



8-9 februari 2018  
**3e Multidisciplinair Gastro-  
intestinaal Oncologie Congres**  
Heerlijkheid van Ermelo

# **Casus: Lokaal gevorderd Pancreascarcinoom (LAPC)**

Olivier Busch  
HPB Chirurg, AMC Amsterdam  
Voorzitter DPCG





8-9 februari 2018  
**3e Multidisciplinair Gastro-  
intestinaal Oncologie Congres**  
Heerlijkheid van Ermelo

**no disclosures**

Olivier Busch  
HPB Chirurg, AMC Amsterdam  
Voorzitter DPCG



# Pancreascarcinoom

- Slechte prognose (5 jaars-overleving <5%)
- Chirurgie + chemotherapie (5 jaars-overleving 20%)

Bij diagnose:

- 20% primair resectabel
- 40% metastasen
- 40% lokaal gevorderd, niet-resectabel

**ander stadium ziekte of ander biologisch gedrag**

# Casus mevr. M.

Vrouw, 64 jaar oud, stille icterus o.b.v. pancreaskopcarcinoom

## CT scan:

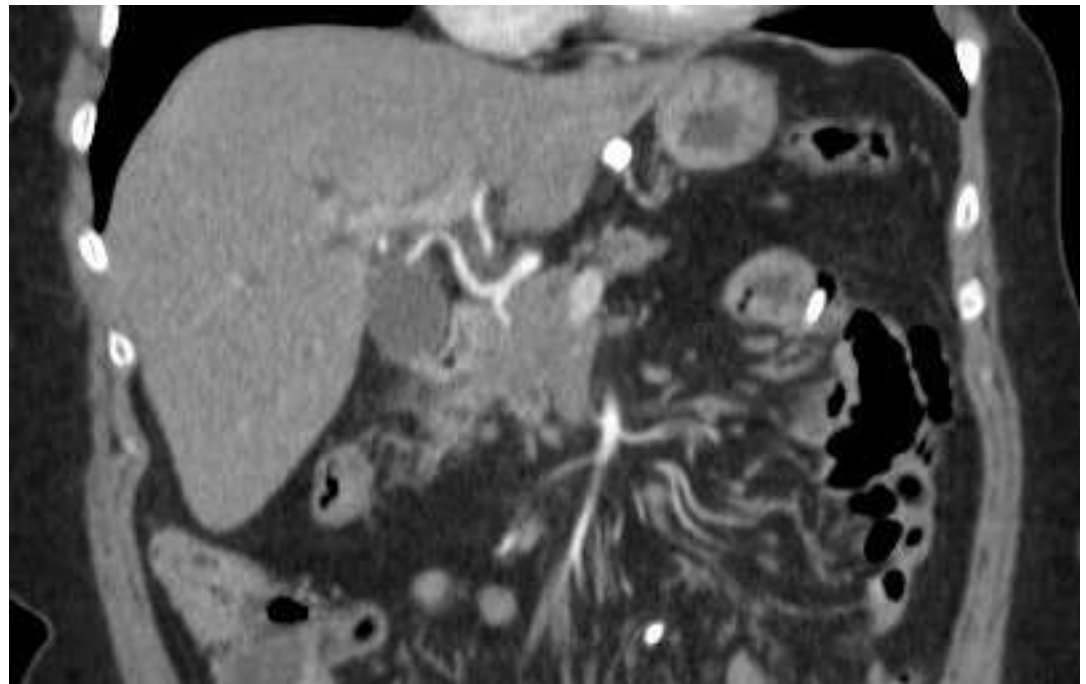
Tumor kop met contact

art. hepatica en VMS

betrokkenheid  $>180^\circ$

AMS vrij

geen metastasen

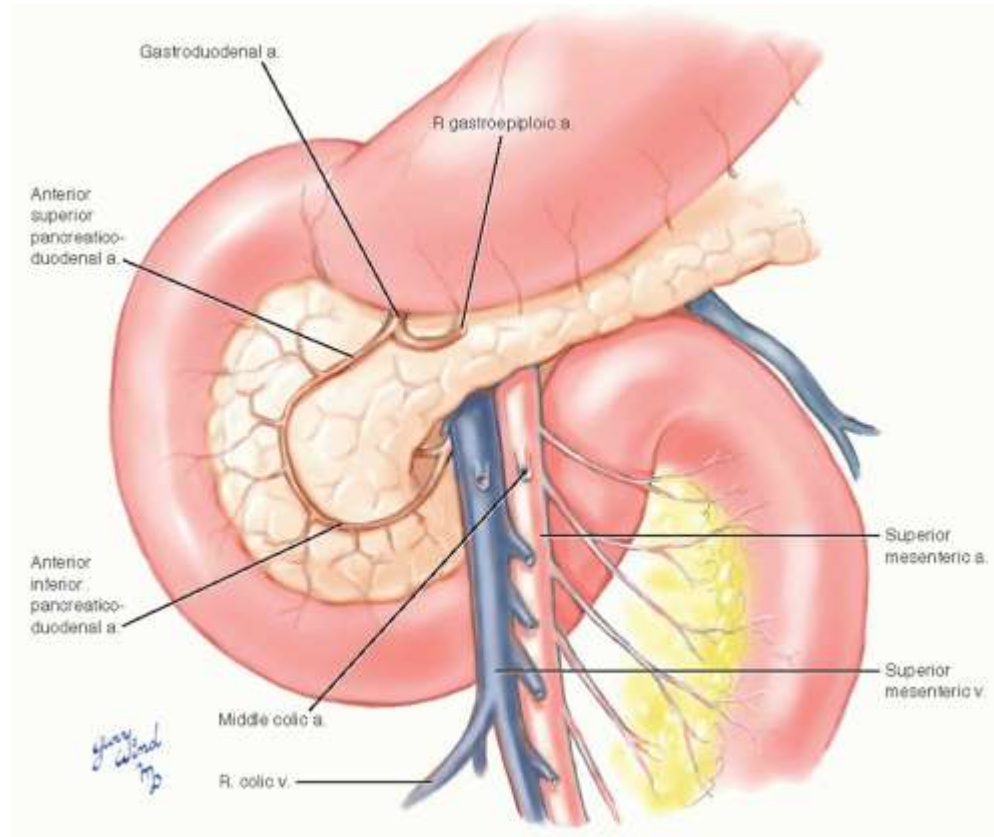


# Casus mevr. M.

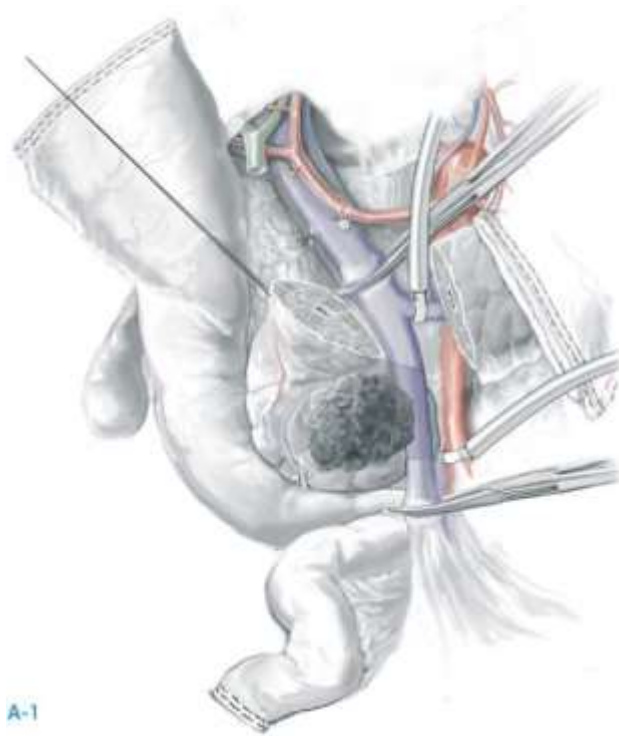
Vrouw, 64 jaar oud, stille icterus o.b.v. pancreaskopcarcinoom

Bij chirurgische exploratie in ander centrum (april 2014)

- Niet-resectabel pancreaskopcarcinoom bij uitgebreide veneuze betrokkenheid zonder reconstructie mogelijkheden
- Palliatieve biliaire bypass aangelegd
- Tot twee maal re-laparotomie wegens complicaties
- Uiteindelijk goed hersteld



# Vasculaire resectie



- **Dutch Pancreatic Cancer Group** criteria:
  - $>90^\circ$  arteriële betrokkenheid
  - $>270^\circ$  veneuze betrokkenheid
- **NCCN** criteria:
  - $>180^\circ$  arteriële betrokkenheid
  - Veneus niet reconstrueerbaar of occlusie



# Casus Mevr. M. Vraag 1

Wat is de standaard behandeling voor een lokaal niet resectabel pancreascarcinoom (LAPC)?

- Chemotherapie palliatief
- Chemotherapie inductie
- Lokaal ablatieve techniek (RFA, IRE, etc)
- Radiotherapie (i.c.m. chemotherapie)
- Best supportive care

# NCCN richtlijn LAPC

## LOCALLY ADVANCED UNRESECTABLE

### FIRST-LINE THERAPY<sup>t</sup>

- Chemotherapy:<sup>q</sup>
  - ▶ Clinical trial preferred
  - ▶ FOLFIRINOX<sup>u,v,w</sup>
  - ▶ Gemcitabine
  - ▶ Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel<sup>u,v,w</sup>
  - ▶ Other gemcitabine-based combination therapy
  - ▶ Capecitabine (category 2B)
  - ▶ Continuous infusion 5-FU (category 2B)
  - ▶ Fluoropyrimidine + oxaliplatin (category 2B)
- Chemoradiation<sup>p,q,x,y,z</sup> in selected patients (locally advanced without systemic metastases), preferably following an adequate course of chemotherapy

Good performance status<sup>u</sup>

Poor performance status

- Gemcitabine<sup>q</sup> (category 1)
- or
- Palliative and best supportive care<sup>k,p</sup>

Good performance status<sup>u,aa</sup>

Previously treated with gemcitabine-based therapy<sup>q</sup>

Previously treated with fluoropyrimidine-based therapy<sup>q</sup>

### SECOND-LINE THERAPY<sup>t,bb</sup>

Clinical trial (preferred) or Fluoropyrimidine-based therapy<sup>q</sup> or Chemoradiation<sup>p</sup> if not previously given and if primary site is the sole site of progression

Clinical trial (preferred) or Gemcitabine-based therapy<sup>q</sup> or Chemoradiation<sup>p</sup> if not previously given and if primary site is the sole site of progression

Poor performance status

Palliative and best supportive care<sup>k</sup>

- Systemische chemotherapie - FOLFIRINOX  
- Gemcitabine
- Lokale behandelopties in studieverband
  - RFA (PELICAN trial)
  - IRE (IMPALA (AMC), PANFIRE / CROSSFIRE (VUmc))
  - SBRT (LAPC-1 studie, Erasmus)

Allemaal eerst chemotherapie (respons en selectie)

# FOLFIRINOX bij LAPC

Systematische review en meta-analyse

13 studies 689 patiënten waarvan 355 (52%) LAPC

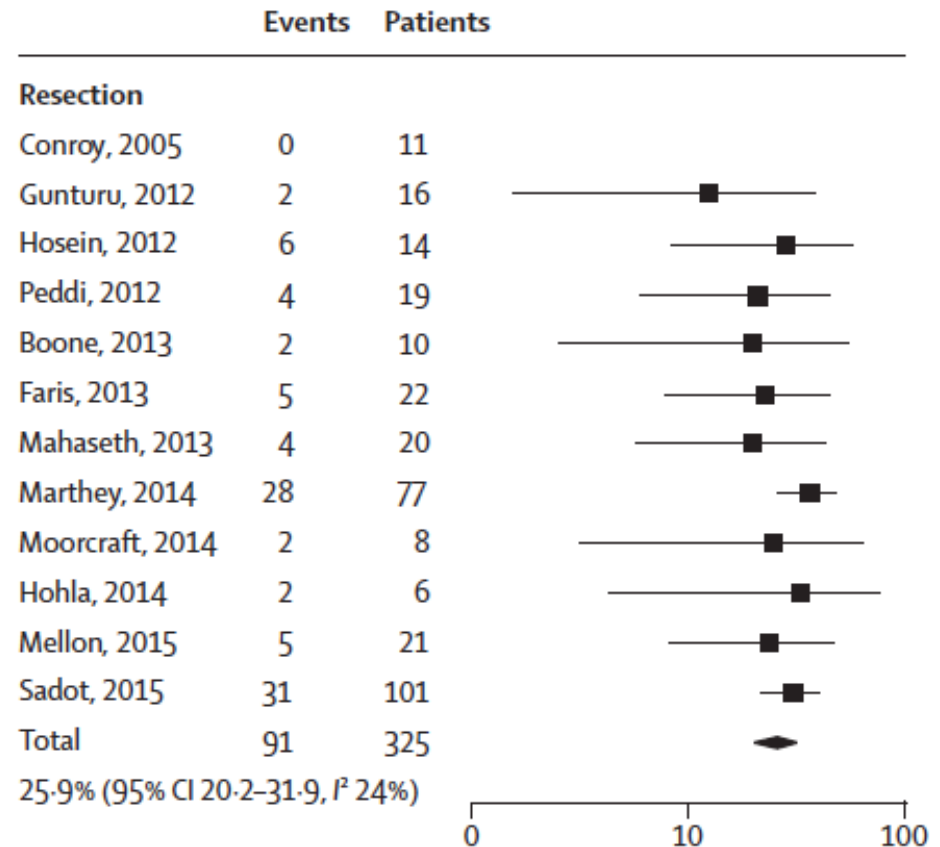
63% tevens radiotherapie

	Morbiditeit	Mortaliteit	Survival (mnd)
FOLFIRINOX	60,4%	0%	24,2
Gemcitabine			6-13

# Resectie na FOLFIRINOX

Aantal resecties 0-43%

- 91 van 325 patiënten
- 26% resecties
- 74% R0 (81 pat.)



# Resectie na FOLFIRINOX

Systematische review 14 studies in 365 patiënten

Resecties na FOLFIRINOX 28% (R0: 77%) met mortaliteit 3%

→ Survival 8,9 - 25 mnd

Complete pathologische respons  $6 / 85 = 7\%$

57% tevens radiotherapie

292 pat. alleen FOLFIRINOX met 19% grade 3-4

12% resecties (R0: 70%) → Survival 15,7 mnd

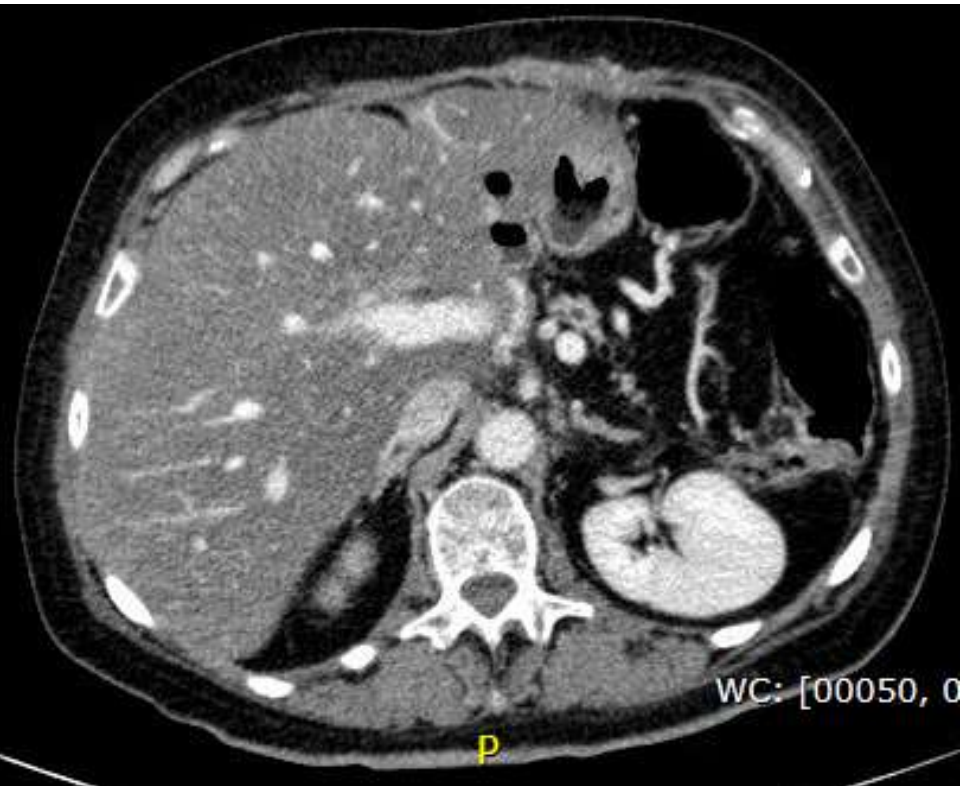
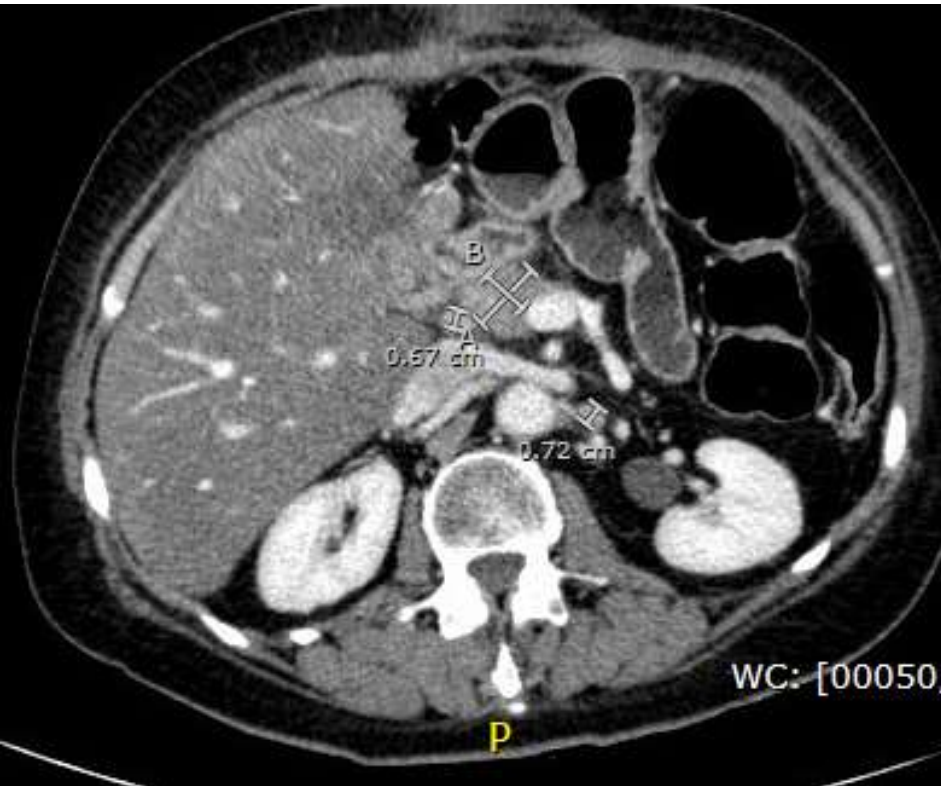
## IMPALA studie participatie

- Evaluatie na 4 kuren FOLFIRINOX
- Exploratieve laparotomie (peroperatief ECHO)
- Resectie of Nanoknife (IRE)

## CT scan:

Matig afgrensbare tumor pancreaskop, nu 2,5 x 1,6 x 2,9 cm; dit was op 28-03-2014 3,1 x 2,4 x 3,0 cm. Tevens tumoruitlopers langs de arteria hepatica propria, welke slecht meetbaar zijn. Hierbij volledige encasement van de arteria hepatica propria, zonder significante stenosering.

# Casus Mevr. M.





## IMPALA studie participatie

- Evaluatie na 4 kuren FOLFIRINOX
- Exploratieve laparotomie (peroperatief ECHO)
- Resectie of Nanoknife (IRE)

10/2014 Whipple resectie ypT2N0M0 R0 pancreascarcinoom

8 kuren adjuvante FOLFIRINOX

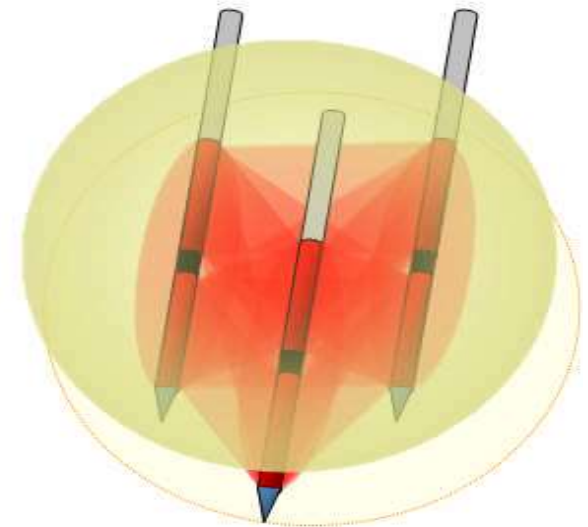
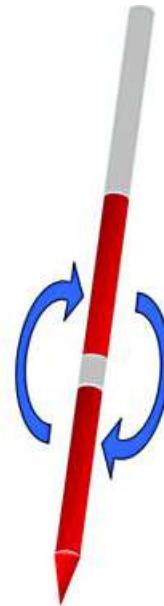
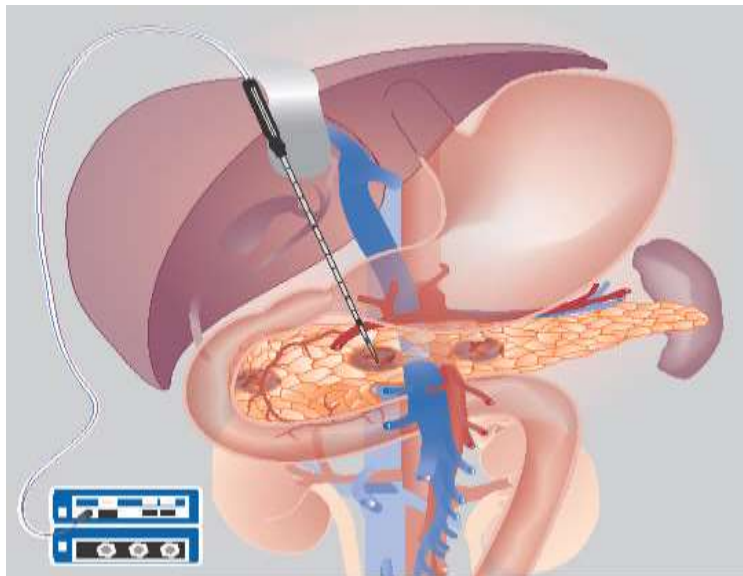
Wanneer biedt je een resectie aan na inductie therapie ?

- CT-herevaluatie na 2 maanden (responsbepaling?)
- Chirurgische exploratie in alle ptn. met (borderline) resectabele ziekte volgens internationale criteria (NCCN)
  - Ten minste lokaal stabiele ziekte (en geen metastasen)
  - Tot 180° arteriële betrokkenheid
  - Reconstrueerbare veneuze betrokkenheid

- Wanneer bied je een lokaal ablatieve techniek aan?
- Welke lokaal ablatieve techniek is de het beste?

# Radiofrequente ablatie (RFA)

- Lokale ablatieve therapie
- Methode:
  - Plaatsing van een of meer elektroden in de tumor
  - Thermische schade



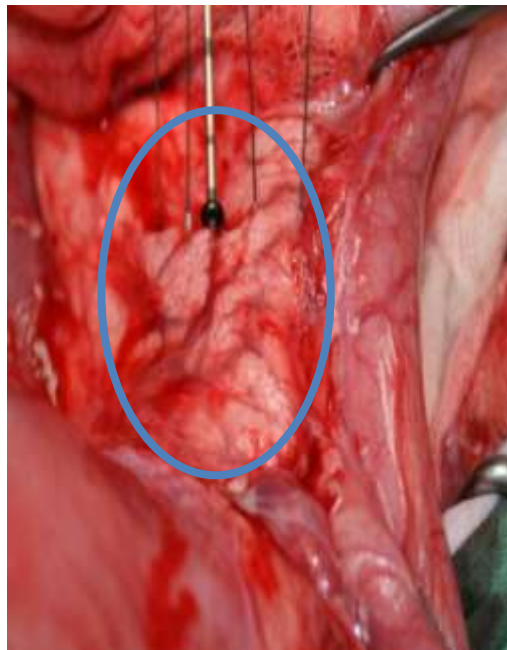
# Radiofrequente ablatie (RFA)

- Lokale ablatieve therapie
- Methode:
  - Plaatsing van een of meer elektroden in de tumor
  - Thermische schade



Voor RFA

Na RFA

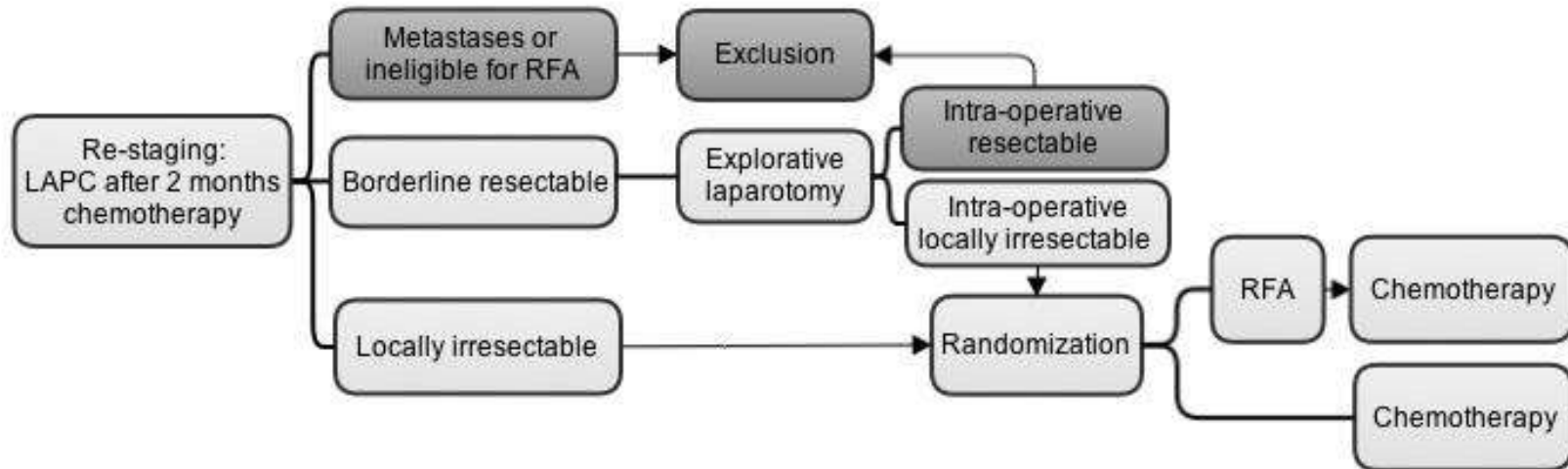


# Radiofrequente Ablatie (RFA)

- Mogelijke overlevingswinst i.c.m. chemotherapie (23 mnd)
  - Echter geen RCTs om dit aan te tonen

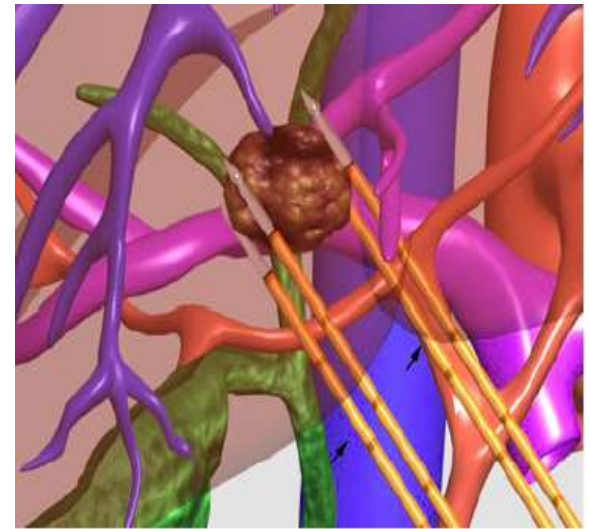
Reference	No. of patients receiving RFA	No. undergoing resection	Overall complications	RFA-related complications	Overall mortality	RFA-related mortality	Median survival (months)	Pain relief	Quality of life
Cantore <i>et al.</i> <sup>30</sup>	107	0 (0)	30 (28.0)	19 (17.8)	2 (1.9)	1 (0.9)	Overall: 25.6 Initial RFA: 14.7 Secondary RFA: 25.6 Triple approach: 34.0	n.r.	n.r.
Frigerio <i>et al.</i> <sup>32</sup>	57	0 (0)	8 (14)	2 (4)	0 (0)	0 (0)	19.0	n.r.	n.r.
Girelli <i>et al.</i> <sup>28</sup>	50	0 (0)	12 (24)	6 (12)	1 (2)	0 (0)	n.r.	24 of 35 (69) VAS: 4 to 2	n.r.
Girelli <i>et al.</i> <sup>29</sup>	100	0 (0)	26 (26.0)	15 (15.0)	3 (3.0)	3 (3.0)	20.0	n.r.	n.r.
Matsui <i>et al.</i> <sup>31</sup>	9	n.r.	2 (22)	2 (22)	1 (11)	1 (11)	5.0	n.r.	n.r.
Spiliotis <i>et al.</i> <sup>33</sup>	8	0 (0)	2 (25)	1 (13)	0 (0)	0 (0)	13–19	n.r.	n.r.
Wu <i>et al.</i> <sup>34</sup>	11	0 (0)	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	(50)	n.r.
Total	342	0 of 333 (0)	80 of 331 (24.2)	45 of 331 (13.6)	7 of 331 (2.1)	5 of 331 (1.5)	n.a.	n.a.	n.a.

# PELICAN trial



# Irreversibele Elektroporatie (IRE)

- Non-thermische ablatiemethode
- Gebruik van elektrische pulsen tussen naaldenparen
  - Defecten in celmembraan → apoptose
- Extracellulaire matrix blijft gespaard
  - Daardoor sparing van vitale structuren
- Overleving tot 27 maanden
  - Echter zeer selecte cohorten





- 132 ptn met LAPC (sept 2013 - mrt 2015)
- 70% chemotherapie → hiervan 64% stabiele ziekte na 3 mnd
- 14 ptn resectie 11% (39% van de exploraties) → overleving 34 mnd
- Alle ptn: overleving 15 mnd, stabiel na 3 mnd: 20 mnd
- 15 ptn IRE 11% (42% van de exploraties) → overleving 15 mnd
- Mortaliteit
  - 1 na resectie
  - 2 na IRE
  - 1 na exploratie

# Lokale ablatie LAPC

Overzichtsartikel:

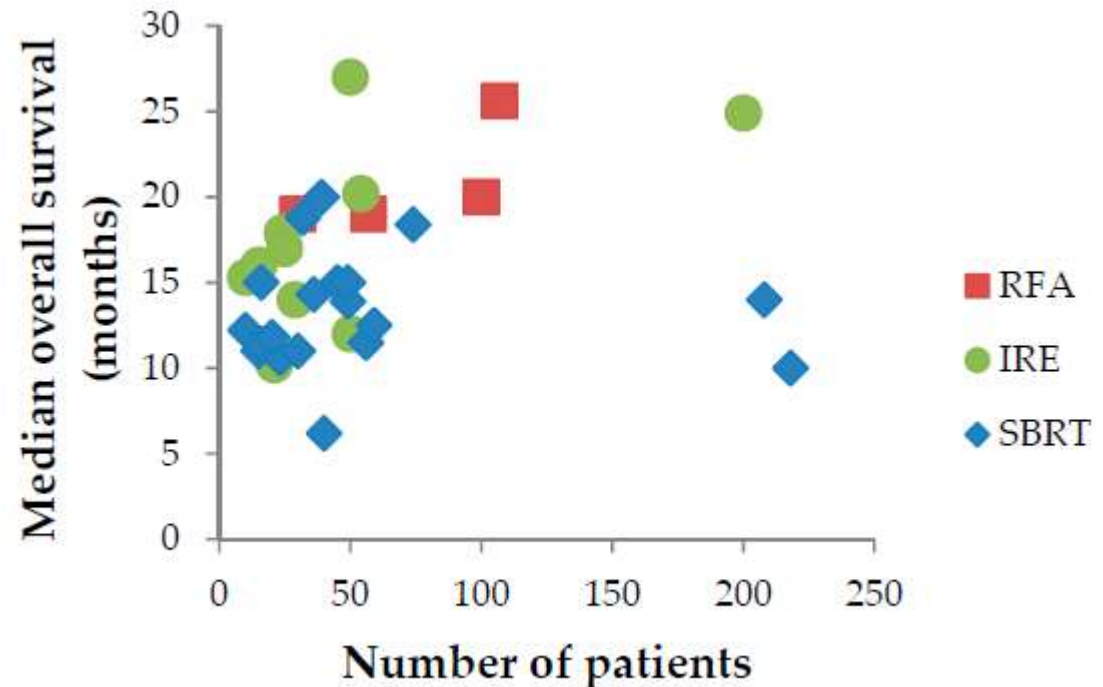
RFA, ECT, HIFU, MWA

Cryo, SBRT, IRE

Kleine geselecteerde series uit centra

Geen RCTs

Toegevoegde waarde t.o.v. chemotherapie waargemaakt worden in RCTs



# Casus Mevr. M.

- 1/2017 Lokaal recidief pancreascarcinoom zonder metastasen
- 2 x 4 kuren FOLFIRINOX stabiele ziekte

## CT scan:

De massa in proximale rest-pancreas ter hoogte van anastomose is afgenomen in grootte met afmeting van 1,8 x 1,1 cm, was 2,5 x 2,4 cm op 3 april 2017.

Geen betrokkenheid vena lienalis en vena portae of VMS



Is er een indicatie voor lokale therapie bij een geïsoleerd lokaal recidief ?

- Re-resectie
- Lokaal ablatieve techniek (RFA, IRE, etc.)
- Radiotherapie (SBRT)
- Chemotherapie palliatief
- Best supportive care

# Geïsoleerd lokaal recidief

Systematische review 18 studies met 313 patiënten

- Re-resectie 8 studies, 100 pat.
- Chemoradiotherapie 7 studies, 153 pat.
- SBRT 4 studies, 60 pat.

	Morb.	Mort.	Survival (mnd)
• Re-resectie	29%	1%	32
• Chemoradiotherapie	54%	0%	19
• SBRT	3%	1%	16

**Re-resectie voor geïsoleerd lokaal recidief in geselecteerde patiënten**

# Casus Mevr. M.

- 9/2017 pancreasstaart resectie ivm 1,2 cm lokaal recidief pancreascarcinoom (R0-resectie)
- adjuvant 4 kuren FOLFIRINOX
- 1/2018 CT scan: geen aanwijzingen voor recidief of metastasen



Kanker Onderzoek Preventie Help jij ons Doneren

Doneer nu

## Het mooiste geschenk van de wetenschap

KWF.nl > Onderzoek > Nieuwe doorbraken > Het mooiste geschenk van de wetenschap



*Onderzoek is mijn redding geweest. Anders was ik er niet meer geweest. De wetenschap heeft mij 3 jaar extra gegeven.*

Lucia Meeuwsen, alvleesklierkankerpatiënte

### Lucia Meeuwsen kreeg 3 jaar extra tijd

Tijd en gezondheid leer je pas echt waarderen wanneer je er niet meer over beschikt. Patiënten met alvleesklierkanker realiseren zich dat maar al te goed. Hun vooruitzichten (de meerderheid is nog geen jaar gegund) maken van tijd een kostbaar bezit. Toen Lucia Meeuwsen in 2014 te horen kreeg dat ze alvleesklierkanker had, zag het er dus somber uit. Toch is ze 3 jaar later nog in leven. Dankzij onderzoek.



# Take home messages LAPC

- Chemotherapie (FOLFIRINOX)
- Herevaluatie in ervaren pancreascentrum:
  - Indien stabiel: in studieverband diagnostische scopie met aansluitend exploratie voor resectie
  - Indien lokaal niet resectabel: ablatie in studieverband (RCT)
    - *PELICAN* → *RFA* (landelijk)
    - *CROSSFIRE* → *IRE vs SBRT* (VUmc)
    - *USA* → *SBRT* (USA)

Indien progressie: palliatieve chemotherapie