

# La radiothérapie stéréotaxique isotoxique à haute dose (iHD-SBRT) pour le traitement des adénocarcinomes du pancréas localisés et l'essai randomisé de phase II STEREO PAC

*Isotoxic high-dose stereotactic body radiotherapy (iHD-SBRT) for the treatment of non-metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma and the randomised phase II STEREO PAC trial*

BOUCHART C.<sup>1</sup>, NAVEZ J.<sup>2</sup>, MANDERLIER M.<sup>1</sup>, MORETTI L.<sup>1</sup> et VAN LAETHEM J.-L.<sup>3</sup>



<sup>1</sup>Département de Radiothérapie-Oncologie, H.U.B - Institut Jules Bordet

<sup>2</sup>Département de Chirurgie hépato-pancréatico-biliaire, H.U.B - Hôpital Erasme

<sup>3</sup>Département de Gastroentérologie, Hépatologie et d'Oncologie digestive, H.U.B - Hôpital Erasme et Institut Jules Bordet, Université libre de Bruxelles (ULB)

## RÉSUMÉ

Pour les patients atteints d'un adénocarcinome canalaire pancréatique (ACP) dits à résecabilité borderline (RB), le recours à des thérapies néoadjuvantes avant la chirurgie est un concept émergent et la séquence thérapeutique optimale à employer dans le but d'un traitement curatif reste inconnue. Sur base des études récemment publiées par notre équipe et qui seront résumées dans cet article, il ressort que la radiothérapie stéréotaxique isotoxique à haute-dose (iHD-SBRT) peut être intégrée en toute sécurité au sein d'un schéma de chimiothérapie néoadjuvante avec des avantages prometteurs en termes de résection Ro (résection complète), de contrôle local et de survie. Dans ce contexte, nous avons créé et ouvert l'essai comparatif randomisé multicentrique de phase II, STEREO PAC, dont l'objectif est d'évaluer l'impact de l'ajout de l'iHD-SBRT à une chimiothérapie néoadjuvante chez 256 patients atteints d'un cancer du pancréas à RB. Après 4 cycles de mFOLFIRINOX (mFFX ; ou 6 doses de Gemcitabine/nab-paclitaxel [Gem/Nab-P] en cas d'intolérance), les patients non évolutifs seront randomisés pour recevoir : 1/ 4 cycles de mFFX supplémentaires (ou 6 doses de Gem/Nab-P) (bras A), ou 2/ 2 cycles de mFFX (ou 3 doses de Gem/Nab-P) + iHD-SBRT (35 à 55Gy en 5 fractions) + 2 cycles de mFFX (ou 3 doses de Gem/Nab-P) (bras B). Ensuite, une chirurgie à visée curative sera effectuée suivie d'une chimiothérapie adjuvante en fonction de l'état général du patient. Les co-critères d'évaluation primaire de l'essai sont la résection Ro et la survie sans récurrence de la maladie après la stratégie de traitement complète. L'essai STEREO PAC permettra donc de définir la meilleure séquence de traitement néoadjuvant pour les cancers du pancréas à résecabilité borderline et vise à évaluer si l'iHD-SBRT peut améliorer les résultats oncologiques de ces patients.

## ABSTRACT

For patients with borderline resectable (BR) pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC), the use of neoadjuvant therapies before surgery is an emerging concept and the optimal therapeutic sequence to be employed for obtaining a chance of cure remains unknown. Based on the studies recently published by our team and which will be summarized in this article, we demonstrated that high-dose isotoxic stereotactic body radiation therapy (iHD-SBRT) can be safely integrated into a neoadjuvant chemotherapy regimen with promising benefits in terms of Ro resection (Ro=complete resection), local control and survival. In this context, we designed and launched the phase II multicenter randomized controlled trial, STEREO PAC, whose objective is to evaluate the impact of the addition of iHD-SBRT to neoadjuvant chemotherapy in 256 patients with BR pancreatic cancer. After 4 cycles of mFOLFIRINOX (mFFX; or 6 doses of Gemcitabine/nab-paclitaxel [Gem/Nab-P] in case of intolerance), non-progressive patients will be randomized to receive: 1/ 4 additional cycles of mFFX (or 6 doses of Gem/Nab-P) (arm A), or 2/ 2 cycles of mFFX (or 3 doses of Gem/Nab-P) + iHD-SBRT (35 to 55Gy in 5 fractions) + 2 cycles of mFFX (or 3 doses of Gem/Nab-P) (arm B). Then, curative surgery will be performed followed by adjuvant chemotherapy depending on the general condition of the patient. The co-primary endpoints of the trial are Ro resection and disease-free survival after the full treatment strategy. Therefore, the STEREO PAC trial will help define the best neoadjuvant strategy for patients with BR PDAC and aims to assess whether the integration of iHD-SBRT can improve the oncological results of these patients.

**Enregistrement de l'essai :** l'essai STEREO-PAC a été enregistré sur ClinicalTrials.gov (NCT05083247) le 19 octobre 2021 et dans la base de données CTIS (*Clinical Trials Information System*) de l'UE (2022-501181-22-01) en juillet 2022. Le 1<sup>er</sup> patient a été inclus le 24 mars 2023.

Rev Med Brux 2023 ; 44 : 507-510

Doi : 10.30637/2023.23-040

**Mots-clés :** cancer du pancréas, radiothérapie stéréotaxique, traitement néoadjuvant, chimiothérapie

Rev Med Brux 2023; 44: 507-510

Doi: 10.30637/2023.23-040

**Key words:** pancreatic cancer, stereotactic radiotherapy, neoadjuvant treatment, chemotherapy

## INTRODUCTION

Avec près de 1.700 décès par an en Belgique et un taux de survie globale à 5 ans estimé à 7% tous stades confondus, l'adénocarcinome canalaire pancréatique (ACP) est actuellement la troisième cause estimée de décès lié au cancer<sup>1,2</sup>. D'ici 2030, il est prédit que les ACP atteindront la deuxième place dans le monde occidental, surpassant les cancers du sein, de la prostate et colorectaux<sup>3</sup>. Les ACP non métastatiques sont classés en tumeurs résécables (jusqu'à 15% des cas), à résécabilité borderline (RB, environ 15% des cas) et localement avancés (LA, environ 25%) en fonction des contacts entre la tumeur et les vaisseaux abdominaux majeurs ainsi que la probabilité d'obtenir une résection chirurgicale microscopiquement complète (Ro)<sup>4</sup>. Afin d'augmenter cette probabilité et pour mieux sélectionner les patients à opérer, l'utilisation de thérapies néoadjuvantes (chimiothérapie et/ou radiothérapie [RT]) a été explorée et la séquence thérapeutique néoadjuvante optimale reste à valider, particulièrement pour les tumeurs à RB<sup>4,5</sup>.

La radiothérapie stéréotaxique (SBRT) est une technique prometteuse qui offre de multiples avantages par rapport à la radiochimiothérapie (RCT) conventionnelle : 1) une durée de traitement plus courte (1 semaine contre 4-6 semaines) ; 2) la réduction de l'intervalle sans chimiothérapie à haute dose ; 3) la possibilité de délivrer des doses biologiquement efficaces (BED) élevées à la tumeur pour maximiser le contrôle local (LC) et 4) son incorporation plus aisée dans une stratégie de traitement néoadjuvante<sup>5</sup>. Cependant, tel que récemment illustré par l'essai randomisé de phase II ALLIANCE A021501, des traitements de SBRT délivrant une BED<sub>10</sub> faible à modérée à la tumeur pour assurer la sécurité du traitement ne sont pas une solution comme en témoignent les résultats cliniques décevants obtenus pour le bras SBRT<sup>6</sup>. Il est désormais connu que la délivrance d'une BED<sub>10</sub> > 60-70Gy est un facteur prédictif de survie prolongée<sup>7</sup>. Une solution pour délivrer une BED<sub>10</sub> élevée à la tumeur sans augmenter drastiquement le taux de toxicité gastro-intestinale grave (e.g. sténose, perforation, ulcère avec saignement...) est le recours à une prescription de dose isotoxique (IDP). L'IDP se base sur les niveaux de tolérance connus et prédéterminés des organes à risque autour de la tumeur afin de contrôler les taux de complications tissulaires tout en permettant de maxi-

miser de manière individualisée la dose délivrée à la tumeur ainsi qu'aux zones de contact entre cette dernière et les gros vaisseaux<sup>8,9</sup>. La radiothérapie stéréotaxique isotoxique à haute-dose (iHD-SBRT) est donc une option de radiothérapie particulièrement adaptée au traitement des ACP non-métastatiques. Cependant, son impact exact au sein d'une stratégie néoadjuvante reste à investiguer.

## RÉSULTATS ET DISCUSSION

Sur base de ces données, nous avons effectué une étude préliminaire prospective concernant la faisabilité et la sécurité de l'intégration d'un traitement par iHD-SBRT dans une stratégie néoadjuvante pour le traitement du cancer du pancréas localisé (LA et à RB) comprenant une chimiothérapie de type FOLFIRINOX modifié (mFFX : fluorouracile, irinotécan et oxaliplatine) ou gemcitabine/nab-Paclitaxel (Gem/Nab-P) suivie en cas de non-progression, d'une iHD-SBRT en 5 séances puis d'une exploration chirurgicale<sup>9</sup>. La faisabilité de notre séquence néoadjuvante multimodale était bonne puisque 87,1% des patients (n= 34/39) ont pu recevoir et compléter l'iHD-SBRT après induction par mFFX. Ceci souligne le fait qu'une iHD-SBRT peut être aisément intégrée dans une séquence néoadjuvante multimodale. Le traitement par iHD-SBRT a pu être démarré rapidement après la fin du dernier cycle de chimiothérapie (durée médiane de 19 jours), minimisant ainsi l'intervalle sans traitement systémique. Comme attendu avec l'utilisation d'une IDP, le profil de toxicité après iHD-SBRT était favorable avec une toxicité gastro-intestinale aiguë et tardive de grade  $\geq 3$  inférieure à 5% (respectivement 2,9% et 4,2%) et ce, bien qu'un nombre important de patients présentant une tumeur à haut risque envahissant le duodénum et/ou l'estomac aient été inclus<sup>9</sup>. L'autre objectif de l'utilisation d'une IDP est la possibilité d'administrer une dose maximale individualisée à la tumeur. Ceci a également été atteint puisque la BED<sub>10</sub> médiane délivrée à la tumeur était de 78,2Gy (74,4 – 84,1Gy), dépassant le seuil des 70Gy. Les taux de résection étaient très favorables, particulièrement pour les tumeurs LA (RB : 72,2%, LA : 37,5%), pour lesquelles il semble y avoir un véritable bénéfice à réaliser une exploration chirurgicale systématique après le traitement néoadjuvant en l'absence de progression à distance<sup>9</sup>. Il est en effet reconnu que l'utilisation de la

chimiothérapie moderne et de la RT engendre une difficulté à prédire la résecabilité lors des évaluations radiologiques post-traitement<sup>10</sup>. Ceci était également le cas dans notre étude où seule une minorité de patients (23,5%, n=8) ont montré une amélioration radiologique du nombre et du degré de contact entre la tumeur et les gros vaisseaux après la séquence néoadjuvante, notamment en raison d'une capacité de différenciation insuffisante entre la tumeur résiduelle et la desmoplasie induite par le traitement<sup>9</sup>. Cependant, ce manque de réponse radiologique n'implique pas systématiquement qu'une résection oncologique est impossible pour les patients concernés. Pour trois patients LA sans régression radiologique du contact tumoral artériel non reconstructible, de multiples biopsies négatives peropératoires autour du lit artériel ont finalement mené à une résection à visée curative<sup>9</sup>. Les taux de résection Ro à 0 et >1 mm étaient respectivement de 73,7% (n=14/19) et 26,3% (n=5/19) sachant que, contrairement aux études précédentes impliquant de la SBRT, une coloration immunohisto-chimique complémentaire a été réalisée au niveau des marges de résection conduisant à une détection accrue de cellules tumorales résiduelles isolées par les anatomopathologistes<sup>9</sup>. Un autre point important est le fait que pour 5 des patients réséqués avec des marges R1 à ≤ 1 mm, des marges saines à > 1 mm ont été obtenues avec succès au niveau des marges vasculaires après iHD-SBRT; le statut de résection R1 (résidus microscopiques) étant dû à d'autres marges (marges circonférentielle ou pancréatique). Enfin, la survie médiane dans notre étude était de 24,5 mois, ce qui est très prometteur<sup>9</sup>. Après un suivi médian de 18,2 mois, la PFS locorégionale médiane n'était pas atteinte. Le contrôle local à 1 an était de 74,1%, ce qui est également encourageant. La comparaison du contrôle local à 1 an des patients réséqués et non réséqués après iHD-SBRT n'était pas statistiquement significative (82,4% vs 60%, p = 0,20)<sup>9</sup>. Dans une maladie où jusqu'à 30% des patients meurent de progression locale uniquement<sup>11</sup>, ces résultats soulignent le rôle prometteur de l'iHD-SBRT pour les ACP. La localisation des récurrences locorégionales après iHD-SBRT a également été investiguée et était pour la plupart des cas (63,6%, n = 7/11) située dans une zone correctement couverte par le traitement SBRT (> 25 Gy en 5 fractions)<sup>9</sup>. Par conséquent, la potentielle problématique liée au volume irradié, qui est plus limité avec la SBRT

qu'avec la RCT conventionnelle, ne semble pas être une limitation dans cette étude.

Compte tenu du manque de données comparatives disponibles dans la littérature, nous avons mené une étude rétrospective analysant les résultats oncologiques des patients ACP traités par iHD-SBRT (n = 41; 35-53Gy en 5 fractions) à notre cohorte historique de patients traités par RCT conventionnelle (n = 41; 45-60Gy en 25 à 30 fractions)<sup>12</sup>. La survie médiane était en faveur du groupe iHD-SBRT (22,5 vs 15,9 mois, p<0,001), même après analyse multivariée incluant les principaux facteurs confondant associés au risque de mortalité mis en évidence lors des analyses univariées (Hazard Ratio [HR] 0,39; Intervalle de confiance [IC] à 95% 0,18 – 0,83], p=0,014)<sup>12</sup>. Le groupe iHD-SBRT présentait également une survie médiane sans progression (PFS) et un contrôle local à 1 an significativement meilleurs (PFS médiane : 16,7 contre 11,5 mois, p=0,011; contrôle local à 1 an : 75,8% contre 39,3%, p=0,004)<sup>12</sup>.

Dernièrement, nous avons également comparé rétrospectivement les résultats post-duodéno pancréatectomie (DPC) de notre cohorte de patients traités par iHD-SBRT (n=22) avec ceux de patients réséqués d'emblée, sans traitement néoadjuvant (n=89)<sup>13</sup>. Aucun effet secondaire majeur de l'iHD-SBRT n'a été identifié en préopératoire. Pendant la chirurgie, des résections veineuses concomitantes ont été réalisées en plus grand nombre dans le groupe iHD-SBRT versus chirurgie d'emblée (p=0,006), et le temps opératoire médian était significativement plus long (p<0,001)<sup>13</sup>. Cependant, la morbidité postopératoire était similaire entre les 2 groupes. Il n'y a eu aucun décès postopératoire dans le groupe iHD-SBRT et 6 dans le groupe chirurgie d'emblée (p=0,597). Aucune différence n'a été observée dans les taux de complications liées à la chirurgie pancréatique<sup>13</sup>. La durée médiane d'hospitalisation postopératoire était plus courte dans le groupe iHD-SBRT vs chirurgie d'emblée (11,5 vs 14 jours, p=0,016). Le délai médian pour débuter le traitement adjuvant était similaire entre les groupes<sup>13</sup>. Après appariement selon un score de propension, aucune différence significative en termes de morbidité postopératoire n'a été observée entre les deux groupes. Ceci suggère donc qu'un traitement néoadjuvant incorporant une iHD-SBRT est sûr en ce qui concerne les complications chirurgicales post-DPC, y compris à moyen terme<sup>13</sup>.

## CONCLUSION

L'iHD-SBRT présente un excellent profil de toxicité, également pour les patients potentiellement à haut risque présentant une invasion tumorale gastro-intestinale directe sur les imageries diagnostiques. L'iHD-SBRT peut être facilement intégrée dans une stratégie néoadjuvante totale sans altérer les morbidités péri-opératoires. Les résultats oncologiques obtenus sont prometteurs et soulignent la nécessité d'explorer plus avant l'iHD-SBRT dans des essais de phase II/III. Ces travaux ont mené à la création d'un essai comparatif randomisé multicentrique de phase II, l'essai STEREPAC (NCT05083247). Cet essai est actuellement en cours de recrutement en Belgique et vise à comparer les résultats oncologiques de 256 patients présentant un cancer du pancréas à résecabilité borderline traités avec une induction par mFFX +/- iHD-SBRT.

**Conflits d'intérêt : néant.**

## BIBLIOGRAPHIE

1. Belgian Cancer Registry: Cancer Burden in Belgium 2004-2017. (Consulté le 25/04/2023: <https://kankerregister.org/media/docs/Cancer-Burdenfeb2020reduced.pdf>)
2. Dalmartello M, La Vecchia C, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, Negri E *et al.* European cancer mortality predictions for the year 2022 with focus on ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2022;33(3):330-9.
3. 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.* 2014;74(11):2913-21.
4. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Behrman SW, Benson AB, Cardin DB *et al.* Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(4):439-57.
5. Bouchart C, Navez J, Closset J, Hendlisz A, Van Gestel D, Moretti L, Van Laethem JL. Novel strategies using modern radiotherapy to improve pancreatic cancer outcomes: toward a new standard? *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12:1758835920936093.
6. 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):1263-70.
7. Arcelli A, Guido A, Buwenge M, Simoni N, Mazza-rotto R, Macchia G *et al.* Higher Biologically Effective Dose Predicts Survival in SBRT of Pancreatic Cancer: A Multicentric Analysis (PAULA-1). *Anti-cancer Res.* 2020;40(1):465-72.
8. Zindler JD, Thomas Jr CR, Hahn SM, Hoffmann AL, Troost EGC, Lambin P. Increasing the therapeutic ratio of stereotactic ablative radiotherapy by individualized isotoxic dose prescription. *J Natl Cancer Inst.* 2015; 108:dvj305
9. Bouchart C, Engelholm JL, Closset J, Navez J, Loi P, Gökburun Y *et al.* Isotoxic high-dose stereotactic body radiotherapy integrated in a total multimodal neoadjuvant strategy for the treatment of localized pancreatic ductal adenocarcinoma. *TherAdvMedOncol.* 2021;13:17588359211045860.
10. Dholakia AS, Hacker-Prietz A, Wild AT, Raman SP, Wood LD, Huang P *et al.* Resection of borderline resectable pancreatic cancer after neoadjuvant chemoradiation does not depend on improved radiographic appearance of tumor-vessel relationships. *J Radiat Oncol.* 2013;2(4):413-25.
11. Iacobuzio-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):1806-13.
12. Manderlier M, Navez J, Hein M, Engelholm JL, Closset J, Bali MA *et al.* Isotoxic High-Dose Stereotactic Body Radiotherapy (iHD-SBRT) Versus Conventional Chemoradiotherapy for Localized Pancreatic Cancer: A Single Cancer Center Evaluation. *Cancers (Basel).* 2022;14(23):5730.
13. Navez J, Bouchart C, Mans L, Devos S, Loi P, Closset J *et al.* Neoadjuvant chemotherapy associated with isotoxic high-dose stereotactic body radiotherapy does not increase postoperative complications after pancreaticoduodenectomy for nonmetastatic pancreatic cancer. *J Surg Oncol.* 2023;128(1):33-40.

*Travail reçu le 9 mai 2023 ; accepté dans sa version définitive le 31 mai 2023.*

### AUTEUR CORRESPONDANT :

C. BOUCHART

H.U.B - Institut Jules Bordet

Département de Radiothérapie-Oncologie

Rue Meylenmeersch, 90 - 1070 Bruxelles

E-mail: [christelle.bouchart@hubruxelles.be](mailto:christelle.bouchart@hubruxelles.be)

### Financement :

L'essai STEREO-PAC est soutenu par des subventions de : Anti-Cancer Fund®, Rising Tide®, L'Association Jules Bordet (anciennement : Les Amis de l'Institut Bordet) et la Fondation Roi Baudouin.

Le premier auteur (CB) déclare avoir reçu les soutiens financiers suivants pour la recherche : ce travail est soutenu par des bourses doctorales des « Amis de l'Institut Bordet » [numéro de subvention : 2021-03] et du « Fonds de la Recherche Scientifique – FNRS » [numéro de subvention FC 33593].