

À propos des auteurs



Arman Zereshkian, M.D.

Le Dr Zereshkian est un résident en quatrième année d'oncologie médicale à l'Université de Toronto. Il a obtenu son diplôme de pharmacie et sa formation médicale de premier cycle à l'Université de Toronto, et a suivi une formation en médecine interne à l'Université McMaster.

Établissement : *Princess Margaret Cancer Centre, University Health Network, Université de Toronto, Canada*



Erica S. Tsang, M.D.

La D^e Tsang est oncologue médicale gastro-intestinale au *Princess Margaret Cancer Centre* et professeure adjointe à l'Université de Toronto. Elle a effectué sa formation en médecine interne et en oncologie médicale à l'Université de la Colombie-Britannique, puis a suivi une formation complémentaire en oncologie gastro-intestinale et en oncologie de phase précoce à l'Université de la Californie, à San Francisco. Ses intérêts de recherche portent sur la génomique et les essais cliniques, et plus particulièrement sur le cancer du pancréas.

Établissement : *Princess Margaret Cancer Centre, University Health Network, Université de Toronto, Canada*

Un paradigme en évolution pour le cancer pancréatique à la limite de la résecabilité et localement avancé : stratégies actuelles et perspectives d'avenir

Arman Zereshkian, M.D.
Erica S. Tsang, M.D.

Introduction

L'adénocarcinome canalaire pancréatique (ACCP) est un cancer du tractus gastro-intestinal qui a vu son incidence estimée doubler au niveau mondial au cours des deux dernières décennies¹. Malgré une sensibilisation accrue, des innovations en matière de génomique et de découverte de médicaments, le taux de survie à 5 ans reste faible, à savoir seulement de 10 %. Cela s'explique en partie par le fait que la majorité des patients sont diagnostiqués à un stade avancé de la maladie, en plus d'une maladie récalcitrante à la chimiothérapie².

Pour une guérison possible, la résection chirurgicale est nécessaire, mais elle n'est possible que pour les 10 % des patients qui présentent une maladie résecable et potentiellement pour ceux qui présentent une maladie à la limite de la résecabilité³. Le cancer du pancréas localement avancé représente environ 30 % des patients atteints d'ACCP et la plupart d'entre eux ne peuvent bénéficier d'une chirurgie à visée curative en raison d'une invasion vasculaire importante et d'une infiltration localisée des tissus mous péripancréatiques. En cas de maladie localement avancée, une chimiothérapie d'induction est souvent utilisée pour identifier le sous-groupe de patients qui se prêtent le mieux aux traitements locaux et ceux qui risquent de développer des métastases par la suite. Les schémas thérapeutiques utilisés pour les patients atteints d'ACCP localement avancé sont souvent extrapolés à partir d'essais portant sur des patients atteints d'une maladie métastatique. Dans certains cas, des réponses au traitement néoadjuvant ont

permis une résection chirurgicale, bien que ces résections agressives aient été associées à une morbidité importante⁴.

L'identification du traitement néoadjuvant optimal pour les patients atteints d'un cancer pancréatique à la limite de la résecabilité (CPLR) et localement avancé (CPLA) suscite un intérêt croissant dans le but d'améliorer les résultats. Nous passerons ici en revue les stratégies thérapeutiques pour les CPLR et les CPLA, en mettant l'accent sur les nouveaux schémas thérapeutiques systémiques, la chimioradiothérapie (CRT) et les différentes modalités de radiothérapie (RT).

Tout est dans la définition

La définition de « résecabilité » a fait l'objet d'un débat intense et demeure variable. Les définitions du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) pour la résecabilité, la résecabilité limite et la maladie localement avancée sont basées sur l'envahissement du réseau vasculaire artériel et veineux, à savoir l'artère mésentérique supérieure (AMS), le tronc cœliaque, l'artère hépatique commune, la veine mésentérique supérieure (VMS) et la veine porte (**Figure 1**).

L'évolution des techniques chirurgicales a permis d'améliorer la résecabilité de ce qui était auparavant classé comme un CPLR. Il existe également une grande ambiguïté sur ce qui constitue la résecabilité limite, car les patients qui ont un CPLA sont parfois définis comme ayant un CPLR et vice versa^{5,6}. De manière générale, les patients atteints d'un CPLR doivent

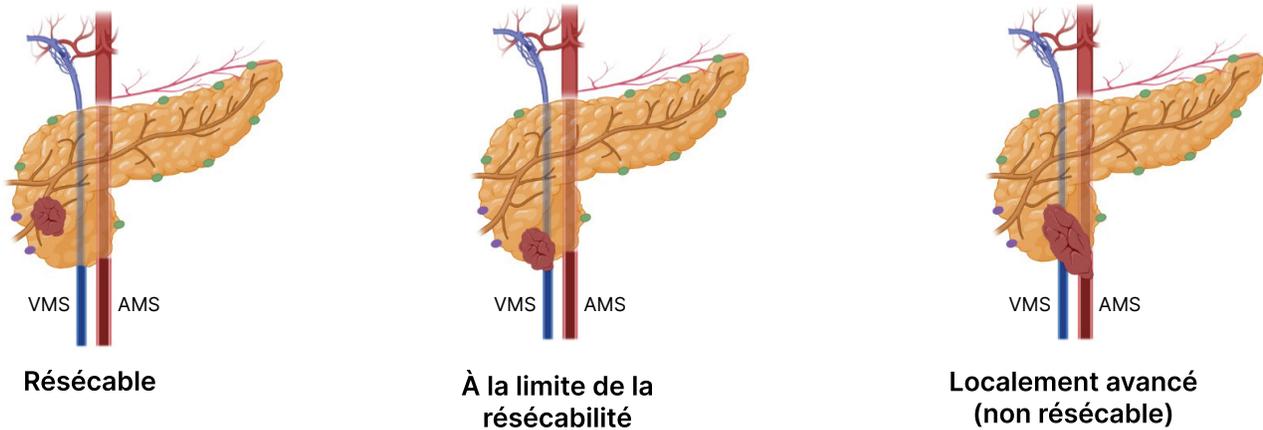


Figure 1. Illustration des cancers du pancréas résectable, à la limite de la résectabilité et localement avancé (non résectable). La figure présente les définitions basées sur l'implication de la veine mésentérique supérieure (VMS) ou de l'artère mésentérique supérieure (AMS); avec l'aimable autorisation de Arman Zereshkian, M.D. et Erica S. Tsang, M.D.

présenter une implication avec l'AMS de $< 180^\circ$, un segment court ou un petit contact avec l'artère hépatique commune ou le tronc cœliaque, tandis que les patients atteints d'un CPLA présentent une implication de $\geq 180^\circ$ de l'AMS. D'autres lignes directrices, dont la classification du MD Anderson (MDACC) et l'International Association of Pancreatology (IAP), incluent une légère variation concernant l'atteinte du tronc cœliaque, de l'artère hépatique commune, de la VMS et de la veine porte. En revanche, s'il n'y a pas d'options de reconstruction ou si l'on constate une atteinte des vaisseaux de $\geq 180^\circ$ ou une atteinte du duodénum, une classification de CPLA est attribuée⁷. Lorsque cela est possible, les décisions relatives au traitement des patients atteints de CPLR/CPLA doivent être prises dans un cadre multidisciplinaire impliquant des chirurgiens hépatobiliaires, des radio-oncologues et des oncologues médicaux expérimentés⁸.

Le cancer pancréatique à la limite de la résectabilité

L'approche thérapeutique optimale pour les patients atteints d'un CPLR n'est pas encore définie. Sur la base des données actuellement disponibles, les lignes directrices recommandent généralement une chimiothérapie (CT) néoadjuvante (N). La justification invoquée par les cliniciens pour proposer la CT-N est d'augmenter les taux de résection avec marge négative (RO), d'identifier les patients dont la maladie progresse rapidement et à qui l'on peut épargner

une chirurgie inutile et d'optimiser les chances de thérapie périopératoire, en particulier si l'on considère qu'une convalescence postopératoire prolongée peut empêcher l'instauration en temps voulu d'une thérapie adjuvante. Il est également possible d'améliorer la survie globale en traitant la maladie micrométastatique. Il convient de noter que certains essais incluent des patients atteints d'une maladie résectable, d'un CPLR ou d'un CPLA, ce qui complique l'interprétation de ces données.

Optimiser les approches de la thérapie systémique d'induction pour les CPLR

Le **Tableau 1** résume les études récentes dans le cancer pancréatique à la limite de la résectabilité. L'étude néerlandaise PREOPANC est l'une des plus grandes études multicentriques de phase III visant à évaluer le rôle de la chimioradiothérapie (CRT) néoadjuvante (N) chez les patients atteints d'un ACCP résectable ou d'un CPLR⁹. Dans cet essai, les patients ont été randomisés pour recevoir la gemcitabine en néoadjuvant avec de la radiothérapie (36 Gy en 15 fractions), puis 2 doses hebdomadaires de gemcitabine, suivies d'une chirurgie et de gemcitabine en adjuvant pendant 4 cycles par rapport à une chirurgie d'abord, suivie de gemcitabine en traitement adjuvant pendant 6 cycles. Une analyse actualisée publiée en 2022 a démontré une différence de la SG médiane de 1,4 mois (15,7 mois contre 14,3 mois) en faveur du groupe CRT-N, malgré un rapport des risques instantanés (RRI) de 0,73. La SG à 5 ans était plus élevée (20,5 %) dans le groupe néoadjuvant que

| Nom de l'essai | Phase | Population | Intervention | Contrôle | Principaux résultats | Taille de l'échantillon | Région |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------|
| Chimiothérapie néoadjuvante (CT-N) seulement | | | | | | | |
| Prep-02/ JASPO5 | II/III | CPLR | CT-N (gemcitabine + S1) suivie de chirurgie | Chirurgie d'emblée | Survie globale | 360 | Corée du Sud, Japon |
| NUPAT-01 | II | CPLR | CT-N (FOLFIRINOX) suivie de chirurgie | CT-N (G/N) suivie de chirurgie | Taux de résection R0 | 51 | Japon |
| ESPAC-5 | III | CPLR | CT-N (FOLFIRINOX ou gemcitabine + capécitabine ou CRT-N) suivie de chirurgie | Chirurgie d'emblée | Taux de recrutement et taux de résection | 90 | Royaume-Uni, Allemagne |
| NEOLAP-AIO-PAK-0113 | II | CPLA | CT-N (FOLFIRINOX) | CT-N (G/N) | Taux de conversion chirurgicale | 130 | Allemagne |
| Radiothérapie néoadjuvante seule ou après la chimiothérapie néoadjuvante | | | | | | | |
| A021501 | II | CPLR | CT-N + radiothérapie | CT-N | Survie globale | 126 | É.-U. |
| LAPC-1 | II | CPLA | FOLFIRINOX + RSC | FOLFIRINOX | Survie globale | 50 | Pays-Bas |
| SMART | II | CPLA | Radiothérapie d'ablation guidée par IRM | s.o. | Toxicité gastro-intestinale (paramètre secondaire de la SG) | 133 | É.-U., Israël |
| Chimioradiothérapie néoadjuvante (CRT-N) | | | | | | | |
| LAP07 | III | CPLR ou CPLA | CT-N (gemcitabine) + CRT-N (capécitabine) | CT-N (gemcitabine) | Survie globale | 449 | France |
| Essai NCT01458717 | II/III | CPLR | CRT-N suivie de chirurgie | Chirurgie seule | Taux de résection R0 | 58 | Corée du Sud |
| JCOG1106 | II | CPLA | CT-N (S1) suivie de CRT-N | CT-N (gemcitabine) suivie de CRT-N | Survie globale | 100 | Japon |
| JCOG1407 | II | CPLA | CT-N (FOLFIRINOX) | CT-N (gemcitabine + nab-paclitaxel) | Survie globale | 126 | Japon |

| Nom de l'essai | Phase | Population | Intervention | Contrôle | Principaux résultats | Taille de l'échantillon | Région |
|----------------|-------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------|
| JASPAC05 | II | CPLR | CRT-N (S1) | s.o. | Taux de résection R0 | 50 | Japon |
| CONKO-007 | III | CPLR ou CPLA | CT-N (FOLFIRINOX) + CRT-N | CT-N | Résecabilité de la tumeur | 180 | Allemagne |
| PREOPANC-1 | III | Cancer pancréatique résecable ou CPLR | CRT-N (gemcitabine) suivie de chirurgie | Chirurgie suivie de gemcitabine en adjuvant | Survie globale | 246 | Pays-Bas |
| NCT01591733 | II | CPLR | CT-N (FOLFIRINOX) + CRT-N (capécitabine) | s.o. | Taux de résection R0 | 48 | É.-U. |
| PREOPANC-2 | III | CPLR | CRT-N (gemcitabine) suivie de chirurgie puis de gemcitabine en adjuvant | CT-N (FOLFIRINOX) suivie de chirurgie | Survie globale | 375 | Pays-Bas |
| Ascott et al. | II | CPLR | CRT-N (nab-paclitaxel) | CRT-N (5-FU ou gemcitabine) | Toxicité (paramètres secondaires : échec local et conversion de la résecabilité) | 50 | É.-U. |
| T2212 | II | CPLA | CT-N (GOFL) + CRT-N (gemcitabine) | CT-N (FOLFIRINOX) + CRT-N (gemcitabine) | Survie sans progression | 55 | Taiwan |

Tableau 1 Résumé des études récentes concernant les soins aux patients atteints d'un cancer du pancréas à la limite de la résecabilité ou d'un cancer du pancréas localement avancé; avec l'aimable autorisation de Arman Zereskián, M.D. et Erica S. Tsang, M.D.
Abréviations : CPLA : cancer pancréatique localement avancé; CPLR : cancer pancréatique à la limite de la résecabilité; CT-N : chimiothérapie néoadjuvante; CRT-N : chimioradiothérapie néoadjuvante; É.-U. : États-Unis; RSC : radiothérapie stéréotaxique corporelle; s.o. : sans objet

dans le groupe chirurgie d'emblée (6,5 %). Une analyse du sous-groupe des patients atteints de maladie à la limite de la résecabilité a favorisé la chimioradiothérapie néoadjuvante. Cet essai a recruté des patients entre 2013 et 2017, et depuis lors, la norme de soins pour le traitement adjuvant a changé pour inclure des régimes d'associations. D'autres essais utilisant ces schémas sont donc nécessaires. Il convient de noter que plus de la moitié des patients qui ont participé à cet essai étaient âgés de plus de 65 ans et avaient un statut de performance de 1 ou 2 selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Ce schéma thérapeutique reste donc applicable aux patients plus fragiles ou plus âgés qui pourraient ne pas être aptes à recevoir la chimiothérapie adjuvante standard.

L'essai multicentrique de phase II ESPAC5 a comparé la chirurgie d'emblée à trois traitements néoadjuvants différents et a inclus 90 patients atteints de maladie à la limite de la résecabilité¹⁰. Les trois bras de traitements néoadjuvants comprenaient la gemcitabine/capécitabine pendant deux cycles, le FOLFIRINOX pendant 4 cycles et la chimioradiothérapie néoadjuvante (CRT-N) avec la capécitabine pendant 5 semaines. Tous les patients ayant subi une intervention chirurgicale ont reçu un traitement adjuvant à la discrétion de l'oncologue traitant. Les principaux paramètres de l'essai étaient le recrutement des patients et la résection chirurgicale. Une survie sans maladie (SSM) à un an de 33 % a été observée dans le groupe chirurgie seule, comparativement à 59 % pour les groupes avec les thérapies néoadjuvantes (données compilées). L'essai a rapporté que la survie globale (SG) à 1 an était de 39 % pour la chirurgie d'emblée contre 78 % avec la gemcitabine/capécitabine, 84 % pour le FOLFIRINOX et 60 % chimioradiothérapie. Ces différences de SG à 1 an étaient significatives ($p = 0,0028$). Cependant, il n'y a pas eu de différences significatives dans les taux de résection R0 entre la CT-N et la CRT-N. Il faut souligner que la gemcitabine adjuvante était le traitement de référence au moment de la conception de l'essai, mais que de nouveaux traitements de référence sont devenus disponibles vers la fin de l'essai. Les résultats de l'essai ESPAC5 ont montré que la CT-N ou la CRT-N permettait d'augmenter la proportion de patients en vie à un an par rapport à ceux qui avaient subi une chirurgie d'emblée et un traitement adjuvant seul. Cet essai de faisabilité a démontré que le traitement néoadjuvant est possible et peut-être

efficace dans le traitement des patients atteints d'un CPLR, mais les résultats à long terme n'ont pas encore été publiés.

L'essai PREOPANC-2, récemment publié, est un vaste essai de phase III qui a été mené dans 19 centres aux Pays-Bas auprès de 375 patients atteints d'ACCP résecable et de CPLR¹¹. Les patients ont été randomisés entre 8 cycles de FOLFIRINOX suivis d'une chirurgie sans traitement adjuvant ou un traitement néoadjuvant à la gemcitabine avec radiothérapie hypofractionnée (36 Gy en 15 fractions au cycle 2), suivis d'une chirurgie puis de 4 cycles de gemcitabine adjuvante. L'essai a rapporté une SG médiane de 21,9 mois dans le bras FOLFIRINOX en néoadjuvant comparée à une SG médiane de 21,3 mois dans le bras chimioradiothérapie (RRI : 0,87, $p = 0,28$). Les taux de résection étaient également comparables, soit 77 % avec FOLFIRINOX et 75 % avec la chimioradiothérapie. On notera que la gemcitabine en traitement adjuvant seul n'est généralement pas utilisée, à moins que les patients ne soient pas aptes à recevoir des traitements combinés. L'applicabilité du bras chimioradiothérapie reste donc incertaine.

Des études de moindre envergure ont été menées pour comparer les schémas de chimiothérapie modernes dans l'ACCP à la LR. Yamaguchi *et al.* ont rapporté les résultats de l'étude de phase II NUPAT-01 qui a inclus 51 patients atteints de CPLR. Les patients ont reçu soit FOLFIRINOX pendant 4 cycles, soit gemcitabine/nab-paclitaxel pendant 2 cycles. Il n'y avait pas de bras de chirurgie seule¹². Dans cet essai, 15,7 % des patients n'ont pas subi d'intervention chirurgicale. L'analyse en intention de traiter a montré une SG à 3 ans de 54,7 % et une SG à 5 ans de 36,6 %. De plus, le groupe FOLFIRINOX a montré une amélioration de la survie sans maladie invasive (SSMI), $p = 0,044$). Aucune différence significative de SG n'a été observée entre les deux groupes.

D'autres agents ont été utilisés en dehors de l'Amérique du Nord pour le traitement du cancer du pancréas, comme le S-1, qui a été utilisé dans les pays asiatiques. L'étude japonaise de phase II/III Prep-02/JSAP05 a examiné le rôle de 2 cycles de gemcitabine préopératoire combinée au S-1 par rapport à la chirurgie d'emblée chez 364 patients atteints de cancers du pancréas résecables et à la LR¹³. Tous les patients ont reçu un traitement adjuvant avec S-1 pendant 6 mois s'ils avaient subi une résection à visée curative. Les résultats intermédiaires de cet essai ont été présentés lors

de la réunion de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) 2019. Les conclusions ont montré une SG médiane de 36,7 mois chez ceux qui ont reçu la CT-N comparativement 26,6 mois chez ceux qui ont subi une chirurgie d'emblée. Les taux de résection R0 étaient similaires dans les deux groupes¹⁴. Un essai de phase II récent mené au Japon par Kondo *et al.* a évalué l'utilisation de 6 cycles de gemcitabine, de nab-paclitaxel et de S-1 comme CT-N pour le cancer pancréatique à la LR. Cette étude à bras unique portant sur 47 patients a montré un taux de résection R0 impressionnant de 86 % avec une SG médiane de 41 mois¹⁵. Une autre étude japonaise de phase II à bras unique, JASPAC05, a ensuite été menée auprès de 41 patients atteints de CPLR, qui ont reçu le S-1 avec une radiothérapie concomitante (50,4 Gy en 28 fractions), puis une chirurgie. Le taux de résection R0 était de 63 %, avec une SG médiane à 2 ans de 30,8 mois¹⁶.

La radiothérapie peut-elle augmenter les réponses?

Le rôle de la radiothérapie lorsqu'ajouté après la chimiothérapie d'induction initiale pour le CPLR a été exploré dans un certain nombre d'études. Murphy et ses collègues ont rapporté les résultats d'une étude monocentrique de phase II portant sur 48 patients atteints de CPLR qui ont reçu une chimiothérapie d'induction initiale par FOLFIRINOX pendant 8 cycles. En cas de résolution de l'atteinte vasculaire, une chimioradiothérapie de courte durée (5 Gy x 5 avec protons) était administrée. Si l'atteinte vasculaire persistait, les patients subissaient une chimioradiothérapie de longue durée (50,4 Gy en 28 fractions avec une marge vasculaire de 58,8 Gy en 28 fractions) avec du 5-fluorouracile ou de la capécitabine. Les résultats de cette petite étude semblent prometteurs, avec une résection R0 observée chez 31 patients (65 %) et une SG à 2 ans de 72 %¹⁷.

Dans un essai de phase II/III mené dans plusieurs centres coréens, Jang *et al.* ont évalué le rôle de la chimioradiothérapie néoadjuvante (radiothérapie externe de 54 Gy) avec la gemcitabine par rapport à la chirurgie d'emblée suivie d'une chimioradiothérapie chez les patients atteints de CPLR¹⁸. Cette étude a été interrompue prématurément en raison d'un avantage statistiquement significatif du traitement néoadjuvant, alors que 50 patients avaient été recrutés sur les 110 prévus. Dans l'analyse en intention de traiter (ITT), la SG à 2 ans était de 41 % dans le groupe néoadjuvant contre 26 % dans le groupe chirurgie d'emblée. La SG médiane

était significativement plus longue dans le groupe avec traitement néoadjuvant (21 mois) que dans le groupe chirurgie et CRT ultérieure (12 mois)¹⁹. Notons qu'il s'agissait d'une petite étude portant sur 50 patients, qui a donné l'impulsion à d'autres essais évaluant l'utilisation de la CRT-N par rapport à la CRT adjuvante.

La radiothérapie stéréotaxique corporelle (RSC) a été présentée comme capable d'administrer une dose biologiquement efficace (BED, *biologically effective dose*) plus élevée dans un laps de temps plus court. Les premières petites études sur la RSC dans le cas du CPLR ont été rapportées comme permettant à environ 50 % des patients de procéder à une résection chirurgicale^{20,21}. À la lumière de ces résultats, la RSC a été étudiée dans le cadre de l'essai de phase II Alliance A021501, de plus grande envergure. Dans cet essai, 126 patients atteints de CPLR ont été randomisés pour recevoir 8 cycles de FOLFIRINOX préopératoire ou 7 cycles de FOLFIRINOX suivis d'une RSC (33-40 Gy en 5 fractions) ou d'une radiothérapie hypofractionnée guidée par l'image (25 Gy en 5 fractions)¹⁹. En l'absence de progression de la maladie, les patients subissaient une résection chirurgicale. Le paramètre principal d'évaluation étant la SG à 18 mois, l'essai avait la puissance pour comparer la SG à 18 mois à une référence historique de 50 % de survie à 18 mois, plutôt que de comparer les deux groupes. Lors de l'analyse intermédiaire, seuls 33 % des patients avaient subi une résection R0 dans le bras 2 (bras combiné), et ce bras a donc été fermé prématurément. Le recrutement des patients s'est poursuivi dans le bras 1 (FOLFIRINOX seul). Les résultats indiquent une SG à 18 mois de 66,7 % dans le bras chimiothérapie seule, contre 47,3 % dans le bras radiothérapie seule. Il faut souligner que le taux médian d'antigène glucidique 19-9 (CA19-9) était plus élevé dans le groupe avec radiothérapie (une médiane de 260 dans le groupe irradié contre une médiane de 167 dans le groupe chimiothérapie). Un pourcentage plus faible de patients dans le groupe avec radiothérapie a subi une résection chirurgicale (35 %) par rapport à 49 % après FOLFIRINOX seul, ce qui peut avoir eu un impact sur le paramètre d'évaluation principal. On pense également que cela pourrait refléter l'hétérogénéité des centres de recrutement, qui n'étaient peut-être pas tous des centres de traitement du cancer pancréatique à haut volume. Dans l'ensemble, cette étude a permis de consolider le rôle de FOLFIRINOX en tant que traitement néoadjuvant du CPLR.

Cancer pancréatique localement avancé

Le **Tableau 1** résume les études récentes pour le cancer pancréatique localement avancé (CPLA). Le FOLFIRINOX demeure le schéma thérapeutique le plus couramment utilisé pour les patients atteints de CPLA, malgré l'absence de données prospectives randomisées de phase III. L'étude JCOG1407 a comparé le FOLFIRINOX à la gemcitabine/nab-paclitaxel chez 126 patients atteints de CPLA²². Cet essai a fait état d'une plus grande efficacité par rapport aux chiffres historiquement obtenus avec la gemcitabine seule, avec une SG à 1 an de 77,4 % et 82,5 % dans les groupes FOLFIRINOX et gemcitabine/nab-paclitaxel, respectivement. La SSP médiane était de 11,2 mois et de 9,4 mois dans les groupes FOLFIRINOX et gemcitabine/nab-paclitaxel, respectivement. Dans une méta-analyse au niveau des patients, Suker *et al.* ont examiné 13 études portant sur un total de 355 patients atteints de CPLA. Le pourcentage de patients ayant reçu une radiothérapie variait de 31 % à 100 %²³. Globalement, le FOLFIRINOX semble avoir une SG médiane plus longue que la gemcitabine.

D'autres régimes à base de gemcitabine ont été étudiés. Kunzmann et ses collègues ont rapporté les résultats de l'essai de phase II NEOLAP-AIO-PAK-0113 qui incluait des patients atteints de CPLA, dans lequel les patients ont reçu 2 cycles de gemcitabine et de nab-paclitaxel. Si aucun signe de progression de la maladie n'était observé, les patients étaient alors randomisés pour recevoir 2 cycles supplémentaires de gemcitabine/nab-paclitaxel ou 4 cycles de FOLFIRINOX. Aucune différence n'a été observée dans le paramètre d'évaluation principal du taux de conversion chirurgicale (résection macroscopique complète de la tumeur), soit 35,9 % dans le groupe gemcitabine/nab-paclitaxel contre 43,9 % dans le groupe FOLFIRINOX séquentiel ($p = 0,38$). Aucune différence significative de survie globale n'a été notée entre les deux stratégies (SG médiane de 18,5 mois c. 20,7 mois respectivement, $p = 0,53$)²⁴. La gemcitabine seule n'est généralement pas utilisée en raison des faibles taux de conversion en résecabilité. Elle est réservée aux patients qui ne supporteraient pas une chimiothérapie combinée.

D'autres combinaisons chimiothérapeutiques en dehors de FOLFIRINOX et de la gemcitabine ont également été étudiées. Arscott *et al.* ont recruté 50 patients atteints de CPLR et de CPLA. Parmi eux, 28 patients ont reçu simultanément du nab-paclitaxel et de la radiothérapie (52,5 Gy au total)

et 22 patients ont reçu une chimioradiothérapie standard (54,5 Gy au total)²⁵. La toxicité était un critère d'évaluation principal, les toxicités étant similaires dans les deux groupes. Une proportion plus élevée de patients (9 sur 28; 32 %) a été opérée dans le groupe nab-paclitaxel que dans le groupe chimioradiothérapie standard (3 sur 22; 14 %). L'essai T2212 du *Taiwan Cooperative Oncology Group* a utilisé la gemcitabine, l'oxaliplatine, le 5-FU/leucovorine (GOFL) ou le FOLFIRINOX comme traitement d'induction, puis les patients ont subi une chimioradiothérapie à base de 5-FU ou de gemcitabine (5040 cGy/28 fractions)²⁶. Aucune différence en termes de SSP ou de SG n'a été observée entre ces deux bras.

Rôle de la radiothérapie dans le CPLA

Comme pour le CPLR, l'adjonction de la radiothérapie à la chimiothérapie a également été étudiée. L'objectif de la radiothérapie dans ces circonstances est d'obtenir un contrôle local. Dans une série d'autopsies rapides de patients atteints d'ACCP de stade III et IV, 30 % d'entre eux sont décédés des suites d'une maladie destructrice locale, à savoir l'infiltration de la tumeur dans les structures voisines²⁷. Sur le plan clinique, cela se manifeste par des douleurs épigastriques et dorsales, une obstruction du canal gastrique, des hémorragies et un ictère obstructif. Le contrôle local par la radiothérapie vise à prévenir ces types de complications et à améliorer les résultats.

Dans l'essai LAP-07, les patients atteints de CPLA ont été initialement randomisés pour recevoir soit de la gemcitabine seule, soit de la gemcitabine associée à de l'erlotinib pendant quatre cycles²⁸. Si aucun signe de progression n'était observé après la chimiothérapie d'induction, les patients étaient randomisés pour recevoir soit une chimioradiothérapie avec de la capécitabine (54 Gy de radiothérapie externe avec de la capécitabine à 1600 mg/m² par jour), soit deux mois supplémentaires de gemcitabine seule. Le paramètre d'évaluation principal était la SG. L'essai a été interrompu prématurément (442 patients recrutés sur les 820 prévus) en raison de la futilité de l'analyse intermédiaire, qui n'a révélé aucune différence avec la chimioradiothérapie (ou avec l'utilisation de l'erlotinib). L'analyse en ITT n'a montré aucune différence de SG entre les schémas de chimiothérapie d'induction (SG médiane de 13,6 mois avec la gemcitabine seule et de 11,9 mois avec la gemcitabine/erlotinib; RRI : 1,19). Une analyse en ITT de la seconde randomisation comparant la chimioradiothérapie

à la chimiothérapie n'a pas non plus montré de différence en termes de SG (15,2 mois et 16,5 mois respectivement; RRI : 1,03). Certaines déviations dans la radiothérapie ont été notées (18 % des patients ont subi des déviations majeures, 50 % des patients ont subi des déviations mineures), bien que cela ne semble pas avoir d'impact sur les résultats en termes de survie.

Ce concept de chimioradiothérapie après la chimiothérapie d'induction a été étudié plus en détail dans l'essai de phase III CONKO-007, dans lequel les patients atteints de CPLA ont reçu 3 mois de chimiothérapie d'induction avec soit le FOLFIRINOX, soit de la gemcitabine en monothérapie. Si aucune progression n'était observée, les patients étaient alors randomisés pour poursuivre la chimiothérapie pendant 3 mois supplémentaires ou pour recevoir une chimioradiothérapie (50,4 Gy) avec de la gemcitabine. Le paramètre d'évaluation principal était la SG, mais il a été modifié par la suite pour le taux de résection R0 en raison de la lenteur du recrutement des patients. Sur une période de 8 ans, 525 patients ont été recrutés, dont 335 ont été randomisés. Parmi les 122 patients ayant subi une intervention chirurgicale, le taux de résection R0 était plus élevé dans le groupe chimioradiothérapie (69 %) que dans le groupe gemcitabine seule (50 %). Toutefois, aucune différence statistiquement significative n'a été observée lors de la comparaison des taux de résection R0 parmi tous les patients randomisés (25 % dans le groupe chimioradiothérapie contre 18 % dans le groupe gemcitabine seule, $p = 0,11$). Aucune différence n'a été observée en termes de SSP ou de SG²⁹.

L'essai de phase II JCOG1106 publié par Ioka *et al.* a inclus des patients atteints de CPLA et a évalué le rôle de la chimioradiothérapie d'emblée par rapport à la chimiothérapie d'induction suivie d'une radiothérapie. Les patients du bras A ont reçu une chimioradiothérapie avec S-1, tandis que les patients du bras B ont reçu de la gemcitabine pendant 12 semaines suivie d'une radiothérapie avec S-1. Les résultats rapportés dans cet essai ont favorisé la chimioradiothérapie seule. La SG médiane à 2 ans était plus longue dans le bras A que dans le bras B (36,9 % contre 18,9 %, respectivement)³⁰, bien que la gemcitabine en monothérapie soit maintenant rarement utilisée dans ce contexte.

Nouvelles techniques de radiothérapie dans le CPLA

Des technologies plus récentes, telles que la radiothérapie stéréotaxique corporelle (RSC, de l'anglais SBRT), ont facilité l'administration précise d'une dose élevée de rayonnement pour traiter les CPLA. Les premières petites études ont démontré des taux de contrôle local élevés avec la RSC, de l'ordre de 89 % à 100 %³¹⁻³³. La radiothérapie conformationnelle à modulation d'intensité (RCMI, de l'anglais IMRT) et les techniques guidées par l'image ont été explorées pour permettre une escalade de la dose dans certaines zones de la tumeur afin de maximiser l'effet du traitement et de minimiser les toxicités. Rudra et ses collègues ont utilisé la radiothérapie guidée par imagerie par résonance magnétique (RTgIRM), y compris le fractionnement conventionnel, l'hypofractionnement et la RSC pour traiter 44 patients atteints de CPLA non résectable³⁴. Les patients ayant reçu des doses élevées de radiations ont bénéficié d'une meilleure SG à 2 ans que ceux ayant reçu des doses standard (49 % contre 30 %, respectivement, $p = 0,03$). Dans une autre étude, Krishnan *et al.* ont examiné les résultats de 200 patients atteints de CPLA traités par chimiothérapie d'induction suivie d'une chimioradiothérapie, 24 % d'entre eux ayant reçu une RCMI à doses croissantes³⁵. Ceux ayant reçu une dose biologiquement efficace (BED) > 70 Gy ont obtenu une SG plus longue (médiane de 17,8 mois contre 15 mois, $p = 0,03$), sans différence significative en termes de toxicité.

Crane et ses collègues ont utilisé une radiothérapie à forte dose hypofractionnée (98 Gy BED) pour traiter 119 patients atteints de CPLA dans le cadre d'une étude de cohorte monocentrique après une chimiothérapie d'induction d'une durée médiane de 4 mois³⁶. La SG à 2 ans, à partir du moment de la radiothérapie d'ablation, était de 38 % et la SG médiane à partir du diagnostic était de 26,8 mois. Un échec locorégional est survenu chez 32,8 % des patients à 2 ans. Compte tenu de ces résultats prometteurs, d'autres études utilisant la radiothérapie d'ablation chez les patients atteints de CPLA sont justifiées.

Un certain nombre de nouvelles thérapies basées sur la radiothérapie sont actuellement utilisées dans le traitement du CPLR/CPLA. Il s'agit notamment de l'électrochimiothérapie, de la radiothérapie par protons et ions carbone, et

| Identification de l'enregistrement | Phase | Population | Intervention | Contrôle | Principaux résultats | Taille de l'échantillon anticipée | Région |
|------------------------------------|------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| NCT02676349 | II ECR | CPLR | CT-N (FOLFIRINOX) + CRT | CT-N (FOLFIRINOX) | Taux de résection R0 | 130 | France |
| NCT05634564 | II à un seul bras, en ouvert | CPLR | Gemcitabine + tislélizumab + nab paclitaxel + radiothérapie | s.o. | Taux de réponse objective | 62 | Chine |
| NCT05083247 (STEREOPAC) | II ECR | CPLR | CT-N (FOLFIRINOX) x 8 cycles | CT-N (FOLFIRINOX) x 6 cycles suivie de RSC | Survie sans maladie et taux de résection R0 | 256 | Belgique |
| NCT05415917 | II en ouvert | Résécable ou CPLR ou CPLA | CT-N suivie de chirurgie gemcitabine + capécitabine | CT-N suivie de chirurgie + observation | Innocuité | 75 | É.-U. |
| NCT03777462 | II | CPLR | CRT-N | CT-N seule | Survie globale | 150 | Chine |
| NCT03983057 | III | CPLR ou CPLA | CT-N (FOLFIRINOX) + anticorps PD-1 | CT-N (FOLFIRINOX) | Survie sans progression | 830 | Chine |
| NCT03563248 | II | CPLR ou CPLA | CT-N + losartan + nivolumab + RSC | CT-N + RSC | Taux de résection R0 | 168 | É.-U. |
| NCT04390399 | II en ouvert | CPLA ou métastatique | CT standard + aldorubicine + thérapie PD-L1 | CT standard | Survie sans progression | 328 | É.-U. |
| NCT02598349 | II | CPLR ou CPLA | CRT-N (radiothérapie par protons) | s.o. | Survie globale | 60 | É.-U. |
| NCT03377491 | III | CPLA | CRT-N (champ de traitement de la tumeur + chimiothérapie) | CT standard | Survie globale | 556 | Multicentrique (multiples pays) |
| NCT02539537 (NEOPAN) | III | CPLA | FOLFIRINOX | gemcitabine | Survie sans progression | 171 | France |
| NCT03899636 | III | CPLA | FOLFIRINOX + électroporation irréversible (Nanoknife™) | FOLFIRINOX | Survie globale | 528 | É.-U. |
| NCT04986930 (SABER) | II | CPLA | CT-N (FOLFIRINOX) + RSC | CT-N (FOLFIRINOX) | Survie globale | 92 | Corée du Sud |

| Identification de l'enregistrement | Phase | Population | Intervention | Contrôle | Principaux résultats | Taille de l'échantillon anticipée | Région |
|------------------------------------|-------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------|
| NCT03941093 (LAPIS) | II | CPLA | CT-N + pamrevlumab | CT-N | Survie globale | 284 | Multicentrique (multiples pays) |
| NCT04617821 | III | CPLR | CT-N (mFOLFIRINOX) | CT-N (gemcitabine + nab-pacitaxel) | Survie globale | 300 | Chine |
| NCT03257033 | III | CPLA | CT-N + radiothérapie suivies de gemcitabine intra-artérielle | CT-N + radiothérapie | Survie globale | 320 | É.-U., Belgique |
| NCT05466799 | II | CPLA | FOLFIRINOX+ Oncosil™ | FOLFIRINOX | Innocuité + taux contrôle local de la maladie | 80 | Belgique, Italie, Espagne, Royaume-Uni |
| NCT04821284 | I/II | CPLA ou métastatique | CT standard + sonoporation | CT standard | Survie sans progression | 120 | É.-U. Norvège |
| NCT01585805 | I/II | CPLA ou métastatique | Gemcitabine + cisplatine + véliparib | Gemcitabine + cisplatine | Dose optimale + taux de réponse | 107 | É.-U. Canada, Israël |
| NCT05851924 | II | CPLR/ CPLA | NALIRINOX + radiothérapie d'ablation | s.o. | Survie sans événement | 60 | É.-U. |
| NCT04570943 (GABRINOX-ART) | II | CPLA | CT-N (G/N) suivie de FOLFIRINOX suivi de radiothérapie guidée par IRM | s.o. | Survie sans progression | 103 | France |
| NCT05825066 | II | CPLR/ CPLA | CT-N | s.o. | Taux de résection R0 | 64 | É.-U. |
| NCT02839343 | II | CPLR | CT-N + radiothérapie | CT-N | Survie globale | 126 | É.-U., Canada |

Tableau 2. Essais de phase II/III en cours chez des patients atteints d'un cancer pancréatique à la limite de la résecabilité ou d'un cancer pancréatique localement avancé (> 60 patients); avec l'aimable autorisation de Arman Zerehsikian, M.D. et Erica S. Tsang, M.D.
Abréviations : **CPLA** : cancer pancréatique localement avancé; **CPLR** : cancer pancréatique à la limite de la résecabilité; **CRT-N** : chimioradiothérapie néoadjuvante; **CT-N** : chimiothérapie néoadjuvante; **ECR** : essai contrôlé randomisé; **É.-U.** : États-Unis; **RSC** : radiothérapie stéréotaxique corporelle, **s.o** : sans objet

de l'électroporation. Quelques petits essais de phase I/II ont évalué ces nouveaux traitements, et d'autres essais sont nécessaires pour clarifier leur rôle chez les patients atteints de CPLR/CPLA.

Rôle émergent des vaccins anticancéreux

Le domaine des vaccins anticancéreux suscite beaucoup d'enthousiasme, avec la promesse d'avoir un impact sur le micro-environnement immunologique « froid » de la tumeur dans les cas d'ACCP. Les premiers résultats favorables d'un vaccin personnalisé à base de néoantigènes dans le cadre d'un ACCP résecable avec des survivants à long terme ont maintenant conduit à un essai prospectif de phase III, dont nous attendons les résultats avec impatience³⁷.

L'essai de phase I/II LAPC-2 a recruté 38 patients atteints de CPLA ayant reçu une chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX³⁸. Ils ont ensuite été traités par RSC (40 Gy) et 6 vaccinations bihebdomadaires de myobacterium tuées à la chaleur (IMM-101). Il y a eu 13 événements de grade 3 et un événement de grade 5, qui n'étaient pas liés à la vaccination par l'IMM-101. La durée médiane de survie était de 19 mois et 21 % des patients ont pu subir une résection.

L'étude de phase III HyperAcute-Pancreas-Immunotherapy (HAPa) est l'un des essais les plus larges menés à ce jour sur le CPLR ou CPLA³⁹. Ce vaccin était constitué de cellules cancéreuses pancréatiques allogéniques exprimant le gène murin alpha(1,3)GT, dans le but d'augmenter l'immunogénicité. Les patients atteints de CPLR ou de CPLA ont reçu d'emblée du FOLFIRINOX ou de la gemcitabine/nab-paclitaxel, suivis soit d'une immunothérapie HAPa, soit d'une chimioradiothérapie. Il n'y a pas eu de différence significative dans la SG médiane (14,9 mois vs 14,3 mois, respectivement), la survie sans progression ou les événements indésirables de grade 3. Il n'y avait pas non plus de différence en termes de conversion en résecabilité.

Conclusions et perspectives futures

Le traitement des patients atteints de CPRB et de CPAL continue d'évoluer grâce aux progrès réalisés en matière de découverte de médicaments, de procédures chirurgicales et de techniques d'irradiation. Un certain nombre

d'essais cliniques sont en cours pour optimiser les schémas thérapeutiques systémiques et élucider le rôle de la radiothérapie dans ce contexte (Tableau 2). De nouvelles techniques d'irradiation, notamment la radiothérapie par protons, le Cyberknife™ et les ultrasons, sont à l'étude. On étudie également l'ajout d'une immunothérapie dans le traitement néoadjuvant. Dans l'ensemble, ces nouvelles approches et techniques émergentes sont très prometteuses pour améliorer les chances de survie des patients atteints de CPLR et de CPLA.

Auteur correspondant :

Erica S. Tsang

Courriel : erica.tsang@uhn.ca

Divulgations des liens financiers :

A.Z. : Aucune.

E.T. : Aucune.

Références :

1. Klein AP. Pancreatic cancer: a growing burden. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(12):895-896. doi:10.1016/S2468-1253(19)30323-1
2. Klein AP. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(7):493-502. doi:10.1038/s41575-021-00457-x
3. Millikan K, Deziel D, Silverstein J, Kanjo TM, Christein JD, Doolas A, et al. Prognostic factors associated with resectable adenocarcinoma of the head of the pancreas. *JAMA*. 1999;281(7):623-624. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.05.050>
4. Loveday BPT, Zilbert N, Serrano PE, Tomiyama K, Tremblay A, Fox AM, et al. Neoadjuvant therapy and major arterial resection for potentially reconstructable arterial involvement by stage 3 adenocarcinoma of the pancreas. *HPB (Oxford)*. 2019;21(6):643-652. doi:10.1016/j.hpb.2018.10.004
5. Khachfe HH, Habib JR, Nassour I, Al Harthi S, Jamali FR. Borderline resectable and locally advanced pancreatic cancers: A review of definitions, diagnostics, strategies for treatment, and future directions. *Pancreas*. 2021;50(9):1243-1249. doi:10.1097/MPA.0000000000001924
6. Bratlie SO, Wennerblom J, Vilhav C, Persson J, Rangelova E. Resectable, borderline, and locally advanced pancreatic cancer—"the good, the bad, and the ugly" candidates for surgery? *J Gastrointest Oncol*. 2021;12(5):2450-2460. doi:10.21037/jgo-2020-slacp-04
7. Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2020;395(10242):2008-2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)30974-0

8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (Pancreatic Adenocarcinoma). Pancreatic Cancer (Version 1.2024). Accessed February 25, 2024. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf
9. 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*. 2022;40(11):1220-1230. doi:10.1200/JCO.21.02233
10. Ghaneh P, Palmer D, Cicconi S, Jackson R, Halloran CM, Rawcliffe C, et al. Immediate surgery compared with short-course neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine, FOLFIRINOX, or chemoradiotherapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer (ESPAC5): a four-arm, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(2):157-168. doi:10.1016/S2468-1253(22)00348-X
11. Koerkamp BG, Janssen QP, van Dam JL, Bonsing BA, Bos H, Bosscha KP, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX versus neoadjuvant gemcitabine-based chemoradiotherapy for borderline resectable and resectable pancreatic cancer (PREOPANC-2): a multicenter randomized controlled trial. *Ann Oncol*. 2023;34(Supplement 2):1281-1282.
12. Yamaguchi J, Yokoyama Y, Fujii T, Suguru Y, Takami H, Kawashima H, et al. Results of a phase II study on the use of neoadjuvant chemotherapy (FOLFIRINOX or GEM/nab-PTX) for borderline-resectable pancreatic cancer (NUPAT-01). *Ann Surg*. 2022;275(6):1043-1049. doi:10.1097/SLA.0000000000005430
13. 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*. 2019;49(2):190-194. doi:10.1093/jjco/hyy190
14. Unno M, Motoi F, Matsuyama Y, Satoi S, Matsumoto I, Aosasa S, et al. Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP-15). *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37, Number 4_suppl. doi: 10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.18
15. Kondo N, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y, Sumiyoshi T, Okada K, et al. A phase II study of gemcitabine/nab-paclitaxel/S-1 combination neoadjuvant chemotherapy for patients with borderline resectable pancreatic cancer with arterial contact. *Eur J Cancer*. 2021;159:215-223. doi:10.1016/j.ejca.2021.10.012
16. Takahashi S, Ohno I, Ikeda M, Konishi M, Kobayashi T, Akimoto T, et al. Neoadjuvant S-1 with concurrent radiotherapy followed by surgery for borderline resectable pancreatic cancer: a phase II open-label multicenter prospective trial (JASPAC05). *Ann Surg*. 2022;276(5):E510-E517. doi:10.1097/SLA.0000000000004535
17. Murphy JE, Wo JY, Ryan DP, Jiang W, Yeap BY, Drapek L, et al. Total neoadjuvant therapy with FOLFIRINOX followed by individualized chemoradiotherapy for borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(7):963-969. doi:10.1001/jamaoncol.2018.0329
18. Jang JY, Han Y, Lee H, Kim S-W, Kwon W, Lee K-H, 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*. 2018;268(2):215-222. doi:10.1097/SLA.0000000000002705
19. Katz MHG, Shi Q, Meyers J, Herman JM, Chuong M, Wolpin BM, et al. Efficacy of preoperative mFOLFIRINOX vs mFOLFIRINOX Plus hypofractionated radiotherapy for borderline resectable adenocarcinoma of the pancreas: the A021501 phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2022;8(9):1263-1270. doi:10.1001/jamaoncol.2022.2319
20. Mellon EA, Hoffe SE, Springett GM, Frakes JM, Strom TJ, Hodul PJ, et al. Long-term outcomes of induction chemotherapy and neoadjuvant stereotactic body radiotherapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Acta Oncol (Madr)*. 2015;54(7):979-985. doi:10.3109/0284186X.2015.1004367
21. Chuong MD, Springett GM, Freilich JM, Park CK, WEber JM, Mellon EA, et al. Stereotactic body radiation therapy for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer is effective and well tolerated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86(3):516-522. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.02.022
22. Ozaka M, Nakachi K, Kobayashi S, Ohba A, Imaoka H, Terashima T, et al. A randomised phase II study of modified FOLFIRINOX versus gemcitabine plus nab-paclitaxel for locally advanced pancreatic cancer (JCOG1407). *Eur J Cancer*. 2023;181:135-144. doi:10.1016/j.ejca.2022.12.014
23. 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*. 2016;17(6):801-810. doi:10.1016/S1470-2045(16)00172-8
24. Kunzmann V, Siveke JT, Algül H, Goekkurt E, Siegler G, Martens U, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine versus nab-paclitaxel plus gemcitabine followed by FOLFIRINOX induction chemotherapy in locally advanced pancreatic cancer (NEOLAP-AIO-PAK-0113): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(2):128-138.
25. Arscott WT, Nead KT, Bear A, Venigalla S, Shabason J, Lukens JN, et al. Concurrent Nab-paclitaxel and radiotherapy: novel radiosensitization for borderline resectable or unresectable pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol*. 2021;44(9):469-474. doi:10.1097/COC.0000000000000854
26. Su YY, Chiu YF, Li CP, Yang SH, Lin J, Lin SJ, et al. A phase II randomised trial of induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy in locally advanced pancreatic cancer: the Taiwan Cooperative Oncology Group T2212 study. *Br J Cancer*. 2022;126(7):1018-1026. doi:10.1038/s41416-021-01649-7
27. Lacobuzio-Donahue CA, Fu B, Yachida S, Luo M, Abe H, Henderson CM, et al. DPC4 gene status of the primary carcinoma correlates with patterns of failure

- in patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(11):1806-1813. doi:10.1200/JCO.2008.17.7188
28. Hammel P, Huguet F, Van Laethem JL, Goldstein D, Glimelius B, Artu P, et al. 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. *JAMA.* 2016;315(17):1844-1853. doi:10.1001/jama.2016.4324
29. Fietkau R, Grützmann R, Wittel UA, Croner RS, Jacobasch L, Neumann UP, et al. R0 resection following chemo (radio)therapy improves survival of primary inoperable pancreatic cancer patients. Interim results of the German randomized CONKO-007± trial. *Strahlentherapie Onkol.* 2021;197(1):8-18. doi:10.1007/s00066-020-01680-2
30. Ioka T, Furuse J, Fukutomi A, Mizusawa J, Nakamura S, Hiroaka N, et al. Randomized phase II study of chemoradiotherapy with versus without induction chemotherapy for locally advanced pancreatic cancer: Japan Clinical Oncology Group trial, JCOG1106. *Jpn J Clin Oncol.* 2021;51(2):235-243. doi:10.1093/jco/hyaa198
31. Koong AC, Le QT, Ho A, Fong B, Fisher G, Cho C, et al. Phase I study of stereotactic radiosurgery in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58(4):1017-1021. doi:10.1016/j.ijrobp.2003.11.004
32. Koong AC, Christofferson E, Le QT, Goodman KA, Ho A, Kuo T, et al. Phase II study to assess the efficacy of conventionally fractionated radiotherapy followed by a stereotactic radiosurgery boost in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(2):320-323. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.07.002
33. Schellenberg D, Goodman KA, Lee F, Chang S, Kuo T, Ford JM, et al. Gemcitabine chemotherapy and single-fraction stereotactic body radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72(3):678-686. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.01.051
34. Rudra S, Jiang N, Rosenberg SA, Olson JR, Roach MC, Wan L, et al. Using adaptive magnetic resonance image-guided radiation therapy for treatment of inoperable pancreatic cancer. *Cancer Med.* 2019;8(5):2123-2132. doi:10.1002/cam4.2100
35. Krishnan S, Chadha AS, Suh Y, Chen HC, Rao A, Das P, et al. Focal radiation therapy dose escalation improves overall survival in locally advanced pancreatic cancer patients receiving induction chemotherapy and consolidative chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;94(4):755-765. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.12.003
36. Reyngold M, O'Reilly EM, Varghese AM, Fiasconaro M, Zinovoy M, Romesser RB, et al. Association of ablative radiation therapy with survival among patients with inoperable pancreatic cancer. *JAMA Oncol.* 2021;7(5):735-738. doi:10.1001/jamaoncol.2021.0057
37. Rojas LA, Sethna Z, Soares KC, Olcese C, Pang N, Patterson E, et al. Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer. *Nature.* 2023;618(7963):144-150. doi:10.1038/s41586-023-06063-y
38. van 't Land FR, Latifi D, Moskie M, Homs MYV, Bosscha K, Bonsel BA, et al. Feasibility, safety, and efficacy of stereotactic body radiotherapy combined with intradermal heat-killed mycobacterium obuense (IMM-101) vaccination for non-progressive locally advanced pancreatic cancer, after induction chemotherapy with (modified)FOLFI. *Radiother Oncol.* 2023;183:109541. doi:10.1016/j.radonc.2023.109541
39. Hewitt DB, Nissen N, Hatoum H, et al. A phase 3 randomized clinical trial of chemotherapy with or without algenpantucel-I (HyperAcute-Pancreas) immunotherapy in subjects with borderline resectable or locally advanced unresectable pancreatic cancer. *Ann Surg.* 2022;275(1):45-53. doi:10.1097/SLA.0000000000004669