

# Table des matières

<b>I. Introduction .....</b>	<b>6</b>
A. Généralités.....	6
1. Epidémiologie .....	6
2. Histologie.....	6
3. Présentation clinique et classification thérapeutique .....	7
4. Prise en charge thérapeutique .....	10
B. Problématique : Quid de la chimiothérapie post-opératoire après chimiothérapie d'induction ? .....	19
<b>II. Matériel et méthodes.....</b>	<b>20</b>
A. Population de l'étude .....	20
B. Données collectées.....	20
C. Analyse statistique.....	21
<b>III. Résultats .....</b>	<b>22</b>
A. Caractéristiques initiales.....	22
B. Réponse à la CT d'induction .....	23
C. Résultats chirurgicaux.....	23
D. Survie au sein de la cohorte entière .....	26
E. Survie selon les facteurs pronostiques principaux .....	27
F. Chimiothérapie post-opératoire.....	28
G. Analyses de survie en fonction du statut CTA+ vs CTA-.....	29
1. SSR et SG.....	29
2. Analyses de survie selon l'Adjusted Kaplan-Meier Estimator .....	30
3. Survie selon les facteurs pronostiques principaux .....	31
4. Survie selon le type de CT post-opératoire .....	32
5. Survie selon la durée de CT péri-opératoire.....	33
6. Survie au sein du groupe CTA- en fonction du motif de non administration de la CT post-opératoire.....	34
H. Analyse multivariée .....	34
<b>IV. Discussion .....</b>	<b>36</b>
<b>V. Conclusion.....</b>	<b>40</b>
<b>VI. Bibliographie .....</b>	<b>41</b>
<b>Présentations .....</b>	<b>47</b>

## Table des figures

<b>Figure 1.</b>	Aspect microscopique d'un adénocarcinome canalaire du pancréas .....	6
<b>Figure 2.</b>	Survie globale Conroy et al, FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer, NEJM 2018.....	10
<b>Figure 3.</b>	PREOPANC, Survie globale : Chirurgie première versus Traitement néoadjuvant .....	12
<b>Figure 4.</b>	Flowchart de l'étude.....	22
<b>Figure 5.</b>	Survie globale pN0 versus pN+ .....	27
<b>Figure 6.</b>	Survie globale R0 versus R1 .....	27
<b>Figure 7.</b>	Survie Sans Récidive CTA+ versus CTA- .....	29
<b>Figure 8.</b>	Survie Globale CTA+ versus CTA- .....	30
<b>Figure 9.</b>	Survie globale CTA- versus CTA+ selon l'Adjusted Kaplan-Meier Estimator .....	30
<b>Figure 10.</b>	Survie Sans Récidive au sein de la population pN+ CTA+ versus CTA- .....	31
<b>Figure 11.</b>	Survie Globale au sein de la population pN+ CTA+ versus CTA- .....	31
<b>Figure 12.</b>	Survie globale au sein de la population R1 CTA+ versus CTA- .....	32
<b>Figure 13.</b>	Survie globale selon le type de chimiothérapie post-opératoire .....	32
<b>Figure 14.</b>	Survie globale selon la durée totale de chimiothérapie péri-opératoire .....	33
<b>Figure 15.</b>	Survie globale au sein de la population CTA- en fonction du motif de non administration de la CT post-opératoire .....	34

## Table des tableaux

<b>Tableau 1.</b>	Classification TNM AJCC 2017 .....	8
<b>Tableau 2.</b>	Stades cliniques selon la TNM .....	8
<b>Tableau 3.</b>	Définition des critères de résécabilité selon l'envahissement vasculaire (NCCN) .....	9
<b>Tableau 4.</b>	Principales études relatives au traitement d'induction dans l'adénocarcinome du pancréas .....	15
<b>Tableau 5.</b>	Principaux essais dont les résultats sont en attente concernant la chimiothérapie péri-opératoire dans l'adénocarcinome du pancréas .....	16
<b>Tableau 6.</b>	Grade de Régression Tumorale selon le College of American Pathologists .....	18
<b>Tableau 7.</b>	Caractéristiques initiales .....	25
<b>Tableau 8.</b>	Chimiothérapie post-opératoire.....	28
<b>Tableau 9.</b>	Causes de non administration de la chimiothérapie post-opératoire.....	29
<b>Tableau 10</b>	Analyses uni et multivariées de la Survie Globale .....	35

## Liste des abréviations

AGEO :	Association des Gastro-Entérologues Oncologues
AHC :	Artère Hépatique Commune
AJCC :	de l'anglais American Joint Comittee On Cancer
AKME :	de l'anglais Adjusted Kaplan-Meier Estimator
AMS :	Artère Mésentérique Supérieure
AP :	Adénocarcinome du pancréas
BL :	de l'anglais <i>Borderline</i>
CAP :	de l'anglais College of American Pathologists
CA 19.9 :	Carbohydrate Antigen 19.9
CT :	Chimiothérapie
CTA :	Chimiothérapie Adjuvante
CTC :	Cellules Tumorales Circulantes
CTNA :	Chimiothérapie Néoadjuvante
DPC :	Duodénopancréatectomie Céphalique
HR :	de l'anglais Hazard Ratio
IPC :	Institut Paoli-Calmettes
LA :	Localement Avancé
NCCN :	National Comprehensive Cancer Network
PS :	Performans Status
RECIST :	de l'anglais Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
RCP :	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RT-CT :	Radio-Chimiothérapie
SG :	Survie Globale
SSM :	Survie Sans Maladie
TC :	Tronc Coeliaque
TRG :	de l'anglais Tumor Regression Grade
VMS :	veine mésentérique supérieure
VP :	veine porte

## Résumé

**Introduction :** Le pronostic de l'adénocarcinome du pancréas (AP) reste sombre, et la chirurgie demeure le seul traitement potentiellement curatif. Après chirurgie d'un AP, la chimiothérapie (CT) par FOLFIRINOX (FFNX) représente le traitement standard. Une CT d'induction par FFNX est indiquée chez les patients atteints d'un AP non résecable d'emblée – borderline (BL) ou localement avancé (LA) – et le bénéfice de la CT post-opératoire dans ce contexte reste flou. Notre objectif était d'évaluer l'intérêt de la CT post-opératoire sur la survie chez les patients opérés d'un AP BL ou LA après CT d'induction par FFNX.

**Matériel et Méthodes :** Les patients consécutifs opérés à l'Institut Paoli Calmettes entre 2014 et 2020 d'un AP BL ou LA à l'issue d'une CT d'induction par FFNX ont été rétrospectivement analysés. Les patients décédés ou ayant présenté une récurrence dans les 3 mois suivant la chirurgie ont été exclus. Nous avons comparé la survie sans récurrence médiane (SSRm) et la survie globale médiane (SGm) définies par le délai entre chirurgie et rechute ou décès, chez les patients ayant reçu ou non une CT post-opératoire.

**Résultats :** 113 patients opérés d'un AP ont été inclus, parmi lesquels 81,4% présentaient une lésion classée BL et 18,6% une lésion LA. 80 patients (70,8%) ont reçu une CT post-opératoire (groupe CTA+) et 33 (29,2%) n'en ont pas reçu (groupe CTA-). Le protocole de CT post-opératoire consistait en une CT par FFNX ou FOLFOX pour 24 patients (30%), Gemcitabine pour 35 patients (43,8%), Gemcitabine + Capecitabine pour 9 patients (11,3%), LV5FU2 ou Capécitabine pour 9 patients (11,3%), inconnue pour 3 patients (3,75%). Aucune différence de SSR ni SG n'a été mise en évidence entre les patients du groupe CTA+ et ceux du groupe CTA-. La SSRm était de 15,7 mois dans le groupe CTA+ vs 14 mois dans le groupe CTA-, HR 0,87, [IC 95% 0,53 – 1,42],  $p=0,57$ . La SGm était de 37,6 mois dans le groupe CTA+ vs 36,1 mois dans le groupe CTA-, HR 0,93, [IC 95% 0,64 – 1,61],  $p=0,81$ . Aucune différence n'a été constatée non plus en analyse multivariée concernant la SG (HR 0,93, [IC95% 0,49 – 1,07],  $p=0,83$ ). Parmi les patients présentant une atteinte ganglionnaire (pN+,  $n=77$ ), la SSRm était de 14,5 mois dans le groupe CTA+ vs 6,9 mois dans le groupe CTA-, HR 0,66, [IC 95% 0,33 – 1,16],  $p=0,14$ . La SGm était de 31,8 mois dans le groupe CTA+ vs 16,5 mois dans le groupe CTA-, HR 0,94, [IC 95% 0,49 – 1,79],  $p=0,85$ . Alors que les patients du groupe CTA- qui n'avaient pas reçu de CT post-opératoire suite à une décision de RCP présentaient une SGm non atteinte, ceux qui n'avaient pas pu la recevoir en raison d'une contre-indication médicale présentaient une SGm d'uniquement 15,5 mois, HR 0,31, [IC95% 0,13 – 0,80],  $p=0,02$ . Concernant la durée totale d'exposition à la CT, la SGm était meilleure chez les patients qui avaient reçu 6 mois ou plus de CT (SGm 55,3 mois) que chez ceux qui en avaient reçu moins de 6 mois (SGm 32 mois), HR 0,66, [IC95% 0,39 – 1,18],  $p=0,17$ .

**Conclusion :** Dans cette étude rétrospective évaluant l'intérêt de la CT post-opératoire chez des patients opérés d'un AP BL ou LA après CT d'induction par FFNX, nous n'avons pas retrouvé de différence de survie entre les patients qui avaient reçu une CT post-opératoire et ceux qui n'en avaient pas reçu. Néanmoins, il existe une tendance en faveur de la CT post-opératoire chez les patients présentant une atteinte ganglionnaire, qui présentaient une SGm quasiment doublée en comparaison avec les patients qui présentaient une maladie ypN0. Une désescalade thérapeutique concernant la CT post-opératoire à l'issue d'une CT d'induction pourrait donc éventuellement être envisagée chez des patients bien sélectionnés en fonction de critères pronostiques établis. Des résultats d'études prospectives sont attendus afin de conforter ces hypothèses.

**Mots-clés :** Adénocarcinome pancréatique, borderline, localement avancé, chimiothérapie d'induction, FOLFIRINOX, chimiothérapie post-opératoire.

## Abstract

**Background:** Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) has poor outcome and surgical resection remains the only potential curative treatment. After PDAC resection, post-operative chemotherapy (CT) by FOLFIRINOX (FFNX) is the standard of care. Increasing number of patients with borderline (BL) or locally advanced (LA) PDAC are treated with induction CT by FFNX, and the benefit of post-operative CT in this setting remains unclear. The aim of this study was to analyse the impact of post-operative CT in patients who underwent BL or LA PDAC resection after induction FFNX.

**Methods:** Consecutive patients who underwent pancreatectomy after induction FFNX for a BL or LA PDAC between 2014 and 2020 at the Institut Paoli Calmettes comprehensive cancer center were retrospectively analysed. Patients who progressed or died within 3 months after surgery were excluded from the analysis. We compared median relapse free survival (mRFS) and median overall survival (mOS) defined by time from surgery to relapse or death in patients who received or not post-operative CT.

**Results:** 113 patients were included, of whom 81.4% had BL PDAC and 18.6% had LA PDAC. 80 patients (70.8%) received postoperative CT (CTA+ group) and 33 (29.2%) did not (CTA- group). Postoperative CT regimen consisted in FFNX or FOLFOX for 24 patients (30%), Gemcitabine for 35 patients (43.8%), Gemcitabine + Capecitabine for 9 patients (11.3%), LV5FU2 or Capecitabine for 9 patients (11.3%), unknown for 3 patients (3.75%). No difference in RFS or OS was found between patients in the CTA+ group and those in the CTA- group. mRFS was 15.7 months in the CTA+ group vs 14 months in the CTA- group, HR 0.87, [95% CI 0.53 - 1.42],  $p=0.57$ . mOS was 37.6 months in the CTA+ group vs 36.1 months in the CTA- group, HR 0.93, [95% CI 0.64 - 1.61],  $p=0.81$ . No significant difference was found either in multivariate analysis for mOS, HR 0.93, [IC 95% 0.64 – 1.61],  $p=0.81$ . Among patients with lymph node involvement (pN+,  $n=77$ ), mRFS was 14.5 months in the CTA+ group vs 6.9 months in the CTA- group, HR 0.66, [95% CI 0.33 - 1.16],  $p=0.14$ . mOS was 31.8 months in the CTA+ group vs 16.5 months in the CTA- group, [HR 0.94, 95% CI 0.49 - 1.79],  $p=0.85$ . While patients of the CTA- group who did not receive postoperative CT after a multidisciplinary consultation meeting decision presented unreached mOS, those who could not receive it due to medical contraindication presented a mOS of only 15.5 months, HR 0.31, [CI95% 0.13 - 0.80],  $p=0.02$ . Regarding the total duration of exposure to CT, mOS was improved in patients who received 6 months or more of CT (mOS 55.3 months) compared with those who received less than 6 months (mOS 32 months), HR 0.66, [CI95% 0.39 - 1.18],  $p=0.17$ .

**Conclusion:** In this retrospective study evaluating the impact of postoperative CT in patients who underwent BL or LA PDAC resection after induction CT with FFNX, we found no difference in survival between patients who received postoperative CT and those who did not. Nevertheless, there was a trend in favor of postoperative CT in patients with lymph node involvement, who had an almost doubled mOS compared to patients with ypN0 disease. Therapeutic de-escalation concerning postoperative CT after induction CT could possibly be considered in well-selected patients according to established prognostic criteria. Further prospective data are needed to confirm these preliminary results.

**Keywords:** Pancreatic adenocarcinoma, borderline, locally advanced, induction chemotherapy, post-operative chemotherapy.

# I. Introduction

## A. Généralités

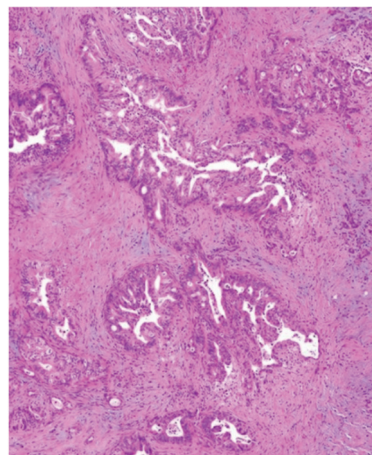
### 1. *Epidémiologie*

Avec une survie globale à 5 ans de 10 %, le cancer du pancréas conserve un pronostic sombre. (1) En France, son incidence a doublé chez l'homme et triplé chez la femme en 30 ans (2), et il pourrait s'agir d'ici 2030 de la troisième cause de mortalité par cancer en Europe (3), et de la deuxième aux Etats-Unis. (4) Le pronostic varie selon le stade, la survie à 5 ans variant d'environ 25% pour les stades I-II, à environ 5% pour les stades III-IV. (5) (6)

Alors que moins de 10 % sont dus à des mutations germinales, les facteurs de risque environnementaux aboutissant à la tumorigenèse restent partiellement méconnus. Les principaux facteurs de risque correspondent au tabac (RR (Risque Relatif) = 2) et l'obésité (RR = 1,2 – 1,5). La consommation d'alcool, de viande rouge et de viande transformée pourrait également jouer un rôle non négligeable (RR = 1,1 – 1,5). (7) (8) (9)

### 2. *Histologie*

La forme histologique la plus fréquente correspond à l'adénocarcinome exocrine ou canalaire, représentant plus de 90% des cancers du pancréas. Les lésions précancéreuses de l'adénocarcinome du pancréas (AP) correspondent aux tumeurs intra-canaliaires papillaires et mucineuses du pancréas, aux néoplasies intra-épithéliales (PanIN , pancreatic intraepithelial neoplasia) ainsi qu'aux cystadénomes mucineux. (10)



**Figure 1.** Aspect microscopique d'un adénocarcinome canalaire du pancréas  
*D'après Vazzano J, Chen W, Ductal adenocarcinoma, PathologyOutlines.com*

### 3. *Présentation clinique et classification thérapeutique*

Longtemps asymptomatique, l'AP est généralement diagnostiqué à un stade déjà avancé. Classiquement, une douleur épigastrique intense à irradiation postérieure traduit une lésion déjà avancée avec envahissement cœliaque. La tumeur est le plus fréquemment située au niveau de la tête du pancréas (70-80 % des cas), pouvant alors être à l'origine d'un ictère par compression de la voie biliaire principale. Les symptômes sont plus discrets lorsque la lésion est située au niveau du corps ou de la queue du pancréas (20-30 % des cas). Des symptômes révélateurs engendrés par des métastases hépatiques ou péritonéales sont également fréquents.

En cas de suspicion clinique, l'examen de référence pour évaluation morphologique et détermination du stade tumoral et de la résécabilité est la tomодensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne. Elle doit être récente, injectée aux temps artériel, portal et tardif, et est volontiers complétée par une IRM hépatique qui est primordiale afin de ne pas méconnaître d'éventuelles métastases hépatiques. (11) La classification thérapeutique repose sur la TNM AJCC 2017 8<sup>ème</sup> édition. (**Tableaux 1 et 2**)

La définition de la résécabilité repose sur la définition établie par le consensus international publié en 2017 par Isaji et al, et est basée sur les rapports vasculaires de la tumeur. (12) (**Tableau 3**)

Le CA 19.9 (Carbohydrate Antigen 19.9) est le marqueur tumoral sérique utilisé dans l'AP. Il présente une sensibilité et une spécificité d'environ 80%, insuffisantes pour en faire un marqueur diagnostique fiable. Il s'agit néanmoins d'un marqueur utile au pronostic et au suivi de la maladie, qui est un bon reflet de la masse tumorale lorsqu'il est supérieur à 500 kUI/mL. (11) Le phénotype sanguin Lewis négatif, retrouvé chez 5 à 10% de la population, est toutefois associé à une absence de synthèse de l'antigène CA 19.9. (13)

La décision de prise en charge chirurgicale se fonde donc sur des critères anatomiques, mais aussi biologiques (CA 19.9) et cliniques (état général, état nutritionnel, douleur, ictère) (critères ABC). (12) La décision de résection chirurgicale et d'administration de chimiothérapie (CT) nécessite en effet une sélection précise des patients sur des critères objectifs et reproductibles.

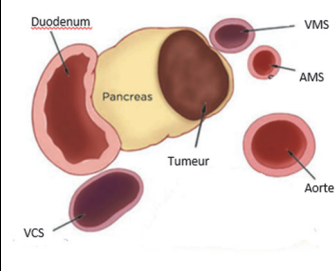
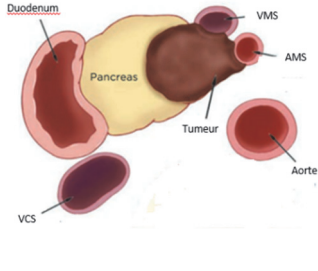
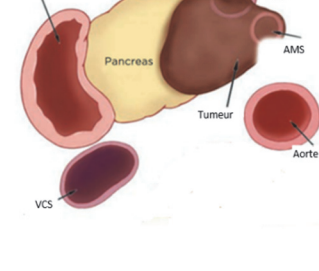
<b>T</b>	<b>T1</b>	Tumeur ≤ 2 cm
	<b>T2</b>	Tumeur > 2 cm et ≤ 4 cm
	<b>T3</b>	Tumeur > 4 cm
	<b>T4</b>	Tumeur envahissant l'axe coeliaque, l'artère mésentérique supérieure et/ou l'artère hépatique commune
<b>N</b>	<b>N0</b>	Absence de métastase ganglionnaire régionale
	<b>N1</b>	1 à 3 ganglions régionaux métastatiques
	<b>N2</b>	≥ 4 ganglions régionaux métastatiques
<b>M</b>	<b>M0</b>	Absence de métastases à distance
	<b>M1</b>	Présence de métastases à distance

**Tableau 1.** Classification TNM AJCC 2017

<b>I</b>	<b>IA</b>	T1	N0	M0
	<b>IB</b>	T2	N0	M0
<b>II</b>	<b>IIA</b>	T3	N0	M0
	<b>IIB</b>	T1 – T2 – T3	N1	M0
<b>III</b>		Tout T T4	N2 Tout N	M0 M0
<b>IV</b>		Tout T	Tout N	M1

**Tableau 2.** Stades cliniques selon la TNM



		Résécable	Borderline	Localement avancé
Contact veineux	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 restructurable	Occlusion tumorale chirurgicalement non restructurable ou envahissement des veines principales jéjunales
Contact artériel	AMS	Pas de contact	Contact < 180°	Contact ≥ 180°
	AHC	Pas de contact	Contact court, quel que soit le degré de circonférence, sans envahissement du TC ou de l'origine de l'AHC, chirurgicalement restructurable	Chirurgicalement non restructurable
	TC	Pas de contact	Contact < 180°	Contact ≥ 180°
				

**Tableau 3.** Définition des critères de résectabilité selon l'envahissement vasculaire (NCCN)  
VMS : veine mésentérique supérieure, VP : veine porte, AMS : artère mésentérique supérieure, AHC : artère hépatique commune, TC : Tronc coeliaque, VCS : veine cave supérieure

#### 4. *Prise en charge thérapeutique*

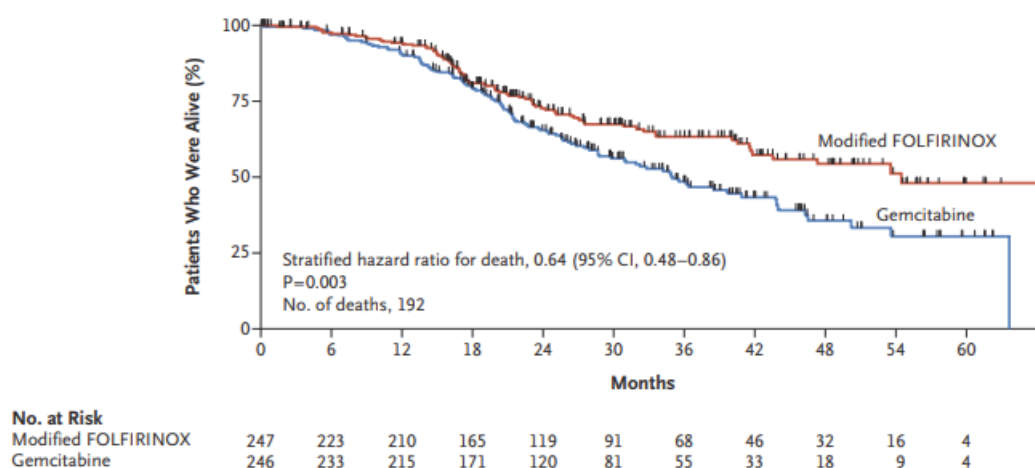
##### a) *Chirurgie*

La résection chirurgicale reste le seul traitement potentiellement curatif de l'AP. Malheureusement, seuls 15 à 20 % des patients présentant un AP sont candidats à une résection chirurgicale. En effet, au diagnostic, environ 50% des patients présentent une maladie d'emblée métastatique, 15% une maladie d'emblée résécable, et 35% une maladie borderline (BL) ou localement avancée (LA). 60% des patients présentant une lésion BL et 10% des patients présentant une lésion LA au diagnostic seront finalement opérés. La résection tumorale en marges saines (R0) (14) (15), le statut ganglionnaire, la taille tumorale, le grade de différenciation et l'exposition à la chimiothérapie post-opératoire sont les facteurs pronostiques principaux en cas de résection chirurgicale. (11) L'âge n'est pas en lui-même un facteur limitant à la chirurgie si la tumeur est résécable et le patient opérable. (16)

L'intervention correspond à une duodénopancréatectomie céphalique (DPC) associée à un curage ganglionnaire en cas de tumeur de la tête du pancréas. En cas de tumeur du corps ou de la queue du pancréas, une spléno-pancréatectomie associée à un curage est pratiquée.

##### b) *Chimiothérapie post-opératoire*

Après résection chirurgicale d'un AP, un traitement adjuvant est indiqué quel que soit le stade pTNM, chez les patients dont l'état clinique le permet, dans les 3 mois suivant la chirurgie. (17) Avec une survie globale (SG) à 3 ans de 63,4% vs 48,6% pour la gemcitabine, le FOLFIRINOX modifié (oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup>, irinotecan 150 mg/m<sup>2</sup>, acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup>, 5FU 2400 mg/m<sup>2</sup>) s'est imposé comme chimiothérapie (CT) adjuvante de référence chez les patients présentant un état clinique le permettant. (18) (**Figure 2**)



**Figure 2.** Survie globale

Conroy et al, FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer, NEJM 2018

Malgré le traitement adjuvant, 75 % des patients opérés présenteront une récurrence dans les 2 ans suivant la chirurgie. (19)

### *c) Chimiothérapie d'induction*

Le recours à une CT préopératoire, ou CT d'induction, dans la stratégie thérapeutique de l'AP est de plus en plus fréquent, bien que le bénéfice n'en ait pas été formellement démontré.

La CT d'induction pourrait permettre de :

- Réduire le volume tumoral et ainsi augmenter les chances de résection R0
- Traiter précocement une éventuelle maladie micrométastatique
- Identifier les patients porteurs d'une tumeur agressive d'évolution rapide, et ainsi leur éviter une chirurgie agressive et lourde de morbi-mortalité qui n'apportera aucun bénéfice oncologique
- Evaluer la chimio-sensibilité de la tumeur
- Assurer l'exposition à la chimiothérapie systémique. En effet, près de la moitié des patients ne reçoit finalement pas de CT adjuvante après résection chirurgicale d'un AP, en partie en raison de la morbidité engendrée par cette lourde chirurgie. (20)

La chimiothérapie préopératoire, ou chimiothérapie néoadjuvante (CTNA), a déjà fait ses preuves dans de multiples cancers. Au-delà de l'objectif de réduction du volume tumoral afin de faciliter la résection chirurgicale, son efficacité est également mesurée sur l'analyse histologique de la pièce opératoire, avec des conséquences à la fois pronostiques et théranostiques. Dans le cancer du sein par exemple, la réponse histologique complète après CTNA est associée à un meilleur pronostic (21), et les patientes dont l'analyse histologique de la pièce opératoire après CTNA révèle la persistance de maladie invasive se verront ainsi proposer une escalade du traitement adjuvant (trastuzumab-emtansine versus trastuzumab pour les tumeurs surexprimant HER2 (22) – capécitabine versus surveillance pour les tumeurs triples négatives (23)).

La CTNA est également utilisée dans plusieurs situations en oncologie digestive. Dans le cancer gastrique, la prise en charge chirurgicale des tumeurs résécables est entourée d'une chimiothérapie péri-opératoire. (24) Pour le cancer œsophagien, une radio-chimiothérapie néoadjuvante précède la prise en charge chirurgicale. (25) Pour le cancer du rectum de stade clinique T3/T4 et/ou avec atteinte ganglionnaire, une radio-chimiothérapie néoadjuvante est proposée avant résection chirurgicale (26), celle-ci étant ensuite suivie d'une chimiothérapie adjuvante en fonction de l'analyse histologique de la pièce opératoire. Récemment, l'étude PRODIGE 23 a souligné l'intérêt d'une CTNA par FOLFIRINOX précédant la radio-chimiothérapie préopératoire pour le cancer du rectum localement avancé. (27) Enfin, la CTNA peut également être utilisée en situation métastatique, comme cela est le cas dans le cancer colo-rectal avec métastases hépatiques résécables, pour lequel chimiothérapie péri-opératoire par FOLFOX peut être proposée, voire une tri-chimiothérapie ± biothérapie en cas de métastases potentiellement résécables, en vue d'une éventuelle prise en charge chirurgicale au décours. (28)

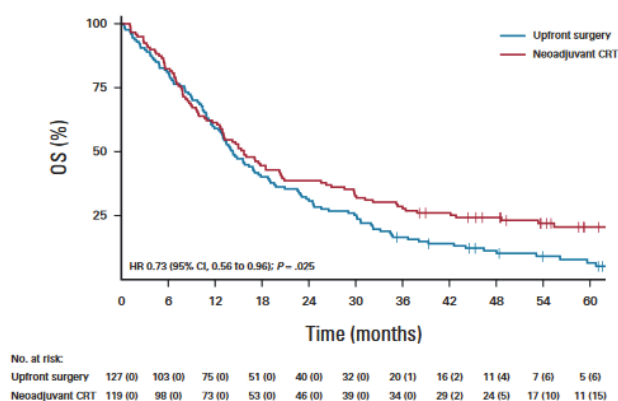
Concernant l'AP, l'intérêt de la CT d'induction est évalué depuis plusieurs années, dans différentes situations de résécabilité. De nombreuses études mettent ainsi en évidence un bénéfice du traitement d'induction sur la survie globale, le taux de résection R0 ou encore le taux d'atteinte ganglionnaire. (29) (30) (31) (32) (33) (34) (35) (36)

Les principales études ayant évalué le bénéfice d'un traitement d'induction dans l'AP sont résumées dans la **Tableau 4**.

En 2018, Versteijne et al rapportait les résultats d'une méta-analyse portant sur 38 études incluant 3484 patients atteints d'un AP résécable ou BL, dont l'objectif était de comparer les résultats entre chirurgie d'emblée et stratégie néoadjuvante (chimiothérapie  $\pm$  radiothérapie). Parmi ces 3484 patients, 1738 avaient reçu un traitement néoadjuvant. La survie globale était meilleure dans le groupe « traitement néoadjuvant » (18,8 mois vs 14,8 mois). Le taux de résection était moindre dans le groupe « traitement néoadjuvant » (66 vs 81,3%), ce qui s'explique probablement par la part de patient ayant progressé en cours de CTNA et dont la tumeur était devenue non résécable. Parmi les patients opérés, le taux de résection R0 était meilleur dans le groupe « traitement néoadjuvant » (86,8 vs 66,9%,  $p < 0,001$ ), et le taux d'atteinte ganglionnaire (pN+) était moindre (43,8 vs 64,8%,  $p < 0,001$ ). (30)

Une analyse rétrospective multicentrique française publiée par le groupe AGEO en 2021 portait sur 330 patients qui avaient reçu une CT d'induction par FOLFIRINOX pour prise en charge initiale d'un AP (102 BR et 226 LA). A l'issue de ce traitement, 153 patients (46,4%) ont reçu une radio-chimiothérapie (RT-CT) et 79 ont pu être opérés (23,9%) (dont 33 après RT-CT préalable). Après un suivi médian de 26,7 mois, la survie globale médiane était de 16,8 mois pour les patients traités par CT d'induction seule, 21,8 mois pour les patients qui avaient reçu une RT-CT à l'issue de la CT d'induction, et elle n'était pas atteinte pour les patients qui avaient bénéficié d'une résection chirurgicale plus ou moins précédée d'une RT-CT. (35)

L'étude PREOPANC, menée chez 248 patients atteints d'un AP BL ou LA, dont les résultats actualisés ont été publiés en 2022, retrouvait une amélioration de la survie globale à 5 ans chez les patients ayant reçu un traitement néoadjuvant par RT-CT (Gemcitabine) en comparaison avec ceux d'emblée opérés (SG à 5 ans 20,5 % [IC 95 % 14,2 – 29,8] vs 6,5 % [IC 95 3,1 – 13,7]). Le taux de résection R0 était de 72 % vs 43 % ( $p < 0,001$ ) en faveur du groupe « traitement néoadjuvant ». Il existait également un bénéfice de la stratégie néoadjuvante sur l'atteinte ganglionnaire (pN+ 35% vs 82%,  $p < 0,001$ ). La chirurgie était suivie d'une chimiothérapie adjuvante correspondant à 4 cycles de Gemcitabine pour le groupe « traitement néoadjuvant » vs 6 cycles pour le groupe « chirurgie d'emblée ». (33) (34) Cette étude montre donc un intérêt du traitement pré-opératoire par RT-CT, mais n'utilisait pas de FOLFIRINOX que ce soit en situation pré ou post-opératoire, ce qui ne peut actuellement constituer un standard.



**Figure 3.** PREOPANC, Survie globale : Chirurgie première versus Traitement néoadjuvant

Le recours à la CT d'induction est donc en passe de réellement changer les pratiques dans la prise en charge de l'AP, et des résultats sont en attente de publication concernant plusieurs études portant sur l'intérêt de la CT d'induction ou la CT péri-opératoire dans l'AP (**Tableau 5**). (37) (38) (39) (40)

Parmi elles, l'étude ESPAC 5F, dont les premiers résultats ont été présentés à l'ASCO 2020, compare 4 stratégies thérapeutiques chez des patients atteints d'un AP BL : chirurgie première suivie d'une CTA, CT d'induction par Gemcitabine + Capécitabine puis chirurgie suivie d'une CTA, CT d'induction par FOLFIRINOX puis chirurgie suivie d'une CTA, et RT-CT (Capecitabine) d'induction puis chirurgie suivie d'une CTA. Le taux de résection était de 62% dans le bras « chirurgie première » vs 55% pour les bras « traitement d'induction » ( $p=0,668$ ), avec un taux respectif de résection R0 de 15 et 23% ( $p=0,721$ ). La SG à 1 an était de 40% vs 77%, HR 0,27, [IC95% 0,13 – 0,55],  $p<0,001$ . (39)

Les résultats de l'étude française randomisée multicentrique PANACHE, qui évalue l'intérêt de la CTNA par FOLFIRINOX en comparaison avec la chirurgie première, suivie dans les deux cas d'une CTA, sera présentée lors du congrès annuel de l'ASCO 2022.

Etude	Type	Résécabilité	Traitement	Effectif	Résultats		
					SG	Résection	R0 N+
(36) <b>Suker et al</b> , A patient level meta-analysis of FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer, <b>Lancet 2016</b>	Meta analyse	LA	CT d'induction FFX	13 études 355 patients	<b>SGm 24,2 mois</b> [IC 95 % 21,6 - 26,8]	25,9 % IC 95 % 20,2 - 31,9	78,4% IC 95 60,2 - 92,2
(29) <b>Mokdad et al</b> , Neoadjuvant therapy followed by resection versus upfront resection for resectable pancreatic cancer: a propensity score matched analysis, <b>JCO 2017</b>	Rétrospective	Résécable	Traitement d'induction (CT±RT) puis Chirurgie Versus Chirurgie d'emblée ± CT Post-Op	2005 patients groupe CT d'induction Versus 6015 patients groupe chirurgie d'emblée	Traitement d'induction vs chirurgie d'emblée : <b>SGm 26 mois vs 21 mois</b> p<0,01  Traitement d'induction vs Chirurgie d'emblée + CT Post-Op <b>SGm 26 mois vs 23 mois</b> p<0,01	83% vs 76%	48% vs 73%, p < 0,01
(30) <b>Versteijne et al</b> , Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer, <b>British Journal of Surgery, 2018</b>	Meta analyse	Résécable et BL	Chirurgie d'emblée Versus Traitement d'induction (CT ±RT)	38 études = 3484 patients, dont 1738 groupe traitement d'induction	<b>SGm</b> <b>14,8 mois vs 18,8 mois</b>	81,3% versus 66%	66,9% versus 86,8%  64,8% vs 43,8%
(31) <b>Jiang et al</b> , Oncological Benefits of NA chemoradiation with Gemcitabine versus upfront surgery in patients with BL resectable pancreatic cancer, <b>Annals of Surgery 2018</b>	Phase II/III prospective	BL	RT-CT (Gem) puis chirurgie Versus Chirurgie puis RT-CT	50 patients = 27 groupe traitement d'induction / 23 groupe chirurgie d'emblée	<b>SG à 2 ans : 40,7 % (SGm21 mois) vs 26,1 % (SGm 12 mois)</b>	51,8% vs 26,1%	
(32) <b>Janssen et al</b> , Neoadjuvant FOLFIRINOX in patients with BL resectable pancreatic cancer: a systematic review and patient level meta-analysis, <b>J Natl Cancer Inst, 2019</b>	Meta analyse	BL	CT d'induction FFX	24 études (8 prospectives, 16 rétrospectives) = 313 patients	<b>SGm 22,2 mois</b> [IC 95 18,8 - 25,6]	67,8 % IC 95 % 60,1 - 74,6	83,9 % IC 95 % 76,8 - 89,1

Etude	Type	Résécabilité	Traitement	Effectif	Résultats		
					SG	Résection	R0
(41)Perri et al, Post operative chemotherapy benefits patients who received preoperative therapy and pancreatotomy for pancreatic adenocarcinoma, Ann Surgery 2020	Rétrospective	Résécable, BL, LA	CT d'induction puis Chirurgie ± CT Post-Op	245 patients 155 (63%) CT Post-Op 90 (37%) pas de CT Post-Op	<b>SGm 42 mois vs 32</b> en faveur groupe CT Post-Op (p=0,06)		
					HR 0,55 [IC 95% 0,29 - 1,01]		
(42)Van Roesel et al, Evaluation of adjuvant chemotherapy in patients with resected pancreatic cancer after neoadjuvant FOLFIRINOX treatment, JAMA 2020	Rétrospective, multicentrique	Résécable, BL, LA	CT d'induction FOLFIRINOX puis Chirurgie puis ± CT Post-Op	520 patients dont 66% (n=343) CT Post-Op	<b>SSMm 17 mois vs 12</b> (p=0,04)		
					HR 0,55 [IC95% 0,29 - 0,96]		
(35)Audlin et al, Role of FOLFIRINOX and chemoradiotherapy in locally advanced and borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: update of the AGEO cohort, British Journal of Cancer, 2021	Rétrospective	Résécable, BL et LA	CT induction (FFNX) ± RT-CT ± chirurgie	330 patients 153 RT-CT 79 opérés	<b>SGm 29 vs 29 mois</b> , HR 0,99 [IC 95% 0,77 - 1,28], p=0,93		
					pN+ : <b>SGm 26 mois vs 13 mois</b> , HR 0,41 [IC 95% 0,22 - 0,75], p=0,004		
(34)Versteijne et al, Neoadjuvant Chemoradiotherapy Versus Upfront Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Long-Term Results of the Dutch Randomized PREOPANC Trial JCO 2022	Phase III multicentrique	Résécable et BL	RT-CT (Gem) puis chirurgie puis CTA (Gem x4) Versus Chirurgie d'emblée puis CTA (Gem x6)	246 119 CT d'induction Versus 127 Chirurgie d'emblée	Suivi médian 26,7 mois <b>SGm 16,8 mois</b> groupe CT d'induction seule		
					<b>21,8 mois</b> groupe CT d'induction + RT-CT <b>Non atteinte</b> groupe CT induction ± RT-CT + Chirurgie	23,9% 42,1% BL 15,5% LA	74,7% (59/79)
(34)Versteijne et al, Neoadjuvant Chemoradiotherapy Versus Upfront Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Long-Term Results of the Dutch Randomized PREOPANC Trial JCO 2022	Phase III multicentrique	Résécable et BL	RT-CT (Gem) puis chirurgie puis CTA (Gem x4) Versus Chirurgie d'emblée puis CTA (Gem x6)	246 119 CT d'induction Versus 127 Chirurgie d'emblée	<b>SG à 5 ans</b> <b>20,5 % [IC 95 % 14,2 - 29,8]</b> vs	61 % (72/119) vs	35 % (24/68) vs
					<b>6,5 % [IC 95 % 3,1 - 13,7]</b>	72 % (82/127) p=0,058	82 % (67/82) p<0,001

**Tableau 4.** Principales études relatives au traitement d'induction dans l'adénocarcinome du pancréas.

	Etude	Type	Résécabilité	Traitements
<b>ESPA 5F</b> <b>ASCO 2020</b> <b>Ghanh P</b>	Four arm, prospective, multicenter, international randomized phase II trial of immediate surgery compared with neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine (GEMCAP) or FOLFIRINOX or chemoradiotherapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer	Phase II randomisée multicentrique	BL	Chirurgie première puis CT Post-Op <i>Versus</i> CT induction GEMCAP puis Chirurgie puis CT Post-Op <i>Versus</i> CT induction FOLFIRINOX puis Chirurgie puis CT Post-Op <i>Versus</i> RT-CT (Capecitabine) d'induction puis Chirurgie puis CT Post-Op
<b>NEONAX</b> <b>ESMO 2021</b> <b>Seufferlein T</b>	Peri-operative or only adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine for resectable pancreatic cancer	Phase II multicentrique randomisée	Résécable	Bras A = CT péri-opératoire Bras B = Chirurgie première puis CT Post-Op Bras Chirurgie première
<b>PANACHE</b> <b>PRODIGE 48</b> <b>Seitz JF</b>	Essai de phase II multicentrique randomisé évaluant l'intérêt d'une chimiothérapie néoadjuvante par FOLF(IRINOX) dans les adénocarcinomes pancréatiques résécables	Phase II randomisée multicentrique	Résécable	Chirurgie puis CT Post-Op 6 mois Bras FOLFIRINOX 4 cycles puis Chirurgie puis CT Post-Op 4 mois <i>Bras FOLFOX 4 cycles puis Chirurgie puis CT Post-Op 4 mois</i>
<b>NorPACT-1</b> <b>Labor KJ</b>	Neoadjuvant chemotherapy versus surgery first for resectable pancreatic cancer (Norwegian Pancreatic Cancer Trial-1 NorPACT-1) - study protocol for a national multicentre randomized controlled trial	Phase III multicentrique randomisée	Résécable (AP tête)	Groupe 1 = Chirurgie première puis CT Post-Op Gem+Cap x6 Groupe 2 = CT induction FOLFIRINOX x4 puis chirurgie puis CT Post-Op Gem + Cap x4
<b>PANDAS</b> <b>PRODIGE 44</b> <b>Conroy T</b>	Etude de phase II, randomisée multicentrique, de chimiothérapie néoadjuvante par mFolfinrox, suivie ou non d'une radiochimiothérapie concomitante avant chirurgie d'un adénocarcinome du pancréas à la limite de la résécabilité	Phase II randomisée multicentrique	BL	Bras A = CT induction mFOLFIRINOX 4+2 cures puis chirurgie Bras B = CT induction FOLFIRINOX 4+2cures puis RT-CT puis chirurgie Après chirurgie = CT Post-Op par Gem ou LV5FU modifié
<b>PREOPANC-2</b> <b>Janssen Q</b>	Total neoadjuvant FOLFIRINOX versus neoadjuvant gemcitabine - based chemoradiotherapy and adjuvant gemcitabine for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-2 Trial) : study protocol for a nationwide multicenter randomized controlled trial	Phase III randomisée multicentrique	Résécable et BL	Bras A = CT induction FOLFIRINOX 8 cycles puis chirurgie Bras B = RT-CT d'induction puis chirurgie puis CT Post-Op Gemcitabine 4 cycles
<b>Prep-02/JSAP05</b> <b>Motoi F</b>	Randomized phase II/III trial of NA CT with Gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer	Phase II/III prospective	Résécable et BL (VP)	CT d'induction Gem + S-1 puis Chirurgie puis CT Post-Op S-1 <i>Versus</i> Chirurgie première puis CT Post-Op S-1

**Tableau 5.** Principaux essais dont les résultats sont en attente concernant la chimiothérapie péri-opératoire dans l'adénocarcinome du pancréas



d) *Evaluation de la réponse à la chimiothérapie d'induction*

- Imagerie

L'évaluation scannographique après CTNA semble sous-estimer la résécabilité de la tumeur. Une étude menée au sein du Centre Médical MD Anderson, évaluait la réponse scannographique (critères RECIST) après traitement néoadjuvant chez 122 patients atteints d'un AP BL. Une réponse partielle était constatée chez 12% des patients seulement, alors qu'une maladie stable ou une progression étaient objectivées chez respectivement 69 et 19% des patients. Seul 1 patient (0,8%) présentait une tumeur qualifiable de « résécable » à l'issue du traitement néoadjuvant. Pour autant, 66 % des patients ont pu être opérés à l'issue du traitement néoadjuvant. La SG médiane chez les patients opérés était de 33 mois, et elle n'était pas associée à la réponse RECIST après traitement néoadjuvant. (43)

Une autre étude, menée chez 80 patients atteints d'un AP, dont 38 avaient reçu une CTNA du fait d'une tumeur considérée comme LA sur l'imagerie initiale, retrouvait des résultats similaires. Trente et un patients sur 38 du groupe « CTNA » et 41 sur 42 du groupe « chirurgie première » ont pu être opérés. Alors que le taux de résection R0 était similaire dans les deux groupes (81% et 83%), la performance de prédiction de résécabilité R0 du scanner était moindre dans le groupe « CTNA » (58% versus 83%,  $p=0,039$ ). L'évaluation scannographique dans le groupe « CTNA » avait ainsi tendance à surestimer les contacts vasculaires ainsi que la taille tumorale. (44) De même, une évaluation menée parmi 40 patients opérés après CTNA du fait d'une tumeur BL ou LA, retrouvait à l'issue du traitement néoadjuvant une tumeur toujours considérée comme LA chez 19 patients et BL chez 9 patients. Malgré ce, une résection R0 avait été obtenue chez 92 % d'entre eux. (45)

- CA 19.9

L'évolution du CA 19.9 en cours de traitement néoadjuvant semble être un meilleur marqueur de la réponse tumorale. Une étude menée chez 78 patients dont 21 présentaient une tumeur résécable d'emblée, 40 une tumeur BL, et 17 une tumeur LA, retrouvait une diminution du CA 19.9 de plus de 50% chez 72% des patients. Chez les patients présentant une tumeur BL, une diminution de plus de 50% du CA 19.9 était associée à une résection R0 ( $p=0,05$ ). La décroissance du CA 19.9 était associée à la réponse histologique ainsi qu'à la survie. (46)

De façon similaire, une étude multicentrique menée sur 240 patients japonais opérés d'un AP après CTNA retrouvait une meilleure survie globale ainsi qu'un risque de récurrence métastatique hépatique moindre chez les patients qui avaient présenté une décroissance du CA 19.9 à l'issue de la CTNA par rapport à ceux qui n'en avaient pas présenté. (47)

- Réponse histologique

Le grade de régression tumorale après CTNA peut être évalué selon le CAP (College of American Pathologists) ou selon la classification d'Evans (48).

<b>TRG 0</b>	Absence de cellule cancéreuse viable (réponse complète)
<b>TRG 1</b>	Quelques cellules cancéreuses isolées ou petits amas de cellules cancéreuses (réponse quasi-complète)
<b>TRG 2</b>	Cancer résiduel avec régression tumorale évidente mais persistance de plus de quelques cellules cancéreuses isolées (réponse partielle)
<b>TRG 3</b>	Cancer résiduel extensif, sans régression tumorale évidente (peu ou pas de cellules tumorales détruites)

**Tableau 6.** Grade de Régression Tumorale selon le College of American Pathologists

Plusieurs études ont retrouvé une association entre le grade de régression tumorale et la SG. Ainsi, une étude menée chez 274 patients opérés d'un AP après CTNA (FOLFIRINOX ou Gemcitabine) retrouvait une association significative de la SG avec la réponse pathologique (SG non atteinte chez les patients présentant une réponse pathologique complète (6% des patients), vs 40,3 mois en cas de réponse pathologique partielle (56,4%), vs 26,1 mois en cas de réponse pathologique limitée (37,7%) ( $p < 0,001$ )). (49)

De façon similaire, une étude menée sur 5364 patients opérés d'un AP après traitement néoadjuvant, dont 41 (0,8 %) avait présenté une réponse pathologique complète, et 54 (1 %) une réponse pathologique quasi-complète (caractérisée par un résidu tumoral de moins d'un centimètre et l'absence d'atteinte ganglionnaire), retrouvait une association significative entre la réponse pathologique complète et la survie globale (SG médiane 43 mois en cas de pCR, 24 mois en cas de réponse pathologique quasi-complète, et 23 mois en cas de réponse incomplète,  $p < 0,0001$ ). (50)

Enfin, en cas de mutation BRCA, une étude récente de faible effectif rapportait un taux remarquable de 41% de pCR, suggérant un intérêt probable de la recherche de ces anomalies pour guider le traitement d'induction. (51)

## B. Problématique : Quid de la chimiothérapie post-opératoire après chimiothérapie d'induction ?

Alors que le bénéfice de 6 mois complets de CTA après résection chirurgicale d'un AP a été bien établi, et ce quels que soient le stade tumoral et les caractéristiques histologiques de la tumeur, peu de données sont rapportées concernant l'intérêt de la CTA chez les patients opérés à l'issue d'une CT d'induction. En effet, il n'existe pas d'essai prospectif randomisé évaluant l'intérêt de la CTA dans ce contexte et les rares données contradictoires sur le sujet sont issues d'études rétrospectives.

Parmi elle, une étude menée sur 245 patients opérés au sein du MD Anderson Cancer Center après CTNA, parmi lesquels 155 avaient reçu une CTA, retrouvait un bénéfice non statistiquement significatif en faveur d'un bénéfice du traitement adjuvant sur la SG (42 vs 32 mois  $p=0,06$ , HR 0,55 [IC 95 % 0,29 – 1,01]  $p=0,05$ ). Une amélioration significative de 5 mois de la survie sans rechute était retrouvée (17 mois vs 12 mois  $p=0,04$ , HR 0,55 [IC 95% 0,29 – 0,96]  $p=0,04$ ). (41)

Une étude rétrospective multicentrique hollandaise publiée en 2020 soulevait la question de l'intérêt de la CTA après CTNA par FOLFIRINOX. Ce travail incluait 520 patients opérés d'un AP (résécable, BL ou LA) après CTNA par FOLFIRINOX et ne retrouvait pas de différence de survie entre les 343 patients (66%) qui avaient reçu une CTA et les 177 patients qui n'en avaient pas reçu. Néanmoins, un bénéfice de la CTA était retrouvé pour le sous-groupe de patients chez qui une atteinte ganglionnaire avait été retrouvée sur la pièce opératoire (SG médiane 26 mois vs 13 mois, HR 0,41 [IC 95%, 0,22 – 0,75],  $p=0,004$ ). (42)

A l'heure où le recours à la CT d'induction avant résection chirurgicale d'un AP tend à devenir un standard thérapeutique, se pose la question de l'intérêt de la CTA dans cette situation, et plus particulièrement de la possibilité de sélectionner les patients qui pourraient en tirer un bénéfice réel, permettant ainsi éventuellement d'envisager une désescalade chez ceux pour lesquels aucun intérêt n'aurait été prouvé.

Nous présentons ici les résultats d'une étude rétrospective menée chez 116 patients opérés à l'Institut Paoli-Calmettes d'un AP BL ou LA après CT d'induction par FOLFIRINOX, dont l'objectif est d'évaluer l'impact de la CTA sur la survie.

## II. Matériel et méthodes

### A. Population de l'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective, menée à partir de la cohorte CHIRPAN-IPC-2021-001, rassemblant des patients consécutifs opérés d'un AP BL ou LA entre 2014 et 2020 à l'Institut Paoli Calmettes, Centre de Lutte Contre le Cancer situé à Marseille. Les patients inclus correspondaient à des patients opérés d'un AP BL ou LA à l'issue d'une CT d'induction par FOLFIRINOX, dont l'indication avait préalablement été validée en RCP, et dont ils devaient avoir reçu au moins un cycle. Les patients présentant un performans status (PS) au diagnostic supérieur ou égal à 2, une ou plusieurs localisations secondaires au diagnostic initial ou prouvée histologiquement sur la pièce opératoire à l'issue de la chirurgie, ceux ayant reçu un traitement d'induction autre qu'une chimiothérapie par FOLFIRINOX (RT-CT et/ou CT par Gemcitabine), ceux dont l'analyse histologique tumorale était différente d'un adénocarcinome, ceux ayant présenté une récurrence de la maladie ou étant décédé dans les trois mois suivant la chirurgie, et ceux ayant déclaré un refus d'utilisation de leurs données, ont été exclus.

### B. Données collectées

Les données ont été collectées à partir de la base de données institutionnelle CHIRPAN-IPC-2021-001(NCT02871336). Les caractéristiques initiales cliniques (âge, sexe, PS) et tumorales (résécabilité et taux initial de CA19.9) ont été rapportées. Le nombre de cycles de CT d'induction par FOLFIRINOX (supérieur ou égal à 1) a été évalué, ainsi que la réponse à la CT d'induction, évaluée par la cinétique d'évolution du CA 19.9 et par imagerie (scanner thoraco-abdomino-pelvien avec évaluation selon RECIST 1.1). Le type d'intervention chirurgicale ainsi que les éventuelles complications ont été rapportées. Les caractéristiques histologiques de la pièce opératoire rapportées concernaient le stade TNM établi selon l'AJCC 2017 8<sup>ème</sup> édition, le grade de régression tumorale (TRG) établi selon le CAP, l'envahissement ganglionnaire, et les marges de résection. L'existence de marges saines était qualifiée de résection R0 et la présence de cellules tumorales à moins d'un millimètre des marges de résection était qualifiée de résection R1. La CT post-opératoire reposait sur l'administration d'au moins un cycle, et les données concernant le type et le nombre de cycles ont été collectées. Les données concernant la survie sans récurrence (SSR) et la survie globale (SG) ont été analysées. La SSR correspondait au délai entre la date de la chirurgie et la rechute objectivée par imagerie. La SG correspondait au délai entre la date de la chirurgie et le décès.

### C. Analyse statistique

Le critère de jugement principal correspondait à la SG comparée entre les patients qui avaient reçu une CT adjuvante (groupe CTA+) et ceux qui n'en avaient pas reçu (CTA-). Les critères de jugement secondaires étaient la SSR, la SG en fonction de l'envahissement ganglionnaire et des marges de résection, la SG selon le type de CTA et la SG selon la durée de la CT péri-opératoire.

Les données ont été décrites par leur fréquence et leur pourcentage pour les variables catégorielles, et par leur médiane et leurs bornes pour les variables continues.

Les analyses de survie (SG et SSR) ont été réalisées selon la méthode de Kaplan-Meier, et comparées avec un test du log-rank. L'association entre les paramètres cliniques et histologiques et la survie (SG et SSR) a été évaluée en analyse univariée selon le modèle de Cox. Une analyse multivariée a également été réalisée selon le modèle de Cox, prenant en compte les facteurs suivants : administration d'une CT post-opératoire (CTA+ vs CTA-), résécabilité initiale (BL vs LA), statut ganglionnaire (pN+ vs pN-), résection R0 vs R1, réponse selon RECIST à la CT d'induction (Maladie stable vs Réponse objective), CA 19.9 supérieur ou égal à 500 vs inférieur à 500 à l'issue de la CT d'induction.

Une analyse des survies globale et sans récurrence a également été établie selon la méthode « AKME » (Adjusted Kaplan-Meier Estimator), utilisée afin de limiter facteurs confondants secondaires aux déséquilibres de caractéristiques des patients entre les groupes. En effet, dans cette étude rétrospective, l'attribution du traitement (CT post-opératoire) a probablement été influencée par les caractéristiques initiales des patients. Afin de limiter ce potentiel biais de sélection, un score de propension a donc été établi, défini par la probabilité de chaque patient de recevoir le traitement en fonction de ses caractéristiques initiales. Les analyses de survie ont ensuite été établies en appliquant une pondération par la probabilité inverse de recevoir le traitement pour chaque patient. (52)

Les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel RStudio (version 1.11.46).

Les différences identifiées étaient considérées comme statistiquement significatives pour une p value < 0,05.

### III. Résultats

#### A. Caractéristiques initiales

Cent quarante et un patients ont été opérés d'un AP BL ou LA après CT d'induction par FOLFIRINOX entre 2014 et 2020 à l'IPC, dont 28 (19,9 %) ont été exclus. Notre cohorte finale comportait donc 113 patients, dont 92 (81,4%) présentaient une tumeur BL au diagnostic, et 21 (18,6%) présentaient une tumeur LA.

Parmi les 113 patients, 80 avaient reçu une CT postopératoire (groupe CTA+) et 33 n'en avaient pas reçu (groupe CTA-).

Le nombre médian de cycles de CT d'induction par FOLFIRINOX était de 4 (3 – 8) dans le groupe CTA+ et 6 (3 – 12) dans le groupe CTA-.

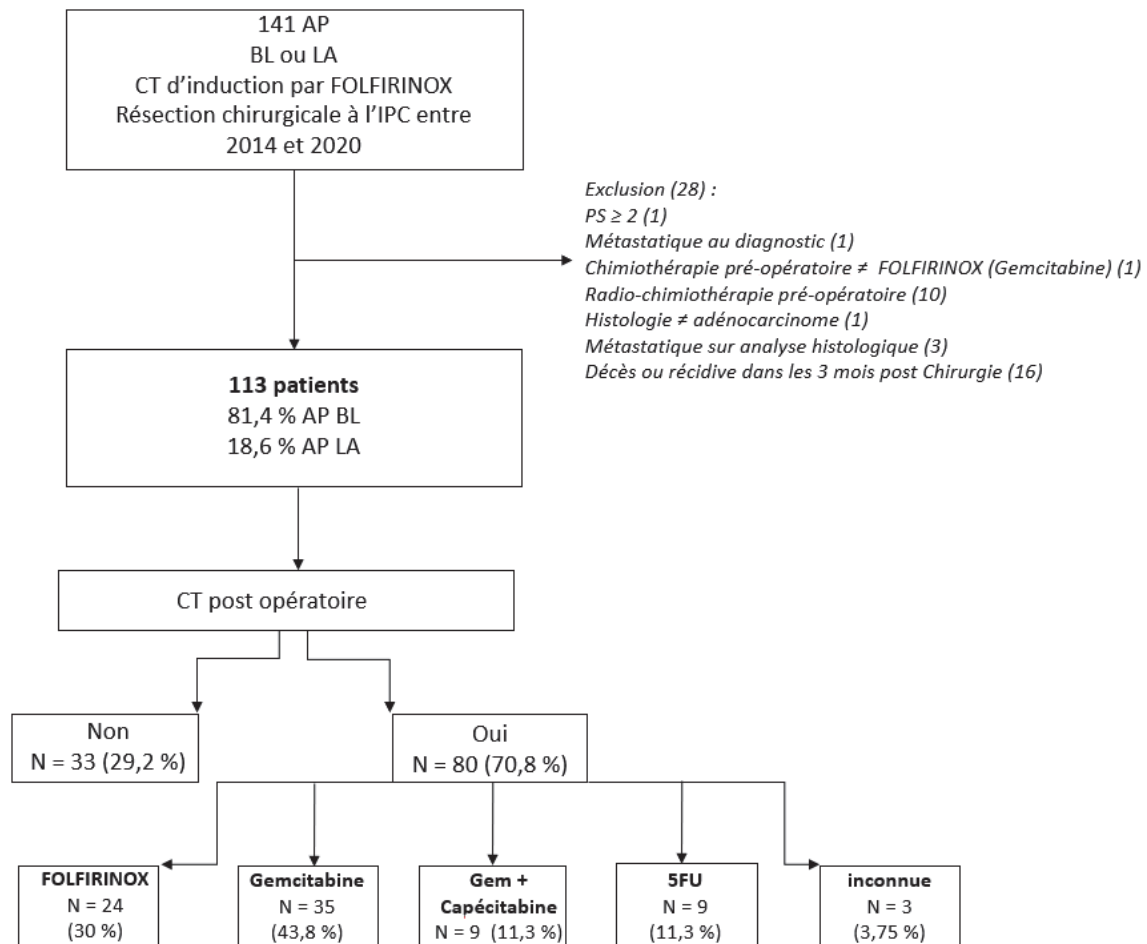


Figure 4. Flowchart de l'étude

## B. Réponse à la CT d'induction

Evaluation de la réponse selon RECIST 1.1 : Parmi les 86 patients pour lesquels l'information était disponible, 49 (57%) présentaient une maladie stable selon RECIST1.1 à l'issue de la CT d'induction, alors que 37 (43%) présentaient une maladie en réponse partielle (RP) ou complète (RC). On dénombrait 45,3% de RP ou RC dans le bras CTA+ versus 36,4% de RP ou RC dans le bras CTA-.

Cinétique du marqueur CA 19.9 : La variation du CA 19.9 entre le diagnostic et à l'issue de la CT d'induction était évaluable chez 73 patients (64,6%). La médiane de variation était une diminution de 61% [écart type : -99 à +169]. Il existait une diminution du CA 19.9 entre -99 et -51% pour 42 patients, entre -50 et -1% pour 19 patients. On observait une majoration entre +1 et +100% pour 5 patients, et entre +101 et +169% pour 6 patients. La valeur du CA 19.9 était strictement stable pour un patient.

## C. Résultats chirurgicaux

Technique chirurgicale : L'intervention chirurgicale consistait en une duodénopancréatectomie céphalique pour 77 patients (68,1%), une duodénopancréatectomie totale pour 7 patients (6,2%), une résection du corps du pancréas pour 1 patient (0,9%), et une spléno-pancréatectomie gauche pour 28 patients (24,8%).

Une résection veineuse a été pratiquée chez 57 patients (50,4%) et une résection artérielle chez 11 patients (9,7%).

Suites opératoires : 15 patients ont présenté une complication chirurgicale à type de fistule (13,3%) et 6 (5,3%) une complication hémorragique. Dix patients (8,4%) ont nécessité une reprise chirurgicale, parmi lesquels 7 appartenaient au groupe CTA- et 3 au groupe CTA+. Parmi les 7 patients du groupe CTA- qui ont nécessité une reprise chirurgicale, cette complication post-opératoire correspondait à la cause de non administration de CT post-opératoire pour 6 d'entre eux. La durée médiane d'hospitalisation après chirurgie était de 14 jours (8 – 53). Pour rappel, notre étude a exclu les patients décédés dans les 3 mois suivant la chirurgie, sous-évaluant potentiellement ainsi les proportions de complications post-opératoires.

Analyse histologique : L'analyse histologique retrouvait une atteinte ganglionnaire (pN+) chez 77 patients (68,1%). Parmi les patients du groupe CTA+, 23 (28,75%) ne présentaient pas d'atteinte ganglionnaire (pN0), et 57 (71,25%) présentaient un envahissement ganglionnaire (pN+). Concernant les patients du groupe CTA-, 13 (39,4 %) présentaient un statut pN0 et 20 (60,6 %) un statut pN+.

Les marges étaient saines (R0) chez 91 patients (80,5 %) et positives (R1) chez 22 patients (19,5 %). Dix-sept virgule cinq pourcent des patients du groupe CT+ et 24,2 % du groupe CT- présentaient des marges positives.

L'évaluation du grade de régression tumorale selon le CAP n'était disponible que pour 28 patients (24,8%). En effet, l'utilisation de cette méthode d'évaluation de l'efficacité de la CT d'induction est relativement récente et n'était pas disponible pour les patients opérés avant 2018. Le grade de régression tumorale était évalué à 0 pour 3 patients (10,7%), 1 pour 5 patients (17,9%), 2 pour 9 patients (32,1%) et 3 pour 11 patients (39,3%).



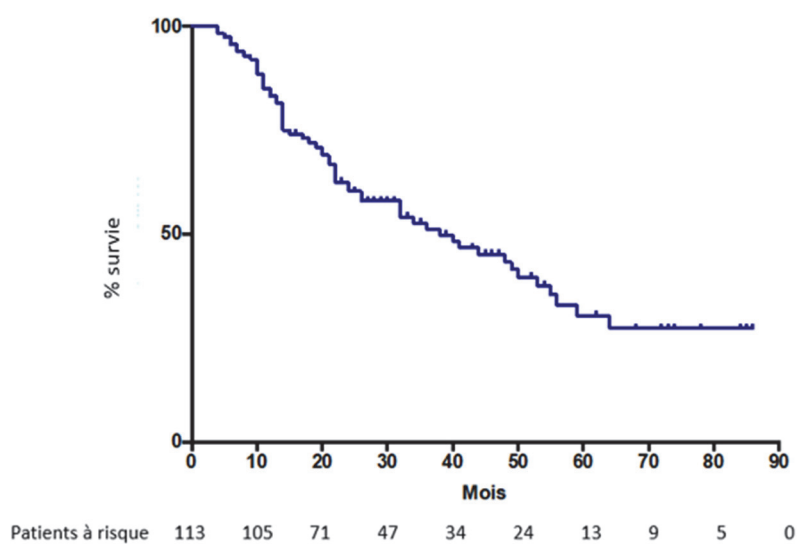
			Cohorte totale (N = 113)	CT+ (N = 80) (70,8 %)	CT- (N = 33) (29,2%)
Caractéristiques cliniques	Sexe (femme/homme)		69 (61,1 %) / 44 (38,9%)	43 (53,75%) / 37 (46,25%)	26 (78,8%) / 7 (21,2%)
	Age médian (intervalles)		66 (37 – 82)	65 (37 – 82)	69 (48 – 80)
	PS	0	55 (48,7%)	42 (52,5%)	13 (39,4%)
		1	58 (51,3%)	38 (47,5%)	20 (60,6%)
Caractéristiques tumorales initiales	CA19.9 initial	< 35	21/82 (25,6%)	16/59 (27,1%)	5/23 (21,7%)
		35 - 500	40/82 (48,8%)	29/59 (49,2%)	11/23 (47,8%)
		> 500	21/82 (25,6%)	14/59 (23,7%)	7/23 (30,4%)
	Résécabilité	BL (%)	92/113 (81,4%)	63/80 (78,8%)	29/33 (87,9%)
		LA (%)	21/113 (18,6%)	17/80 (21,3%)	4/33 (12,1%)
CT d'induction FFNX	Nombre de cycles, médiane		5 (3 – 12)	4 (3 - 8)	6 (3 - 12)
Réponse à la CT d'induction	TDM	SD	49/86 (57%)	35/64 (54,7%)	14/22 (63,6%)
		PR / CR	37/86 (43%)	29/64 (45,3%)	8/22 (36,4%)
	CA 19.9	< 500	83/94 (88,3%)	60/68 (88,2%)	23/26 (88,5%)
		> 500	11/94 (11,7%)	8/68 (11,8%)	3/26 (11,5%)
Chirurgie	Duodénopancréatectomie céphalique		77/113 68,1%	53/80 66,25%	24/33 72,7%
	Duodénopancréatectomie totale		7/113 6,2%	4/80 5%	3/33 9,1%
	Corps		1/113 0,9%	1/80 1,25%	0
	Splénopancréatectomie gauche		28/113 24,8%	22/80 27,5%	6/33 18,2%
	Résection veineuse		57/113 50,4%	39/80 48,75%	18/33 54,5%
	Résection artérielle		11/113 9,7%	8/80 10%	3/33 9,1%
	Reprise chirurgicale		10/113 8,4%	3/80 3,75%	7/33 21,2%
	ypT	0	3/113 (2,6%)	1/80 (1,3%)	2/33 (6,1%)
		1	18/113 (15,9%)	15/80 (18,8%)	3/33 (9,1%)
		2	56/113 (49,6%)	38/80 (48%)	18/33 (54,5%)
		3	34/113 (30,1%)	26/80 (31,7%)	8/34 (24,2%)
		4	2/113 (1,8%)	0	2/34 (6,1%)
Caractéristiques histologiques	ypN	0	36/113 (31,9%)	23/80 (28,75%)	13/33 (39,4%)
		1	54/113 (47,8%)	40/80 (50%)	14/33 (42,4%)
		2	23/113 (20,3%)	17/80 (21,25%)	6/33 (18,2%)
	TRG	0	3/28 (10,7%)	1/19 (5,3%)	2/9 (22,2%)
		1	5/28 (17,9%)	5/19 (26,3%)	0/9
		2	9/28 (32,1%)	7/19 (36,8%)	2/9 (22,2%)
		3	11/28 (39,3%)	6/19 (31,6%)	5/9 (55,6%)
	R	0	91/113 (80,5%)	66/80 (82,5%)	25/33 (75,8%)
		1	22/113 (19,5%)	14/80 (17,5%)	8/33 (24,2%)

**Tableau 7.** Caractéristiques initiales

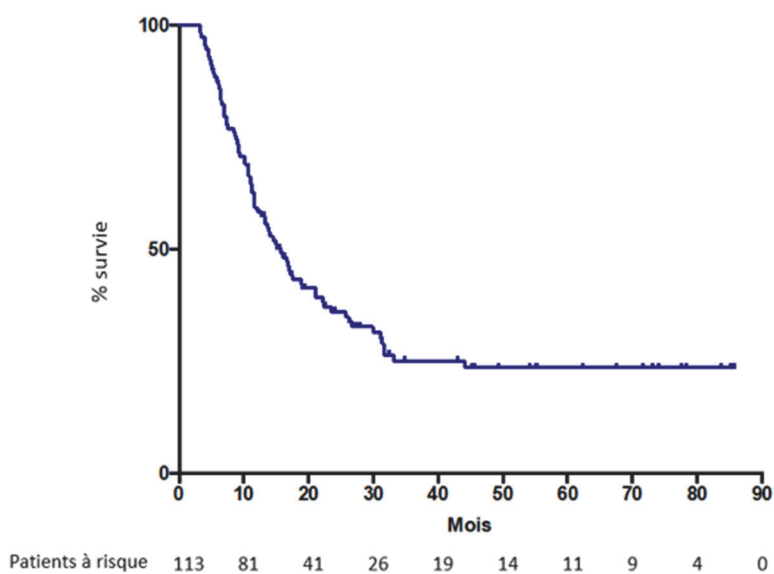
#### D. Survie au sein de la cohorte entière

La médiane de suivi était de 46,6 mois (interquartiles 27,7 – 71,6).

Au sein de la cohorte totale, la SG médiane de 38 mois (4 – 85,8) (**Figure 5**) et la SSR médiane était de 15,7 mois (3,3 – 85,8) (**Figure 6**).



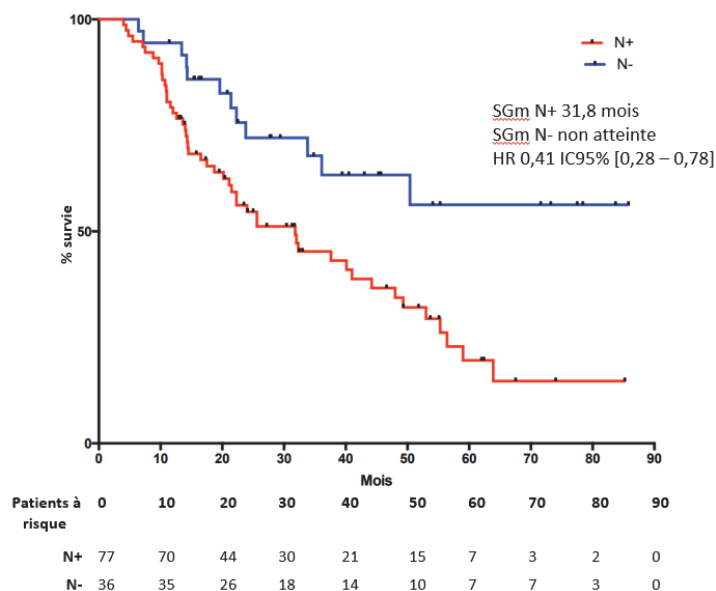
**Figure 5.** Survie Globale cohorte entière



**Figure 6.** Survie Sans Récidive cohorte entière

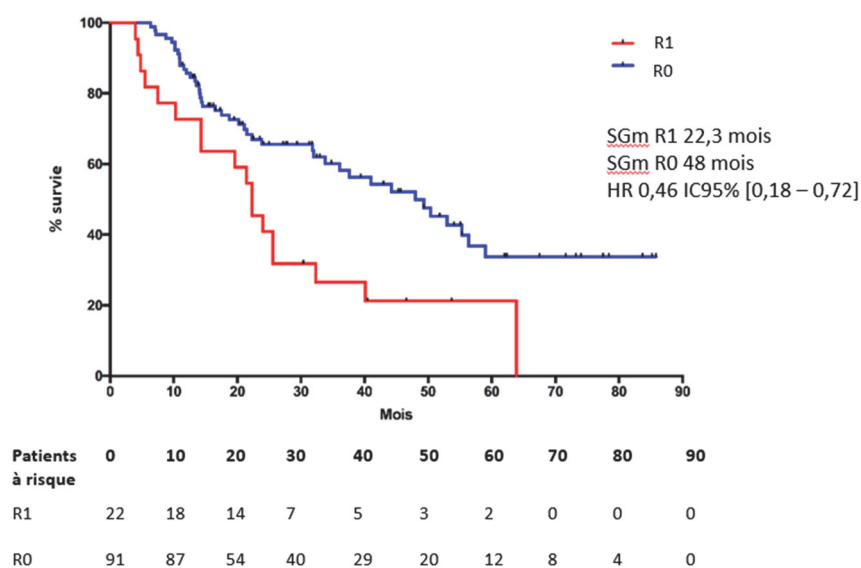
## E. Survie selon les facteurs pronostiques principaux

On retrouvait une différence significative de la SGm entre les patients qui présentaient un envahissement ganglionnaire (SGm 31,8 mois) et ceux qui n'en présentaient pas (SGm non atteinte), HR 0,41, [IC95% 0,28 – 0,78],  $p=0,004$ . (**Figure 5**)



**Figure 5.** Survie globale pN0 *versus* pN+

De façon similaire, on retrouvait un effet significatif des marges de résection sur la SG, avec une SGm quasiment doublée entre les patients qui présentaient des marges R1 (SGm 22,3 mois) et ceux qui présentaient des marges R0 (SGm 48 mois), HR 0,46, [IC95% 0,18 – 0,72],  $p=0,0039$  (**Figure 6**)



**Figure 6.** Survie globale R0 *versus* R1

## F. Chimiothérapie post-opératoire

Le délai médian entre la chirurgie et le premier cycle de CT post-opératoire était de 63 jours (25 – 119).

Le protocole de CT post-opératoire correspondait à du FOLFIRINOX ou FOLFOX pour 24 patients (30 %) – nombre médian de cycles 6 (1 – 8) –, à de la Gemcitabine pour 35 patients (43,8 %) – nombre médian de cycles 4 (1 – 9) –, à une association de Gemcitabine et Capécitabine pour 9 patients (11,3 %) – nombre médian de cycles 6 (5 – 8) – à du LV5FU ou de la Capécitabine pour 9 patients (11,3%) – nombre médian de cycles 6 (1 – 8). Le protocole de CT était inconnu pour 3 patients (3,75 %) qui avaient reçu leurs cycles de CT post-opératoire hors centre.

<b>CT Post-Opératoire (N = 33)</b>	FOLFIRINOX / FOLFOX	24/80 (30%)
	Nombre de cycles médian (intervalles)	6 (1 - 8)
	Gemcitabine	35/80 (43,8%)
	Nombre de cycles médian (intervalles)	4 (1 - 9)
	Gemcitabine + Capecitabine	9/80 (11,3%)
	Nombre de cycles médian (intervalles)	6 (5 - 8)
	5FU (LV5FU2 / Capecitabine)	9/80 (11,3%)
	Nombre de cycles médian (intervalles)	6 (1 - 8)
	NA	3/80 (3,75 %)

**Tableau 8.** Chimiothérapie post-opératoire

Concernant les raisons de non administration de la CT post-opératoire parmi les 33 patients concernés :

Il s'agissait pour 15 d'entre eux d'une décision médicale statuée en RCP, la raison invoquée étant le statut N0 pour 7 patients, ou un nombre de cycles pré-opératoires jugé suffisant pour 8 patients (médiane 9,5 cycles ; rang 6 – 12). Pour 16 patients, la CT post-opératoire n'avait pas pu être réalisée en raison d'une contre-indication médicale, à type de complication post-opératoire pour 13 patients, et d'une altération de l'état général pour 3 patients. Il s'agissait d'un refus de traitement pour 1 patient. La raison était inconnue pour 1 patient.

Parmi les 33 patients du groupe CTA-, 21 ont présenté une récurrence de la maladie, dont 8 (38,1%) n'avaient pas reçu la CT post-opératoire selon décision RCP, et 12 (57,1%) n'avaient pas reçu la CT post-opératoire car leur état clinique ne l'a pas permis ou en raison d'un refus. La raison de non administration de CTA était inconnue pour un des patients ayant récidivé.

<b>Décision RCP</b> <b>N = 15 patients (45,4%)</b>	ypNO	7 (21,2%)
	≥ 6 cycles CT induction FFX	8 (24,2%)
<b>Contre-indication médicale</b> <b>N = 16 pts (48,5%)</b>	Complication post-opératoire	13 (39,4%)
	Altération de l'état général	3 (9,1%)
<b>Autre</b> <b>N = 2 patients (6,1%)</b>	Refus du patient	1 (3,1%)
	NA	1 (3,1%)

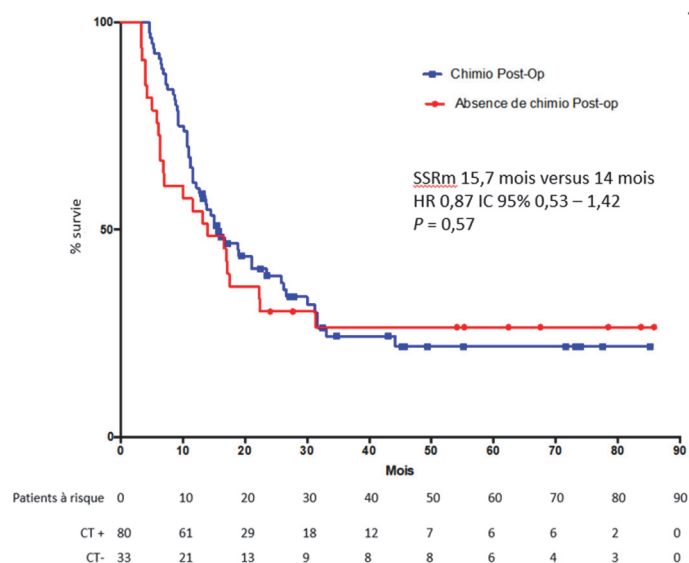
**Tableau 9.** Causes de non administration de la chimiothérapie post-opératoire

## G. Analyses de survie en fonction du statut CTA+ vs CTA-

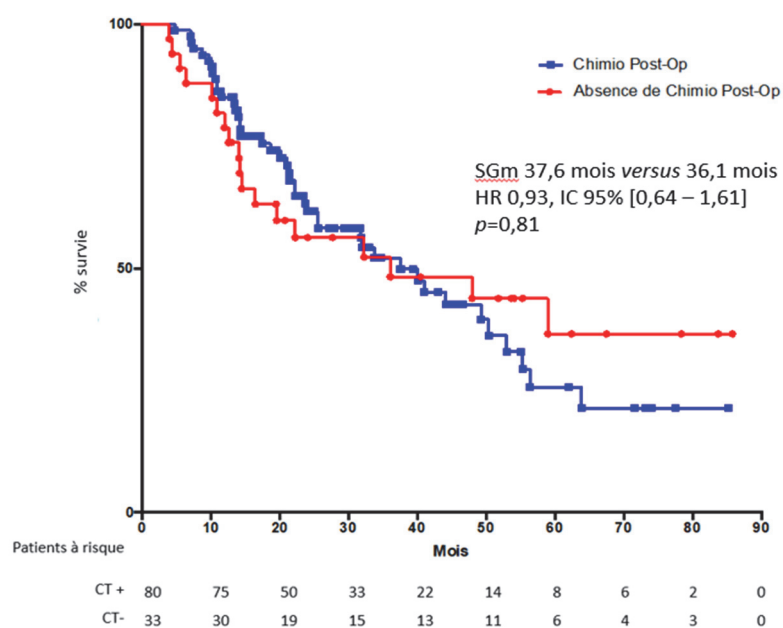
### 1. *SSR et SG*

Il n'y avait pas de différence sur la SSR et la SG en fonction de l'administration ou non d'une CT post-opératoire. Ainsi, la SSR médiane était de 15,7 mois dans le groupe CTA+ vs 14 mois dans le groupe CTA-, HR 0,87, [IC 95% 0,53 – 1,42],  $p=0,57$ . (**Figure 7**)

La SG médiane était de 37,6 mois dans le groupe CTA+ vs 36,1 mois dans le groupe CTA-, HR 0,93, [IC 95% 0,64 – 1,61],  $p=0,81$ . (**Figure 8**)



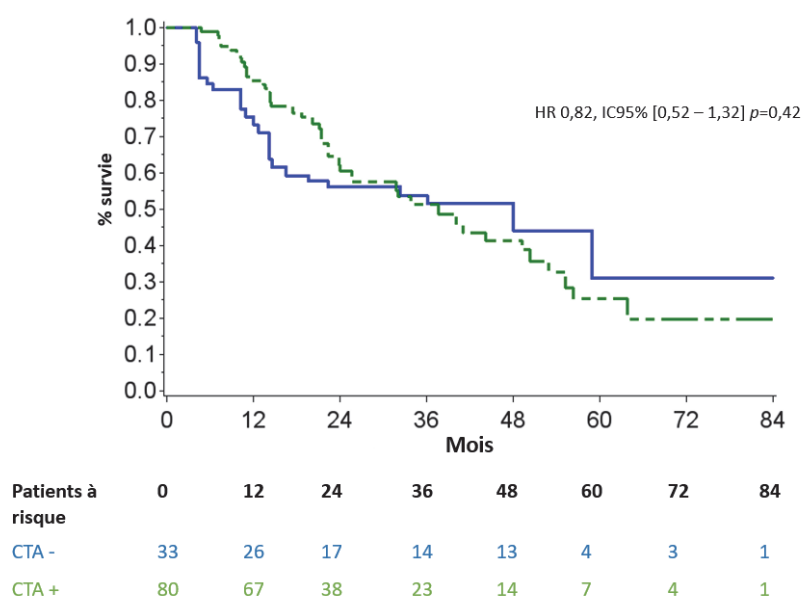
**Figure 7.** Survie Sans Récidive CTA+ versus CTA-



**Figure 8.** Survie Globale CTA+ versus CTA-

## 2. Analyses de survie selon l'Adjusted Kaplan-Meier Estimator

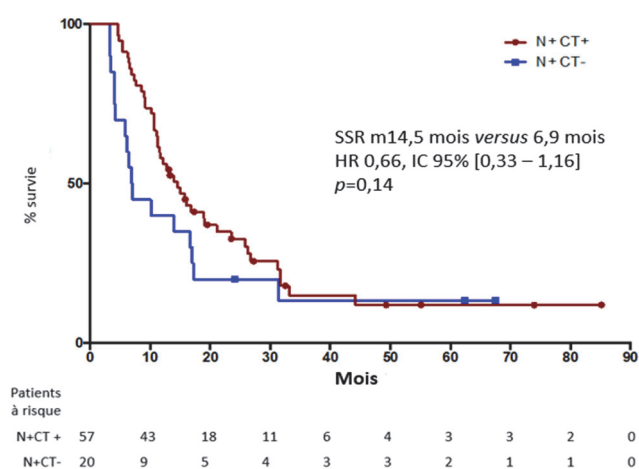
La pondération par le score de propension à recevoir la CT post-opératoire n'a que peu modifié les résultats de SG. Ainsi, le HR pour la SG était de 0,82, [IC95% 0,52 – 1,32],  $p=0,42$ . (Figure 9)



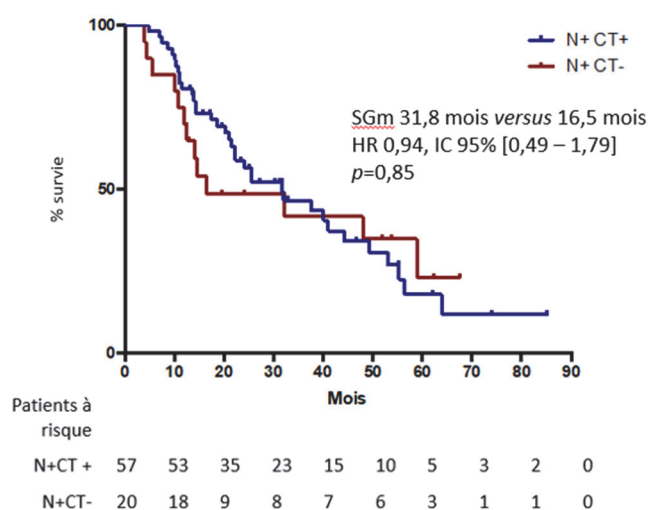
**Figure 9.** Survie globale CTA- versus CTA+ selon l'Adjusted Kaplan-Meier Estimator

### 3. *Survie selon les facteurs pronostiques principaux*

Alors que l'on ne retrouvait pas de différence de survie sur les analyses menées sur la cohorte entière entre les patients qui avaient ou non reçu une CT post-opératoire, on retrouvait en revanche une différence de SSR et de SG entre les patients du groupe CTA+ et ceux du groupe CTA- au sein de la population présentant une atteinte ganglionnaire (pN+) (n = 77 patients). En effet, la SSR médiane était de 14,5 mois dans le groupe CTA+ vs 6,9 mois dans le groupe CTA-, HR 0,66, [IC 95% 0,33 – 1,16],  $p=0,14$  (**Figure 10**). La SG médiane quant à elle était de 31,8 mois dans le groupe CTA+ vs 16,5 mois dans le groupe CTA-, HR 0,94, [IC 95% 0,49 – 1,79],  $p=0,85$ . (**Figure 11**)

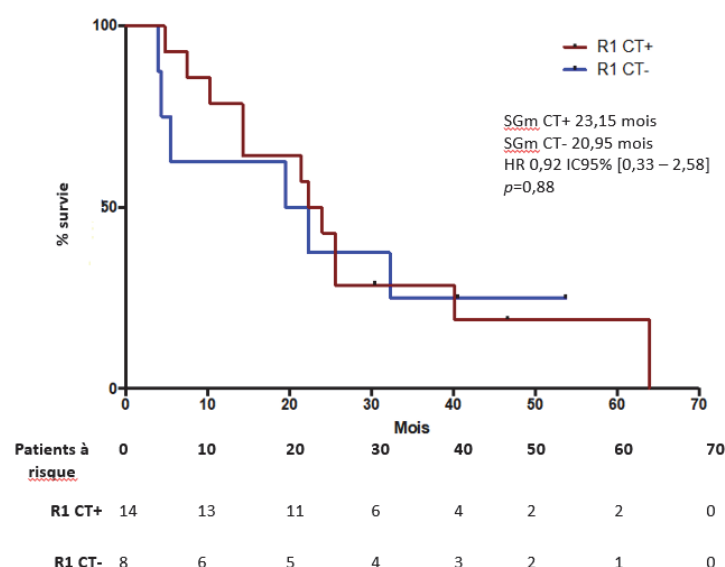


**Figure 10.** Survie Sans Récidive au sein de la population pN+ CTA+ *versus* CTA-



**Figure 11.** Survie Globale au sein de la population pN+ CTA+ *versus* CTA-

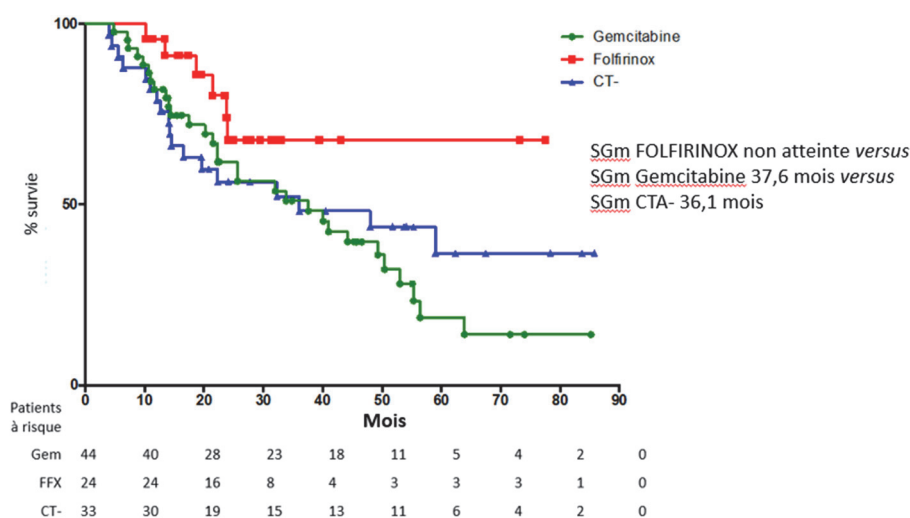
Chez les patients qui présentaient des marges R1 (n=22), on ne retrouvait pas de différence sur la SG en fonction de l'administration ou non d'une CT post-opératoire (23,15 mois vs 20,95 mois, HR 0,92 [IC95% 0,33 – 2,58],  $p=0,88$ ). (**Figure 12**)



**Figure 12.** Survie globale au sein de la population R1 CTA+ versus CTA-

#### 4. Survie selon le type de CT post-opératoire

Les patients ayant reçu une CT post-opératoire par FOLFIRINOX (n=24) présentaient une meilleure SG médiane que ceux ayant reçu une CT post-opératoire par Gemcitabine (n=35) : SGm FOLFIRINOX non atteinte vs SGm Gemcitabine 37,6 mois vs SGm CTA- 36,1 mois. La comparaison entre CT post-opératoire par FOLFIRINOX vs Gemcitabine retrouvait un HR à 0,45, [IC95% 0,25 – 1,03],  $p=0,64$ . (**Figure 13**)



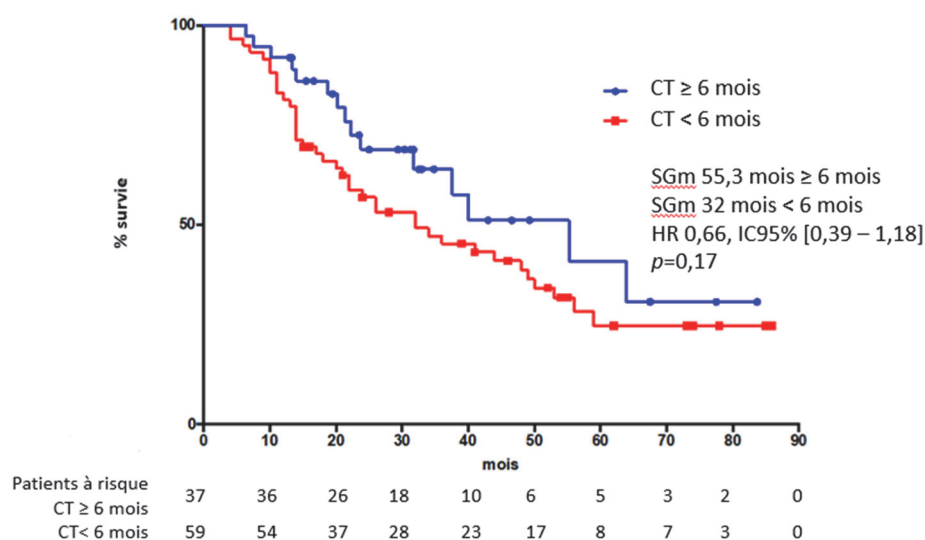
**Figure 13.** Survie globale selon le type de chimiothérapie post-opératoire



## 5. *Survie selon la durée de CT péri-opératoire*

Concernant la durée totale d'exposition à la CT, la SGM était meilleure chez les patients qui avaient reçu 6 mois ou plus de CT (n=37) (SGM 55,3 mois) que chez ceux qui en avaient reçu moins de 6 mois (n=59) (SGM 32 mois), HR 0,66, [IC95% 0,39 – 1,18],  $p=0,17$ . (**Figure 14**)

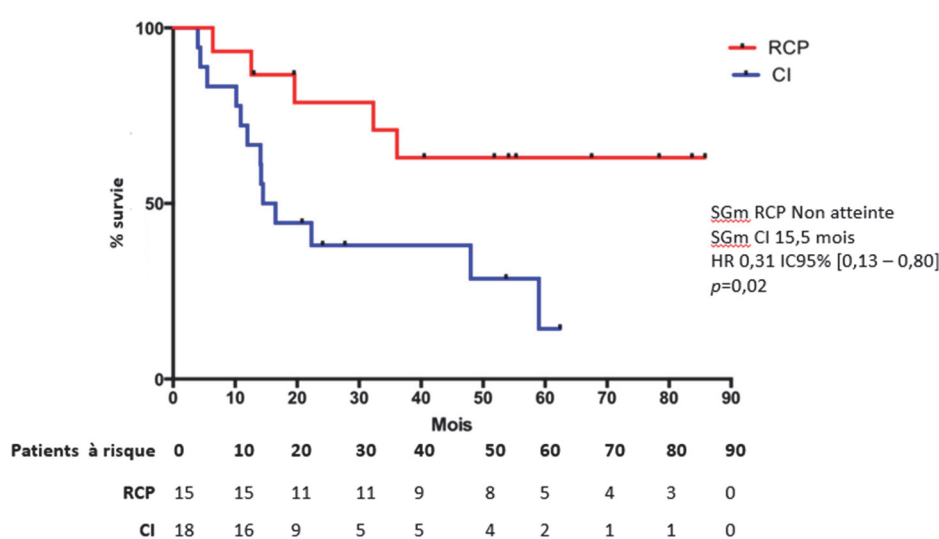
Néanmoins, il n'existait pas de différence de SSR selon la durée de CT péri-opératoire : SSRm CT  $\geq$  6 mois : 16 mois vs SSRm CT < 6 mois : 16,6 mois, HR 0,85, [IC95% 0,52 – 1,37],  $p=0,50$ .



**Figure 14.** Survie globale selon la durée totale de chimiothérapie péri-opératoire

## 6. *Survie au sein du groupe CTA- en fonction du motif de non administration de la CT post-opératoire*

Parmi les 33 patients du groupe CTA-, alors que ceux qui n'avaient pas pu recevoir de CT post-opératoire en raison d'une contre-indication médicale présentaient une SGm d'uniquement 15,5 mois, la SGm des patients qui n'avaient pas reçu de CT post-opératoire suite à une décision RCP, en raison de facteurs pronostiques favorables ou d'un nombre de cures lors de la CT d'induction jugé suffisant était non atteinte, HR 0,31 [IC95% 0,13 – 0,80],  $p=0,02$ . (Figure 15)



**Figure 15.** Survie globale au sein de la population CTA en fonction du motif de non administration de la CT post-opératoire

## H. Analyse multivariée

Parmi les facteurs suivants : administration d'une CT post-opératoire (CTA+ vs CTA-), résécabilité initiale (BL vs LA), statut ganglionnaire (pN+ vs pN-), résection R0 vs R1, réponse selon RECIST à la CT d'induction (Maladie stable vs Réponse objective), CA 19.9 supérieur ou égal à 500 vs inférieur à 500 à l'issue de la CT d'induction, seul l'envahissement ganglionnaire ressortait comme statistiquement significatif sur la survie globale en analyse multivariée (HR 2,33, [IC95% 1,12 – 4,86],  $p=0,02$ ). (Tableau 10)

	Analyse Univariable				Analyse Multivariable			
	n	HR	IC 95%	p-value	HR	IC 95%	p value	
CTA +	113,0	0.93	0.64	1.61	0.81	0.4933	1.0704	0.8347
CTA -								
N+	113,0	2.4472	1.299	4.61	0.0056	2.3330	4.863	0.0238
N-								
R1	113	2.228	1.279	3.881	0.00468	1.3819	0.6430	2.970
R0								
Borderline	113,0	0.5107	0.7811	4.909	0.152	2.7521	8.908	0.0912
Localement Avancé								
CA19.9 post CT induction < 500UI/mL	94,0	0.3139	1.495	6.785	0.00267	1.9433	0.8639	4.371
CA19.9 post CT induction ≥ 500UI/mL								
Réponse Objective après CT induction	86,0	0.7222	0.3981	1.3	0.284			
Maladie stable après CT induction								

**Tableau 10.** Analyses uni et multivariées de la Survie Globale

## IV. Discussion

Alors que le bénéfice de la CT adjuvante après chirurgie d'un AP est bien établi, et que le recours à la CT d'induction est de plus en plus fréquent, il n'existe que peu de données concernant l'intérêt de la CTA chez les patients opérés après CT d'induction.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'intérêt de la CT post-opératoire chez 113 patients opérés d'un AP BL ou LA après avoir reçu une CT d'induction par FOLFIRINOX.

Nous n'avons pas retrouvé de différence de survie, qu'il s'agisse de la SSR ou de la SG, entre les patients qui avaient reçu une CT post-opératoire et ceux qui n'en avaient pas reçu.

Cependant, nous avons retrouvé une tendance, bien que non statistiquement significative, en faveur de la CT post-opératoire pour le sous-groupe de patients présentant une atteinte ganglionnaire, avec une SSRm et une SGm quasiment doublées entre les patients du groupe CTA- et ceux du groupe CTA+ (SGm 31,8 mois dans le groupe CTA+ vs 16,5 mois dans le groupe CTA-, HR 0,94, [IC 95% 0,49 – 1,79],  $p=0,85$ ).

Nous avons également mis en évidence une tendance en faveur d'une CT post-opératoire par FOLFIRINOX en comparaison avec la Gemcitabine. Enfin, il semble exister un bénéfice en faveur d'une durée totale de la CT péri-opératoire de plus de 6 mois.

Avec une SGm de 38 mois, les résultats de notre population semblent meilleurs que ceux retrouvés dans la littérature. A titre d'exemple, la méta-analyse portant sur la CT d'induction par FOLFIRINOX publiée par Janssen et al retrouvait une SGm de 22,2 mois (32). L'étude de Vertsijne et al retrouvait au sein du groupe de patients qui avaient reçu un traitement d'induction (CT  $\pm$  RT) une SGm de 18,8 mois. (30) Cependant, ces deux études évaluaient la SG chez tous les patients ayant reçu un traitement d'induction, et non uniquement ceux qui avaient été pu être opérés à l'issue de ce traitement d'induction. En effet, notre étude comportait uniquement des patients opérés à l'issue de la CT d'induction, aboutissant à une population sélectionnée au sein de laquelle il n'existait pas de patients ayant progressé lors du traitement d'induction. De façon similaire, dans l'étude publiée par Van Roessel et al, qui comparait la SG chez 520 patients opérés d'un AP après CT d'induction par FOLFIRINOX suivie ou non d'une CT post-opératoire, la SGm était de 31 mois. (42) Notre résultat favorable peut également en partie s'expliquer par notre choix d'exclure les patients ayant progressé ou étant décédé dans les 3 mois suivant la chirurgie, afin de limiter un éventuel biais en défaveur de la CT post-opératoire chez les patients ayant présenté une mortalité précoce. Ce même choix avait été fait dans l'étude de Van Roessel et al.

Notre population présentait un taux élevé d'atteinte ganglionnaire de 68,1%. Ce taux est supérieur au taux présenté dans l'étude de Van Roessel et al (49,8%), ainsi qu'au taux présentés dans les 3 études suivantes pour lesquelles nous disposons de cette information, chez les patients des groupes « traitement d'induction » : Mokdad et al (29) (48%), Versteijne et al (30) (43,8%), essai PREOPANC Versteijne et al (34) (35%). Ceci peut s'expliquer par le fait que notre population était constituée de patients présentant des tumeurs plus avancées que

dans les autres études citées, puisque nos patients présentaient exclusivement des tumeurs BL et LA et qu'aucun patient ne présentait donc une tumeur d'emblée résécable. Le taux d'atteinte ganglionnaire retrouvé dans notre étude est en revanche similaire à celui retrouvé dans le bras « CT d'induction par FOLFIRINOX » de l'étude ESPAC5F (pN+ 73%). (39) Cet essai ne comprenait aucun patient présentant une tumeur d'emblée résécable, mais uniquement des tumeurs BL.

Le taux de chirurgie R0 au sein de notre cohorte était de 80,5%, alors qu'il n'était que de 61,2% dans l'essai de Van Roessel et al, 72% dans le bras traitement d'induction de l'essai PREOPANC, et uniquement 23% dans l'étude ESPAC 5F pour le bras « traitement d'induction ».

Notre étude comporte certaines limites. Tout d'abord, il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique. Il n'existe par ailleurs à l'heure actuelle aucun résultat disponible concernant l'évaluation de façon prospective, randomisée ou non, de l'impact de la CTA après CT d'induction. Les essais randomisés prospectifs évaluant une approche néoadjuvante comportaient tous une indication de CT post-opératoire.

Ensuite, les résultats présentés dans le groupe de patients CTA- sont à nuancer en fonction du motif de non administration de la CT post-opératoire. En effet, les patients qui n'ont pas pu recevoir de CT post-opératoire en raison d'une contre-indication médicale (complication post-opératoire ou altération de l'état général) sont probablement plus fragiles et donc plus à risque de décès, comme ceci est illustré sur les courbes comparant la survie en fonction du motif de non administration de la CT post-opératoire, la SGm étant non atteinte dans le groupe de patients qui n'ont pas reçu de CT post-opératoire à l'issue d'une décision RCP établie sur des facteurs de bon pronostic, alors qu'elle n'était que de 15,5 mois en cas de CI médicale ayant empêché l'administration de la CT post-opératoire.

Ceci pourrait donc surestimer l'effet de la CT post-opératoire, les patients du groupe CTA+ présentant probablement un meilleur état général que les patients du groupe CTA- chez qui la CT post-opératoire n'a pas pu être réalisée. Cependant, les patients qui ont reçu la CT post-opératoire présentaient des critères pronostiques plus défavorables et étaient donc probablement plus à risque de récurrence et de décès, ce qui pourrait donc à l'inverse sous-estimer l'effet de la CT post-opératoire. Cette hypothèse est valable pour le taux d'atteinte ganglionnaire, le taux de patients présentant un statut pN+ étant plus nombreux dans le groupe CTA+ (71,25%) que dans le groupe CTA- (60,6%). Cependant, cet argument n'est pas applicable dans notre étude concernant le statut R1, puisqu'étonnamment le taux de résection R1 était supérieur dans le groupe CTA- (24,2%) en comparaison avec le groupe CTA+ (17,5%).

En observant les courbes de SG entre les patients du groupe CTA+ et ceux du groupe CTA-, on distingue un croisement autour de 30 mois. Avant cette période, il existe un bénéfice en faveur de la CT post-opératoire, qui disparaît au-delà de cette période. Ceci peut s'expliquer en partie par la différence de SGm en fonction du motif de non administration de la CT post-opératoire. Il y a donc une surmortalité précoce dans le groupe CTA- attribuable aux patients qui auraient nécessité l'administration d'une CT post-opératoire mais chez qui cela n'a pas été possible en

raison d'une contre-indication médicale. A l'inverse, les patients qui n'ont pas reçu de CT post-opératoire en raison de critères pronostiques favorables sont probablement à l'origine de l'absence de bénéfice de la CT post-opératoire au long terme, ces patients présentant un meilleur pronostic que ceux ayant justifié d'une CT post-opératoire.

De façon similaire, le bénéfice en faveur d'un protocole de CT post-opératoire par FOLFIRINOX en comparaison avec la Gemcitabine s'explique probablement en partie par le fait que les patients ayant reçu de la Gemcitabine correspondaient à des patients plus fragiles et donc plus à risque de décès, chez qui l'administration de FOLFIRINOX était contre-indiquée.

Nous soulevons donc la question de l'intérêt de la CT post-opératoire après CT d'induction. Nous n'avons pas retrouvé de bénéfice en faveur de la CT post-opératoire au sein de notre population globale. Une étude publiée par Groot et al qui évaluait le taux de rechute et les facteurs qui y étaient associés chez 231 patients opérés d'un AP BL ou LA après CTNA retrouvait quant à elle une SSRm et une SGM prolongées chez les patients qui avaient reçu une CT post-opératoire (SSRm 7 versus 10,9 mois, HR 0,73 ; SGM 15,4 versus 22,7 mois, HR 0,69). (53) A l'inverse, l'étude de Van Roessel, de façon similaire à la nôtre, ne retrouvait pas de bénéfice de la CT post-opératoire au sein de la population globale (SGM 29 mois *versus* 29 mois, HR 0,99, [IC95% 0,22 – 0,75]), mais uniquement dans le sous-groupe de patients pN+ (SGM 26 mois *versus* 13 mois, HR 0,41, [IC95% 0,22 – 0,75], p=0,004). (42)

Nous pouvons donc nous demander s'il serait légitime de réserver la CT post-opératoire uniquement aux patients présentant des critères pronostiques défavorables, tels que le statut pN+, la résection R1, une décroissance insuffisante du CA 19.9 en cours de CT d'induction ou encore une réponse pathologique incomplète. (54) En effet, une étude du groupe de l'AGEO ne retrouvait pas de bénéfice de la CT post-opératoire chez 28 patients présentant une réponse pathologique complète à l'issue d'une CT d'induction par FOLFIRINOX, ce qui suggère que l'existence d'une réponse pathologique complète est un facteur pronostique favorable pouvant dispenser d'une CT post-opératoire. (55) Concernant la cinétique du CA19.9, une étude publiée par Liu et al menée auprès de 241 patients opérés d'un AP après CT d'induction et pour lesquels des données complètes concernant l'évolution du CA19.9 étaient disponibles, la CT post-opératoire était associée à un bénéfice de survie uniquement chez les patients qui avaient présenté une décroissance de moins de 50% du CA19.9 (34,5 mois *vs* 19,1 mois, p<0,001), alors que ce bénéfice n'était pas retrouvé chez les patients qui avaient présenté une normalisation ou une diminution de plus de 50% du marqueur. (56)

Concernant le statut pN, il est difficile de déterminer si les patients présentant une maladie ypN0 étaient d'emblée dépourvus d'atteinte ganglionnaire, ou s'ils le sont devenus grâce à la CT d'induction. La réponse à la CT d'induction pourrait donc masquer l'agressivité initiale intrinsèque de la maladie. L'imagerie par tomодensitométrie présente une valeur prédictive insuffisante, évaluée à 49,8% dans une étude publiée par Tran Cao et al. (57) Dans cette étude, 38% des patients évalués par imagerie comme porteurs d'une maladie classée cN1 ont été classés ypN0 après CT d'induction. Les résultats de l'étude PETPANC suggèrent une meilleure sensibilité du TEP scanner en comparaison avec la tomодensitométrie classique afin de déterminer les stades IIB (T1 à T3 et N1), mais l'absence d'amélioration pour les stades III. (58)

On peut également s'interroger sur l'importance du nombre total de cycles de CT reçus plutôt que de la séquence d'administration. L'administration de la CT en pré-opératoire plutôt qu'en post-opératoire pourrait permettre une meilleure garantie de l'exposition à la CT. En effet, près de la moitié des patients ne reçoit finalement pas de CT adjuvante après la chirurgie, en raison notamment de complications post-opératoires. (20) Dans l'étude ESPAC 5F, environ 20% des patients opérés ne recevaient pas de CT post-opératoire. Dans l'étude SWOG S1505, qui comparait chez des patients atteints d'un AP d'emblée résécable, une stratégie péri-opératoire par FOLFIRINOX vs Gemcitabine + NabPaclitaxel, seuls 50% des patients ont reçu l'intégralité de la CT péri-opératoire. (59) Une étude publiée par Epeylbom et al évaluait 4 stratégies thérapeutiques distinctes chez 522 patients atteints d'un AP : absence de CT, plus d'un cycle et moins de 6 cycles de CT péri-opératoire (pré et post-opératoire), 6 cycles ou plus de CT péri-opératoire, et 6 cycles ou plus de CT exclusivement post-opératoire. La survie était comparable pour les patients ayant reçu 6 cycles ou plus, qu'ils aient été reçu de façon péri-opératoire ou exclusivement post-opératoire. (HR 1,07 [IC95 0,78 – 1,47]) (60)

Enfin, nous pouvons nous interroger concernant le type de CT post-opératoire optimal. En effet, en cas de réponse histologique incomplète ou d'atteinte ganglionnaire persistante après CT d'induction, peut-être vaudrait-il mieux poursuivre avec un régime de CT post-opératoire différent de celui utilisé en situation pré-opératoire, afin de tenter de cibler les cellules résistantes au premier régime de CT.

Des études prospectives sont donc nécessaires afin d'obtenir des données plus robustes concernant la place de la CT post-opératoire chez les patients opérés à l'issue d'une CT d'induction. L'étude PREOPANC-2 tentera d'apporter des réponses concernant la meilleure stratégie après traitement néoadjuvant pour l'AP résécable et BL, selon deux modalités : alors que le premier bras recevra une chimiothérapie néoadjuvante par 8 cycles de FOLFIRINOX, sans CTA à l'issue de la chirurgie, le second recevra un traitement néoadjuvant fondé sur une radio-chimiothérapie (Gemcitabine), complété par 4 cycles de CTA par Gemcitabine après la chirurgie. (40) L'étude PANACHE 02 évaluera quant à elle une stratégie basée sur 6 cycles de CT d'induction par FOLFIRINOX avant chirurgie, à l'issue de laquelle un premier bras de traitement consistera en une CT post-opératoire par FOLFIRINOX durant 3 mois quels que soient les résultats histologiques, alors que le deuxième bras correspond à une CT post-opératoire guidée par les résultats histologiques : FOLFIRINOX 3 mois en cas de lésion ypT1-T2/N0/R0 et Gemcitabine + NabPaclitaxel 3 mois si lésion ypT3-T4/N+/R1.

Enfin, des outils biologiques pourraient éventuellement permettre à l'avenir de guider le choix d'un traitement post-opératoire. En 2018, Gemenetzis et al rapportaient les résultats de l'essai CLUSTER, qui évaluait la valeur des cellules tumorales circulantes (CTC) dans l'AP, et retrouvait une corrélation entre la cinétique des CTC et l'évolution de la maladie ainsi que la réponse au traitement, en faisant ainsi une piste prometteuse. (61)

## V. Conclusion

Dans cette étude rétrospective évaluant l'intérêt de la chimiothérapie post-opératoire chez des patients opérés d'un adénocarcinome borderline ou localement avancé après chimiothérapie d'induction, nous n'avons pas retrouvé de différence de survie entre les patients qui avaient reçu une chimiothérapie post-opératoire et ceux qui n'en avaient pas reçu. Néanmoins, il existe une tendance en faveur de la chimiothérapie post-opératoire chez les patients présentant une atteinte ganglionnaire, qui présentaient une survie globale médiane quasiment doublée en comparaison avec les patients qui présentaient une maladie ypN0. La survie globale médiane des patients qui n'avaient pas reçu de chimiothérapie post-opératoire suite à une décision RCP, en raison de critères pronostiques favorables ou d'un nombre de cure reçues en pré-opératoire jugé suffisant, était nettement meilleure que celle des patients qui n'avaient pas pu recevoir de chimiothérapie post-opératoire en raison d'une contre-indication médicale. Une stratégie de désescalade chez des patients bien sélectionnés en fonction de critères pronostiques établis pourrait donc être envisagée concernant la chimiothérapie post-opératoire chez les patients opérés d'un adénocarcinome du pancréas à l'issue d'une chimiothérapie d'induction. Des résultats d'études prospectives sont attendus afin de conforter ces hypothèses.



## VI. Bibliographie

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* janv 2021;71(1):7-33.
2. Bouvier AM, Uhry Z, Jooste V, Drouillard A, Remontet L, Launoy G, et al. Focus on an unusual rise in pancreatic cancer incidence in France. *Int J Epidemiol.* 1 déc 2017;46(6):1764-72.
3. Ferlay J, Partensky C, Bray F. More deaths from pancreatic cancer than breast cancer in the EU by 2017. *Acta Oncol.* oct 2016;55(9-10):1158-60.
4. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res.* 1 juin 2014;74(11):2913-21.
5. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology.* 1 sept 2015;26:v56-68.
6. Wang H, Liu J, Xia G, Lei S, Huang X, Huang X. Survival of pancreatic cancer patients is negatively correlated with age at diagnosis: a population-based retrospective study. *Sci Rep.* 27 avr 2020;10(1):7048.
7. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *International Journal of Epidemiology.* 1 févr 2015;44(1):186-98.
8. Klein AP. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* juill 2021;18(7):493-502.
9. Zanini S, Renzi S, Limongi AR, Bellavite P, Giovinnazzo F, Bermano G. A review of lifestyle and environment risk factors for pancreatic cancer. *Eur J Cancer.* mars 2021;145:53-70.
10. Basturk O, Hong SM, Wood LD, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Biankin AV, et al. A Revised Classification System and Recommendations From the Baltimore Consensus Meeting for Neoplastic Precursor Lesions in the Pancreas. *Am J Surg Pathol.* déc 2015;39(12):1730-41.
11. Neuzillet C, Gaujoux S, Williet N, Bachet JB, Baugeon L, Colson Durand L, et al. Pancreatic cancer: French clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, AFC). *Dig Liver Dis.* déc 2018;50(12):1257-71.
12. Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, Bassi C, Fernández-Del Castillo C, Hackert T, et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology.* janv 2018;18(1):2-11.

13. Parra-Robert M, Santos VM, Canis SM, Pla XF, Fradera JMA, Porto RM. Relationship Between CA 19.9 and the Lewis Phenotype: Options to Improve Diagnostic Efficiency. *Anticancer Research*. 1 oct 2018;38(10):5883-8.
14. Delpero JR, Bachellier P, Regenet N, Le Treut YP, Paye F, Carrere N, et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a French multicentre prospective evaluation of resection margins in 150 evaluable specimens. *HPB (Oxford)*. janv 2014;16(1):20-33.
15. Delpero JR, Jeune F, Bachellier P, Regenet N, Le Treut YP, Paye F, et al. Prognostic Value of Resection Margin Involvement After Pancreaticoduodenectomy for Ductal Adenocarcinoma: Updates From a French Prospective Multicenter Study. *Ann Surg*. nov 2017;266(5):787-96.
16. Turrini O, Paye F, Bachellier P, Sauvanet A, Sa Cunha A, Le Treut YP, et al. Pancreatectomy for adenocarcinoma in elderly patients: postoperative outcomes and long term results: a study of the French Surgical Association. *Eur J Surg Oncol*. févr 2013;39(2):171-8.
17. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, Almond J, Link K, Beger H, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 10 nov 2001;358(9293):1576-85.
18. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul JL, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 20 déc 2018;379(25):2395-406.
19. Groot VP, Rezaee N, Wu W, Cameron JL, Fishman EK, Hruban RH, et al. Patterns, Timing, and Predictors of Recurrence Following Pancreatectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg*. mai 2018;267(5):936-45.
20. Merkow RP, Bilimoria KY, Tomlinson JS, Paruch JL, Fleming JB, Talamonti MS, et al. Postoperative complications reduce adjuvant chemotherapy use in resectable pancreatic cancer. *Ann Surg*. août 2014;260(2):372-7.
21. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *The Lancet*. 12 juill 2014;384(9938):164-72.
22. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 14 2019;380(7):617-28.
23. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med*. 01 2017;376(22):2147-59.
24. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal

- adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol.* 1 mai 2011;29(13):1715-21.
25. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* sept 2015;16(9):1090-8.
  26. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 21 oct 2004;351(17):1731-40.
  27. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, Rio E, François É, Mesgouez-Nebout N, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* mai 2021;22(5):702-15.
  28. Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, Valle J, O'Reilly D, Siriwardena A, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* mai 2014;15(6):601-11.
  29. Mokdad AA, Minter RM, Zhu H, Augustine MM, Porembka MR, Wang SC, et al. Neoadjuvant Therapy Followed by Resection Versus Upfront Resection for Resectable Pancreatic Cancer: A Propensity Score Matched Analysis. *J Clin Oncol.* 10 févr 2017;35(5):515-22.
  30. Versteijne E, Vogel JA, Besselink MG, Busch ORC, Wilmink JW, Daams JG, et al. Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. *Br J Surg.* juill 2018;105(8):946-58.
  31. Jang JY, Han Y, Lee H, Kim SW, Kwon W, Lee KH, et al. Oncological Benefits of Neoadjuvant Chemoradiation With Gemcitabine Versus Upfront Surgery in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Prospective, Randomized, Open-label, Multicenter Phase 2/3 Trial. *Ann Surg.* août 2018;268(2):215-22.
  32. Janssen QP, Buettner S, Suker M, Beumer BR, Addeo P, Bachellier P, et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Patient-Level Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst.* 1 août 2019;111(8):782-94.
  33. Versteijne E, Suker M, Groothuis K, Akkermans-Vogelaar JM, Besselink MG, Bonsing BA, et al. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial. *J Clin Oncol.* 1 juin 2020;38(16):1763-73.
  34. Versteijne E, van Dam JL, Suker M, Janssen QP, Groothuis K, Akkermans-Vogelaar JM, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy Versus Upfront Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Long-Term Results of the Dutch Randomized PREOPANC Trial. *J Clin Oncol.* 27 janv 2022;JCO2102233.

35. Auclin E, Marthey L, Abdallah R, Mas L, Francois E, Saint A, et al. Role of FOLFIRINOX and chemoradiotherapy in locally advanced and borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: update of the AGEO cohort. *Br J Cancer*. juin 2021;124(12):1941-8.
36. Suker M, Beumer BR, Sadot E, Marthey L, Faris JE, Mellon EA, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol*. juin 2016;17(6):801-10.
37. Labori KJ, Lassen K, Hoem D, Grønbech JE, Søreide JA, Mortensen K, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus surgery first for resectable pancreatic cancer (Norwegian Pancreatic Cancer Trial - 1 (NorPACT-1)) - study protocol for a national multicentre randomized controlled trial. *BMC Surg*. 25 août 2017;17(1):94.
38. Motoi F, Kosuge T, Ueno H, Yamaue H, Satoi S, Sho M, et al. Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP05). *Jpn J Clin Oncol*. 1 févr 2019;49(2):190-4.
39. ESPAC-5F: Four-arm, prospective, multicenter, international randomized phase II trial of immediate surgery compared with neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine (GEMCAP) or FOLFIRINOX or chemoradiotherapy (CRT) in patients with borderline resectable pancreatic cancer. | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [cité 17 mars 2022]. Disponible sur: [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.4505](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4505)
40. Janssen QP, van Dam JL, Bonsing BA, Bos H, Bosscha KP, Coene PPLO, et al. Total neoadjuvant FOLFIRINOX versus neoadjuvant gemcitabine-based chemoradiotherapy and adjuvant gemcitabine for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-2 trial): study protocol for a nationwide multicenter randomized controlled trial. *BMC Cancer*. 23 mars 2021;21(1):300.
41. Perri G, Prakash L, Qiao W, Varadhachary GR, Wolff R, Fogelman D, et al. Postoperative Chemotherapy Benefits Patients Who Received Preoperative Therapy and Pancreatectomy for Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg*. juin 2020;271(6):996-1002.
42. van Roessel S, van Veldhuisen E, Klompmaker S, Janssen QP, Abu Hilal M, Alseidi A, et al. Evaluation of Adjuvant Chemotherapy in Patients With Resected Pancreatic Cancer After Neoadjuvant FOLFIRINOX Treatment. *JAMA Oncol*. 1 nov 2020;6(11):1733-40.
43. Katz MHG, Fleming JB, Bhosale P, Varadhachary G, Lee JE, Wolff R, et al. Response of borderline resectable pancreatic cancer to neoadjuvant therapy is not reflected by radiographic indicators. *Cancer*. 1 déc 2012;118(23):5749-56.
44. Cassinotto C, Cortade J, Belleannée G, Lapuyade B, Terrebonne E, Vendrely V, et al. An evaluation of the accuracy of CT when determining resectability of pancreatic head adenocarcinoma after neoadjuvant treatment. *European Journal of Radiology*. 1 avr 2013;82(4):589-93.
45. Ferrone CR, Marchegiani G, Hong TS, Ryan DP, Deshpande V, McDonnell EI, et al. Radiological and surgical implications of neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX for

- locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg.* janv 2015;261(1):12-7.
46. Boone BA, Steve J, Zenati MS, Hogg ME, Singhi AD, Bartlett DL, et al. Serum CA 19-9 response to neoadjuvant therapy is associated with outcome in pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* déc 2014;21(13):4351-8.
  47. Aoki S, Motoi F, Murakami Y, Sho M, Satoi S, Honda G, et al. Decreased serum carbohydrate antigen 19-9 levels after neoadjuvant therapy predict a better prognosis for patients with pancreatic adenocarcinoma: a multicenter case-control study of 240 patients. *BMC Cancer.* 21 mars 2019;19(1):252.
  48. Evans DB, Rich TA, Byrd DR, Cleary KR, Connelly JH, Levin B, et al. Preoperative chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg.* nov 1992;127(11):1335-9.
  49. Macedo FI, Ryon E, Maithel SK, Lee RM, Kooby DA, Fields RC, et al. Survival Outcomes Associated With Clinical and Pathological Response Following Neoadjuvant FOLFIRINOX or Gemcitabine/Nab-Paclitaxel Chemotherapy in Resected Pancreatic Cancer. *Ann Surg.* sept 2019;270(3):400-13.
  50. Sell NM, Lee GC, Fernández-Del Castillo C, Ferrone CR, Warshaw AL, Hong TS, et al. Evaluation of Pathologic Response on Overall Survival After Neoadjuvant Therapy in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Pancreas.* août 2020;49(7):897-903.
  51. Increased Rate of Complete Pathologic Response After Neoadjuvant FOLFIRINOX for BRCA Mutation Carriers with Borderline Resectable Pancreatic Cancer | SpringerLink [Internet]. [cité 21 mai 2022]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-020-08469-8>
  52. Xie J, Liu C. Adjusted Kaplan-Meier estimator and log-rank test with inverse probability of treatment weighting for survival data. *Stat Med.* 30 oct 2005;24(20):3089-110.
  53. Groot VP, Blair AB, Gemenetzi G, Ding D, Burkhart RA, Yu J, et al. Recurrence after neoadjuvant therapy and resection of borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol.* sept 2019;45(9):1674-83.
  54. Rangelova E, Bratlie SO. How to select the most appropriate adjuvant treatment after neoadjuvant treatment and resection for locally advanced pancreatic cancer? *J Gastrointest Oncol.* oct 2021;12(5):2521-35.
  55. Kourie H, Auclin E, Cunha AS, Gaujoux S, Bruzzi M, Sauvanet A, et al. Characteristic and outcomes of patients with pathologic complete response after preoperative treatment in borderline and locally advanced pancreatic adenocarcinoma: An AGEO multicentric retrospective cohort. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* nov 2019;43(6):663-8.
  56. Liu H, Zenati MS, Rieser CJ, Al-Abbas A, Lee KK, Singhi AD, et al. CA19-9 Change During Neoadjuvant Therapy May Guide the Need for Additional Adjuvant Therapy Following Resected Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol.* oct 2020;27(10):3950-60.

57. Tran Cao HS, Zhang Q, Sada YH, Silberfein EJ, Hsu C, Van Buren G, et al. Value of lymph node positivity in treatment planning for early stage pancreatic cancer. *Surgery*. sept 2017;162(3):557-67.
58. Ghaneh P, Hanson R, Titman A, Lancaster G, Plumpton C, Lloyd-Williams H, et al. PET-PANC: multicentre prospective diagnostic accuracy and health economic analysis study of the impact of combined modality 18fluorine-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography with computed tomography scanning in the diagnosis and management of pancreatic cancer. *Health Technol Assess*. févr 2018;22(7):1-114.
59. Sohal DPS, Duong M, Ahmad SA, Gandhi NS, Beg MS, Wang-Gillam A, et al. Efficacy of Perioperative Chemotherapy for Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 1 mars 2021;7(3):421-7.
60. Epelboym I, Zenati MS, Hamad A, Steve J, Lee KK, Bahary N, et al. Analysis of Perioperative Chemotherapy in Resected Pancreatic Cancer: Identifying the Number and Sequence of Chemotherapy Cycles Needed to Optimize Survival. *Ann Surg Oncol*. sept 2017;24(9):2744-51.
61. Gemenetzi G, Groot VP, Yu J, Ding D, Teinor JA, Javed AA, et al. Circulating Tumor Cells Dynamics in Pancreatic Adenocarcinoma Correlate With Disease Status: Results of the Prospective CLUSTER Study. *Ann Surg*. sept 2018;268(3):408-20.

## Présentations

Ce travail a fait l'objet de deux présentations en congrès :

- Poster Session – **Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive** – Mars 2022  
« Intérêt de la chimiothérapie post-opératoire chez les patients opérés d'un adénocarcinome du pancréas borderline ou localement avancé après chimiothérapie pré-opératoire par FOLFIRINOX »
- Poster Session – Congrès annuel de l'**American Society of Clinical Oncology** – Juin 2022  
« Do we need postoperative chemotherapy after preoperative FOLFIRINOX in resected borderline or locally advanced pancreatic cancer? A retrospective analysis. »

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.





## Résumé

**Introduction :** Le pronostic de l'adénocarcinome du pancréas (AP) reste sombre, et la chirurgie demeure le seul traitement potentiellement curatif. Après chirurgie d'un AP, la chimiothérapie (CT) par FOLFIRINOX (FFNX) représente le traitement standard. Une CT d'induction par FFNX est indiquée chez les patients atteints d'un AP non résécable d'emblée – borderline (BL) ou localement avancé (LA) – et le bénéfice de la CT post-opératoire dans ce contexte reste flou. Notre objectif était d'évaluer l'intérêt de la CT post-opératoire sur la survie chez les patients opérés d'un AP BL ou LA après CT d'induction par FFNX.

**Matériel et Méthodes :** Les patients consécutifs opérés à l'Institut Paoli Calmettes entre 2014 et 2020 d'un AP BL ou LA à l'issue d'une CT d'induction par FFNX ont été rétrospectivement analysés. Les patients décédés ou ayant présenté une récurrence dans les 3 mois suivant la chirurgie ont été exclus. Nous avons comparé la survie sans récurrence médiane (SSRm) et la survie globale médiane (SGm) définies par le délai entre chirurgie et rechute ou décès, chez les patients ayant reçu ou non une CT post-opératoire.

**Résultats :** 113 patients opérés d'un AP ont été inclus, parmi lesquels 81,4% présentaient une lésion classée BL et 18,6% une lésion LA. 80 patients (70,8%) ont reçu une CT post-opératoire (groupe CTA+) et 33 (29,2%) n'en n'ont pas reçu (groupe CTA-). Le protocole de CT post-opératoire consistait en une CT par FFNX ou FOLFOX pour 24 patients (30%), Gemcitabine pour 35 patients (43,8%), Gemcitabine + Capecitabine pour 9 patients (11,3%), LV5FU2 ou Capecitabine pour 9 patients (11,3%), inconnue pour 3 patients (3,75%). Aucune différence de SSR ni SG n'a été mise en évidence entre les patients du groupe CTA+ et ceux du groupe CTA-. La SSRm était de 15,7 mois dans le groupe CTA+ vs 14 mois dans le groupe CTA-, HR 0,87, [IC 95% 0,53 – 1,42],  $p=0,57$ . La SGm était de 37,6 mois dans le groupe CTA+ vs 36,1 mois dans le groupe CTA-, HR 0,93, [IC 95% 0,64 – 1,61],  $p=0,81$ . Aucune différence n'a été constatée non plus en analyse multivariée concernant la SG (HR 0,93, [IC95% 0,49 – 1,07],  $p=0,83$ ). Parmi les patients présentant une atteinte ganglionnaire (pN+,  $n=77$ ), la SSRm était de 14,5 mois dans le groupe CTA+ vs 6,9 mois dans le groupe CTA-, HR 0,66, [IC 95% 0,33 – 1,16],  $p=0,14$ . La SGm était de 31,8 mois dans le groupe CTA+ vs 16,5 mois dans le groupe CTA-, HR 0,94, [IC 95% 0,49 – 1,79],  $p=0,85$ . Alors que les patients du groupe CTA- qui n'avaient pas reçu de CT post-opératoire suite à une décision de RCP présentaient une SGm non atteinte, ceux qui n'avaient pas pu la recevoir en raison d'une contre-indication médicale présentaient une SGm d'uniquement 15,5 mois, HR 0,31, [IC95% 0,13 – 0,80],  $p=0,02$ . Concernant la durée totale d'exposition à la CT, la SGm était meilleure chez les patients qui avaient reçu 6 mois ou plus de CT (SGm 55,3 mois) que chez ceux qui en avaient reçu moins de 6 mois (SGm 32 mois), HR 0,66, [IC95% 0,39 – 1,18],  $p=0,17$ .

**Conclusion :** Dans cette étude rétrospective évaluant l'intérêt de la CT post-opératoire chez des patients opérés d'un AP BL ou LA après CT d'induction par FFNX, nous n'avons pas retrouvé de différence de survie entre les patients qui avaient reçu une CT post-opératoire et ceux qui n'en avaient pas reçu. Néanmoins, il existe une tendance en faveur de la CT post-opératoire chez les patients présentant une atteinte ganglionnaire, qui présentaient une SGm quasiment doublée en comparaison avec les patients qui présentaient une maladie ypN0. Une désescalade thérapeutique concernant la CT post-opératoire à l'issue d'une CT d'induction pourrait donc éventuellement être envisagée chez des patients bien sélectionnés en fonction de critères pronostiques établis. Des résultats d'études prospectives sont attendus afin de conforter ces hypothèses.

**Mots-clés :** Adénocarcinome pancréatique, borderline, localement avancé, chimiothérapie d'induction, FOLFIRINOX, chimiothérapie post-opératoire.

## Abstract

**Background:** Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) has poor outcome and surgical resection remains the only potential curative treatment. After PDAC resection, post-operative chemotherapy (CT) by FOLFIRINOX (FFNX) is the standard of care. Increasing number of patients with borderline (BL) or locally advanced (LA) PDAC are treated with induction CT by FFNX, and the benefit of post-operative CT in this setting remains unclear. The aim of this study was to analyse the impact of post-operative CT in patients who underwent BL or LA PDAC resection after induction FFNX.

**Methods:** Consecutive patients who underwent pancreatectomy after induction FFNX for a BL or LA PDAC between 2014 and 2020 at the Institut Paoli Calmettes comprehensive cancer center were retrospectively analysed. Patients who progressed or died within 3 months after surgery were excluded from the analysis. We compared median relapse free survival (mRFS) and median overall survival (mOS) defined by time from surgery to relapse or death in patients who received or not post-operative CT.

**Results:** 113 patients were included, of whom 81.4% had BL PDAC and 18.6% had LA PDAC. 80 patients (70.8%) received postoperative CT (CTA+ group) and 33 (29.2%) did not (CTA- group). Postoperative CT regimen consisted in FFNX or FOLFOX for 24 patients (30%), Gemcitabine for 35 patients (43.8%), Gemcitabine + Capecitabine for 9 patients (11.3%), LV5FU2 or Capecitabine for 9 patients (11.3%), unknown for 3 patients (3.75%). No difference in RFS or OS was found between patients in the CTA+ group and those in the CTA- group. mRFS was 15.7 months in the CTA+ group vs 14 months in the CTA- group, HR 0.87, [95% CI 0.53 - 1.42],  $p=0.57$ . mOS was 37.6 months in the CTA+ group vs 36.1 months in the CTA- group, HR 0.93, [95% CI 0.64 - 1.61],  $p=0.81$ . No significant difference was found either in multivariate analysis for mOS, HR 0.93, [IC 95% 0,64 – 1,61],  $p=0,81$ . Among patients with lymph node involvement (pN+,  $n=77$ ), mRFS was 14.5 months in the CTA+ group vs 6.9 months in the CTA- group, HR 0.66, [95% CI 0.33 - 1.16],  $p=0.14$ . mOS was 31.8 months in the CTA+ group vs 16.5 months in the CTA- group, [HR 0.94, 95% CI 0.49 - 1.79],  $p=0.85$ . While patients of the CTA- group who did not receive postoperative CT after a multidisciplinary consultation meeting decision presented unreached mOS, those who could not receive it due to medical contraindication presented a mOS of only 15.5 months, HR 0.31, [CI95% 0.13 - 0.80],  $p=0.02$ . Regarding the total duration of exposure to CT, mOS was improved in patients who received 6 months or more of CT (mOS 55.3 months) compared with those who received less than 6 months (mOS 32 months), HR 0.66, [CI95% 0.39 - 1.18],  $p=0.17$ .

**Conclusion:** In this retrospective study evaluating the impact of postoperative CT in patients who underwent BL or LA PDAC resection after induction CT with FFNX, we found no difference in survival between patients who received postoperative CT and those who did not. Nevertheless, there was a trend in favor of postoperative CT in patients with lymph node involvement, who had an almost doubled mOS compared to patients with ypN0 disease. Therapeutic de-escalation concerning postoperative CT after induction CT could possibly be considered in well-selected patients according to established prognostic criteria. Further prospective data are needed to confirm these preliminary results.

**Keywords:** Pancreatic adenocarcinoma, borderline, locally advanced, induction chemotherapy, post-operative chemotherapy.