

JFHOD

21-24 MARS
PARIS
2013



TRAITEMENT NEO-ADJUVANT DE L'ADENOCARCINOME PANCREATIQUE

Laetitia DAHAN

CHU Timone- Marseille

CONFLITS D'INTÉRÊT

- Aucun

Objectifs pédagogiques

- **Savoir définir un cancer du pancréas localement avancé et “border line”**
- **Connaitre les critères de choix des différentes stratégies de traitement**
- **Savoir quels sont les traitements néo-adjuvants disponibles**

Epidémiologie

- **5^{ème} cause de décès par cancer**
- **2^{ème} cancer digestif**
- **Incidence ayant doublée en 20 ans en France**
- **9040 nouveau cas par an en France**
- **Tabac, obésité**

Pronostic

- **Survie globale à 5 ans: 5% et 30% après résection chirurgicale**
- **Seul traitement curatif: chirurgie**
- **Le traitement adjuvant est un standard**
- **10 à 20% de maladies localisées et résécables**
- **80% de maladies localement avancées ou métastatiques**

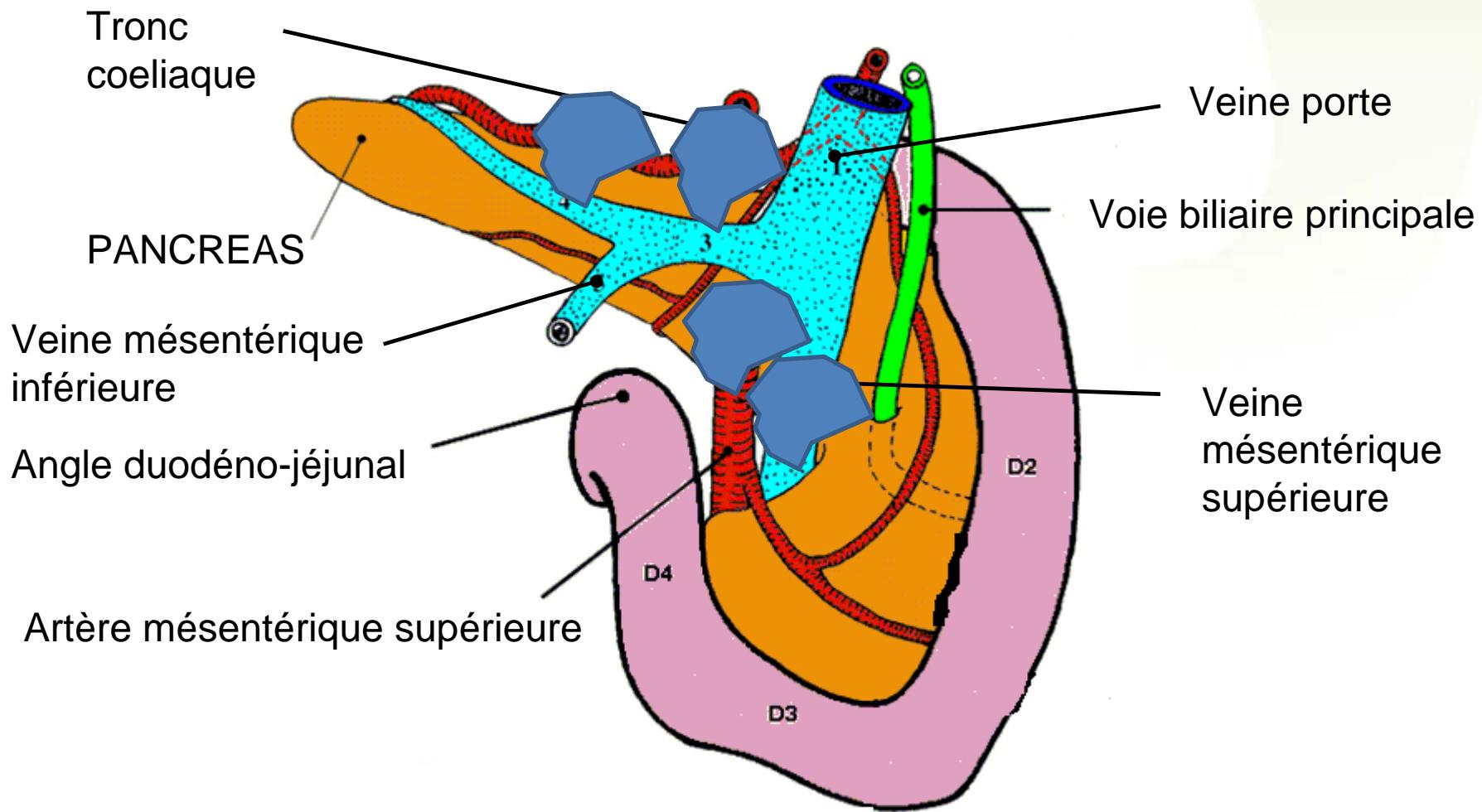
BILAN DIAGNOSTIC ET DE RESECABILITE

- **2 examens clefs: le TDM spiralé et l'échoendoscopie**

	TDM	EEP
Bilan diagnostic	Se > 90%	Se > 95%
Bilan de résécabilité - Atteinte artérielle - Atteinte veineuse - Atteinte ganglionnaire	+++ +/- +/-	+++ ++ ++

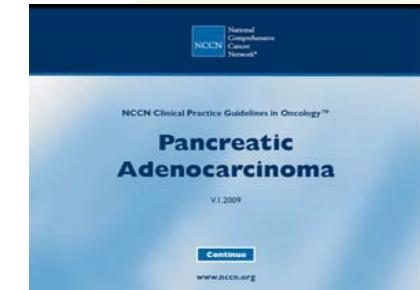
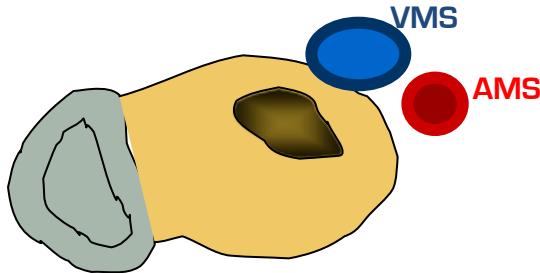
- **TEP scanner non validé**
- **Le diagnostic histologique n'est pas indispensable si une chirurgie est envisagée**

CRITERES DE RESECABILITE (1)



CRITERES DE RESECABILITE (2):

Classification National Comprehensive Cancer Network (NCCN)



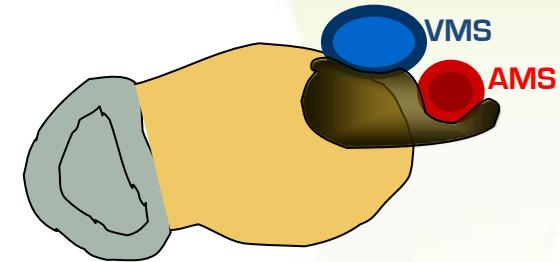
TUMEURS RESECABLES

- Pas de métastase à distance
 - Persistance d'un liseré graisseux autour du tronc coeliaque et de l'artère mésentérique supérieure
 - Veine mésentérique supérieure et veine porte libre
-
- *L'extension ganglionnaire régionale ou péri-pancréatique n'est pas un critère de non résécabilité*

CRITERES DE RESECABILITE (3):

Classification National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

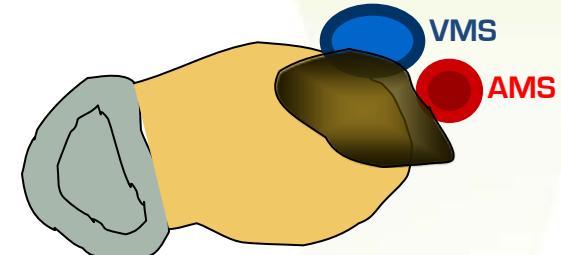
TUMEURS STRICTEMENT NON RESECABLES



- **Métastases à distance**
 - **Atteinte de l'artère mésentérique supérieure > 180° et ou du tronc coeliaque**
 - **Atteinte de l'Aorte**
 - **Thrombose de la veine mésentérique supérieure ou de la veine porte non réparable**
-
- *Envahissement ganglionnaire à distance documenté (hile hépatique, rétropéritonéal, inter aortico-cave)*

CRITERES DE RESECABILITE (4):

Classification National Comprehensive Cancer Network (NCCN)



TUMEURS BORDERLINE

(envahissement vasculaire limité et réparable)

- Pas de métastase à distance
- Atteinte de l'artère mésentérique supérieure $< 180^\circ$
- Atteinte réparable de l'artère hépatique
- Atteinte unilatérale ou bilatérale de la veine mésentérique supérieure ou de la veine porte $> 180^\circ$
- Thrombose de la veine mésentérique supérieure courte et réparable

Traitements NEO-ADJUVANT des CANCERS RESECAVABLES (1)

- Taux élevé de résection R1¹
- Seul 70% à 80% des patients opérés bénéficient de la chimiothérapie adjuvante
- Evaluation de traitements néo-adjuvants

PLoS MEDICINE

Preoperative/Neoadjuvant Therapy in Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Response and Resection Percentages

Sonja Gillen¹, Tibor Schuster², Christian Meyer zum Büschchenfelde³, Helmut Friess¹, Jörg Kleeff^{1,4*}

1 Department of Surgery, Technische Universität München, Munich, Germany, **2** Institute of Medical Statistics and Epidemiology, Technische Universität München, Munich, Germany, **3** Department of Hematology and Oncology, Technische Universität München, Munich, Germany, **4** Center of Cancer Systems Biology, Department of Medicine, Caritas St. Elizabeth's Medical Center, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts, United States of America

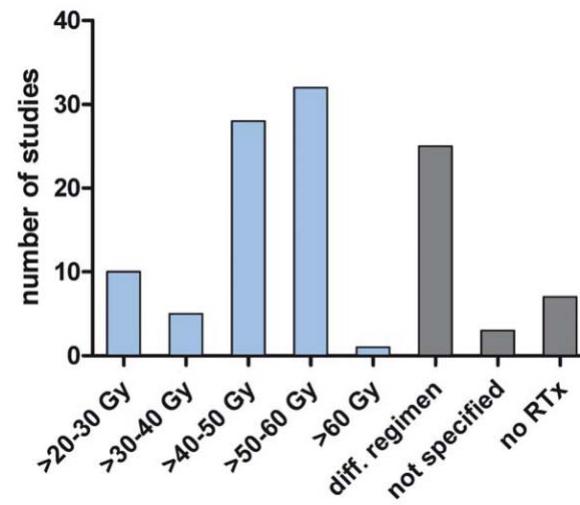
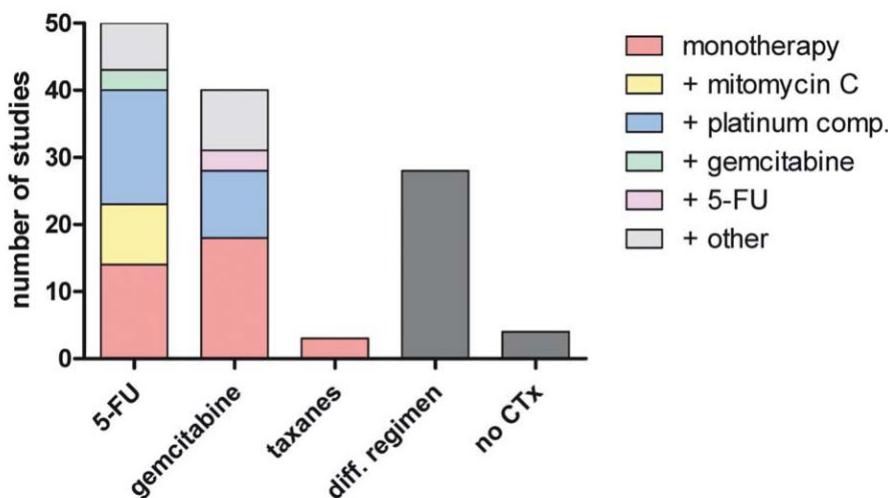
April 2010 | Volume 7 | Issue 4 | e1000267

¹Verbeke CS, Br J Surg 2006

Traitements NEO-ADJUVANT des CANCERS RESECAVABLES (2)

- 111 études rétrospectives et prospectives
- 56 phases I-II, radio-chimiothérapie, radiothérapie ou chimiothérapie

Group	Total Number of Studies (%)	Patients per Study Median (IQR)
All patients	111	31 (19–46)
Group 1 (tumor resectable before treatment)	35 (31.5%)	32 (20–50)
Group 2 (tumor non-resectable before treatment)	57 (51.4%)	27 (18–38)
Group 3 (both or not defined)	19 (17.1%)	38 (24–82)



Traitemen~~t~~ NEO-ADJUVANT des CANCERS RESECA~~B~~ABLES (3): Réponse et résécabilité

Group	Complete Response	Partial Response	Stable Disease	Progressive Disease	Explored/All	Resected/All	R0/Resection	Resected/Explored
All patients	3.9% [3.0%-4.9%] $I^2 = 44.7\%$ [28.1%-57.5%] (n=82)	29.1% [24.5%-34.0%] $I^2 = 86.9\%$ [84.2%-89.1%] (n=75)	43.9% [37.9%-50.0%] $I^2 = 87.7\%$ [85%-89.9%] (n=63)	20.8% [17.3%-24.6%] $I^2 = 81.4\%$ [77.3%-84.8%] (n=78)	69.5% [62.1%-76.4%] $I^2 = 95.5\%$ [94.9%-96%] (n=88)	50.7% [44.0%-57.4%] $I^2 = 95.2\%$ [94.6%-95.7%] (n=111)	79.6% [74.8%-83.9%] $I^2 = 81.3\%$ [77.4%-84.6%] (n=86)	77.9% [72.4%-82.9%] $I^2 = 89\%$ [87%-90.6%] (n=88)
Tumor resectable before treatment (group 1)	3.6% [2.0%-5.5%] $I^2 = 53.9\%$ [29.3%-70%] (n=28)	30.6% [20.7%-41.4%] $I^2 = 90.3\%$ [86.7%-92.9%] (n=23)	42.1% [30.5%-54.1%] $I^2 = 91.4\%$ [88.4%-93.6%] (n=23)	20.9% [16.9%-25.3%] $I^2 = 66.9\%$ [51.2%-77.5%] (n=29)	88.1% [82.9%-92.4%] $I^2 = 86.2\%$ [81.5%-89.7%] (n=32)	73.6% [65.9%-80.6%] $I^2 = 90.1\%$ [87.3%-92.3%] (n=35)	82.1% [73.1%-89.6%] $I^2 = 89.3\%$ [85.5%-92%] (n=26)	85.7% [78.9%-91.2%] $I^2 = 88.6\%$ [85%-91.4%] (n=32)
Tumor non-resectable before treatment (group 2)	4.8% [3.5%-6.4%] $I^2 = 33.9\%$ [3.4%-54.8%] (n=42)	30.2% [24.5%-36.3%] $I^2 = 81.8\%$ [75.9%-86.2%] (n=40)	41.6% [34.6%-48.7%] $I^2 = 75\%$ [64.2%-82.6%] (n=29)	20.8% [14.5%-27.8%] $I^2 = 85.4\%$ [80.7%-88.9%] (n=36)	46.9% [36.9%-57.1%] $I^2 = 93.7\%$ [92.2%-94.8%] (n=41)	33.2% [25.8%-41.1%] $I^2 = 92.5\%$ [91%-93.7%] (n=57)	79.2% [72.4%-85.2%] $I^2 = 70.2\%$ [69.7%-78%] (n=45)	69.9% [61.2%-77.9%] $I^2 = 79.9\%$ [73.3%-84.9%] (n=41)

34,2% de RO
20,9% de PD
73,6% de résection

42,1% de SD
82,1% R0

- Taux de résection similaire à ceux de la littérature 78% à 96% ^{1,2}

¹Bilimoria KY, Ann Surg 2007

²Warshaw AL, Arch Surg 1990

Traitements NEO-ADJUVANT des CANCERS RESECTABLES (4): Toxicités

Group	Grade 3/4 Toxicity
All patients	29.4% [23.1%–36.1%] $I^2 = 91.3\%$ [89.6%–92.7%] (n = 63)
Tumor resectable before treatment (group 1)	26.3% [15.8%–38.3%] $I^2 = 92.8\%$ [90.3%–94.6%] (n = 22)
Tumor non-resectable before treatment (group 2)	31.1% [22.0%–40.9%] $I^2 = 91.6\%$ [89.3%–93.5%] (n = 33)
26,3% de toxicité Gr 3/4	

- Toxicité grade 3/4 inférieure à 15% dans les essais de chimiothérapie

Traitements NEO-ADJUVANT des CANCERS RESECTABLES (5): *Survies*

Group	Estimated Median Survival (m_p)		Estimated Survival Probability (Resected)	
	Resected (Range)	Not Resected (Range)	1 Year (Range)	2 Year (Range)
All patients	22.4 (9-62) (n = 70)	9.5 (6-21) (n = 51)	78.9% (0%-100%) $I^2 = 48.1\%$ [28.7%-62.3%] (n = 54)	49.2% (0%-82%) $I^2 = 85.2\%$ [80.5%-88.7%] (n = 37)
Tumor resectable before treatment (group 1)	23.3 (12-54) (n = 27)	8.4 (6-14) (n = 19)	77.9% (48%-100%) $I^2 = 70.7\%$ [52.6%-81.8%] (n = 18)	47.4% (25%-70%) $I^2 = 69.1\%$ [42.2%-83.4%] (n = 11)
Tumor non-resectable before treatment (group 2)	20.5 (9-62) (n = 29)	10.2 (6-21) (n = 25)	79.8% (0%-100%) $I^2 = 92.1\%$ [89.8%-93.9%] (n = 29)	50.1% (0%-82%) $I^2 = 88.6\%$ [84%-91.9%] (n = 21)

SG médiane 23,3 mois

FU-FA	23 mois [21,1-25]
Gemcitabine	23,6 mois [21,4-26,4]

Adjuvant Chemotherapy With Fluorouracil Plus Folinic Acid vs Gemcitabine Following Pancreatic Cancer Resection
 A Randomized Controlled Trial
 JAMA, September 8, 2010—Vol 304, No. 10

Traitements NEO-ADJUVANT des CANCERS RESECAVABLES (6): *Conclusions*

- Pas d'indication à réaliser un traitement néo-adjuvant dans les cancers résécables puisque le taux de résection et les survies sont similaires et que la toxicité est majorée
- Inclure les patients dans les essais thérapeutiques

Traitements NEO-ADJUVANT des CANCERS NON RESECAABLES ou *BORDERLINE* (1)

- Néo-adjuvant ou « Traitement d'induction »
- Dans le but de rendre résécable
- Peu d'essais spécifiques dans cette situation: les essais de chimiothérapie mélangent les formes métastatiques et les formes localement avancées (3/4 -1/4)

PLOS MEDICINE

Preoperative/Neoadjuvant Therapy in Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Response and Resection Percentages

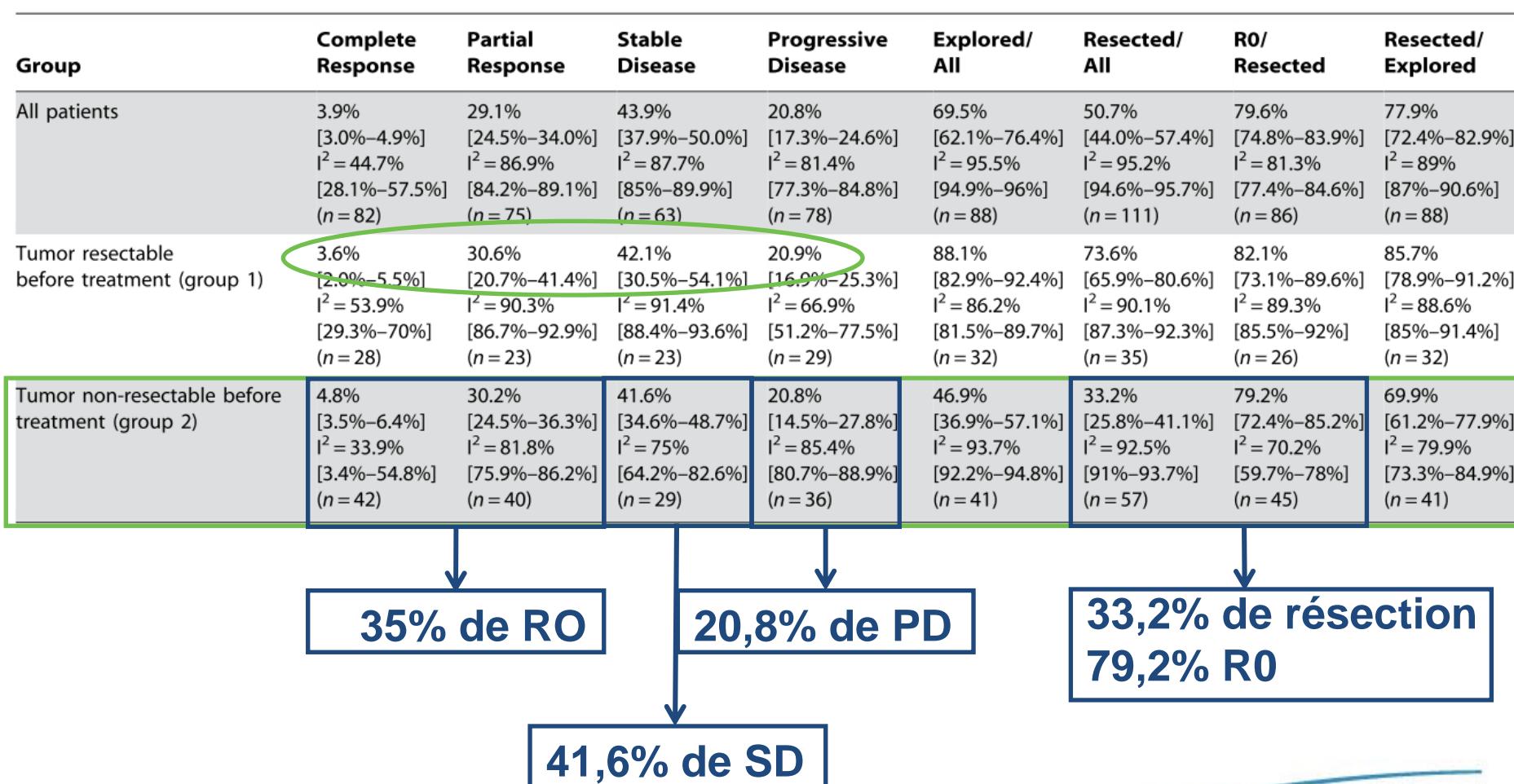
Sonja Gillen¹, Tibor Schuster², Christian Meyer zum Büschenfelde³, Helmut Friess¹, Jörg Kleeff^{1,4*}

1 Department of Surgery, Technische Universität München, Munich, Germany, **2** Institute of Medical Statistics and Epidemiology, Technische Universität München, Munich, Germany, **3** Department of Hematology and Oncology, Technische Universität München, Munich, Germany, **4** Center of Cancer Systems Biology, Department of Medicine, Caritas St. Elizabeth's Medical Center, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts, United States of America

Traitemen~~t~~ NEO-ADJUVANT des CANCERS NON RESECA~~BLES~~ ou BORDERLINE (2)

Réponse et résécabilité

Group	Complete Response	Partial Response	Stable Disease	Progressive Disease	Explored/All	Resected/All	R0/Rested	Resected/Explored
All patients	3.9% [3.0%-4.9%] $I^2 = 44.7\%$ [28.1%-57.5%] (n=82)	29.1% [24.5%-34.0%] $I^2 = 86.9\%$ [84.2%-89.1%] (n=75)	43.9% [37.9%-50.0%] $I^2 = 87.7\%$ [85%-89.9%] (n=63)	20.8% [17.3%-24.6%] $I^2 = 81.4\%$ [77.3%-84.8%] (n=78)	69.5% [62.1%-76.4%] $I^2 = 95.5\%$ [94.9%-96%] (n=88)	50.7% [44.0%-57.4%] $I^2 = 95.2\%$ [94.6%-95.7%] (n=111)	79.6% [74.8%-83.9%] $I^2 = 81.3\%$ [77.4%-84.6%] (n=86)	77.9% [72.4%-82.9%] $I^2 = 89\%$ [87%-90.6%] (n=88)
Tumor resectable before treatment (group 1)	3.6% [2.0%-5.5%] $I^2 = 53.9\%$ [29.3%-70%] (n=28)	30.6% [20.7%-41.4%] $I^2 = 90.3\%$ [86.7%-92.9%] (n=23)	42.1% [30.5%-54.1%] $I^2 = 91.4\%$ [88.4%-93.6%] (n=23)	20.9% [16.9%-25.3%] $I^2 = 66.9\%$ [51.2%-77.5%] (n=29)	88.1% [82.9%-92.4%] $I^2 = 86.2\%$ [81.5%-89.7%] (n=32)	73.6% [65.9%-80.6%] $I^2 = 90.1\%$ [87.3%-92.3%] (n=35)	82.1% [73.1%-89.6%] $I^2 = 89.3\%$ [85.5%-92%] (n=26)	85.7% [78.9%-91.2%] $I^2 = 88.6\%$ [85%-91.4%] (n=32)
Tumor non-resectable before treatment (group 2)	4.8% [3.5%-6.4%] $I^2 = 33.9\%$ [3.4%-54.8%] (n=42)	30.2% [24.5%-36.3%] $I^2 = 81.8\%$ [75.9%-86.2%] (n=40)	41.6% [34.6%-48.7%] $I^2 = 75\%$ [64.2%-82.6%] (n=29)	20.8% [14.5%-27.8%] $I^2 = 85.4\%$ [80.7%-88.9%] (n=36)	46.9% [36.9%-57.1%] $I^2 = 93.7\%$ [92.2%-94.8%] (n=41)	33.2% [25.8%-41.1%] $I^2 = 92.5\%$ [91%-93.7%] (n=57)	79.2% [72.4%-85.2%] $I^2 = 70.2\%$ [59.7%-78%] (n=45)	69.9% [61.2%-77.9%] $I^2 = 79.9\%$ [73.3%-84.9%] (n=41)



```

graph TD
    A[All patients] --> B[Tumor resectable]
    A --> C[Tumor non-resectable]
    B --> D["35% de RO"]
    B --> E["20,8% de PD"]
    C --> F["33,2% de résection  
79,2% R0"]
    C --> G["41,6% de SD"]
  
```

35% de RO

20,8% de PD

33,2% de résection
79,2% R0

41,6% de SD

Traitements NEO-ADJUVANT des CANCERS NON RESECAABLES ou *BORDERLINE* (2)

Réponse et résécabilité

Group	Mono Chemotherapy	Combination Chemotherapy
Complete response [95% CI] (number of studies assessable)	2.2% [1.3%–3.3%] $I^2 = 20.8\%$ [0%–49.7%] (n = 30)	5.3% [3.8%–7.0%] $I^2 = 48.3\%$ [25.5%–64.1%] (n = 41)
Partial response [95% CI] (number of studies assessable)	25.8% [20.2%–31.8%] $I^2 = 78.8\%$ [70.3%–84.9%] (n = 30)	34.7% [28.9%–40.9%] $I^2 = 79.5\%$ [72.1%–85%] (n = 35)
Resection rate (group 1) [95% CI] (number of studies assessable)	80.8% [66.1%–92.1%] $I^2 = 93.9\%$ [91.2%–95.7%] (n = 13)	66.2% [57.9%–74.0%] $I^2 = 77.1\%$ [62.6%–86%] (n = 19)
Resection rate (group 2) [95% CI] (number of studies assessable)	27.3% [18.1%–37.5%] $I^2 = 87.7\%$ [82.7%–91.3%] (n = 22)	33.0% [25.2%–41.3%] $I^2 = 87.3\%$ [82.9%–90.6%] (n = 29)

- Polychimiothérapies supérieures en terme de réponse et de résection secondaire

Traitemen~~t~~ NEO-ADJUVANT des CANCERS NON RESECA~~BLES~~ ou *BORDERLINE* (3)

Morbidité Mortalité

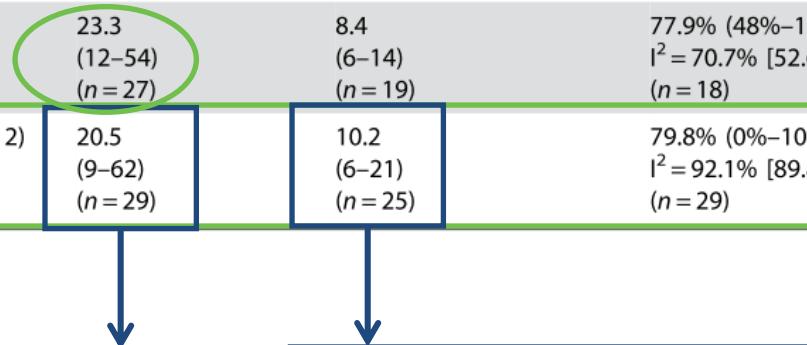
Group	Morbidity	Mortality
All patients	34.2% [28.3%–40.4%] $I^2 = 75.8\%$ [68.2%–81.5%] (n = 50)	5.3% [4.1%–6.8%] $I^2 = 29.2\%$ [7%–46.1%] (n = 85)
Tumor resectable before treatment (group 1)	26.7% [20.7%–33.3%] $I^2 = 67.2\%$ [48.8%–79%] (n = 22)	3.9% [2.2%–6.0%] $I^2 = 51.9\%$ [26.9%–68.3%] (n = 30)
Tumor non-resectable before treatment (group 2)	39.1% [29.5%–49.1%] $I^2 = 67.5\%$ [49.8%–78.9%] (n = 23)	7.1% [5.1%–9.5%] $I^2 = 0\%$ [0%–23.4%] (n = 43)

**Morbidité 39,1%
contre 26,7% chez les
résécables d'emblée**

Traitements NEO-ADJUVANT des CANCERS NON RESECTABLES ou *BORDERLINE* (4)

Survies

Group	Estimated Median Survival (m_p)		Estimated Survival Probability (Resected)	
	Resected (Range)	Not Resected (Range)	1 Year (Range)	2 Year (Range)
All patients	22.4 (9–62) (n = 70)	9.5 (6–21) (n = 51)	78.9% (0%–100%) $I^2 = 48.1\%$ [28.7%–62.3%] (n = 54)	49.2% (0%–82%) $I^2 = 85.2\%$ [80.5%–88.7%] (n = 37)
Tumor resectable before treatment (group 1)	23.3 (12–54) (n = 27)	8.4 (6–14) (n = 19)	77.9% (48%–100%) $I^2 = 70.7\%$ [52.6%–81.8%] (n = 18)	47.4% (25%–70%) $I^2 = 69.1\%$ [42.2%–83.4%] (n = 11)
Tumor non-resectable before treatment (group 2)	20.5 (9–62) (n = 29)	10.2 (6–21) (n = 25)	79.8% (0%–100%) $I^2 = 92.1\%$ [89.8%–93.9%] (n = 29)	50.1% (0%–82%) $I^2 = 88.6\%$ [84%–91.9%] (n = 21)



SG médiane après résection 20,5 mois SG médiane sans résection 10,2 mois

- La réévaluation après traitement d'induction (CT ou RTCT) permet parfois une résection secondaire avec une survie similaire

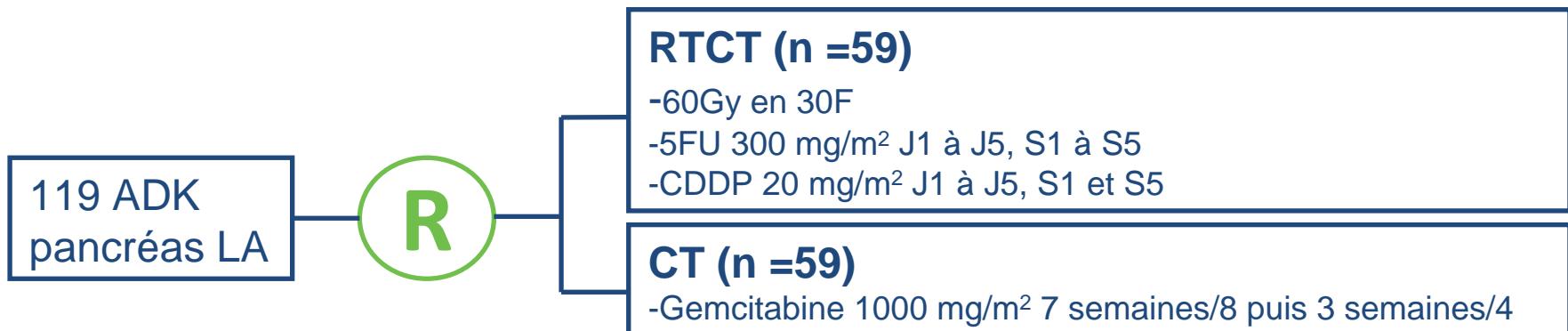
Traitements NEO-ADJUVANT des CANCERS NON RESECAVABLES ou *BORDERLINE* (5)

Quel traitement néo-adjuvant?: la RTCT

Annals of Oncology 19: 1592–1599, 2008
doi:10.1093/annonc/mdn281
Published online 7 May 2008

Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000–01 FFCD/SFRO study

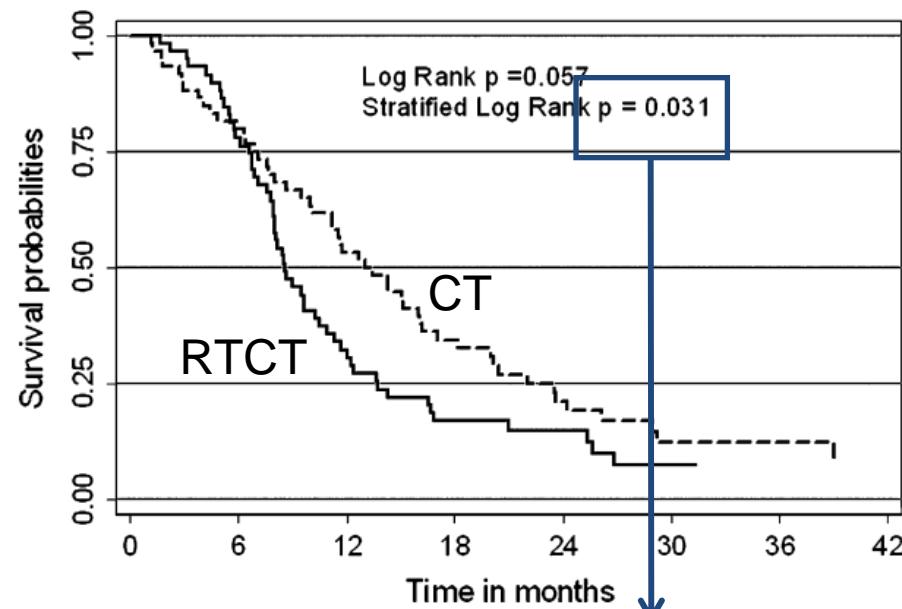
B. Chauffert¹, F. Mornex², F. Bonnetaïn^{3*}, P. Rougier⁴, C. Mariette⁵, O. Bouché⁶, J. F. Bosset⁷, T. Aparicio⁸, L. Mineur⁹, A. Azzedine¹⁰, P. Hammel¹¹, J. Butel¹², N. Stremsdoerfer¹³, P. Maingon¹ & L. Bedenne¹⁴



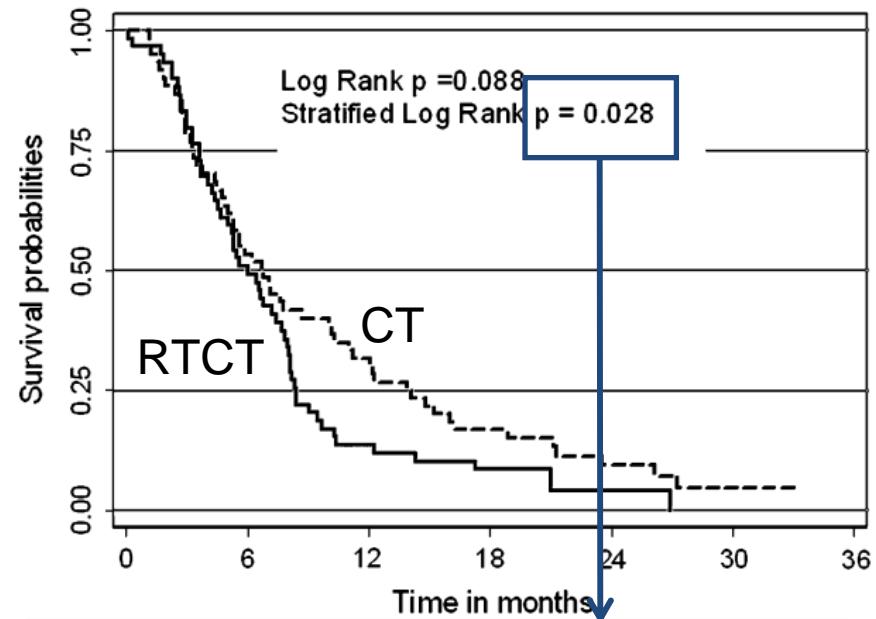
- **Essai interrompu à l'analyse intermédiaire car mortalité accrue (n = 106)**

Traitements NEO-ADJUVANT des CANCERS NON RESECAVABLES ou *BORDERLINE* (6)

Quel traitement néo-adjuvant?: la RTCT



SG médiane 8,6 mois [99% CI 7,1-11,4]
Contre 13 mois [8,7-18,1]; p = 0,03



SSP à 1 an 14% contre 32%; p = 0,03

- **Survie globale et sans progression significativement moins bonne dans le bras RTCT**

NON RESECABLES ou *BORDERLINE* (7)

Quel traitement néo-adjuvant?: CT puis RTCT

VOLUME 25 · NUMBER 3 · JANUARY 20 2007

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

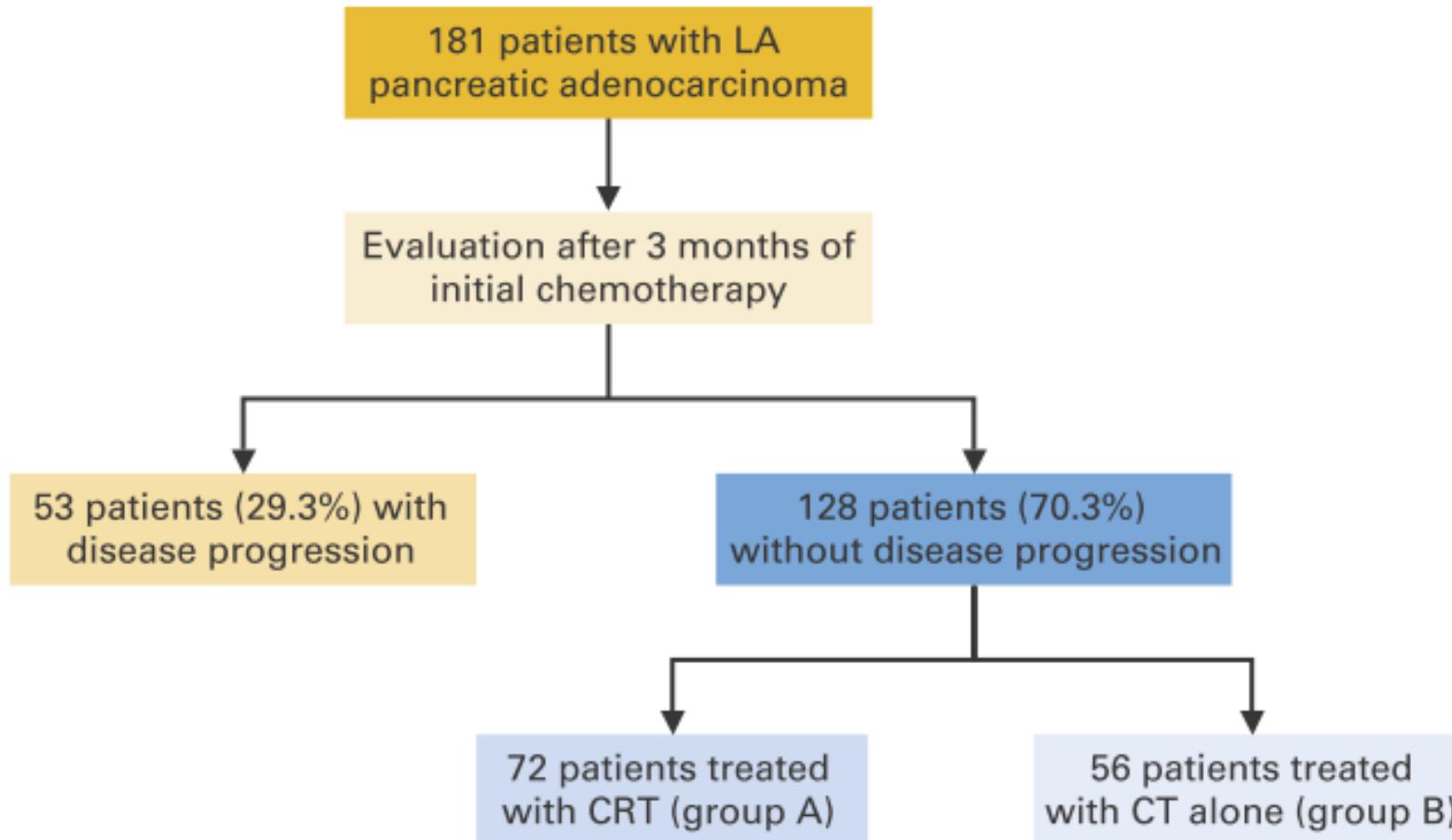
Impact of Chemoradiotherapy After Disease Control With Chemotherapy in Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma in GERCOR Phase II and III Studies

Florence Huguet, Thierry André, Pascal Hammel, Pascal Artru, Jacques Balosso, Frédéric Selle, Elisabeth Deniaud-Alexandre, Philippe Ruszniewski, Emmanuel Touboul, Roberto Labianca, Aimery de Gramont, and Christophe Louvet

- Analyse rétrospective groupée de deux essais prospectifs (un de phase II et un de phase III)
- 497 patients inclus, dont 181 LA
- En l'absence de progression après 3 mois de chimio, RTCT possible

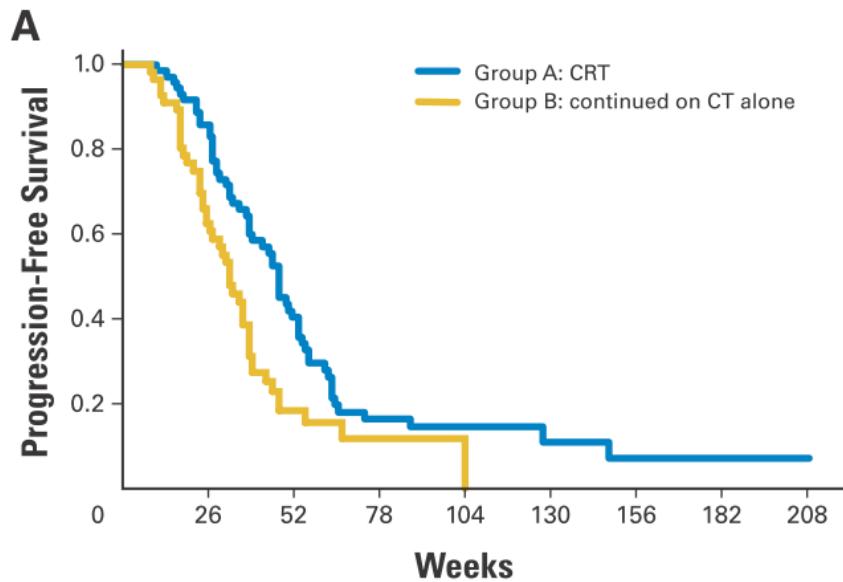
Traitements NEO-ADJUVANT des CANCERS NON RESECAVABLES ou *BORDERLINE* (8)

Quel traitement néo-adjuvant?: CT puis RTCT

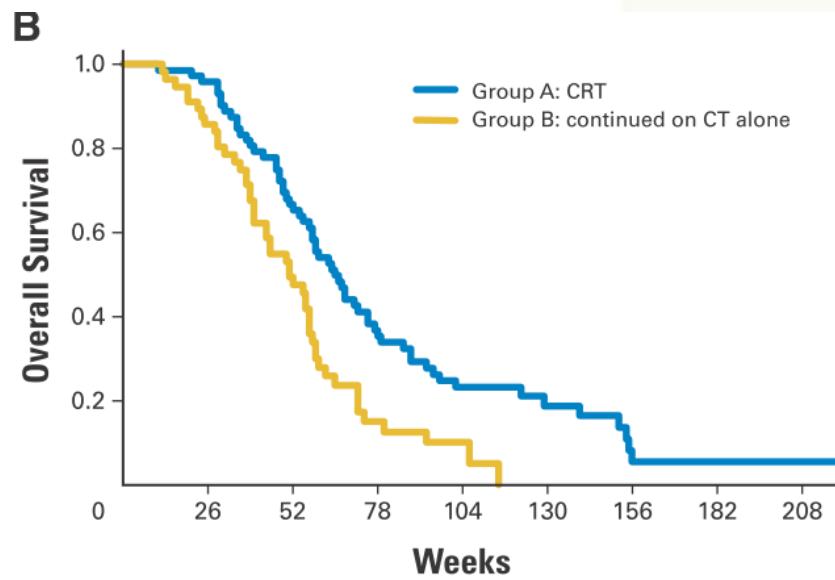


Traitement NEO-ADJUVANT des CANCERS NON RESECABLES ou *BORDERLINE* (9)

Quel traitement néo-adjuvant?: CT puis RTCT



SSP médiane 10,8 mois contre 7,4 mois; p = 0,005



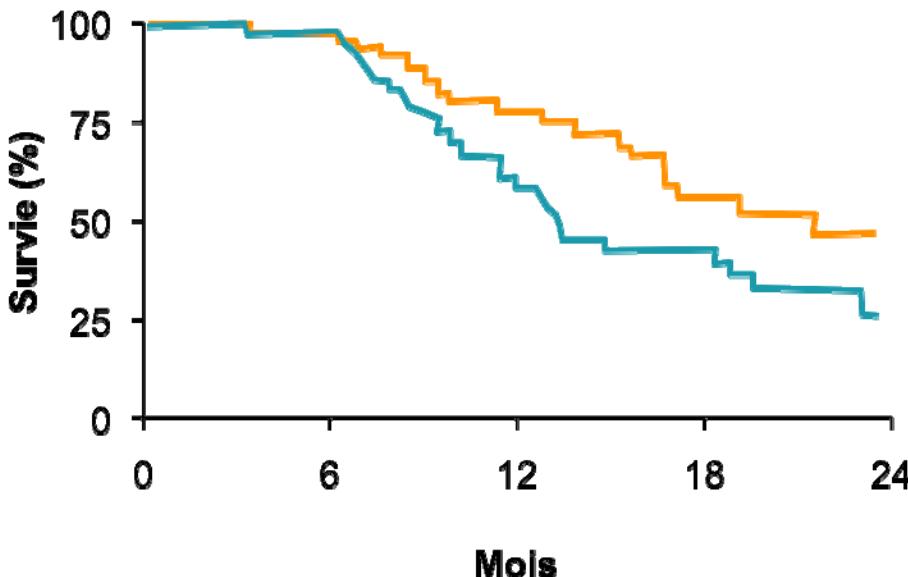
SG médiane 15 mois contre 11,7 mois; p = 0,0009

- Amélioration significative de la SSP et de la SG avec une RTCT de clôture après une CT d'induction chez les patients controlés

Traitements NEO-ADJUVANT des CANCERS NON RESECAVABLES ou *BORDERLINE* (10)

Quel traitement néo-adjuvant?: CT

- Chez les patients métastatiques, le Folfirinox améliore la réponse, la SSP et la SG par rapport à la gemcitabine¹
- 77 patients inclus entre février 2010 et février 2012 dans 10 centres français
- ADK localement avancés OMS 0 ou 1, non résécabilité déterminée en RCP



Efficacité	N = 77
RO	28%
TCM	84%
SSP à 1 an	59%
SG à 1 an	77%
Résécabilité secondaire	36%

¹Conroy T, NEJM 2011

²Marthey L, ESMO 2012, Abstr 716

NON RESECABLES ou *BORDERLINE* (10)

Quel traitement néo-adjuvant?: Conclusions

- La stratégie des formes localement avancées s'oriente vers une chimiothérapie suivie d'une radiochimiothérapie chez les patients contrôlés
- Résultats du LAP 07 en attente...

Traitements NEO-ADJUVANT des CANCERS NON RESECAVABLES ou *BORDERLINE* (11)

Quel traitement néo-adjuvant?: Essai



- **Ouverture prochaine**
- **PHRC 2012**

POINTS FORTS

- La principale contre-indication à la résection chirurgicale est l'extension vasculaire mais le siège de cet envahissement artériel ou veineux, et son caractère réparable ou non devront être pris en compte pour affirmer la non résécabilité
- Les traitements néo-adjuvants n'ont pas d'efficacité prouvée dans les tumeurs résécables
- La stratégie thérapeutique des formes localement avancées s'oriente vers une chimiothérapie première suivie d'une radiochimiothérapie chez les malades contrôlés
- Dans les tumeurs non résécables ou borderline, une résection secondaire à visée curative est possible après un traitement d'induction dans un petit pourcentage de cas
- La médiane de survie des patients opérés après traitement d'induction est proche de celle des patients opérés d'emblée