

# SESION 2: NEOADYUVANCIA EN CÁNCER DE PÁNCREAS

Paula González Villarroel  
Oncología Médica  
27 Junio 2022

# ¿QUÉ OS INTERESA SABER DE LA NEOADYUVANCIA?

- ¿Qué es mejor cirugía + adyuvancia vs Neoadyuvancia?
- ¿Cuántos pacientes va a responder y cuanto van a responder?
- ¿Qué tratamiento les vamos a poner?



# INTRODUCCION SOBRE NEOADYUVANCIA

- No hay un estándar
- Estudios para decidir resecabilidad: TAC, RM, EUS +/-laparoscopia
- Diferenciar entre borderline y localmente avanzados/irresecables



# DESDE EL COMITÉ:

<b>Tumores resecables</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Ausencia de enfermedad extrapancreática.</li><li>- No evidencia de afectación en AMS, TC ó AH</li><li>- La afectación de la confluencia entre VMS-VP, si la resección y reconstrucción son posibles.</li><li>- No hay evidencia de contacto, distorsión, trombo o englobamiento de VMS o VP.</li></ul>	<b>ADYUVANCIA</b>
<b>Borderline resecables</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Afectación venosa de VMS/VP, con o sin contacto y estrechamiento de la luz, englobamiento de VMS/VP pero sin afectar las arterias, ó segmento corto ocluido por trombo o infiltración.</li><li>- Afectación de arteria gastroduodenal ó hepática en un segmento corto sin extensión al tronco celíaco.</li><li>- Afectación de AMS que no exceda <math>&gt; 180^\circ</math> de su circunferencia.</li><li>- Tumores de cola-cuerpo con menos de <math>180^\circ</math> de afectación de la circunferencia de tronco celíaco ó AMS.</li></ul>	<b>NEOADYUVANCIA</b>
<b>Irresecables/localmente avanzados</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Infiltración extrapancreática incluyendo tejido linfático, ganglios y tejidos peripancreáticos y/o metástasis a distancia.</li><li>- Afectación de más de la mitad de la circunferencia u oclusión/trombosis de VMS o la confluencia con vena porta, sin posibilidades de reconstrucción</li><li>- Afectación de AMS, cava inferior, aorta, tronco celíaco ó arteria hepática</li></ul>	<b>PALIATIVO (?)</b>

**Radiología  
Cirugía**

**Oncología**

# RECOMENDACIONES BÁSICAS

- Disponer de AP 
- Necesidad previa de resolver ictericia si existe
- Recomendación “estándar”: si hay opción: ENSAYO CLINICO
- Valorar laparoscopia diagnóstica (?)
- Cirugía entre 4 y 8 semanas



# JUSTIFICACIÓN DE LA NEOADYUVANCIA

- Mejor selección de pacientes
- Aumento de cirugías con márgenes negativos (R0)
- Tratamiento precoz de la micrometastasis
- Mayor importancia desde aparición de esquemas más activos, con mayor tasa de respuestas:  
FOLFIRINOX (39%), Gemcitabina-Nab-paclitaxel (23%) frente a Gemcitabina (10%)



# Boderline resecaables



# GENERALIDADES

- Indicación de neoadyuvancia por alto riesgo de R1-2.
- No está claro el esquema óptimo, ni número de ciclos
- Uso de RDT: se ha visto mayor fibrosis y más R0, y menor tasa de recaída local. Igual supervivencia



# CIFRAS GENERALES

- Tratamiento neoadyuvante recomendado en base a **estudios retrospectivos**:
  - Respuestas 10-30%
  - Resecabilidad 30-60%
  - R0 80-90%
- Estudios retrospectivos mas actuales (**FOLFIRINOX o esquemas con nab-paclitaxel**): Resecabilidad 60-80%
- Datos en base a Meta-analisis y series de casos

# ¿Mejor cirugía o neoadyuvancia? ¿Qué esquema?

- ASCO 2020: 2 presentaciones orales de 2 estudios Fase II, estudios negativos:
  - **ESPAC-5F:**
    - 90 pacientes
    - Gem-Cape vs FOLFIRINOX vs QMT-RDT vs Cirugía
    - Objetivo es cirugía R0/R1. Es un estudio negativo para su objetivo primario. Sin diferencias. Algo más de R0
    - Parece mejor la supervivencia al año en aquellos que recibieron neoadyuvancia y parece mejor el triplete
  - **SWOG S0505:** QMT perioperatoria con mFOLFIRINOX o Gem-Abraxane Comparación con datos históricos, sin superarlo



# RESPECTO A LA RADIOTERAPIA

- ✓ La RDT sola es inferior a la QMT-RDT
- ✓ Destacar 2 estudios (Fase III y Fase II)

## PREOPANC (ASCO 2018):

- ✓ Cirugía y adyuvancia con Gemcitabina x 6 meses vs Gemcitabina (esquema día 1 y 8 cada 21) + RDT seguido de cirugía y después 4 ciclos
- ✓ Objetivo 1º: SG: 13,7 vs 17,1 (p 0,074)
- ✓ Beneficio en tasa de RO: 31 vs 63% (significativo)
- ✓ Beneficio estadísticamente significativo en recaída local y a distancia

Se compara frente a adyuvancia con Gemcitabina (no estandar) Datos SG peores que adyuvancia: ESPAC 4 (28 m) y PRODIGE (54 meses), que incluyen cirugías R1

## ALLIANCE 021501 (Oral ASCO GI 2021):

- ✓ Compara 8 ciclos de FOLFIRINOX, seguido de Cx y 4 ciclos en adyuvancia vs 7 ciclos de FOLFIRINOX, seguido de RDT, seguido de Cx y 4 ciclos de FOLFIRINOX adyuvantes.
- ✓ Cirugía 57 y 33%
- ✓ Se compara cada brazo con resultados históricos, no entre ellos.
- ✓ Objetivos 1º vivos a los 18 meses
- ✓ Analisis interino: tras los 30 primeros pacientes si no se operan el 37% cierre del brazo, por lo que se cerró el brazo de la RDT

# Localmente avanzados irresecables



# GUIAS: RECOMENDACIONES GENERALES

✓ Iniciar quimioterapia (3 ciclos) y después quimio-radio (5FU-Cape) vs seguir quimioterapia

✓ No establecido régimen estándar ni número de ciclos

✓ Preferencia por ensayo clínico

✓ Opciones de quimioterapia:

Gemcitabina monoterapia

Gemcitabina-nabpaclitaxel

FOLFIRINOX (PS0)

## Recommendations

1. LAPC has to be discussed in a multidisciplinary tumor board in order to define its resectability (IV, A).
2. The standard treatment for LAPC is chemotherapy (I, A).
3. By extrapolation in the metastatic setting, FOLFIRINOX, mFOLFIRINOX or gemcitabine and albumin-bound paclitaxel represent acceptable treatments with higher response rate than gemcitabine (III, B).
4. After induction chemotherapy (between 4 and 6 months), consolidation with chemoradiotherapy is an option (III, C).

# EVIDENCIA QMT EN L.A.

## Estudio observacional

- 101 pacientes con LA irresecables tratados con FOLFRINOX
- 20% sin quimio-radio
- Reducción del tumor 30%
- En los resecaos (55% son R0)

## Metaanálisis (11 estudios)

- ✓ 315 pacientes localmente avanzados tratado con FOLFIRINOX
- ✓ Mediana supervivencia: 24 meses

## Serie casos (SEER)

- 1700 pacientes ancianos
- La supervivencia QMT/QMT-RDT/RDT/BSC: 27/47/29/15 semanas

---

# FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis



*Mustafa Suker\*, Berend R Beumer\*, Eran Sadot, Lysiane Marthey, Jason E Faris, Eric A Mellon, Bassel F El-Rayes, Andrea Wang-Gillam, Jill Lacy, Peter J Hosein, Sing Yu Moorcraft, Thierry Conroy, Florian Hohla, Peter Allen, Julien Taieb, Theodore S Hong, Ravi Shridhar, Ian Chau, Casper H van Eijck, Bas Groot Koerkamp*

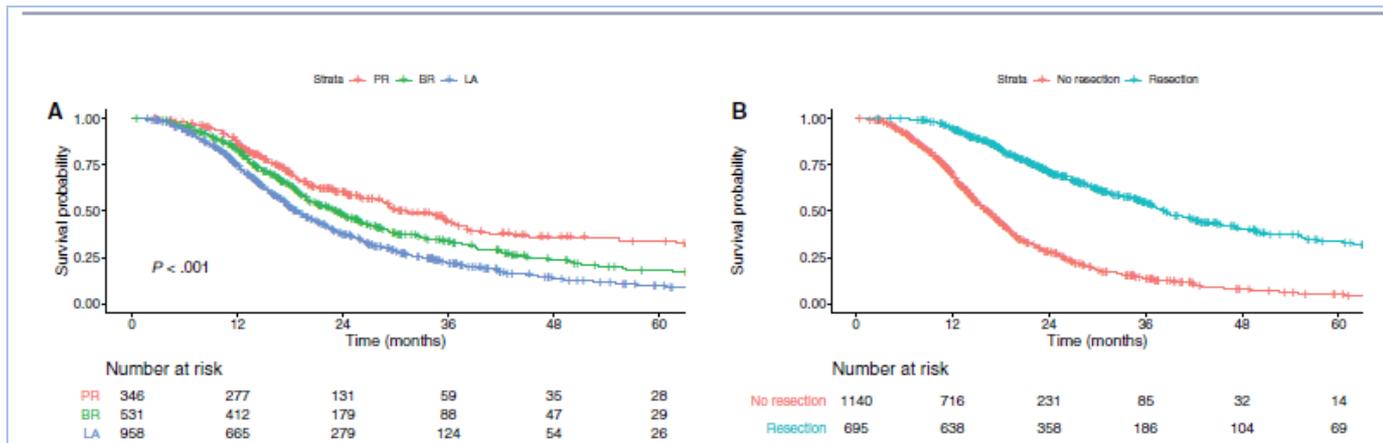
- Se incluyen 13 estudios retrospectivos (689 pacientes LA), estudios publicados entre julio 1994 y julio 2015
- Mediana de SG: 24 meses (varía entre 10 y 32 meses)
- SLP: 15 meses
- Posibilidad de cirugía tras tratamiento: Media 26% (entre 0-43%)
- Cirugías de las cuales: 74% son R0
- 64% Radioterapia o quimio-radioterapia previa
- ¿Papel de Radioterapia?



## FOLFIRINOX as Initial Treatment for Localized Pancreatic Adenocarcinoma: A Retrospective Analysis by the Trans-Atlantic Pancreatic Surgery Consortium

Quisette P. Janssen, MD <sup>1,2</sup> Jacob L. van Dam, MD <sup>1</sup> Deesje Doppenberg, MD,<sup>3</sup> Laura R. Prakash, MD,<sup>4</sup> Casper H. J. van Eijck, MD, PhD,<sup>1</sup> William R. Jarnagin, MD <sup>2</sup> Eileen M. O' Reilly, MD,<sup>5</sup> Alessandro Panizza, MD,<sup>6</sup> Marc G. Besselink, MD, PhD <sup>3</sup> Matthew H. G. Katz, MD,<sup>4</sup> Ching-Wei D. Tzeng, MD <sup>4</sup> Alice C. Wei, MD <sup>2</sup> Amer H. Zureikat, MD,<sup>6</sup> Bas Groot Koerkamp, MD, PhD <sup>1\*</sup>; for the Trans-Atlantic Pancreatic Surgery (TAPS) Consortium

- 1835 pacientes
- 52%LA; 29% Borderline; 19 resecables
- Mediana n° ciclos: 6
- Radioterapia 49%
- Resección 38%. R0 55%
- Mediana de Supervivencia 18.7 meses



# ¿QUÉ ESQUEMA DE QMT ES MEJOR?

## Estudio Fase II (NEOLAP)

- 2 CICLOS GEM-ABRAXANE seguido de otros 2 ciclos vs 4 ciclos de FOLFIRINOX
- 168 pacientes
- Sin diferencias en número de resecciones ni cirugías R0, pero sin mejor estadiaje patológico



# ¿QUÉ ES MEJOR QMT VS QMT-RDT?

## 4 estudios Fase III y al menos 2 metaanálisis

### Fase III Estudio francés: FFCD-SERO:

- ✓ RDT + QMT (5FU y cisplatino) seguido de Gemcitabina hasta progresión vs solo Gemcitabina hasta progresión
- ✓ 109 pacientes
- ✓ Gemcitabina sola mejor: 13 vs 8.6 meses
- ✓ Resultados controvertidos por mayor tox dado que usan cisplatino y RDT con mas dosis (60 vs 54 Gys)
- ✓ Probablemente baje la SG por toxicidad

**2 meta-análisis** que no demuestran beneficio de la QMT-RDT .  
Estudios muy heterogeneos

**Fase III: ECOG 4201:**  
Gem vs Gemc-RDT  
Cerrado por bajo reclutamiento

**Fase III: LAP07**

**Fase III: CONKO 007**  
ASCO 2022

Original Investigation

# Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib The LAP07 Randomized Clinical Trial

Pascal Hammel, MD; Florence Huguet, MD; Jean-Luc van Laethem, MD; David Goldstein, MD; Bengt Glimelius, MD; Pascal Artru, MD; Ivan Borbath, MD; Olivier Bouché, MD; Jenny Shannon, MD; Thierry André, MD; Laurent Mineur, MD; Benoist Chibaudel, MD; Franck Bonnetain, PhD; Christophe Louvet, MD

- Estudio randomizado 2 x 2
- 442 pacientes, tratamiento durante 4 meses con Gemcitabina +/- Erlotinib y los que no progresan se randomizan a seguir QMT x 2 meses mas vs Quimio-radioterapia
- Seguimiento durante 36 meses, quimio-radio no fue superior a seguir solo con quimio
- Sin diferencia en SG (15.2 vs 16.5 meses)
- Sin diferencias en respuesta para posterior cirugía
- Quimio-radio disminución no significativa de riesgo de recidiva loco-regional (32 vs 46%)

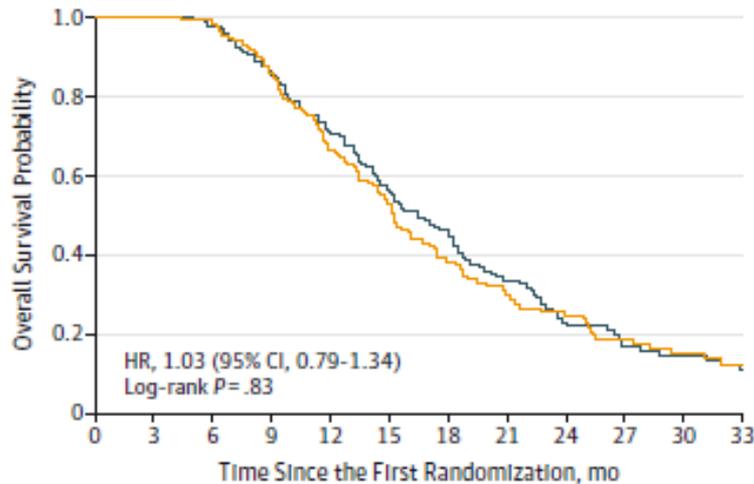
Original Investigation

# Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib

## The LAPO7 Randomized Clinical Trial

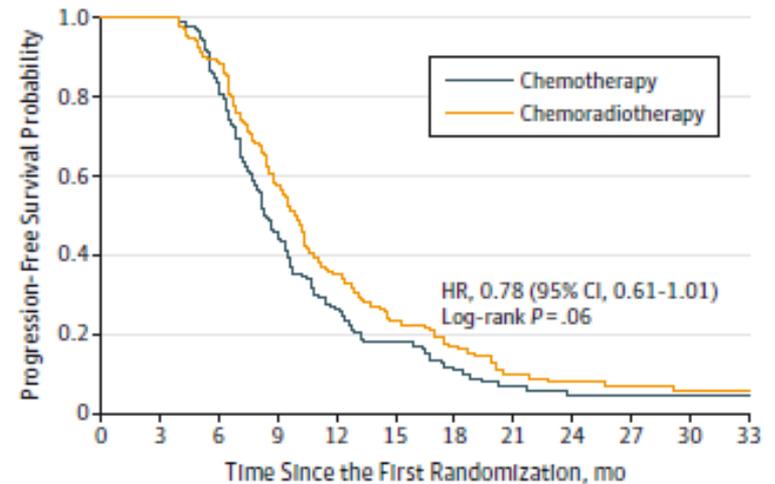
Pascal Hammel, MD; Florence Huguet, MD; Jean-Luc van Laethem, MD; David Goldstein, MD; Bengt Glimelius, MD; Pascal Artru, MD; Ivan Borbath, MD; Olivier Bouché, MD; Jenny Shannon, MD; Thierry André, MD; Laurent Mineur, MD; Benoist Chibaudel, MD; Franck Bonnetain, PhD; Christophe Louvet, MD

**A** Overall survival probability



Chemotherapy		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
No. at risk		136	136	133	117	94	70	55	39	24	14	12	8
No. of events		0	0	4	20	40	60	73	87	99	104	106	109
Chemoradiotherapy		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
No. at risk		133	133	131	113	87	66	45	34	26	18	12	9
No. of events		0	0	3	20	45	63	80	89	96	101	105	106

**B** Progression-free survival probability



Chemotherapy		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
No. at risk		136	136	113	61	35	21	12	7	3	1	1	1
No. of events		0	0	24	76	101	112	119	124	125	125	125	125
Chemoradiotherapy		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
No. at risk		133	133	117	76	45	30	21	11	8	7	4	4
No. of events		0	0	18	57	87	102	110	118	120	120	121	121

## Randomized phase III trial of induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy or chemotherapy alone for non-resectable locally advanced pancreatic cancer: First results of the CONKO-007 trial

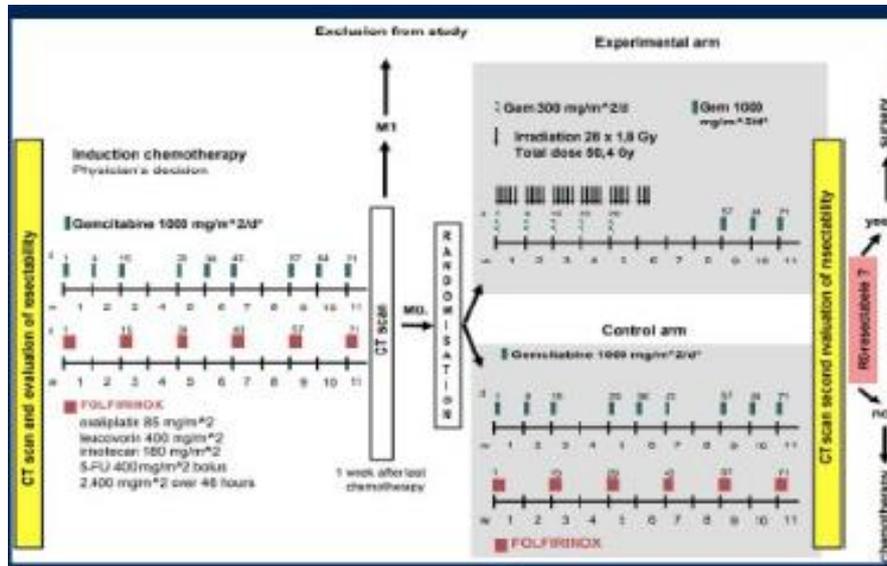
Rainer Fietkau, Michael Ghadimi, Robert Grützmann, Uwe A. Wittel, Lutz Jacobasch, Waldemar Uhl, Roland S. Croner, Wolf Otto Bechstein, Ulf Peter Neumann, Dirk Waldschmidt, Stefan Hubert Boeck, Nicolas Moosmann, Anke C. Reinacher-Schick, Henriette Golcher, Werner Adler, Sabine Semrau, Annett Kallies, Markus Hecht, Andrea Tannapfel, Helmut Oettle

Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Germany

ClinicalTrials.gov identifier: NCT01827553

Sponsor: Dean of the Medical Faculty of the Friedrich-Alexander-Universität

Funding: German Cancer Aid No. 109264



### Primary Endpoint:

- R0 Resection rate

### Secondary endpoints:

- Overall survival; DFS
- Rate of resections
- Survival following resection

### Statistical considerations:

- First calculation: primary endpoint was overall survival with 830 pts
- Following interim analysis: due to insufficient recruitment primary endpoint was changed to R0 resection with 525 pts
- Evaluation according to ITT
- Median Follow-up: 55.13 months (CI: 27.40 - 80.95)

# RESULTADOS

**Resection Data I:  
compared to all patients with resection (60/62)**

	CT	CT+CBT	p-value
Resection performed, No.	60	62	
pCR, No. (%)	1 (2)	11 (18)	0.0043
R0 resection, No. (%)	30 (50)	43 (69)	0.0118
R1 resection, No. (%)	16 (27)	5 (8)	0.0081
R2, Ex resection, No. (%)	14 (23)	14 (23)	1.0000
CRM negative, No. (%)	15 (25)	20 (47)	0.0147
CRM positive, No. (%)	27 (45)	11 (18)	0.0016
CRM missing data, No. (%)	4 (7)	8 (13)	
Deceased within 30 days after resection, No. (%)	5 (8)	4 (6)	0.7413

- Misma supervivencia y SLP
- Pero en los operados mas supervivencia en los R0



# CONCLUSIONES

## ¿Qué es mejor cirugía + adyuvancia vs Neoadyuvancia?

- Los datos en SG de estudios en adyuvancia son superiores, si son resecables hay que operar
- Lo importante para la supervivencia es un R0 y la neoadyuvancia es el camino para conseguirlo en los Borderline

## ¿Cuántos pacientes va a responder y cuanto van a responder?

- Tasa Respuestas: 25-40%
- Resecabilidad: 60-80%
- Cirugías R0: 50-75%

## ¿Qué tratamiento les vamos a poner?

- QMT de entrada:
  - FOLFIRINOX: para buen PS con datos de mejor respuestas, pero igual SG
  - Gemcitabina-Abiraxane
- RDT:
  - En los LA como consolidación, con igual SG
  - Como parte de la neoadyuvancia con datos de más cirugías R0

