résection R1
Intérêt d'un TTT « d'induction »



Objectifs du TTT d'induction (meilleure réponse possible)

- Libérer les axes vasculaires et permettre une résection R0
- Downstaging T et N
- Améliorer la survie
- Guérir

ADK Borderline: intérêt d'un TTT d'induction

Essai PREOPANC

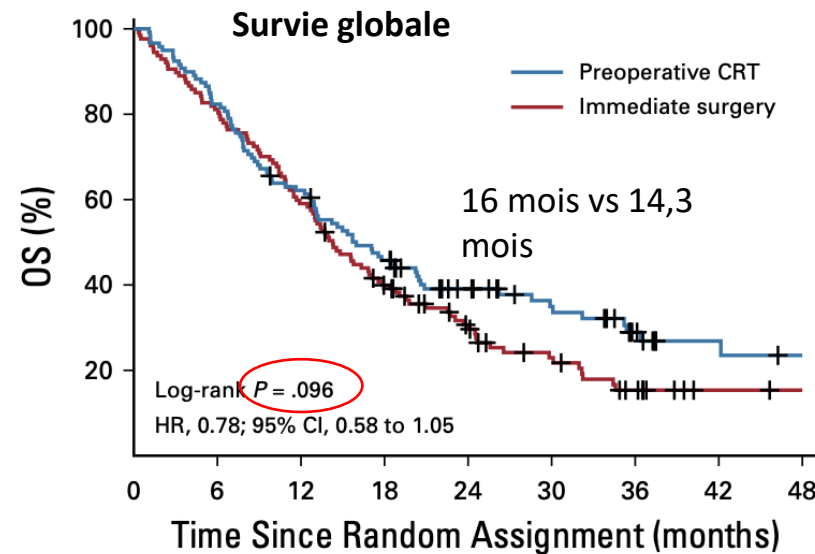
Ph III randomisée

ADK pancréas:
Résécable (54%) ou
Borderline (46%)

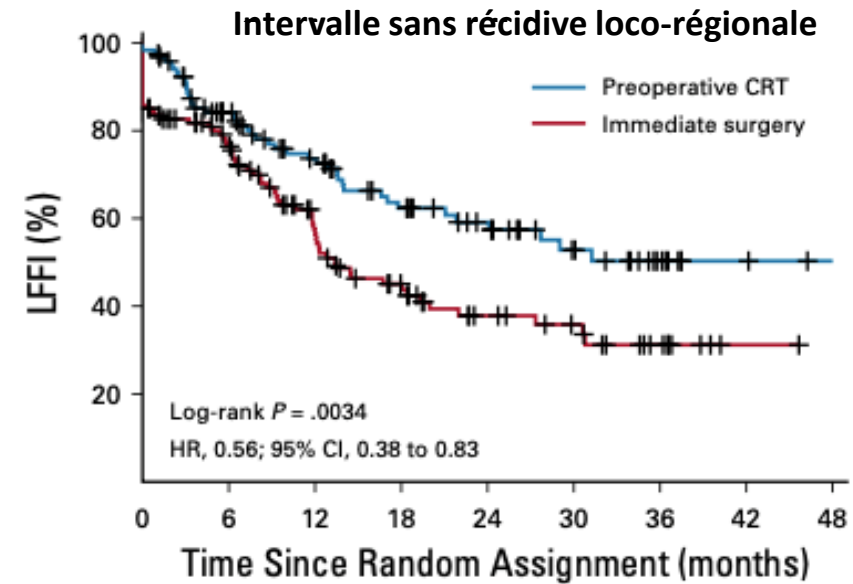


Suivi médian 27 mois
Etude **négative** (SG en ITT)

Tx de R0: 73% vs 40%,
p < 0,001



No. at risk:		0	6	12	18	24	30	36	42	48
Preoperative CRT	119	99	74	54	37	26	16	9	7	
Immediate surgery	127	104	76	49	31	20	11	3	2	



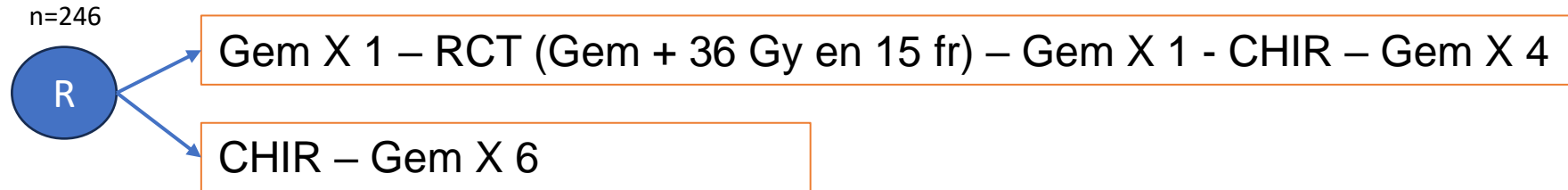
No. at risk:		0	6	12	18	24	30	36	42	48
Preoperative CRT	119	86	66	48	35	23	14	8	6	
Immediate surgery	127	86	53	35	22	17	9	2	1	

ADK Borderline: intérêt d'un TTT d'induction

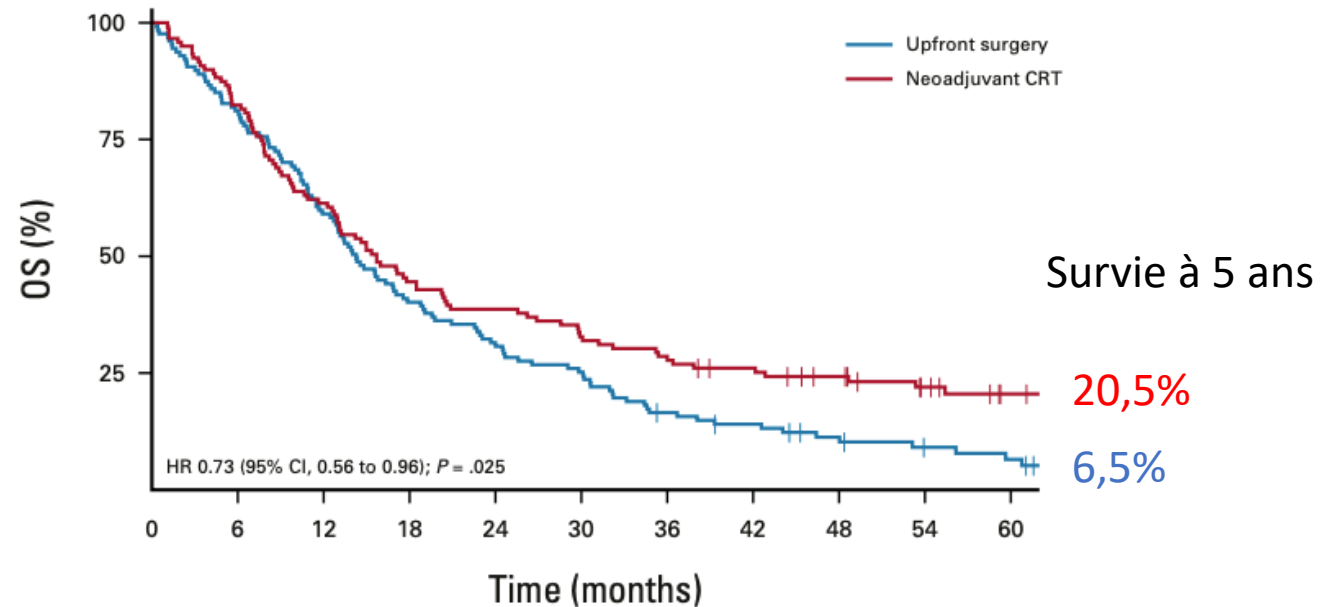
Essai PREOPANC

Ph III randomisée

ADK pancréas:
Résécable (54%) ou
Borderline (46%)



Suivi médian **59 mois**
Etude **positive** (SG en ITT)



No. at risk:

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Upfront surgery	127 (0)	103 (0)	75 (0)	51 (0)	40 (0)	32 (0)	20 (1)	16 (2)	11 (4)	7 (6)	5 (6)
Neoadjuvant CRT	119 (0)	98 (0)	73 (0)	53 (0)	46 (0)	39 (0)	34 (0)	29 (2)	24 (5)	17 (10)	11 (15)

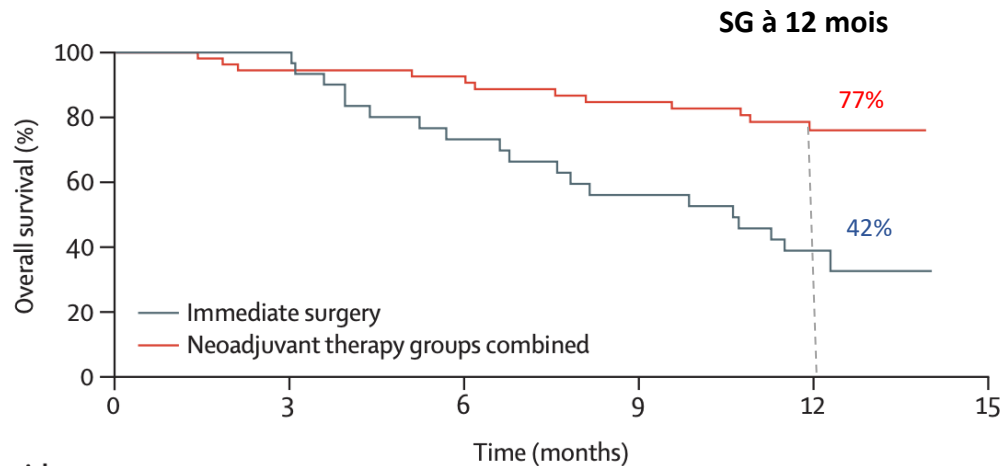
ADK Borderline: intérêt d'un TTT d'induction

phase II randomisée

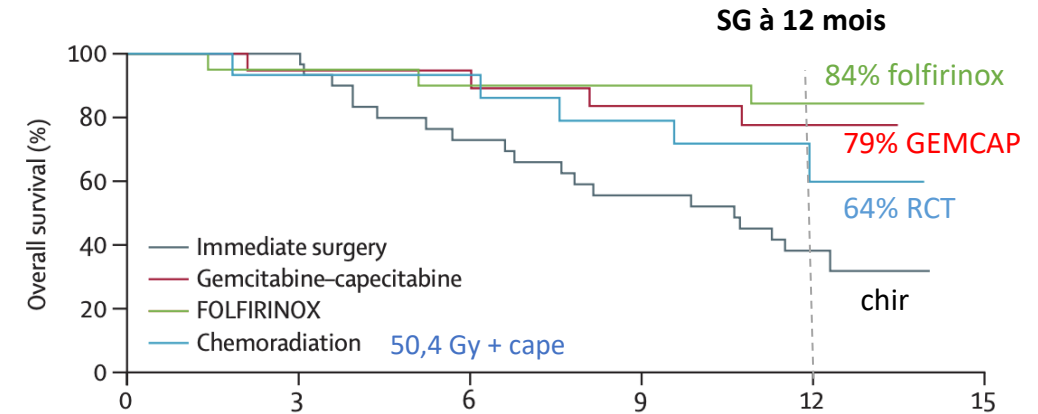
n=90 pts

100% ADK borderline (critères NCCN)

Essai ESPAC 5



Numbers at risk (number censored)	0	3	6	9	12	15
Neoadjuvant therapy groups combined	55 (1)	51 (3)	47 (1)	42 (15)	23 (23)	0
Immediate surgery	31 (1)	30 (1)	21 (0)	16 (4)	7 (6)	0



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

Supériorité du FOLFIRINOX sur les autres modalités thérapeutiques néoadjuvantes

Taux de résection chir (chir vs ttt neo) : 62% vs 55%, p=0,66 (R0: 15% vs 23%, p=0,72)

ADK Borderline: place de la RT avant la chirurgie?

Essai PREOPANC-2

Suivi médian : 41,7 mois

Phase III néerlandaise

- ADK pancréas
- Résécable ou Borderline (contact veineux < 270°, artère < 90°)

R
1:1
N=375

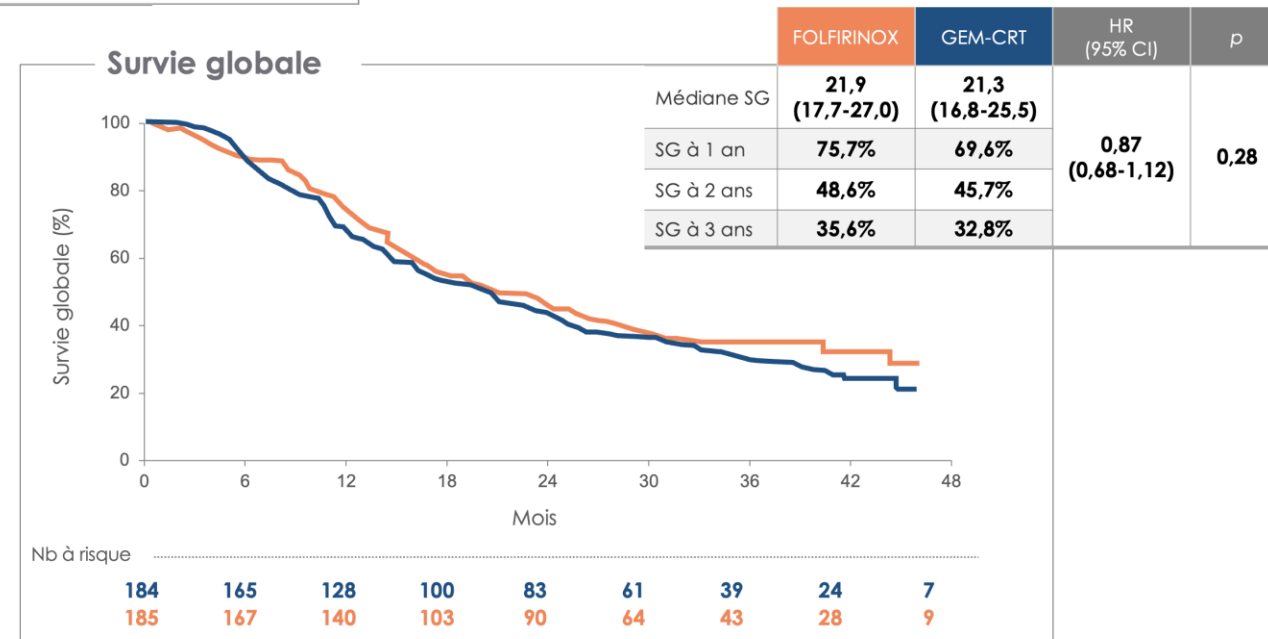


- RCT** : Gem 1000 mg/m² à J₁, J₈, J₁₅ + 36 Gy en 15 fractions de 2,4 Gy
- Gem*** : 1000 mg/m² à J₁, J₈
- Chimiothérapie adjuvante** : Gem 1000 mg/m² à J₁, J₈, J₁₅ tous les 28 jours

Borderline: 35%

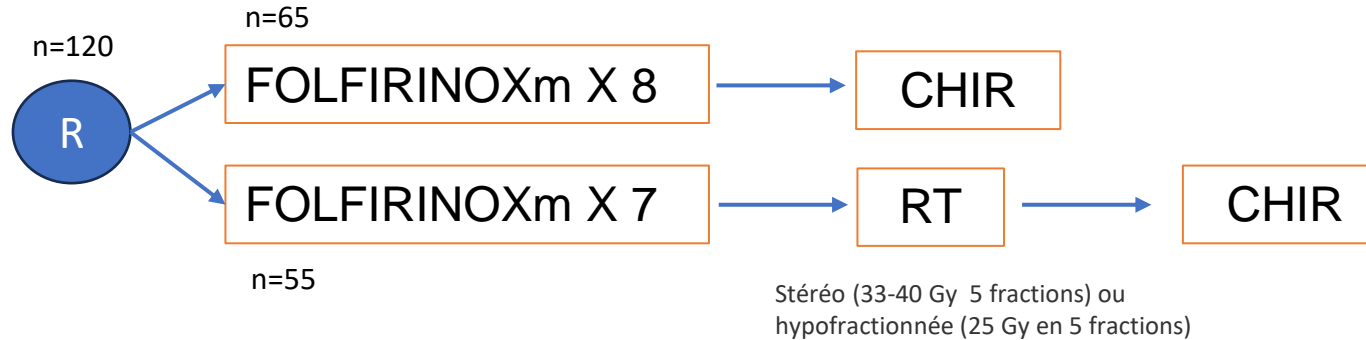
Pas de différence en termes de:

- Faisabilité
- Tx de résection
- Résection RO: 61% vs 67%
- Complications post-chir



ADK Borderline: place de la RT avant la chirurgie?

Ph II randomisée
A021501
ADK pancréas
Borderline



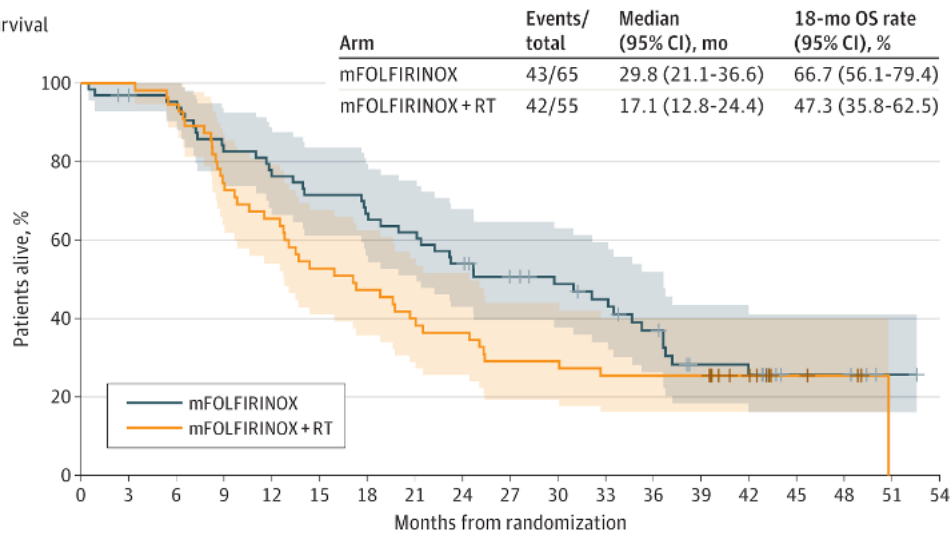
Résection R0 :

57%

33%

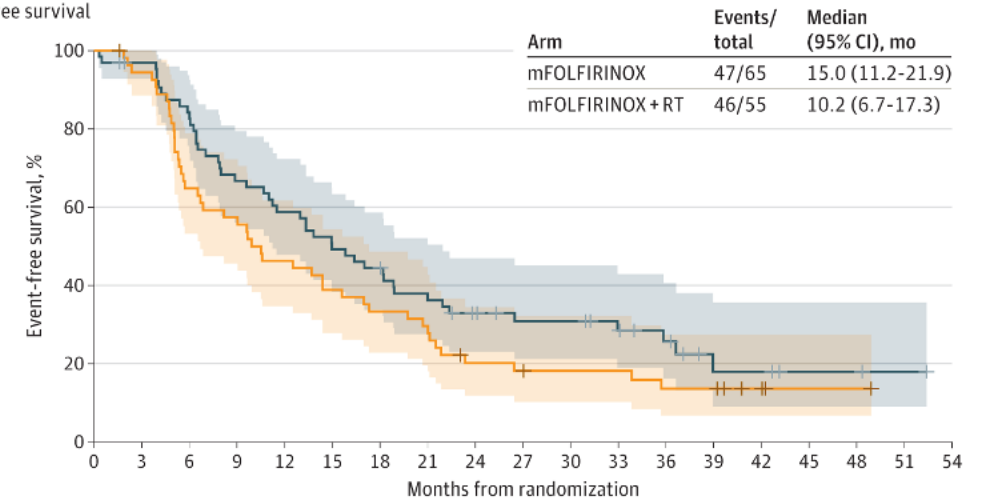
Arrêt prématuré pour futilité

A Overall survival



No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54
mFOLFIRINOX	65	62	60	52	48	45	42	39	34	29	26	23	18	11	10	4	4	1	0
mFOLFIRINOX+RT	55	55	52	41	36	29	26	22	20	16	16	14	14	14	9	4	3	0	

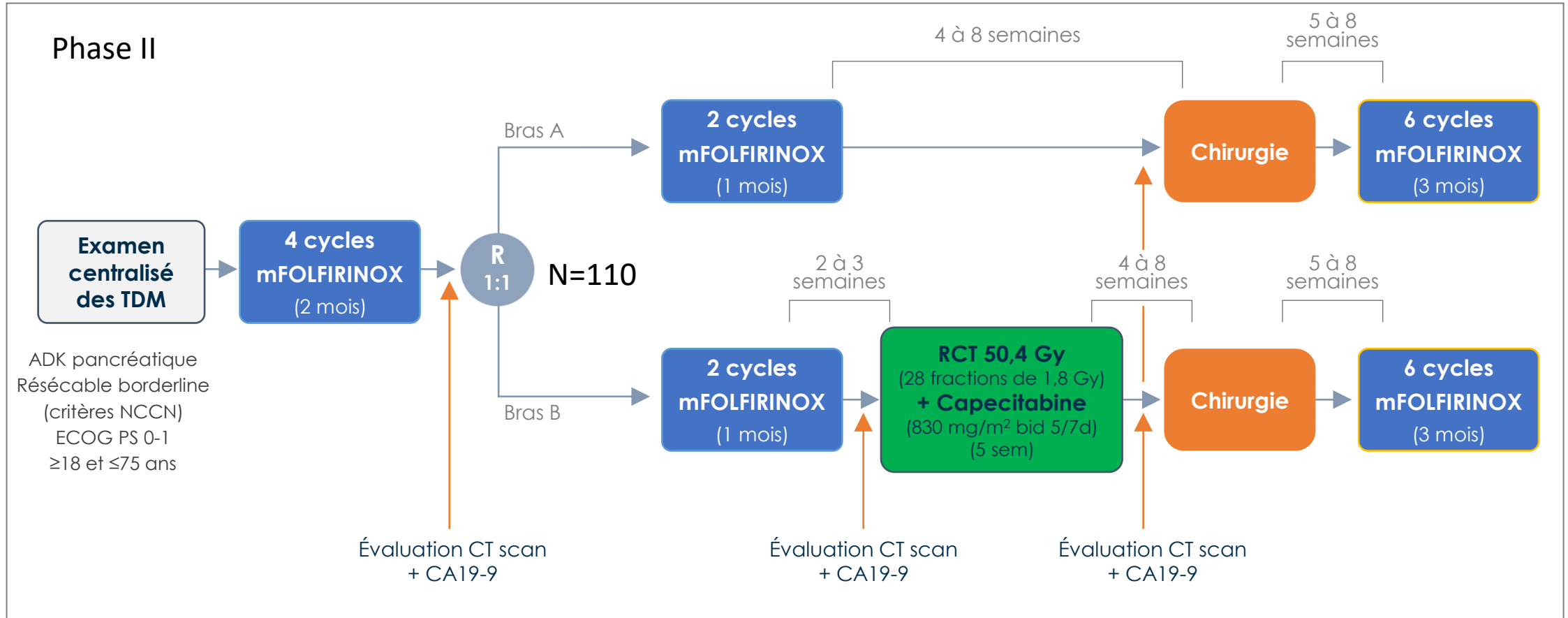
B Event-free survival



No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54
mFOLFIRINOX	65	61	53	42	37	31	28	22	18	15	15	12	9	4	4	2	2	1	0
mFOLFIRINOX+RT	55	51	35	31	25	21	18	16	10	9	8	8	6	6	3	1	1	0	

ADK Borderline: place de la RT avant la chirurgie?

Essai PANDAS-PRODIGE 44



ADK Borderline: place de la RT avant la chirurgie?

Essai PANDAS-PRODIGE 44

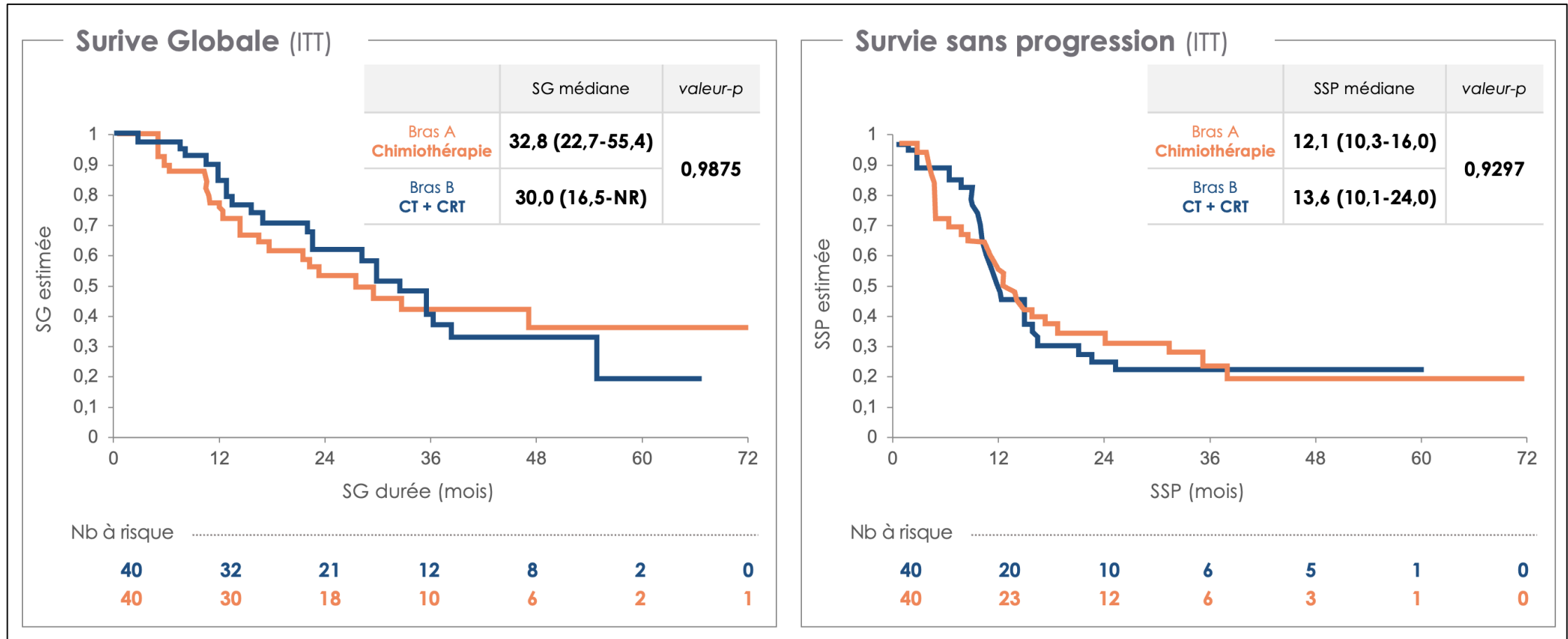
	Bras A (chimiothérapie) N=40	Bras B (CT + CRT) N=40	p-value
Objectif principal			
Taux de résection R0	20 (50)	18 (45)	0,8230
Taux de résection R0 ou R1	37 (92,5)	31 (77,5)	0,1149

Toxicité plus importante dans le bras RCT:

- grade 2-4 : 39,6% vs 30,7%
- décès postop: 6% vs 1%

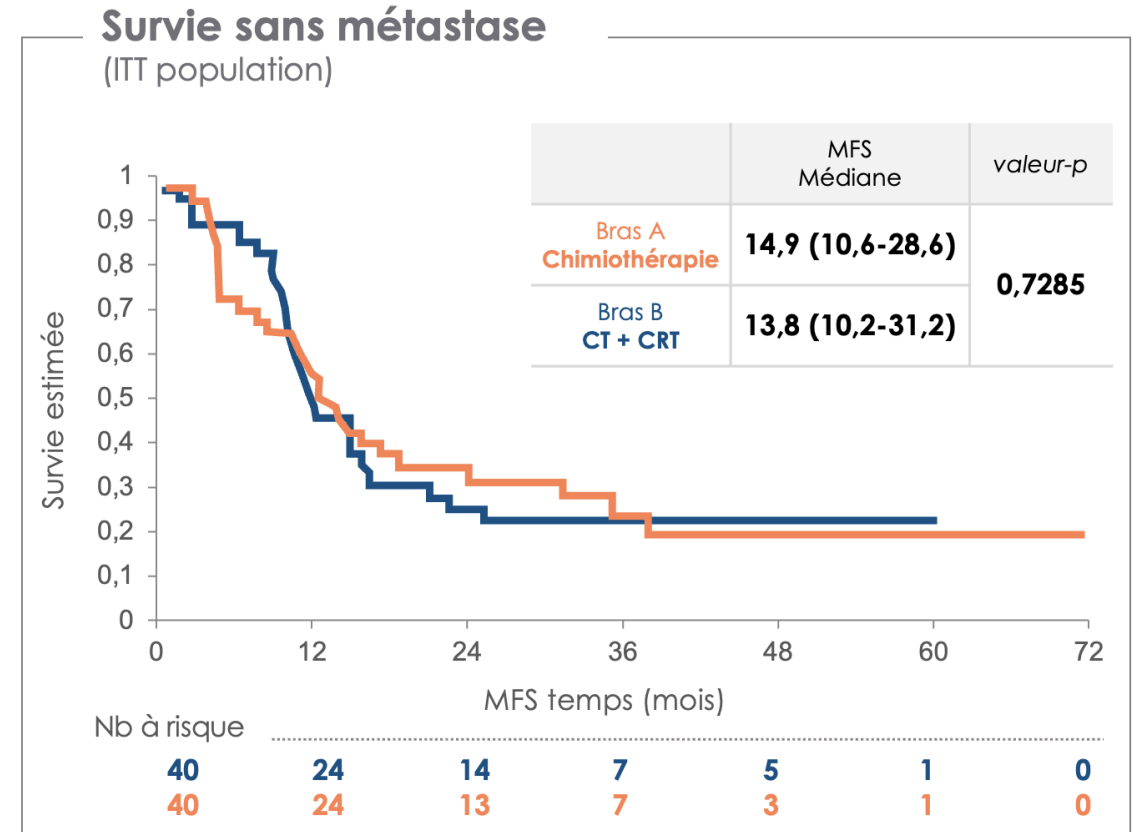
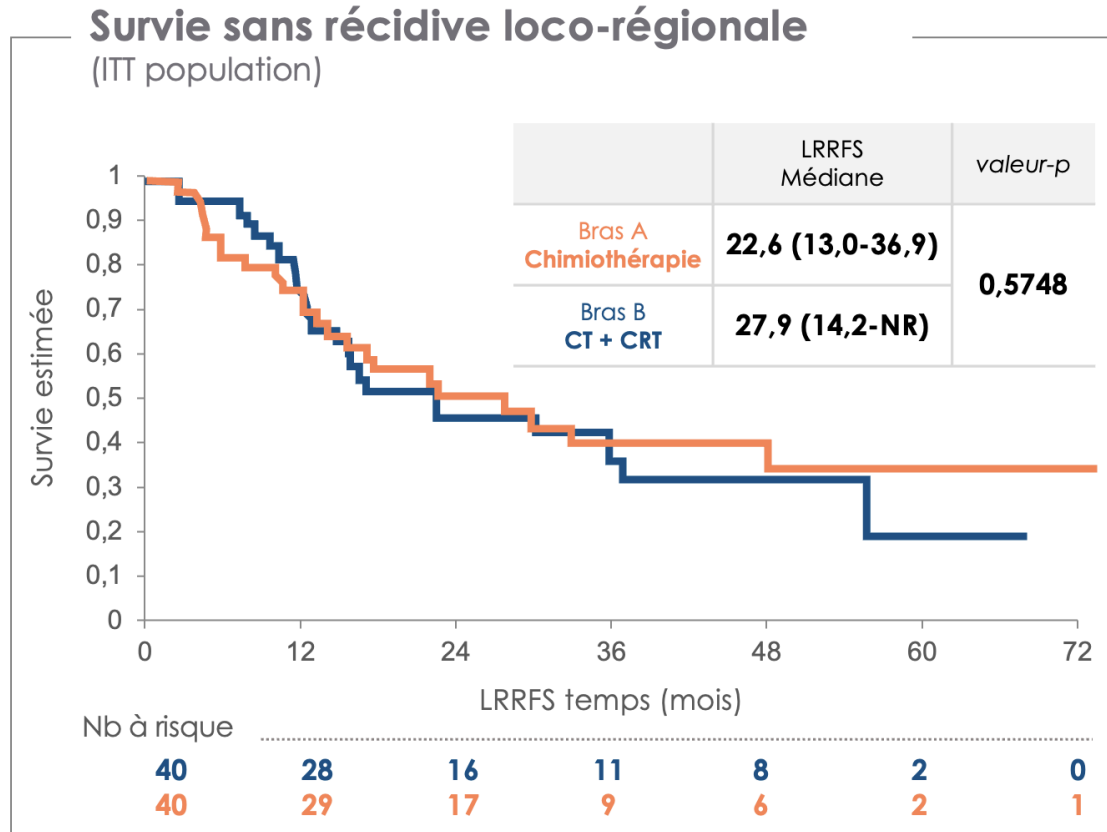
ADK Borderline: place de la RT avant la chirurgie?

Essai PANDAS-PRODIGE 44



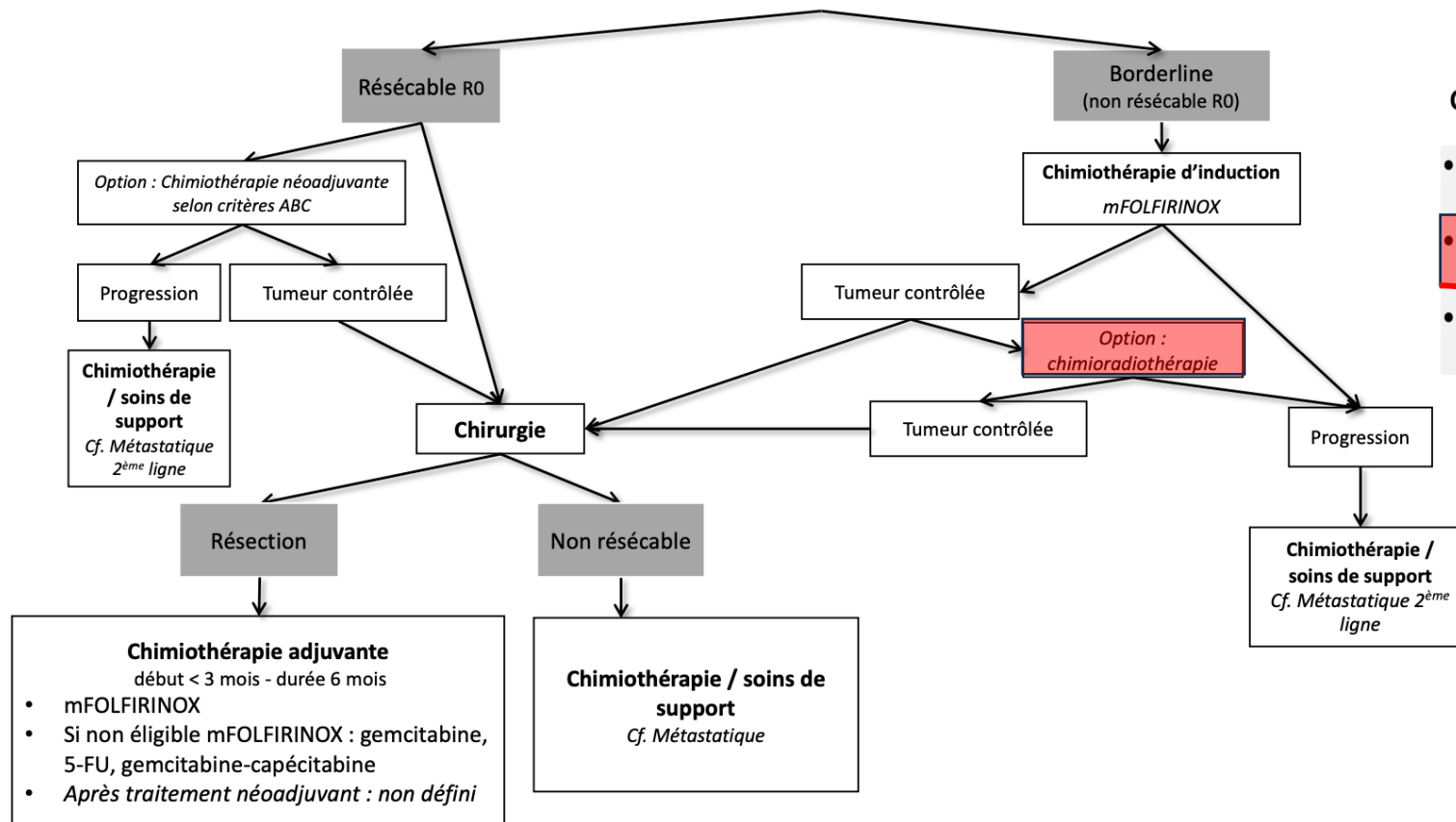
ADK Borderline: place de la RT avant la chirurgie?

Essai PANDAS-PRODIGE 44



ADK résecable et borderline: place de la RT avant chirurgie

Adénocarcinome du pancréas opérable



9.5.2. Tumeur *borderline* (Algorithme 1)

REFERENCES

- Traitement d'induction avant éventuelle chirurgie.
- Privilégier l'inclusion dans les essais cliniques.
- Drainage biliaire (CPRE, prothèse métallique courte de préférence) avant chirurgie
 - si angiocholite, taux de bilirubine > 250 $\mu\text{mol/L}$ (*niveau de recommandation : grade A*) ;

OPTIONS

- Traitement d'induction par FOLFIRINOX modifié (sans bolus de 5FU, irinotécan 180 mg/m^2) (*niveau de recommandation : grade B*).
- Chimioradiothérapie (avec capécitabine) pré-opératoire après chimiothérapie d'induction (*avis d'experts*).
- Chirurgie secondaire si absence d'apparition de métastases et patient opérable (*accord d'experts*).

Sur la base d'un essai (PANDAS) négatif... avec RCT + toxique Et sachant que Folfirinox > RCT dans ESPAC 5...



Place de la RT avant chirurgie

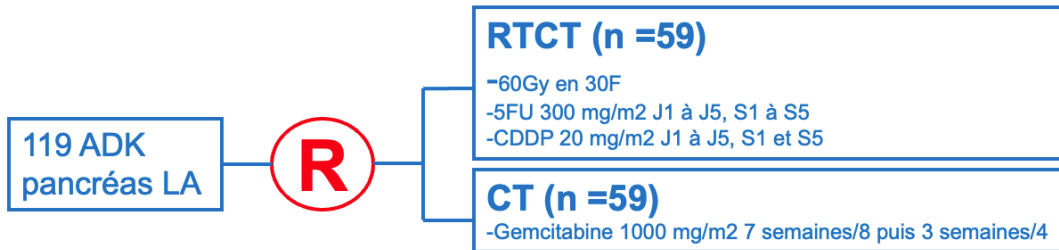
- Formes résécables d'emblée
- Formes Borderline
- **Formes localement avancées**

Par définition considérées comme non résécables ...

ADK localement avancés: place de la RT



Essai 2000-01 FFCD/SFRO

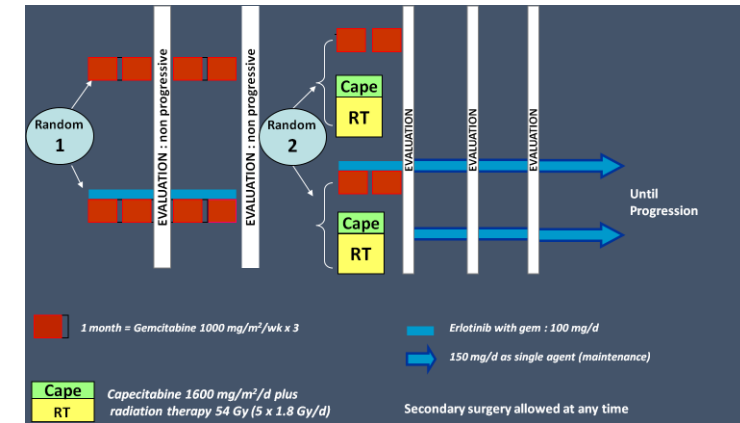


Survies moins longues dans bras RCT

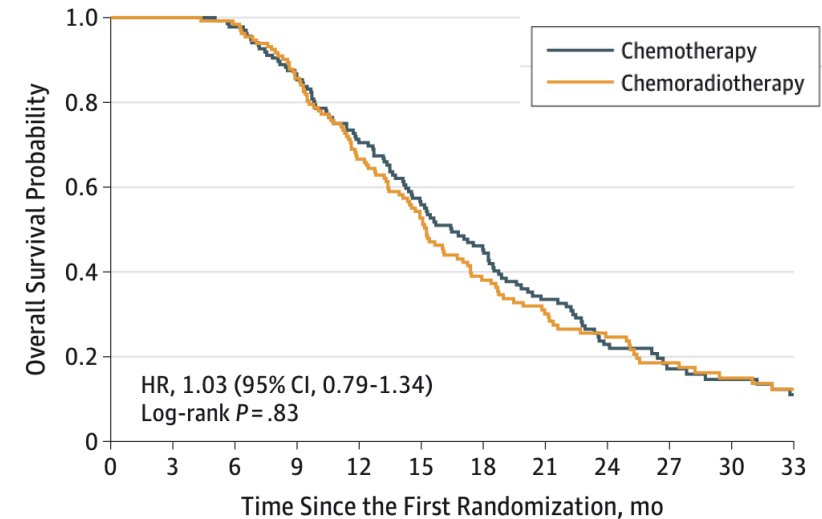
- SGM: 8,6 mois vs 13 mois ; p = 0,03
- SSPm à 1 an: 14% contre 32%; p = 0,03

Chimiothérapie d'induction = TTT de référence
(la RCT d'emblée ou séquentielle n'améliore pas la survie)

Essai LAP07



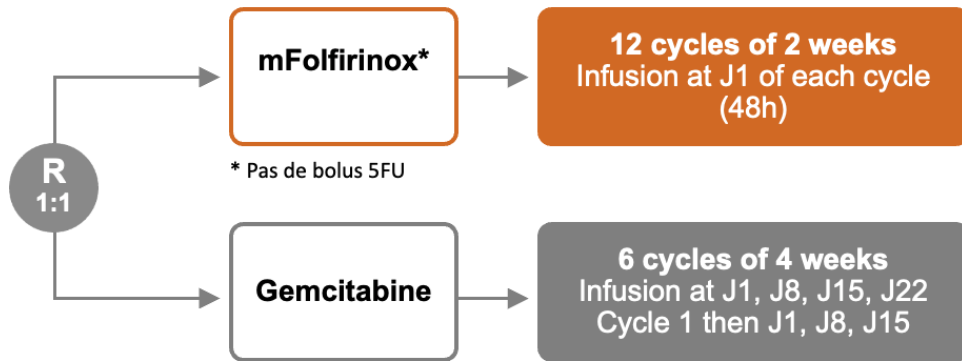
Overall survival probability



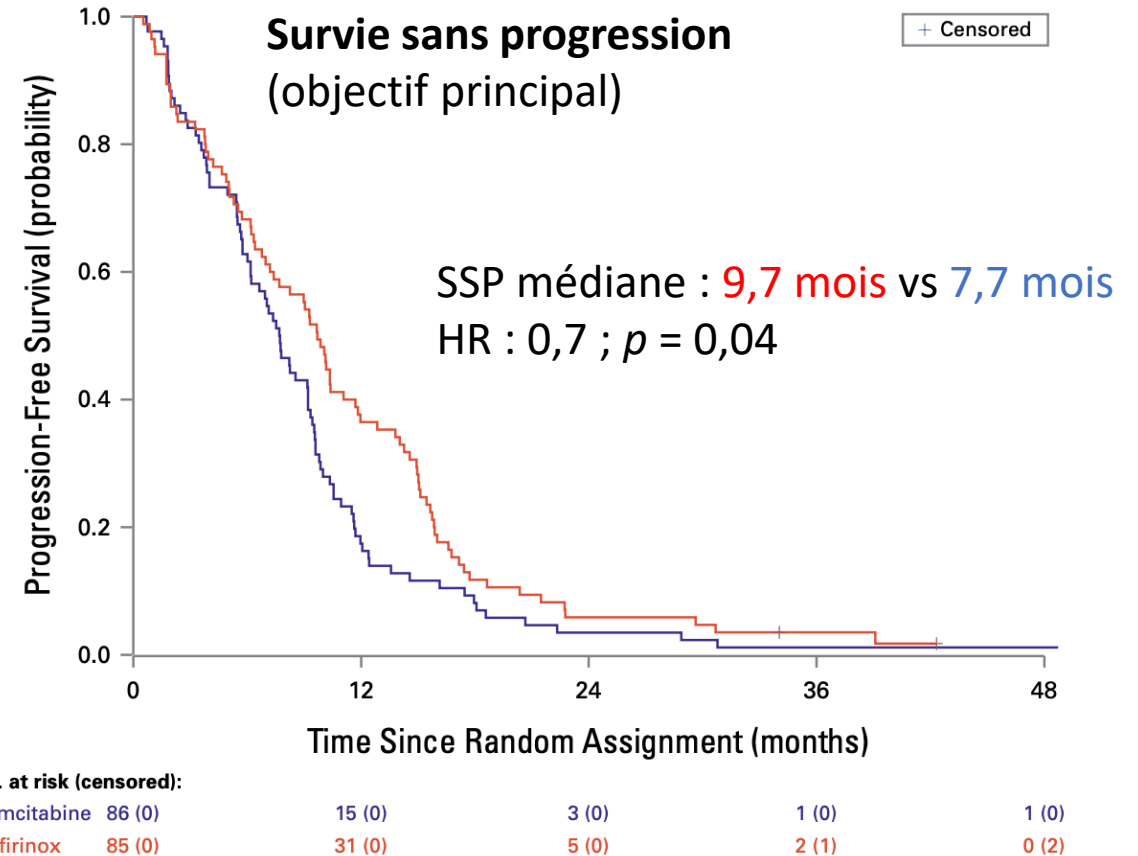
ADK localement avancés: chimio de référence



Essai PRODIGE 29-NEOPAN



**Chimiothérapie de référence
= mFOLFIRINOX**



ADK localement avancés: place de la RT avant chirurgie?



Place de la chirurgie?



FOLFIRINOX-Based Neoadjuvant Therapy in Borderline Resectable or Unresectable Pancreatic Cancer

A Meta-Analytical Review of Published Studies

Fausto Petrelli, MD, Andrea Coinu, MD,* Karen Borgonovo, MD,* Mary Cabiddu, MD,* Mara Ghilardi, MD,* Veronica Lonati, Biologist,* Enrico Aitini, MD,† and Sandro Barni, MD,* on behalf of Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente (GISCAD)*

Objectif principal: tx de résection secondaire

- 13 études
- 253 K pancréas BR ou LA
- FOLFIRINOX +/- RT

	Résection chir	Résection R0
Total	43%	39,4%
Borderline	68,5%	63,5%
Localement avancé	26,1%	22,5%

ADK localement avancés: place de la RT avant chirurgie?



Association des Gastro-Entérologues Oncologues

Cohorte rétrospective AGEO-FRENCH

- 203 K pancréas BR ou LA opérés après TTT induction
- FOLFIRINOX +/- RCT
- 20 centres Français (2010-2015)
- RCT n=102 (50%)
- **Question: apport de la RCT?**
- **Classification NCCN :**
 - BR = 106 (52%)
 - LA = 97 (48%)

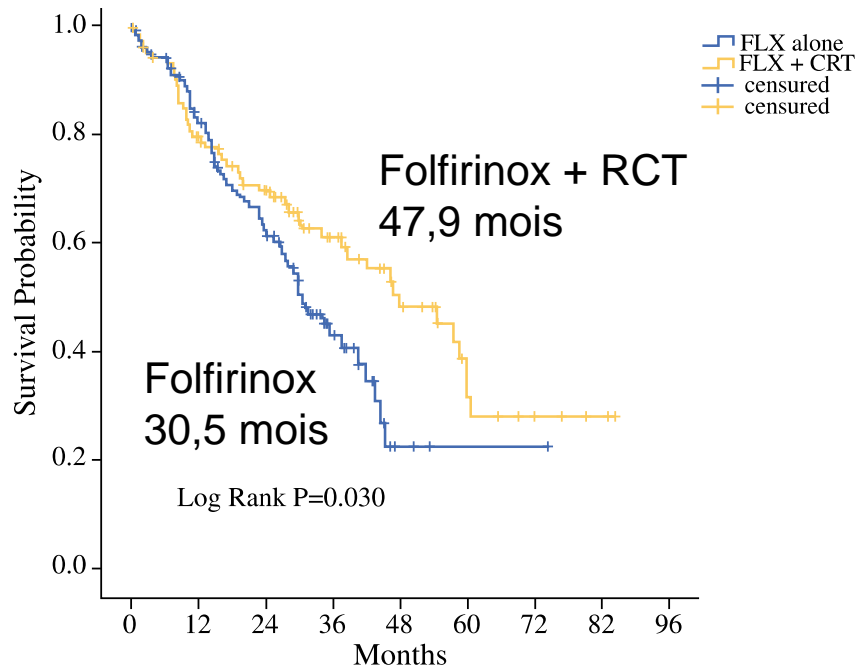
Variables	Total N = 203	FLX N = 101	FLX + RCT N = 102	p
Marges de résection				0,017
R0	169 (83,3%)	78 (76,3%)	91 (89,2%)	
R1	34 (16,7%)	23 (23,8%)	11 (10,8%)	
Stade ypT				0,017
T0	22 (10,8%)	5 (5%)	17 (16,7%)	
T1	28 (13,7%)	10 (9,9%)	18 (17,6%)	
T2	22 (10,8%)	14 (13,9%)	8 (7,8%)	
T3	125 (61,5%)	68 (67,3%)	57 (55,9%)	
T4	6 (3%)	4 (4%)	2 (2%)	
Stade ypN				<0,001
N0	127 (62,6%)	49 (48,5%)	78 (76,5%)	
N1	76 (37,4%)	52 (51,5%)	24 (23,5%)	
Nombre de ganglions envahis*	1,19	1,60	0,63	0,003
Nombre de ganglions total*	17 (5-54)	17 (5-54)	15,5 (5-48)	0,145
Stade ypTN				0,001
T0-1N0	47 (23,2%)	13 (12,9%)	34 (33,3%)	
T2-4Nx	156 (76,8%)	88 (87,1%)	68 (66,7%)	
Chimiothérapie adjuvante	116 (57,1%)	73 (72,2%)	43 (42,1%)	0,001
Gemcitabine	78 (67,2%)	52 (71,2%)	26 (60,5%)	
FOLFIRINOX	11 (9,4%)	6 (8,2%)	5 (11,6%)	
Autre	27 (23,2%)	15 (20,6%)	12 (27,9%)	

ADK localement avancés: place de la RT avant chirurgie?

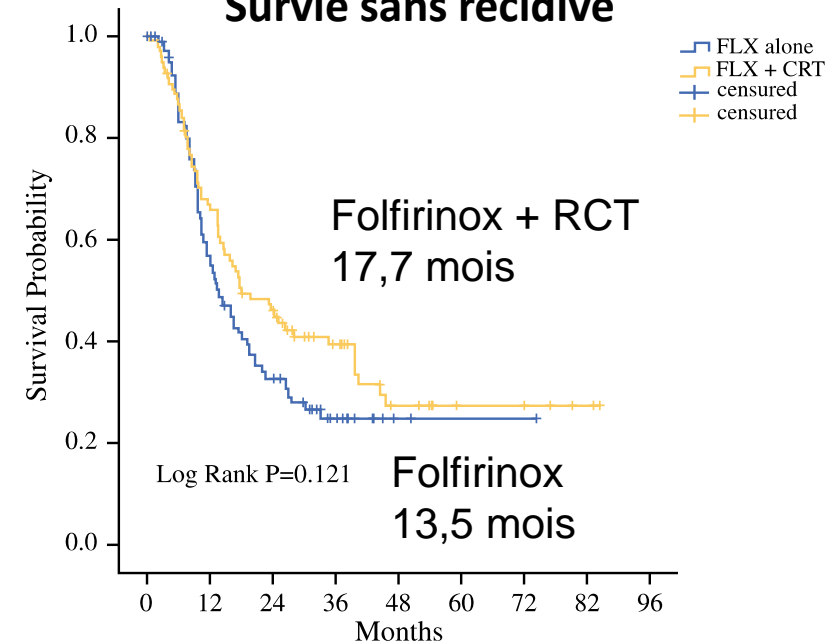


Cohorte AGEO-FRENCH

Survie globale après chirurgie



Survie sans récurrence



RCT:

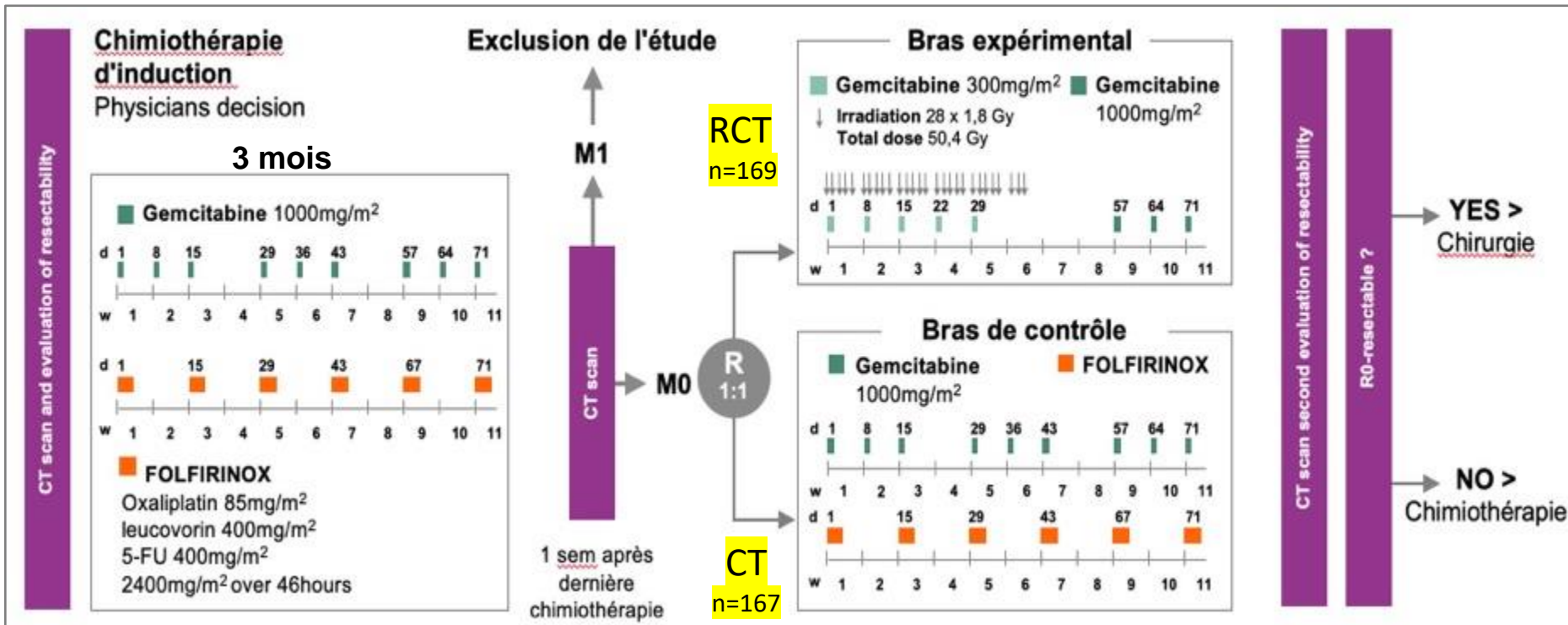
- Facteur de bon pronostic en analyse multivariée HR=0,61 ; p=0,018
- Associée à moins de récurrences loco-régionales: 28% vs 51%; p=0,004

ADK localement avancés: place de la RT avant chirurgie?

Essai CONKO-007



Ph III : ADK loc avancés (non résecabilité revue par panel indépendant de chirurgiens)



→ Critère de jugement principal
Initialement la SG (n=830) mais modifié en cours de route en raison d'un taux d'inclusion insuffisant pour le taux de résection R0 (n=525)

- Evaluation en ITT
- Suivi médian : 76 mois

CT d'induction 3 mois
Folfirinox n=402
Gemcitabine n=93

RCT: 50,4 Gy + Gem

ADK localement avancés: place de la RT avant chirurgie?

Essai CONKO-007



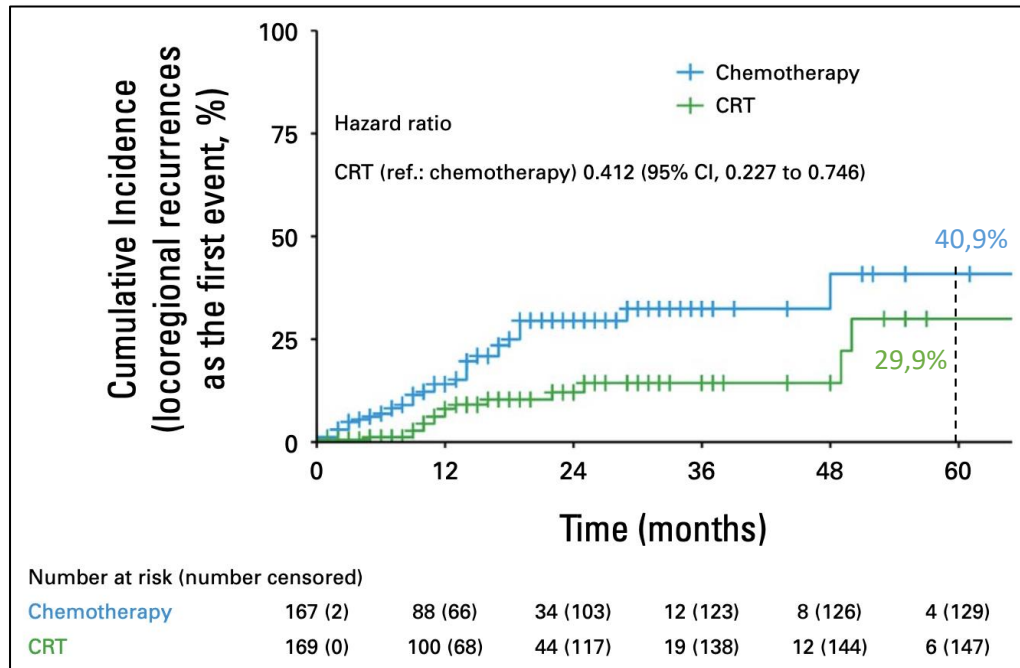
	CT (n=167)	CT+RCT (n=169)	P value (exact fisher test)
Résection réalisée, n (%)	60 (36)	62 (37)	0,91
Résection R0, n (%)	30 (18)	43 (25)	0,1126
Total grade 3, n (%)	65 (39)	124 (73)	< 0,00001
Total grade 4, n (%)	2 (1)	10 (6)	0,0353

RadioChimio associée à:

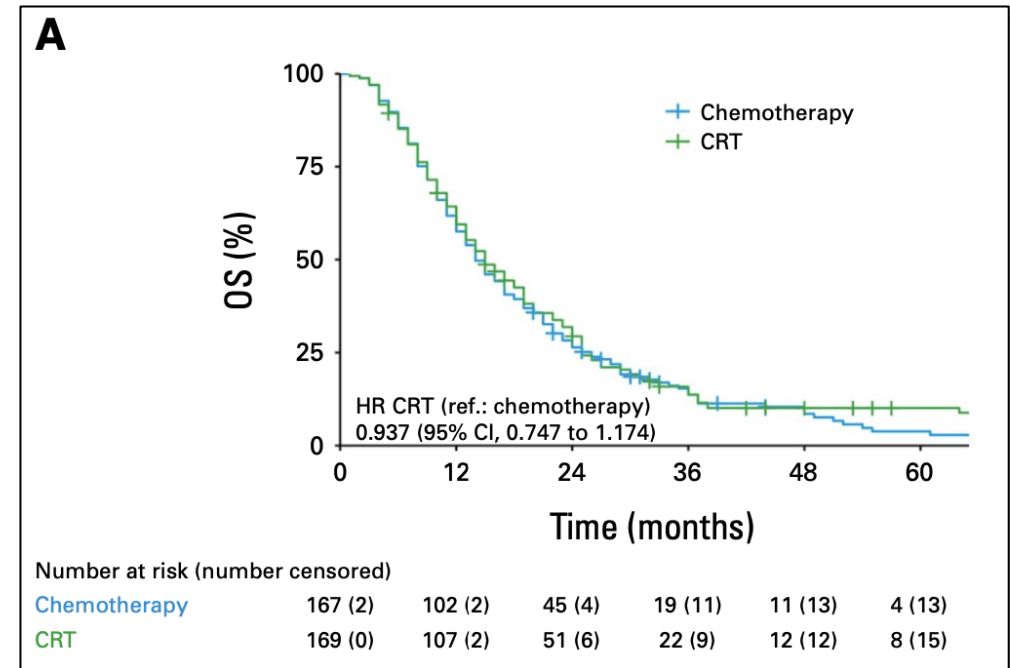
- un taux de résection R0 identique
- un taux de chirurgie secondaire identique : 1/3 des patients sont opérés
- une toxicité sévère accru: leucopénie, thrombopénie

ADK localement avancés: place de la RT avant chirurgie?

Essai CONKO-007



Diminution du taux de récurrence loco-régionale

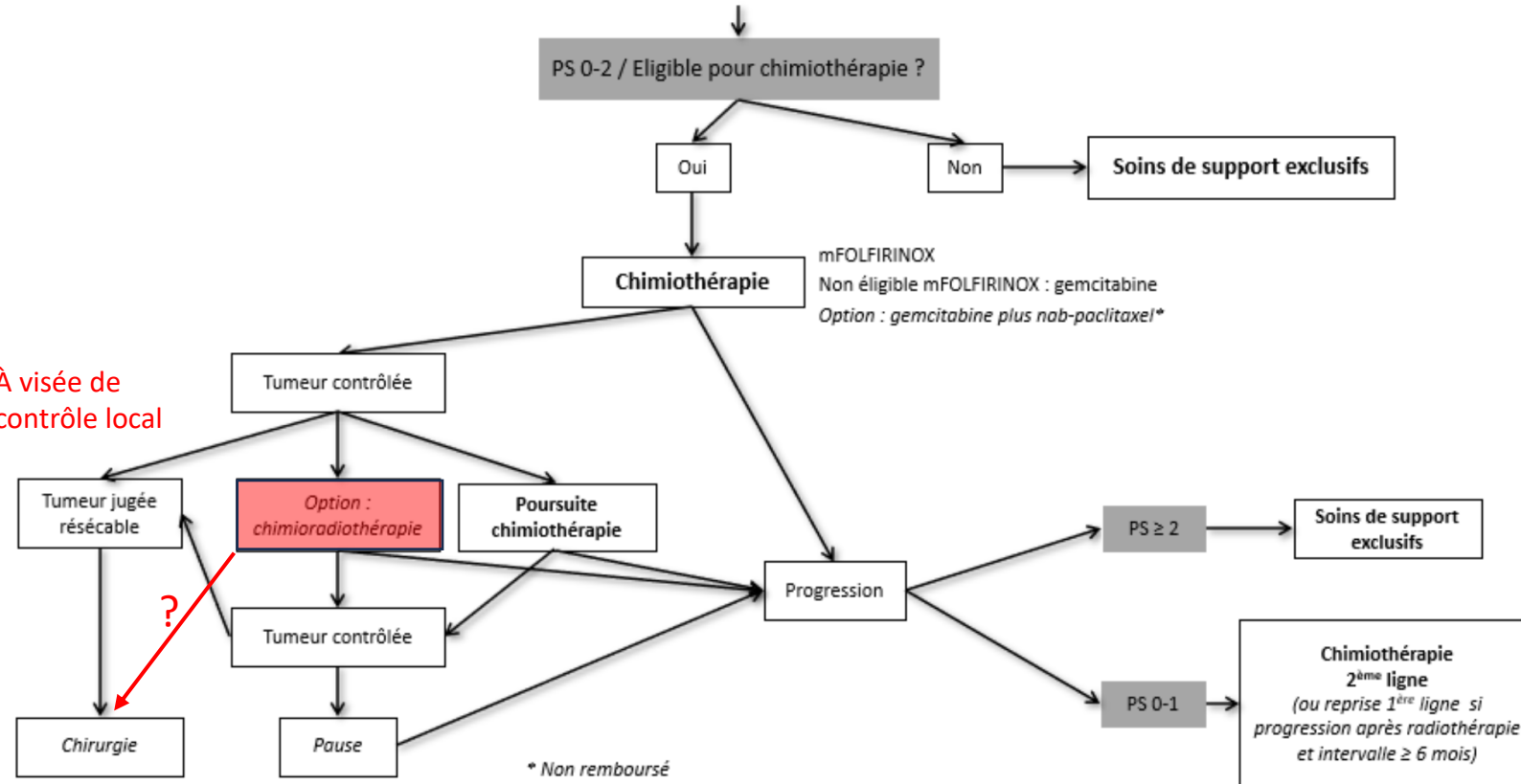


**...mais sans amélioration de la survie
(82% des pts ont une récurrence métastatique à 5 ans)**

ADK localement avancés : place de la RT avant chirurgie

Thésaurus National de Cancérologie Digestive®

Adénocarcinome du pancréas localement avancé



REFERENCES

- Soins de support dès le diagnostic (*niveau de recommandation : grade A*) :
 - pour drainage biliaire en cas d'ictère par CPRE et prothèse métallique ou si échec sous échocendoscopique avec prothèse type LAMS
 - endoprothèse duodénale en cas de sténose symptomatique,
 - traitement de la douleur,
 - prise en charge nutritionnelle (cf. Chapitre TNCD Nutrition et APA).
- PS 0-1 : Chimiothérapie (induction) par FOLFIRINOX modifié sans bolus de 5FU et avec irinotécan 180 mg/m² (PS 0-1) (*niveau de recommandation : grade A*).
- PS 2 : chimiothérapie par gemcitabine (*niveau de recommandation : grade A*).

OPTIONS

- Chimiothérapie (induction) par gemcitabine plus nab-paclitaxel (PS 0-2) (*avis d'experts, non remboursé*).
- Chimioradiothérapie avec capécitabine après au moins 4 mois de contrôle tumoral par chimiothérapie systémique (*niveau de recommandation : grade B*).
- Chirurgie secondaire si très bonne réponse (clinique, imagerie, CA19-9), absence d'apparition de métastases et patient opérable (*accord d'experts*).

Pas d'intérêt démontré pour optimiser les chances de chirurgie et améliorer la survie des patients après chirurgie

ADK du pancréas

**Pas de place de la RT avant la chirurgie
quel que soit la situation!**