

Behandeling borderline resectabel pancreascarcinoom: nieuwe richtlijn



Eva Versteijne
Radiotherapeut
AmsterdamUMC

28-01-2021



Inhoud

- Achtergrond
- Behandeling
- Resultaten PREOPANC studie
- Richtlijn
- Toekomst



Vraag 1

Hoeveel patiënten met een pancreascarcinoom hebben een resectabel of borderline resectabel pancreascarcinoom?

- A. 60-70%
- B. 40-50%
- C. 15-20%
- D. <5%



Achtergrond

- Diagnose pancreaskanker
 - 20% resectabel/borderline resectabel
 - 40% reeds metastasen
 - 40% lokaal gevorderd, niet resectabel





Achtergrond

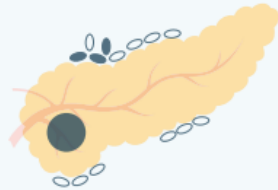
stadium I: T1-2N0M0



Bij **11%** van alle patiënten is de tumor bij diagnose 4 cm of kleiner in doorsnee, zonder uitzaaiingen in regionale lymfeklieren of afstandsmetastasen

Onbekend (doch geen afstandsmetastasen gezien) **2,5%**.

stadium II: T3 of N1



Bij **12%** is de tumor groter dan 4 cm in doorsnee of tevens beperkt (3 of minder) aanwezig in regionale lymfeklieren

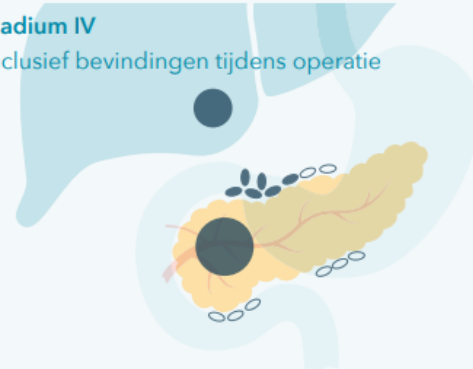
stadium III: T4 of N2



Bij **18%** zijn grote bloedvaten of meer dan 4 lymfeklieren betrokken

stadium IV

inclusief bevindingen tijdens operatie



57% van alle patiënten heeft bij diagnose al afstandsmetastase(n) (stadium IV), inclusief bevindingen tijdens operatie.

bron: NKR



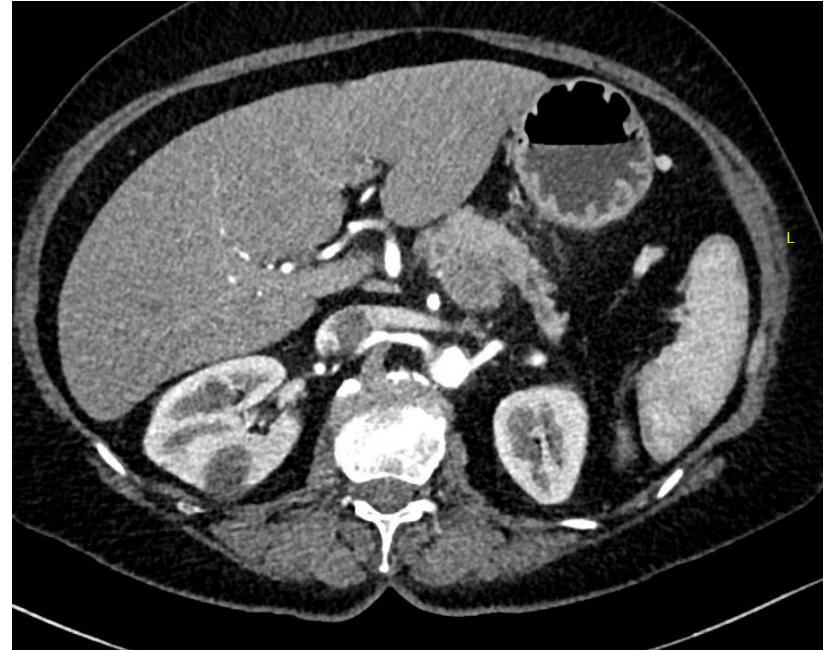
Resectabiliteit



	Superior Mesenteric	Arteries Celiac Trunk	Common Hepatic	Veins Superior Mesenteric Portal
Resectable (all four required)	no contact	no contact	no contact	$\leq 90^\circ$ contact
Borderline resectable (minimally one required)	$\leq 90^\circ$ contact	$\leq 90^\circ$ contact	$\leq 90^\circ$ contact	90° - 270° contact, and no occlusion

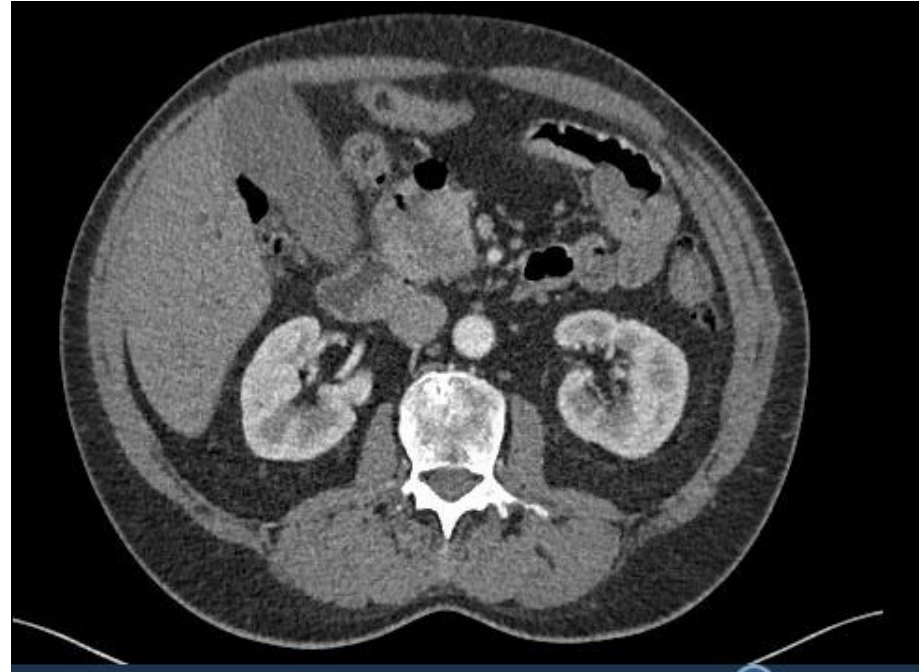


Resectabel





Borderline resectabel





Behandeling

Standaard behandeling: chirurgie gevolgd door adjuvante chemotherapie

Maar

- 20-25% geen resectie
- Indien resectie
 - Grote kans terugkeer ziekte, meerderheid occulte metastasen
 - Soms nog ziekte aan snijranden (R1)



Vraag 2

Welke adjuvante chemotherapie heeft momenteel de voorkeur bij fitte patiënten na resectie van de tumor?

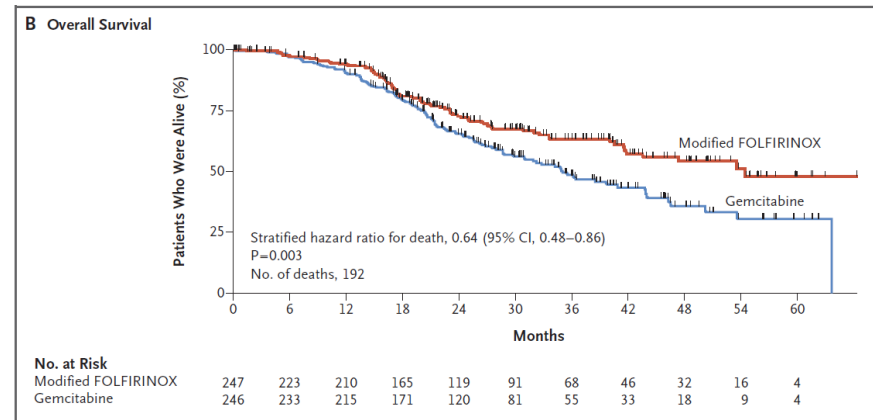
- A. Gemcitabine-capecitabine
- B. FOLFIRNOX
- C. Gemcitabine-Nab paclitaxel
- D. Gemcitabine



Behandeling

Adjuvante chemotherapie

- Gemcitabine
- Gemcitabine + capecitabine
- Gemcitabine/Nab paclitaxel
- FOLFIRINOX
 - Mediane OS 54.4 maanden





Adjuvante chemotherapie

Niet alle patiënten krijgen adjuvante chemotherapie

Nederlandse Kanker Registratie

- 10595 patiënten
- 1195 pancreatoduodenectomie
- 642 adjuvant chemotherapie

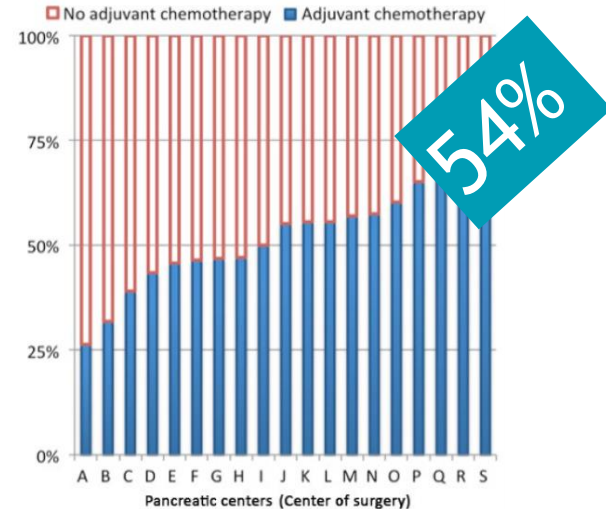


Figure 1. Observed percentage of adjuvant chemotherapy treatment in pancreatic cancer patients undergoing pancreatoduodenectomy in pancreatic centers between 2008 and 2013 in the Netherlands.



Neoadjuvante therapie

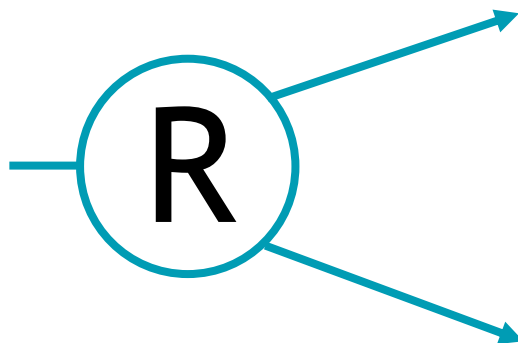
- Suggestie dat neoadjuvante behandeling de overleving verbeterd
 - Toename aantal radicale resecties (R0)
 - Meer patiënten maken behandeling af
 - Selectie van patiënten



PREOPANC studie

Gerandomiseerde phase III studie

Resectabel of
borderline
resectabel
PDAC

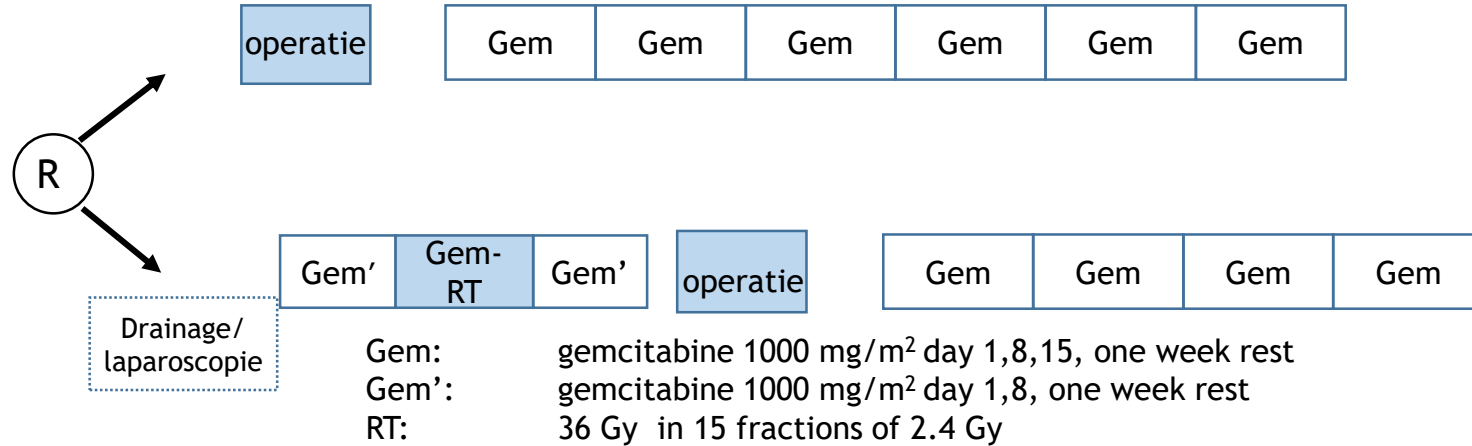


Directe chirurgie + adjuvante
chemotherapie

Neoadjuvant chemoradiotherapie-
chirurgie - restant chemotherapie



Studie opzet



Primaire eindpunt: Overleving

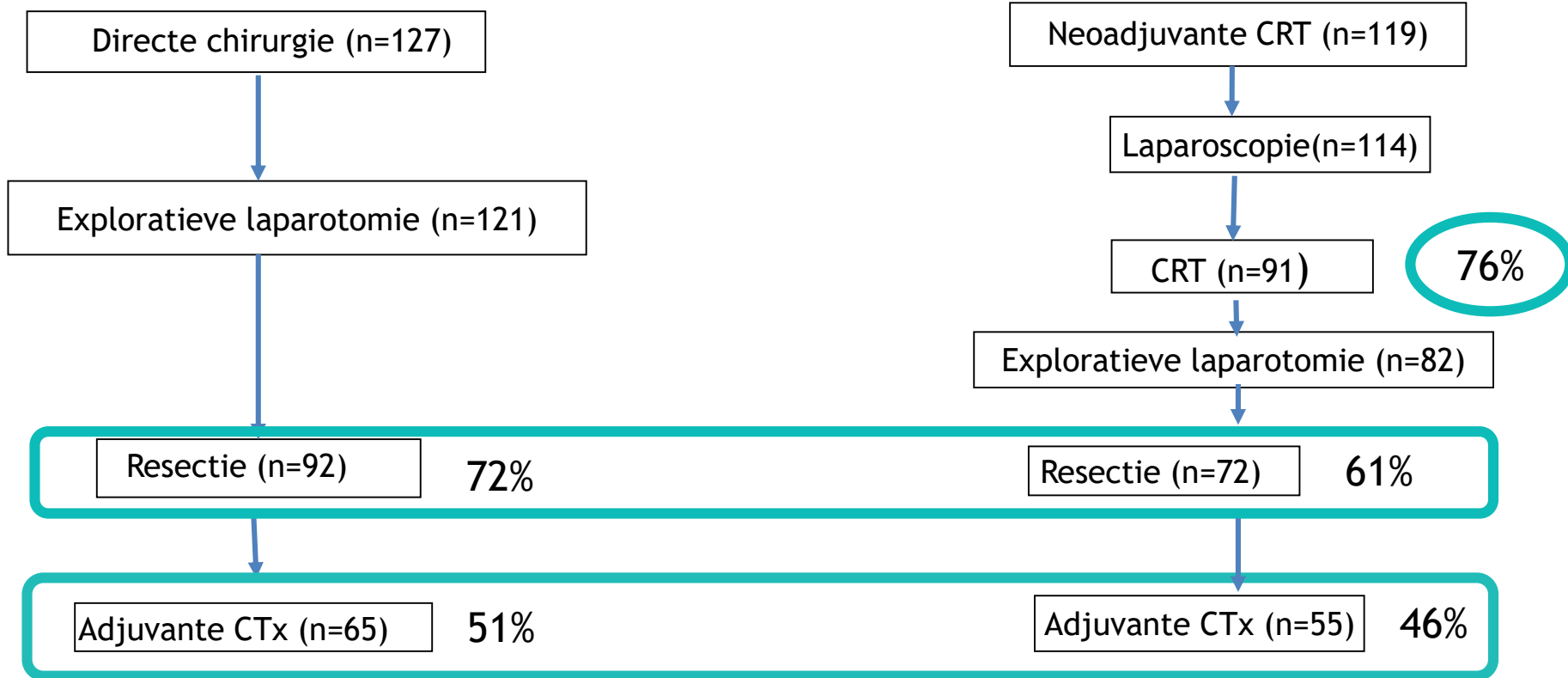


Patiënt karakteristieken

	Directe operatie n=127	Neoadjuvante chemoradiatie n=119
Leeftijd (range)	67 (37-81)	65 (33-80)
WHO PS 0-1	94%	92%
Pancreaskop tumor	88%	87%
Borderline resectabel	46%	53%



Flowchart





Resultaten

	Directe operatie n=127	Neoadjuvante chemoradiatie n=119	P-value
Aantal resecties	91/127 (72%)	72/119 (61%)	0.0867
R0 rate (>1mm)	35/82 (43%)	49/68 (72%)	<0.001
Pathologische lymfeklieren	79%	35%	<0.001
Perineurale invasie	84%	45%	<0.001
Vasculaire invasie	63%	36%	<0.001



Lange termijn resultaten

Gemiddelde follow up van bijna 5 jaar

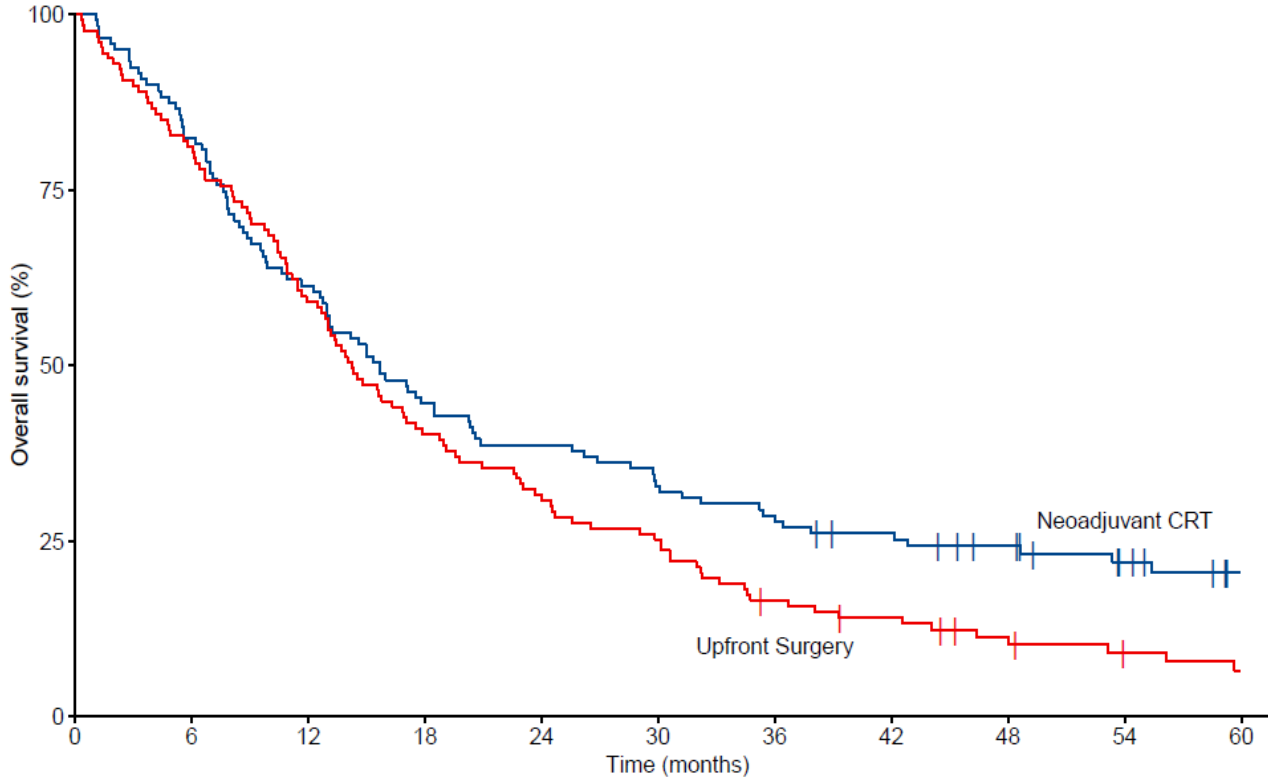
- 210 patiënten overleden
 - 93 (78%) in de chemoradiatie arm
 - 117 (92%) in de directe chirurgie arm

5-jaars overleving

- 7% in de directe chirurgie arm
- 21% in de neoadjuvante CRT arm



Overleving



Median OS:

15.7 vs 14.3 maanden

Significant verschillend

$p=0.025$



Resultaten

Tevens

- Ziekte-vrije overleving
- Metastasen-vrije overleving
- Locaal recidief-vrije overleving

→ Langer in patiënten die behandeld zijn middels neoadjuvante chemoradiatie



Bijwerkingen

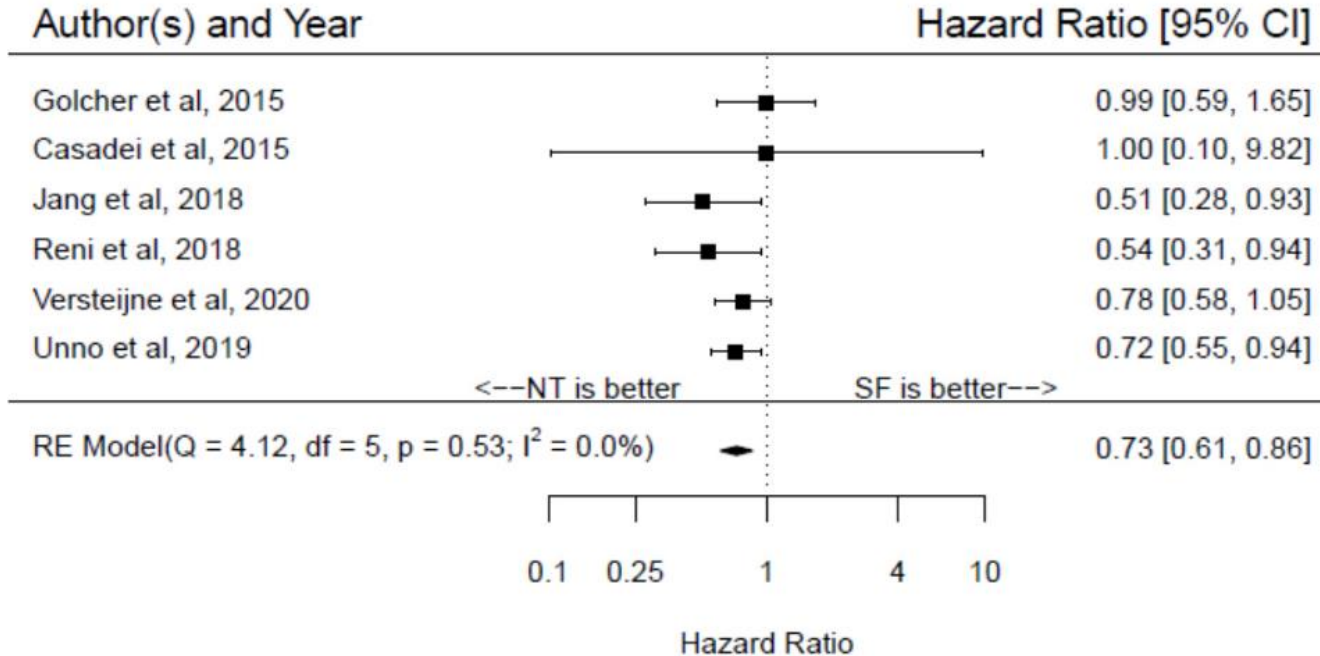
Chemoradiatie

- Acute bijwerkingen
 - Bijwerking gehele lichaam: vermoeidheid
 - Verminderde eetlust, misselijkheid, maagklachten, soms pijn
 - Chemo; verlaagde bloedwaarden
- Late bijwerkingen
 - Maagzweer
- Operatie: niet meer complicaties!



Systematische review

Overall Survival



Cloyd, JCM 2020



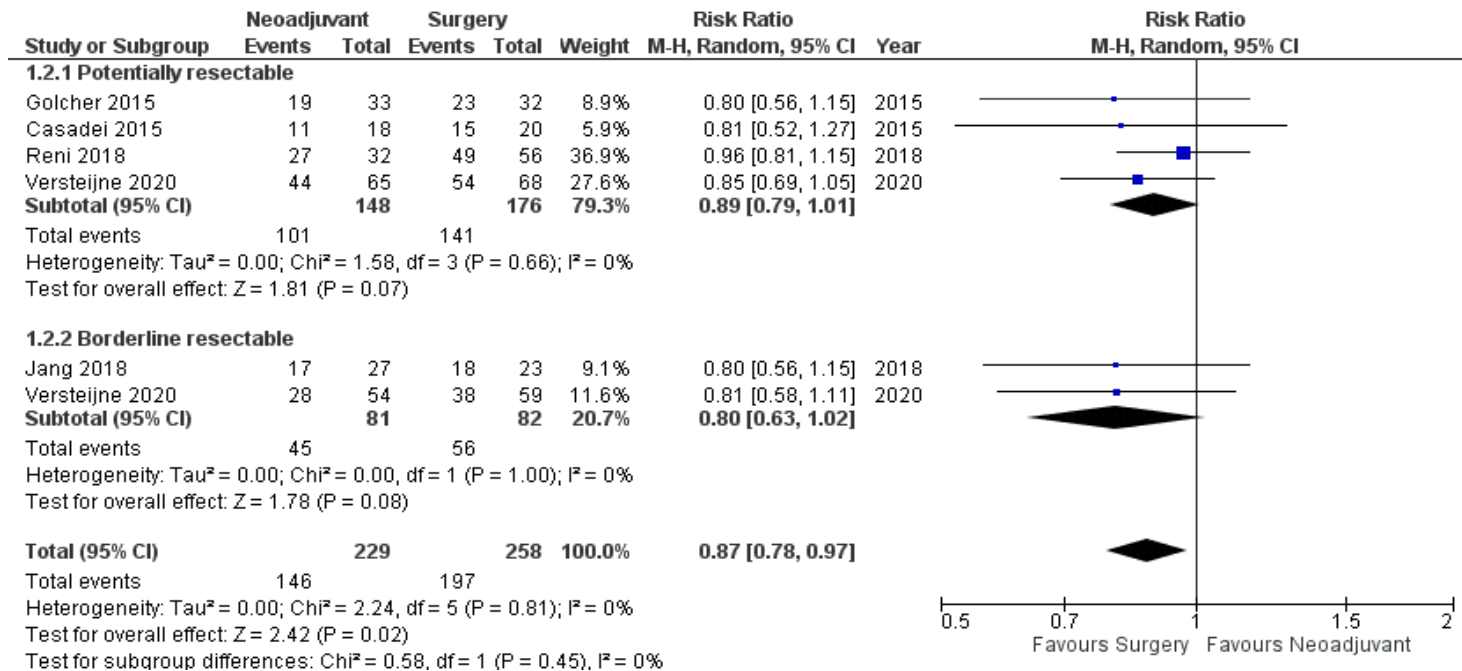
Richtlijn

- Module neoadjuvante therapie
- Na afronding PREOPANC

- Klinisch relevant indien
 - $>5\%$ verschil of $> 3\%$ en $HR < 0.7$ in overleving

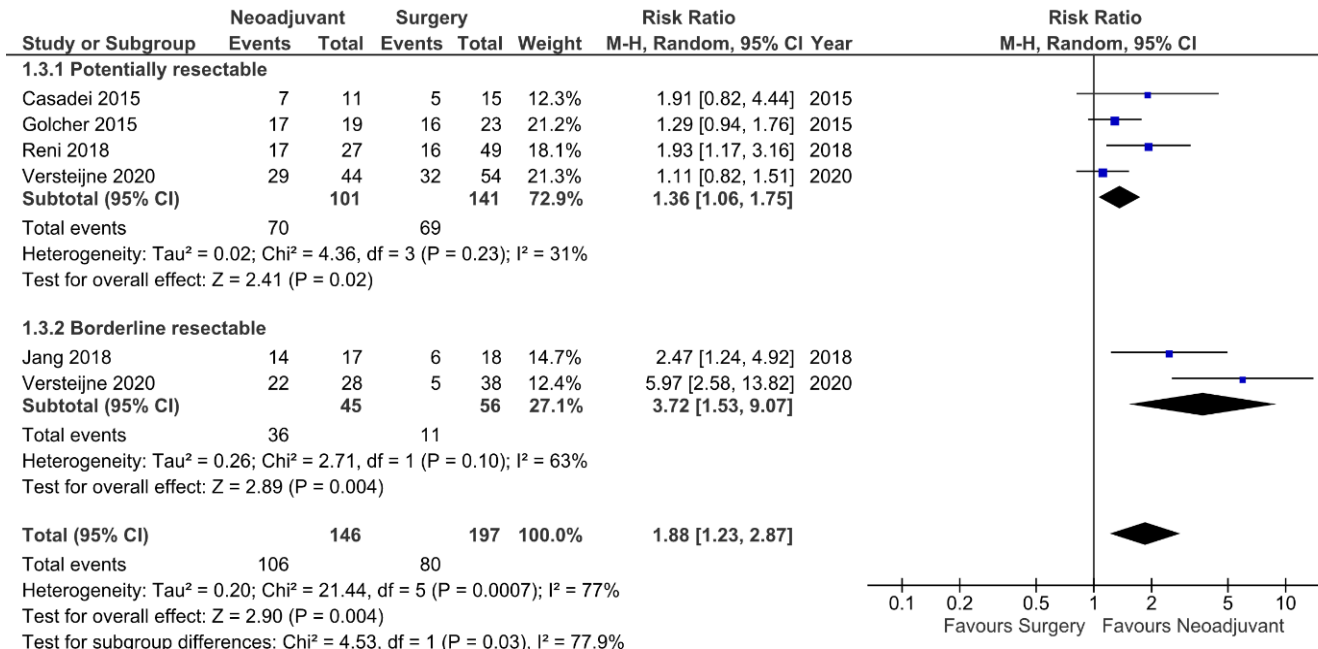


Resecties



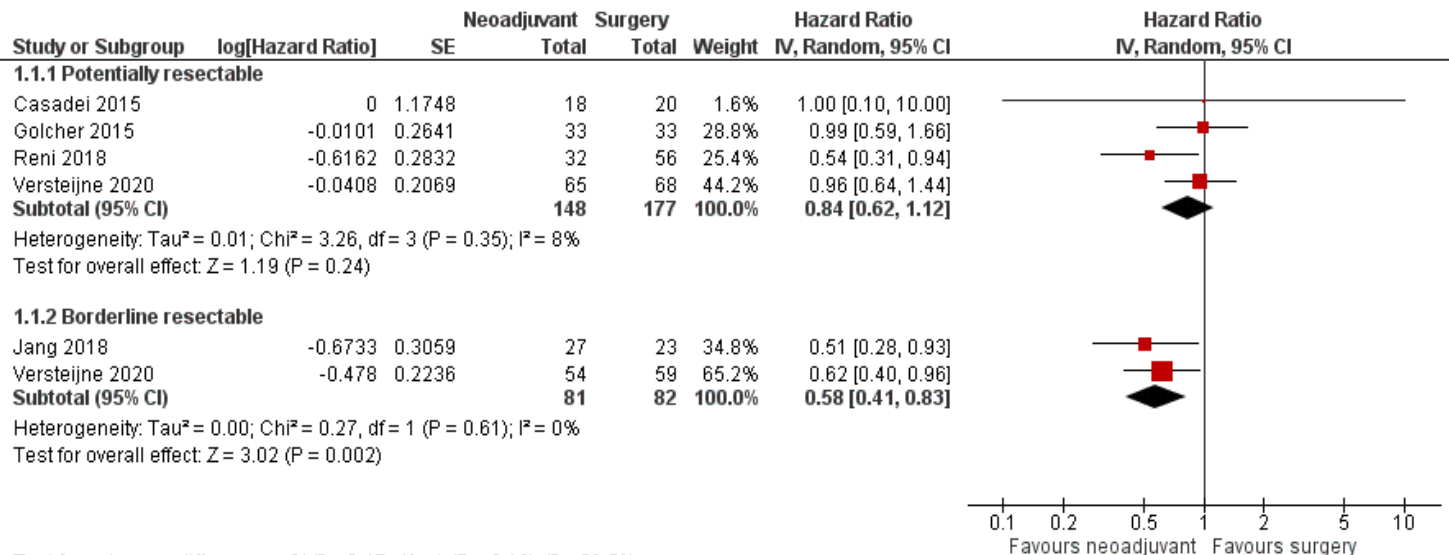


R0 resecties





Overleving



Resectabel
HR 0.84 p=0.24
Onvoldoende evidence

Borderline resectabel
HR 0.58 p=0.002
Neoadjuvant beter

Test for subgroup differences: Chi² = 2.47, df = 1 (P = 0.12), I² = 59.5%

Versterking effect met lange termijn resultaten PREOPANC en met nieuwere studies



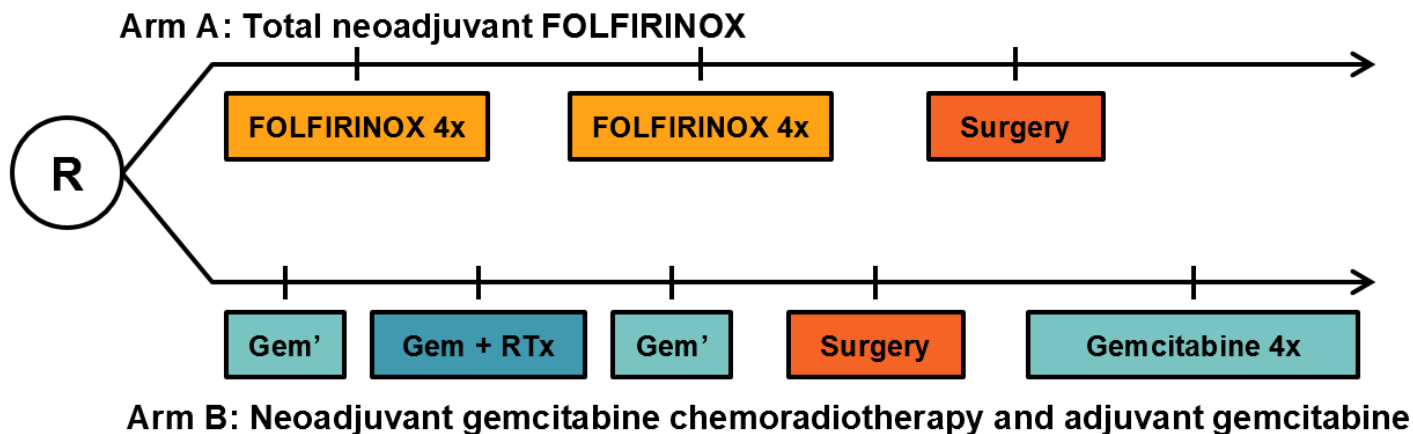
Richtlijn

- Resectabel pancreascarcinoom
 - Eerst chirurgie, dan adjuvante chemotherapie, indien fit genoeg: 12 kuren FOLFIRINOX
- Borderline resectabel pancreascarcinoom
 - Neoadjuvant chemoradiotherapie, dan chirurgie, dan adjuvante chemotherapie, indien fit genoeg: 8 kuren FOLFIRINOX



Toekomst

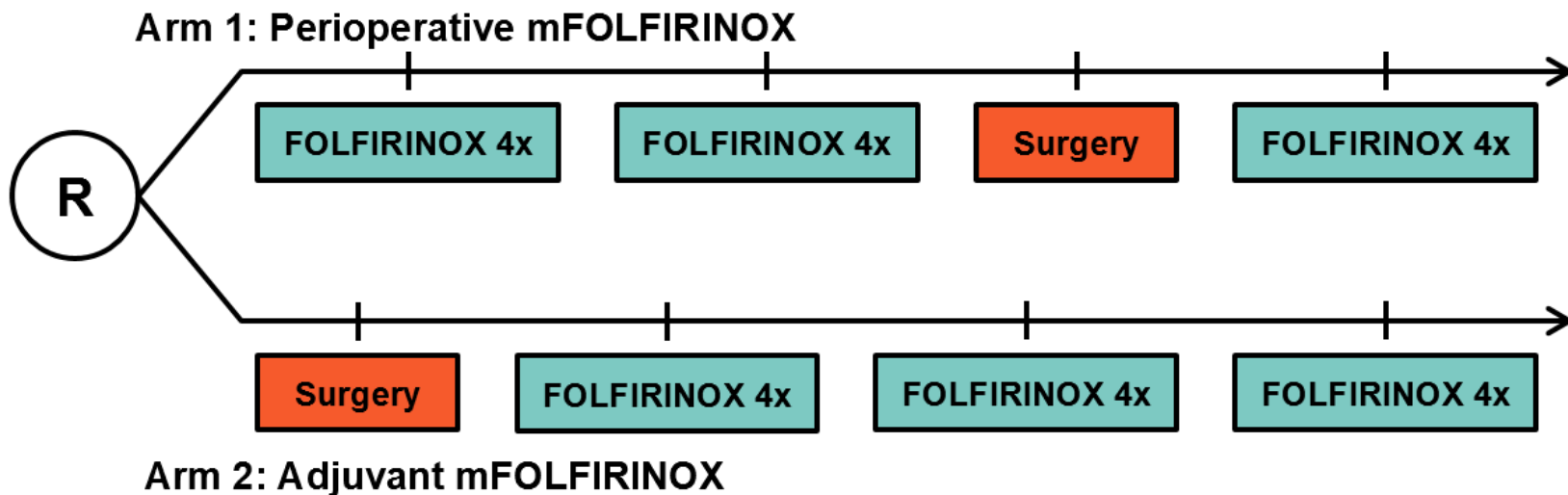
- (Nog) geen evidence voor neoadjuvant FOLFIRINOX
- Resultaten PREOPANC-2 (resectabel + borderline resectabel)





Toekomst

- PREOPANC-3 → alleen patiënten met resectabel pancreascarcinoom





Acknowledgements

Patients	all	Marc H Besselink, Janet C Beukema, Bert A
PI's	Casper H van Eijck	Bonsing, Anna M Bruynzeel, Jeroen Buijsen, Koop
	Cornelis J Punt	Bosscha, Oliver R Busch, Geert-Jan M Creemers,
	Geertjan van Tienhoven	Jan Willem B de Groot, Ignace H de Hingh, Koert P
Coördinators	Eva Versteijne	de Jong, Judith de Vos-Geelen, Ferry A Eskens,
	Mustafa Suker	Sebastiaan Festen, Bas Groot Koerkamp, Evelien
Statistician	Aeilko H Zwinderman	M. Hendriksen, Marjolein Y Homs, Martijn P van
Data managers	Karin Groothuis	Intven, Emile D Kerver, Geert Kazemier, Mike S
	Janine M Akkermans	Liem, Saskia A Luelmo, I Quintus Molenaar, Karen
		J Neelis, Joost Nuyttens, Gabriel M Paardekooper,
		Gijs A Patijn, Tom Rozema, Heidi Rutten, Ronald M
		van Dam, Erwin van der Harst, Maurice J van der
		Sangen, Marion van der Kolk, George P van der
		Schelling, Jeanin E van Hooft, Hjalmar van
		Santvoort, Johanna W Wilmink



Dutch Cancer Society (KWF)



Vragen?