

UNIVERSITE DE LILLE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2025

THESE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**ALTOPANC : Thérapies ablatives locales dans l'adénocarcinome
pancréatique oligométastatique : étude rétrospective binationale
franco-belge**

Présentée et soutenue publiquement

Le 10 octobre 2025 à 18 heures au Pôle Recherche

Par Victoria Pacquement

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Nicolas PENEL

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Pascal HAMMEL

Madame le Professeur Stéphanie TRUANT

Monsieur le Docteur Anthony TURPIN

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Pauline PARENT

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Préambule

Le travail scientifique présenté dans cette thèse de médecine fait l'objet d'une publication d'un article international en anglais.

Il suit le plan suivant :

- Une introduction longue en français, qui poursuit deux objectifs : présenter le contexte médical avec une orientation principalement pédagogique, et présenter le contexte scientifique et l'objectif, comme le fait également l'introduction de l'article en anglais
- L'abstract en anglais, tel qu'il sera soumis en complément de l'article reproduit juste après
- L'article en anglais, tel qu'il sera soumis à une revue scientifique internationale. Cet article suit le plan classique, dans le format imposé par le journal (introduction, matériel et méthodes, résultats, discussion)
- Une discussion en français, qui reprend pour l'essentiel, la discussion en anglais de l'article

Le document est structuré ainsi en application de la circulaire Toubon¹.

Les références présentées en fin de document, ainsi que les listes de figures et tables, résultent de la fusion des parties en anglais et en français. La numérotation est donc incrémentée dans l'ensemble du document, que les parties soient anglophones ou francophones.

¹ Circulaire du 19 mars 1996 concernant l'application de la loi n° 94-665 du 4 août 1994 relative à l'emploi de la langue française. JORF n°68 du 20 mars 1996 page 4258. NOR: PRMX9601403C

Sigles

ADN	Acide désoxyribonucléique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AP	Adénocarcinome du pancréas
ATM	<i>Ataxia telangiectasia mutated</i>
BMI	<i>Body mass index</i>
BRCA	<i>Breast Cancer</i>
CaP	Cancer du pancréas
CA19.9	Antigène carbohydrate 19.9
CAF	<i>Cancer associated fibroblasts</i>
CDKN2A	<i>Cycline dependent kinase inhibitor 2A</i>
CD4	Cluster de différenciation 4
CD8	Cluster de différenciation 8
CD45 RO	Isoforme de CD45
CI	<i>Confidence interval</i>
CXCR4	Récepteur chimiokine CXC
CXCL12	Chimiokine type CXC
dMMR	<i>Deficient mismatch repair</i>
DPC	<i>Duodenopancreatectomy</i>
DPD	<i>Dihydropyrimidine déshydrogénase</i>
EE	Echoendoscopie
EFS	<i>Event free survival</i>
EGF	<i>Epidermal growth factor</i>
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>

5FU	5-Fluorouracile
FGL1	<i>Fibrogen like protein 1</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IGF	<i>Insuline like growth factor</i>
IMC	Indice de masse corporelle
IC	Intervalle de confiance
IQR	<i>Interquartile range</i>
IMRT	<i>Intensity modulated radiation therapy</i>
IRM	Imagerie par résonance magnétique
KRAS	<i>V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog</i>
LAG3	<i>Lymphocyte activation gene 3 protein</i>
LSN	Limite supérieure de la normale
MAPK	<i>Mitogen activated protein kinases</i>
MDT	<i>Metastasis directed therapies</i>
MRI	<i>Magnetic resonance imaging</i>
MSI	<i>Microsatellite instability</i>
MSI-H	<i>Microsatellite instability high</i>
MTE	Microenvironnement tumoral
NGS	<i>Next generation sequencing</i>
NRG1	Neuréguline-1
NTRK	<i>Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase</i>
OMD	<i>Oligometastatic disease</i>
OS	<i>Overall survival</i>
PALB2	<i>Partner and localizer of BRCA2</i>
aPDAC	<i>Advanced pancreatic ductal adenocarcinoma</i>

PDAC	<i>Pancreatic ductal adenocarcinoma</i>
PDL1	<i>Programmed death ligand 1</i>
PS	Performance status
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RR	Risque relatif
RT	<i>Radiotherapy</i>
SBRT	<i>Stereotactic body radiation therapy</i>
SG	Survie globale
SMAD4	<i>Mothers against decapentaplegic homolog 4</i>
SSE	Survie sans événement
SSM	Survie sans maladie
SSP	Survie sans progression
STROBE	<i>Strengthening in the Reporting of OBservational studies in Epidemiology</i>
TDM TAP	Tomodensitométrie thoraco abdomino pelvienne
TEP TDM	Tomographie par émission de positons au 18-fluorodesoxyglucose
TNM	<i>Tumor node metastatic</i>
TP53	<i>Tumor protein 53</i>
TRO	Taux réponse objective

Table des matières

I. Introduction générale	9
1. Epidémiologie du cancer du pancréas	9
1.1 Généralités	9
1.2 Facteurs de risque	10
2. Prise en charge du cancer du pancréas métastatique	12
2.1 Diagnostic.....	12
2.1.1 Généralités.....	12
2.1.2 Marqueur tumoral biologique.....	12
2.1.3 Autres marqueurs pronostiques	13
2.1.4 Examens complémentaires	14
2.2 Traitements de 1 ^{ère} ligne. >> Folifirinox, NALIRI – gemzar abraxane.....	15
2.3 Traitements de 2 ^{ème} ligne et médecine spécialisée	18
2.4. Soins de supports	19
3. Oligométastase et cancer du pancréas.....	20
3.1 Définition en oncologie d'Oligo métastatique	20
3.2 Cancer Oligo métastatique pancréatique.....	21
3.2.1 Définition	21
3.2.2 Présentation clinique	23
3.2.2.1 Selon le site : foie / poumon / péritonéale / ganglion.....	23
3.2.2.2 Selon le temps de détection : métachrone / synchrone	24
3.2.3 Physiopathologie.....	24
3.2.4 Stratégie de traitement	27
4. Rationnel et objectif du travail.....	30
II. Article	31
1. Abstract.....	31
2. Introduction	33
3. Matériel et Méthodes	35
3.1 Study design, participants and definition.....	35
3.2 Exposure and covariates	37
3.3 Outcomes	38

3.4 Statistical analyses.....	38
3.5 Ethical considerations.....	39
4. Results.....	40
4.1 Population characteristics.....	40
4.2 Description of the metastasis directed therapy (MDT)	44
4.3 Oncological outcomes.....	48
4.4 Prognostic factors	51
4.4.1 Factors associated with EFS	51
4.4.2 Factors associated with OS.....	52
4.4.3 Prognostic score	52
5. Discussion.....	54
III. Discussion.....	57
IV. Conclusion	62
V. Références	64
VI. Appendix.....	72

I. Introduction générale

1. Épidémiologie du cancer du pancréas

1.1. Généralités

Le cancer du pancréas (CaP) est un cancer agressif qui est majoritairement représenté par l'adénocarcinome dans 90% des cas. Son incidence est en augmentation constante. Celle-ci a presque triplé en 20 ans avec près de 16000 nouveaux cas en France en 2023 (1). Selon les projections épidémiologiques, l'adénocarcinome du pancréas (AP) deviendra d'ici 2030-2040 la deuxième cause de mortalité par cancer en Europe et aux États-Unis après le cancer du poumon (2). Une augmentation de l'incidence a été retrouvée chez les femmes jeunes aux États-Unis avec plus de 7,68% par an chez les moins de 35 ans (3). Dans le monde, le cancer du pancréas représente en 2022 environ 511 000 nouveaux cas, ce chiffre devrait atteindre 820 000 d'ici 2040 (4).

En France, entre 2010 et 2023, le taux d'incidence du CaP a augmenté avec un rythme moyen de 1,6% par an, chez les hommes et de 2,1% par an, chez les femmes. Le nombre de décès est en France d'environ 13000 par an et son pronostic reste sombre avec une survie, à 5 ans, d'environ 11% (5). Ce taux de mortalité est expliqué par un diagnostic le plus souvent tardif du fait de la localisation profonde du pancréas. Plus de 50% des patients sont métastatiques au diagnostic et seulement 15 à 20% sont résécables d'emblée. Environ 80% des patients qui seront opérés à visée curative d'un AP localisé vont récidiver sous forme locale ou métastatique (6).

Alors qu'aux États-Unis, la survie a légèrement augmenté, passant de moins de 5 % à 12 % en 2023, tous stades confondus, elle atteint désormais 40 % pour les AP localisés grâce à la sélection des patients pour les différents traitements, les améliorations des techniques chirurgicales et des traitements systémiques.

Aujourd'hui, les meilleures chances de survie globale (SG) sont obtenues lorsqu'une résection chirurgicale et une chimiothérapie adjuvante par mFOLFIRINOX sont possibles, ce qui est le cas seulement pour 15% des patients (7). L'analyse à 5 ans de l'étude PRODIGE 24 confirme le bénéfice du mFOLFIRINOX en adjuvant versus la GEMCITABINE avec une médiane de survie sans maladie (SSM) de 21,4 versus 12,8 mois et une médiane de SG à 5 ans de 53,5 mois versus 35,5 mois.

Dans les formes métastatiques, un traitement localisé des métastases et du primitif n'est pas recommandé dans les référentiels nationaux et internationaux (8).

1.2. Facteurs de risque

Il existe des facteurs de risques modifiables, notamment le tabagisme. C'est un facteur de risque bien établi avec un rapport de cote de 1,74 (Intervalle de confiance (IC) à 95 % 1,61–1,87) pour les fumeurs actifs versus ceux n'ayant jamais fumé. Le risque est majoré en fonction du nombre de cigarettes fumées par jour, faisant passer la cote à 3 pour les personnes fumant plus de 35 cigarettes par jour versus zéro mais aussi en fonction de la durée (9). Néanmoins, l'arrêt du tabac permet de diminuer le risque de survenue, si le sevrage dépasse 20 ans, le risque devient quasiment équivalent à la population des non-fumeurs (10). Le taux de tabagisme continue de baisser dans le

monde avec en 2022 environ 1 personne sur 5 qui fume versus 1 personne sur 3 en 2000.

Si la tendance est à la baisse, il y a certaines régions pour lesquelles le taux reste encore très élevé, notamment l'Asie du Sud Est avec un pourcentage à 26,5%, l'Europe avec un pourcentage à 25,3%, dont le taux chez les femmes est deux fois supérieur à la moyenne mondiale (11).

Le surpoids et l'obésité sont également des facteurs de risques modifiables de CaP avec une tendance mondiale en augmentation. En France, 49% des adultes sont en situation de surpoids comprenant 17% en situation d'obésité soit 10 millions de personnes environ (12). Dans le monde, en 1990 environ 25% de la population mondiale se trouvait en situation de surpoids, en 2022 43% des adultes sont en surpoids dont 16% en situation d'obésité, représentant environ 2,5 milliards de personnes au total. Pour une augmentation de 5 kg/m² d'indice de masse corporelle (IMC), cela augmente de 14% le risque de développer un cancer du pancréas avec un risque relatif (RR) pour les hommes de 1,13 (IC 95% (1,04-1,22)) et un RR pour les femmes de 1,10 (IC95% (1,04-1,16)) (13).

D'autres facteurs de risques existent comme les antécédents de pancréatite chronique et de diabète. Le diabète de type 2 est associé à un risque de 1,8 fois plus élevé de développer un cancer du pancréas par la sécrétion d'adipokines pro inflammatoires comme dans l'obésité. Il est présent dans environ 50% des cas au diagnostic de CaP. Ce risque est majoré surtout s'il est ancien de plus de 2 ans (14).

Les facteurs de risques non modifiables sont représentés principalement par l'âge. Le CaP est plus fréquent avec l'âge avec un pic de fréquence entre 65 et 75 ans. 68%

des CaP apparaissent après 65 ans. Le risque de développer un CaP avant l'âge de 50 ans est faible (15).

Il existe également des formes héréditaires, représentant 5 à 10 % des CaP avec des gènes identifiés tels que STK11, BRCA 2, CDKN2A (16).

2. Prise en charge du cancer du pancréas métastatique

2.1 Diagnostic

2.1.1 Généralités

Le CaP est le plus souvent diagnostiqué à un stade métastatique dans plus de 50% des cas. C'est à ce moment-là qu'il devient le plus souvent symptomatique. Les symptômes sont pour la majorité, aspécifiques, pouvant ainsi donner une altération de l'état général, une anorexie, une asthénie, des douleurs épigastriques transfixiantes irradiant au niveau dorsal.

En cas de localisation au niveau de la tête du pancréas, le CaP peut être la cause d'une obstruction des voies biliaires se traduisant par un ictère. Il peut également se révéler par l'apparition d'un diabète ou le déséquilibre d'un diabète pré-existant (17).

2.1.2 Marqueur tumoral biologique

L'antigène carbohydate 19.9 (CA19.9) est un marqueur tumoral dont la sensibilité et la spécificité sont respectivement de 80 et 80-90% chez les patients atteints d'un CaP symptomatique. Sa valeur prédictive positive étant trop faible, il ne constitue pas un

marqueur pour le diagnostic ou le dépistage de l'AP (18). En revanche, il permet d'apporter une information pronostique. Si le taux de CA19.9 est supérieur à 500 U/ml au diagnostic, cela suggère une maladie potentiellement métastatique et une survie après résection initiale du primitif plus courte (19) (20). La normalisation ou diminution du taux de CA19.9 de 20 à 50 % ou plus par rapport à la valeur initiale après résection ou chimiothérapie est associée à une survie prolongée (21). Après chimiothérapie néoadjuvante, un taux de CA 19.9 > 91,8 U/ml est associé à une survie médiane plus courte (22). Dans le cadre du suivi thérapeutique, la forte diminution du CA19.9 d'environ 40-60% sous chimiothérapie, plus ou moins associée à de la radiothérapie, est en faveur d'un contrôle tumoral satisfaisant (23).

Mais le CA19.9 est à interpréter avec précaution car il peut être faussement négatif, notamment pour les patients qui n'expriment pas le marqueur sanguin Lewis (Le a-b), représentant environ 10% de la population française (24). Il existe de nombreuses situations où le CA19.9 est à l'inverse positif : nombreux cancers digestifs et gynécologiques, cholestase quelle qu'en soit la cause, cirrhose, hépatite, pancréatite (25) (26).

2.1.3 Autres marqueurs pronostiques

L'indice de performance status (PS) est un facteur de risque pronostique dans l'AP. Chez les patients atteints d'un AP résécable, la survie médiane est significativement moins longue en cas de PS supérieur ou égale à 2 par rapport aux patients PS 0 ou 1. Les patients sont également classés comme résécable en cas de PS inférieur ou égal à 2 (19). D'autres facteurs sont associés à une survie globale moins favorable :

âge >65 ans, albuminémie <35g/l, métastases synchrones en particulier hépatiques et plusieurs sites métastatiques (27)(28)(29).

2.1.4 Examens complémentaires

L'imagerie est fondamentale dans le bilan diagnostique. L'examen de référence est le scanner thoracoabdominopelvien (TDM TAP) en coupes fines avec injection de produit de contraste. L'évaluation de la résecabilité se fait principalement sur l'envahissement par la tumeur des structures vasculaires artérioveineuses à proximité et sur le retentissement fonctionnel.

La tomographie par émission de positons au 18-fluorodesoxyglucose (TEP TDM) ne fait pas partie du bilan d'extension de l'AP. Elle n'apporte pas toujours une information précise et peut même être faussement positive, par exemple, en cas de présence de lésions inflammatoires non tumorales comme la pancréatite auto-immune. Mais elle pourrait augmenter le taux de détection de métastases, en particulier hépatiques, en cas de lésion primitive ou d'adénopathies volumineuses, plus ou moins associées à un CA19.9 élevé (30).

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) du foie n'a d'intérêt qu'en cas de lésion primitive potentiellement résécable afin d'éliminer des métastases au niveau hépatique.

Au stade métastatique, une échoendoscopie (EE) peut être nécessaire en l'absence d'autre cible facilement accessible pour la réalisation d'une biopsie avant de commencer un traitement par chimiothérapie. Elle peut être associée à un drainage biliaire avec pose de prothèse si nécessaire.

La recherche d'un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) par phénotypage via le dosage de l'uracilémie est fondamentale. Il nécessitera un ajustement des doses de 5-Fluorouracile (5FU) ou de Capécitabine en cas de déficit partiel. En cas de déficit complet, ces deux molécules seront contre-indiquées. Enfin, l'évaluation de l'état général avec le PS, des symptômes, de l'état nutritionnel et des comorbidités du patient est primordiale lors du bilan initial.

Selon les recommandations de l'ESMO 2023 (31), une consultation d'oncogénétique est à proposer aux patients métastatiques pour rechercher une mutation germinale de BRCA afin de sélectionner la meilleure chimiothérapie et envisager une maintenance par Olaparib. Environ 6% des patients présentent une mutation germinale de BRCA (32).

2.2 Traitements de 1^{ère} ligne

Le traitement de référence de 1^{ère} ligne métastatique a longtemps été attribué à la gemcitabine depuis une étude de phase II randomisée, publiée en 1997, qui démontrait la supériorité en bénéfice clinique de la gemcitabine versus le 5FU (33).

De nombreux essais ont tenté de combiner la gemcitabine avec des dérivés de platines, de la capécitabine ou encore des thérapies ciblées (notamment les anti-angiogéniques, les agents ciblant le récepteur de l'EGF, le récepteur de l'IGF, les voies de Hedgehog et des MAP kinases (MAPK) ou l'acide hyaluronique) mais sans succès.

Une étude de phase III randomisée, publiée en 2007, montrait une amélioration significative en SG de l'ajout de l'erlotinib à la gemcitabine mais est restée très

modeste, avec un gain de SG d'environ un mois (34). Néanmoins, une autre étude de phase III, publiée en 2016, ne montrait pas de bénéfice de l'ajout de l'erlotinib à la gemcitabine dans l'AP localement avancé (35).

C'est en 2011 que le schéma FOLFIRINOX est comparé à la gemcitabine dans une étude de phase III PRODIGE 4/ACCORD 11, montrant sa supériorité en termes de SG avec une SG médiane de 11,1 mois contre 6,8 mois ($p < 0,001$). Les patients avaient moins de 75 ans, étaient en bon état général PS 0 ou 1 avec un taux de bilirubine inférieur à 1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) (27). En revanche, ce schéma apportait plus d'événements indésirables, notamment en termes de neutropénie fébrile ou de neuropathie périphérique liée à l'Oxaliplatine.

L'étude PANOPTIMOX/PRODIGE 35 est une étude de phase II randomisée, publiée en 2021, évaluant l'intérêt d'un traitement d'entretien allégé par LV5FU2 après avoir reçu 4 mois de FOLFIRINOX. Cette stratégie apparaît comme faisable et efficace. Le taux de neurotoxicité sévère était plus élevé, probablement expliqué par une dose cumulée d'Oxaliplatine plus importante (36).

C'est en 2013 qu'un autre schéma de chimiothérapie apparaît, celui de l'association du paclitaxel lié à l'albumine (nab paclitaxel) à la gemcitabine dans l'étude de phase III MPACT. Ce nouveau schéma est comparé à la gemcitabine seule et améliore significativement la SG, permettant d'obtenir une SG médiane de 8,5 mois versus 6,7 mois (37). Une autorisation de mise sur le marché (AMM) a été attribuée mais sans remboursement en France.

Aucune étude dans la littérature n'a comparé, pour le moment, le schéma FOLFIRINOX à la gemcitabine associée au nab paclitaxel en population non asiatique.

L'étude de phase III NAPOLI 3, publiée en 2023, a comparé le schéma NALIRIFOX (5FU, irinotécan liposomal (nal-IRI), oxaliplatine) à l'association gemcitabine nab paclitaxel. Le NALIRIFOX améliore significativement la SG avec une SG médiane de 11,1 mois contre 9,2 mois avec un profil de toxicité comparable. Cependant, le nal-IRI n'a pas de remboursement en France.

Le standard de 1^{ère} ligne reste le FOLFIRINOX pour les patients en bon état général PS 0 ou 1, sans ischémie cardiaque connue et avec une bilirubine inférieure à 1,5 fois la LSN. Si l'état général est dégradé avec un PS à 2, la gemcitabine est alors indiquée. En cas de PS 3 ou 4, il faut envisager une prise en charge palliative exclusive (31).

Chez les patients ayant une mutation germinale de BRCA, un essai de phase II a montré un taux de réponse élevé sous cisplatine gemcitabine en 1^{ère} ligne (38). En effet, cette population de patient semble plus sensible aux agents entraînant des lésions de l'ADN comme les sels de platines (39).

L'essai de phase III POLO a montré un bénéfice de l'Olaparib en maintenance après 4 mois de chimiothérapie d'induction à base de sels de platine. L'étude a inclus 154 patients dont la maladie n'avait pas progressé après 16 semaines de traitement à base de sels de platines. La SSP était significativement meilleure dans le bras Olaparib versus placebo avec une SSP médiane de 7,4 contre 3,8 mois permettant d'obtenir une AMM européenne (32). En revanche, dans cet essai, il n'y avait pas de différence, en termes de survie globale, dans l'actualisation des données en 2022 (40).

2.3 Traitements de 2^{ème} ligne et médecine personnalisée

Seulement 50% des patients atteints d'un AP métastatique pourront bénéficier d'un traitement de 2^{ème} ligne après progression tumorale sous une 1^{ère} ligne de chimiothérapie. Seuls les patients en bon état général PS 0 ou 1 semblent en tirer un bénéfice (41).

Chez les patients ayant reçu un traitement de 1^{ère} ligne par gemcitabine, l'étude de phase III randomisée NAPOLI-1 montre un bénéfice de l'association du nal-IRI au LV5FU2 par rapport au LV5FU2 seul, avec une médiane de SG de 6,1 mois contre 4,2 mois (42). Elle constitue une option thérapeutique en 2^{ème} ligne (31), ce qui a conduit à une AMM mais sans remboursement en France actuellement.

L'étude de phase III GEMPAX/PRODIGE 65 n'a pas réussi à démontrer la supériorité de l'association gemcitabine nab-paclitaxel versus la gemcitabine en termes de survie globale en 2^{ème} ligne de traitement. En revanche, il existe néanmoins un bénéfice en survie sans progression (SSP) et en taux de réponse objective (TRO) (43).

Environ 10 à 15% des patients atteints d'un AP ont des variants de gènes de réparation de l'ADN détectable sur un séquençage à haut débit ou next-generation sequencing (NGS) (44). Il s'agit notamment de BRCA 1, BRCA2, PALB2, ATM. En deuxième ligne, il est important de réaliser un séquençage complet pour rechercher également des mutations de KRAS, fusion NTRK, fusion NRG1 et instabilité micro satellitaire MSI.

La majorité des mutations KRAS, dans plus de 90% des cas, sont des mutations KRAS G12D et G12V non ciblables pour le moment. En cas de mutation KRAS G12C, présente chez 1 à 2% des AP, l'Adagrasib et le Sotorasib ont montré des premières données d'efficacité (45,46).

En cas de fusion du gène NRG1, présente chez moins de 1% des patients atteints d'un AP, le zenocutuzumab, qui est un anticorps bispécifique ciblant HER 2 et HER3, a montré des taux de réponse objective d'environ 40%, avec des réponses précoces dès la première évaluation et prolongées chez la majorité des patients (47).

En cas de fusion du gène NTRK, présente chez moins de 1% des patients atteints d'un AP, le larotrectinib peut être efficace, et en l'absence d'autres options thérapeutiques, pourrait être proposé après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) moléculaire (48,49). Le larotrectinib a reçu une AMM mais n'est pas remboursé en France.

On retrouve un profil MSI-H élevé ou dMMR chez 0,8% des patients atteints d'un AP (50). Dans cette population de patients, un essai de phase II prospectif non randomisé a évalué l'efficacité du Pembrolizumab. Sur les 22 patients traités, trois étaient en réponse partielle et un en réponse complète avec un taux de réponse objectif de 18,2%. La SSP médiane était de 2,1 mois et la SG médiane de 3,7 mois (51).

2.4 Soins de supports

Les soins de supports en oncologie, en particulier au stade métastatique, sont fondamentaux. Dans le CaP, ils occupent une place essentielle dans la prise en charge et doivent être initiés précocement. Ils permettent d'améliorer la qualité de vie des malades et la tolérance des traitements.

L'ensemble des soins de supports comprennent la prise en charge (52,53):

- Des obstructions biliaires ou digestives

- Antalgique globale
- Des troubles de l'humeur : anxiété, dépression
- De la dénutrition et de la sarcopénie
- Des complications thromboemboliques

3. Oligométastase et cancer du pancréas

3.1 Définition en oncologie d'Oligométastatique

Le concept de maladie oligométastatique (OMD) est apparu en 1995 avec Hellman et Weichselbaum. Il s'agit d'un stade intermédiaire caractérisé par la présence d'un nombre limité de métastases, soit entre la maladie localement avancée et la maladie métastatique. Cet état intermédiaire serait expliqué par un nombre d'étapes successives nécessaire pour acquérir une agressivité cellulaire tumorale en termes d'invasion, de nombre de lésions et de localisation anatomique. Il s'agirait donc d'un stade avec une meilleure biologie tumorale, des métastases en nombre limité et une survie accrue. D'une maladie métastatique incurable est apparue ce concept dont les propositions de traitements locaux associés à des traitements systémiques permettent d'espérer une survie prolongée voire une guérison. Le terme OMD synchrone est défini comme la présence de métastases en nombre limité au moment du diagnostic initial du primitif. Le terme OMD métachrone est défini comme l'apparition d'un nombre limité de métastases au moins trois mois après le diagnostic du primitif. On peut parler d'oligorécidive pour les patients métachrones si le primitif a été traité dans l'intervalle (54).

Plusieurs études ont montré un bénéfice en termes de survie des patients atteints d'une OMD métachrone versus synchrone dans différents types de cancer, pouvant notamment s'expliquer par une évolution probablement plus lente et donc plus indolente de la maladie (55–57).

3.2 Cancer Oligométastatique pancréatique

3.2.1 Définition

Un consensus européen a eu lieu en 2020 avec la Société européenne de radiothérapie et d'oncologie et de l'Organisation européenne (EORTC) pour définir l'OMD (58). 20 experts internationaux dont 19 membres de l'EORTC y ont participé. Ils se sont attachés à donner plusieurs définitions de l'OMD selon qu'elle était induite de novo, de synchrone ou de métachrone.

Généralement, on la définit comme une maladie limitée impliquant 3 à 5 lésions métastatiques maximum dans un nombre limité d'organes. La définition de l'OMD métachrone reste également non consensuelle même si la plupart du temps on la considère à partir de 6 mois après la découverte du cancer primitif.

Damanakis et al ont proposé en 2019 une définition de l'OMD dans l'AP se basant à la fois sur des critères anatomiques et biologiques. Les critères morphologiques comprenaient un maximum 4 métastases confinées dans un organe, le foie ou le poumon. Le paramètre biologique était un taux initial de CA19.9 <1000 U/ml. Ils devaient être associés à une réponse ou une maladie stable après chimiothérapie de première ligne (59).

Récemment, Leonhardt *et al.* (60) ont publié une revue systématisée afin de proposer une définition consensuelle de l'OMD dans l'AP. Il s'agissait d'une métaanalyse regroupant 76 études, dont la plupart étaient rétrospectives (n=66,87%), deux seulement étaient prospectives et huit correspondaient à des protocoles d'étude.

La majorité des études ont rapporté une OMD limitée à un organe, excepté l'étude de Guckenberger. La plupart des études se sont intéressées aux oligométastases hépatiques (n=38) et pulmonaires (n=15). Parmi les 76 études, seulement 32, soit 42%, ont fourni une définition de l'OMD. Le premier critère sur lequel la majorité des études semblaient en accord était le confinement des métastases à un seul organe. Les autres critères comprenaient le nombre de lésions, le site métastatique, les traitements locorégionaux possibles et des biomarqueurs.

Pour le foie, 22 études se sont accordées pour un nombre limité à 3 métastases dans une population métastatique synchrone tandis que pour le poumon, 2 études ont choisi un nombre limité à 2 maximum dans une population métachrone. Cette méta analyse avait des risques de biais majeurs du fait du caractère rétrospectif prédominant mais elle constitue une base importante dans la définition de l'OMD dans l'AP et celle-ci nécessite d'être affinée dans de futurs essais.

L'incidence de l'OMD dans l'AP est difficile à obtenir car elle correspond à une situation très rare. Néanmoins, elle a été évaluée dans une étude rétrospective à environ 3,4% pour des patients oligométastatiques métachrones au niveau pulmonaire (61).

	Foie	Poumons	Foie ou poumons	Autres
Etudes	n=22	n=2	n=4	n=3
Nombre de métastases	n≤3 Consensus (22/22)	n≤2 Consensus (2/2)	n≤4 Consensus (3/4)	n≤3 Consensus (4/4)
Primitif opéré?	Synchrone (Faible) 14/19	Métachrone (Consensus) 2/2	Synchrone et Métachrone (Faible) 2/3	Synchrone et Métachrone (Consensus) 2/2

Figure 1 • Résumé des définitions consensuelles du cancer du pancréas oligométastatique par site métastatique, d'après la revue systématique de Leonhardt *et al.* [13].

3.2.2 Présentation clinique

3.2.2.1 Selon le site : foie/poumon/péritoine/ganglion

Les métastases hépatiques sont le premier site de dissémination chez plus de 80 % des patients atteints d'un CaP métastatique (62), suivi de l'atteinte ganglionnaire lymphatique (25-45%), pulmonaire (25%), péritonéale (20-25%) puis osseuse (10-15%) (27). Dans l'étude de Damanakis *et al.*, sur 128 patients métastatiques, 69% avaient des métastases prédominantes dans le foie, puis 17% au niveau du péritoine et 12 % au niveau pulmonaire (59).

La présence de métastases pulmonaires en tant que premier site de dissémination est un événement rare, estimé à 10% des patients. Cet organostropisme est encore mal compris dans la littérature. Ces patients appartiendraient à un sous-groupe de

pronostic favorable comme le suggère deux études monocentriques ainsi qu'une méta-analyse publiée en 2020 (63–65) ainsi que plusieurs autres études (66–68,61).

3.2.2.2 Selon le temps de détection : métachrone/synchrone

Le temps de détection des métastases joue un rôle majeur dans le pronostic des patients atteints de cancers comme évoqué précédemment. Il semble également important dans le cancer du pancréas oligométastatique. Une étude multicentrique française menée par Breton et al, ont évalué 52 patients qui ont reçu un traitement local au niveau de leurs métastases. Les patients métachrones étaient définis par l'apparition de métastases au moins trois mois après le diagnostic du primitif initial ou au moins trois mois après le traitement du primitif. Dans cette étude, les patients métachrones avaient une SG médiane plus longue comparée à la population synchrone qui avait une Hazard Ratio (HR) de 2,34 (95% CI: 1.05–5.23; $p < 0.05$) (66).

Une étude néerlandaise de cohorte nationale, fondée sur des données de registre et portant sur 508 patients atteints d'un cancer du pancréas métastatique (soit synchrone, soit métachrone) entre 2015 et 2021, a mis en évidence des différences notables dans les sites de métastases selon le caractère synchrone ou métachrone de la maladie. Le délai médian d'apparition de la première métastase était de 13,2 mois dans la population métachrone et variait selon le site métastatique : pour le foie seul, il était d'environ 11, 2 mois et pour le poumon seul, 28 mois. Comparativement aux patients présentant des métastases synchrones, ceux avec des métastases métachrones avaient significativement moins d'atteintes hépatiques (48 % contre 75 %, $p < 0,001$), mais présentaient plus fréquemment des localisations pulmonaires (29

% contre 21 %, $p < 0,001$) et péritonéales (35 % contre 25 %, $p < 0,001$) (69). Ces résultats suggèrent un comportement métastatique propre selon le moment d'apparition des métastases.

3.2.2 Physiopathologie

Le microenvironnement tumoral (MTE) dans l'AP oligométastatique semble jouer un rôle dans l'évolution de la maladie, notamment selon le site métastatique. Les métastases hépatiques pourraient être plus immunosuppressives avec une diminution de l'infiltration des lymphocytes T et une activation plus intense de certaines voies inhibitrices comme LAG3-FGL1 et CXCR4-CXCL12. Les métastases pulmonaires semblent avoir un environnement avec une plus grande infiltration immunitaire permettant une activation immunitaire et des voies de signalisation pro-immunes. Ces disparités sur le plan tissulaire au niveau des voies moléculaires et cellulaires expliqueraient la différence de pronostic entre ces deux sites métastatiques (70).

Une autre étude publiée en 2024, confirme cette disparité avec une augmentation significative de l'infiltration lymphocytaire par CD4+, CD8+ et CD45RO+ dans le MTE des métastases pulmonaires comparée aux métastases péritonéales et hépatiques (poumon vs. péritoine/foie, CD4 : $P < 0,001$ / $P = 0,015$, CD8 : $P < 0,001$ / $P = 0,038$, CD45RO : $P = 0,022$ / $P = 0,012$) et une plus grande expression de PDL1(71,72).

Une étude in vitro s'est intéressée aux fibroblastes associés au cancer (« CAF ») dans le MTE des cellules adénocarcinomeuses pancréatiques. Ces cellules favoriseraient la croissance tumorale dès les premières étapes et pourraient également être influencées par les cellules tumorales qui induiraient une méthylation de l'ADN et une

diminution d'expression de certains gènes du métabolisme. Cette induction de méthylation dans les CAF par les cellules cancéreuses semble différente selon les sites métastatiques, entraînant différents types d'hétérogénéité des CAF. Les CAF des lésions secondaires hépatiques dans l'AP semble avoir un phénotype homogène alors que les métastases pulmonaires ont gardé leur hétérogénéité, ce qui peut contribuer à un comportement moins agressif de ces cellules (73).

Dans l'essai EXTEND, une activation du système immunitaire, impliquant en particulier les lymphocytes T CD8, était associée à une meilleure survie sans progression chez les patients présentant une OMD traitée par traitement local versus ceux recevant uniquement un traitement systémique. Cette étude semble montrer un potentiel effet synergique, la réalisation d'un traitement local pouvant accroître l'activité du système immunitaire (72).

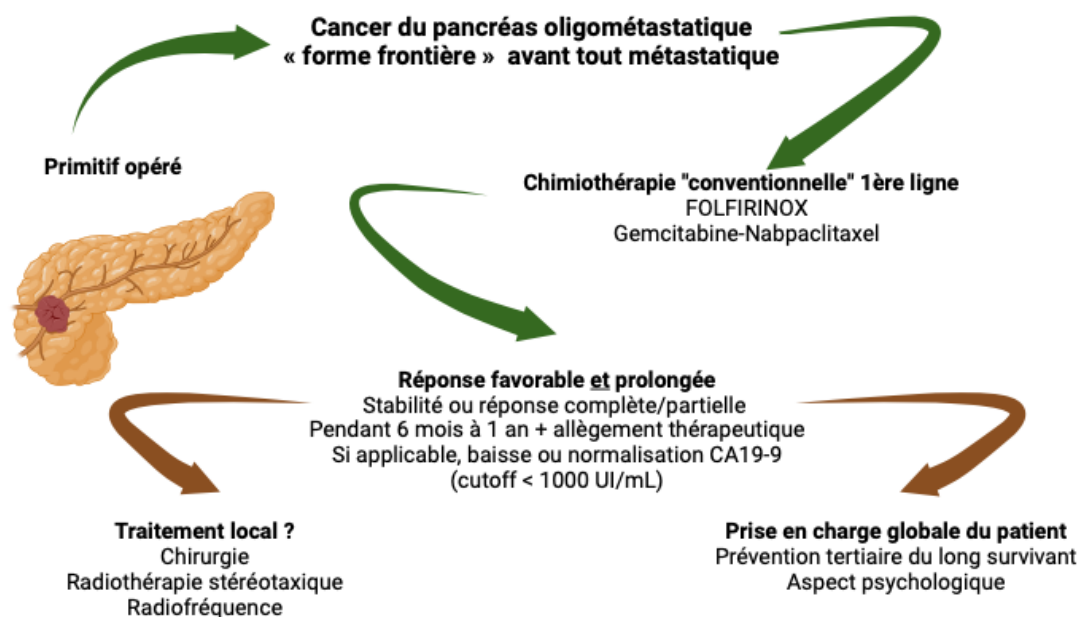
Sur le plan de la biologie moléculaire, une étude rétrospective multicentrique s'est attachée à analyser les altérations génétiques susceptibles d'expliquer la survenue d'une OMD, en comparaison avec les formes polymétastatiques.

Aucune mutation spécifique, parmi les gènes KRAS, TP53, CDKN2A et SMAD4, ne s'est révélée discriminante. Toutefois, l'étude a mis en évidence des signatures biologiques distinctes entre les formes oligométastatiques et les maladies largement disséminées, suggérant l'implication de mécanismes moléculaires au-delà des mutations drivers classiques (61).

3.2.3 Stratégie de traitement

Pour les patients atteints d'une forme métastatique limitée, la prise en charge par traitement local n'est pas encore définie et pour le moment, reste non recommandée dans les référentiels nationaux et internationaux.

Pourtant, l'atteinte métastatique est parfois limitée à un seul organe et/ou comporte un nombre limité de lésions qui pourraient être accessibles à une destruction locale par chirurgie, radiothérapie ou radiologie interventionnelle et, cette stratégie de prise en charge est déjà prouvée dans d'autres histologies, notamment le cancer colorectal ou encore le mélanome.



Created in BioRender.com 

Depuis les années 2010, plusieurs études se sont intéressées à la question du bénéfice d'un traitement local des métastases d'AP (74–77,66,67,78) :

- L'étude européenne de (Tachezy et al), publiée en 2016, a suggéré, chez 69 patients opérés de façon synchrone au niveau hépatique et pancréatique, un bénéfice en SG avec une médiane de 14 mois contre 8 mois dans le groupe contrôle ($p < 0.001$) (74).
- L'étude cas contrôle de Kandel et al a montré, chez 42 patients avec des oligométastases hépatiques, un bénéfice de la chirurgie après traitement systémique en termes de survie globale par rapport à ceux ayant reçu un traitement uniquement systémique (2.7 years vs. 0.98 years, respectively, $p = 0.01$) (75).
- L'étude monocentrique rétrospective japonaise de (Mitsuka et al) a rapporté un bénéfice en SG de 55 mois chez 17 patients initialement opérés d'un AP et ayant eu une résection hépatique pour une récurrence contre 17.5 mois chez ceux qui n'ont pas eu de résection hépatique ($p = 0.016$) (76).
- Une étude rétrospective internationale a également retrouvé un bénéfice chez 25 patients opérés pour des métastases métachrones hépatiques traitées par hépatectomie avec une survie globale à 36.8 mois contre 9.2 mois chez des patients traités par chimiothérapie seule (77).
- Une étude rétrospective et multicentrique française a montré une SG prometteuse (36 mois) après prise en charge localisée de métastases chez des patients très sélectionnés. Cependant, la population traitée l'avait été depuis janvier 2000, et ainsi beaucoup de patients n'avaient pas reçu de FOLFIRINOX (79).
- Une autre étude récente, celle de (Kruger et al), publiée en 2022 (67), a rapporté, chez 115 patients avec métastases pulmonaires, une SG médiane de

33 mois chez ceux ayant pu bénéficier d'une résection contre 19 mois ($p=0.029$) dans le cas contraire (67).

- Une méta-analyse de (Yun et al) a inclus 14 études rétrospectives qui se sont intéressées aux métastases hépatiques synchrones et métachrones. La survie globale était significativement meilleure dans ces deux populations lorsqu'un geste local à visée curative avait eu lieu : respectivement, (HR : 0,35, IC à 95 % : 0,24-0,52) et (HR 0,37, IC à 95 % : 0,19-0,73) (78).
- Également, une méta-analyse (De Simoni et al. 2020) réunissant six études rétrospectives, dont celle de (Kandel et al), a montré un bénéfice en SG chez les patients avec un AP oligométastatique ayant reçu un traitement multimodal vs un traitement par chimiothérapie seule (23-56 vs. 11-16,4 mois, $p = 0,007$).

Malgré la grande hétérogénéité des protocoles de chimiothérapie, la diversité des critères utilisés pour évaluer la réduction tumorale ("downstaging") et les possibles biais de sélection propres à ces différentes études observationnelles, un bénéfice a, tout de même, été observé. Dans cette méta-analyse, le protocole de chimiothérapie le plus fréquemment utilisé avant la résection était le FOLFIRINOX, administré chez 73 % des patients (80).

Ces études sont limitées par leur caractère rétrospectif ainsi que le faible nombre de patients et par l'absence de définition consensuelle de maladie oligométastatique dans l'AP (60). L'intérêt d'un traitement local des métastases d'AP oligométastatique se discute de plus en plus souvent en RCP grâce à l'amélioration du contrôle tumoral des patients ayant une maladie limitée, obtenu en grande partie grâce à l'avènement des polychimiothérapies plus efficaces (Strobel et al. 2019, Springfield et al. 2023).

4. Rationnels et objectifs de l'étude

L'OMD dans l'AP constitue une entité rare, mais dont le pronostic semble plus favorable comparé à celui des formes métastatiques diffuses. Bien que les options thérapeutiques pour cette sous-population soient en cours de développement, la place des traitements locaux dirigés contre les oligométastases reste à ce jour mal définie.

Dans ce contexte, notre étude vise à évaluer différentes modalités de traitement local ablatif des métastases, après obtention d'un contrôle tumoral sous chimiothérapie, afin d'analyser leur impact sur la survie globale et la survie sans événement. Par ailleurs, nous cherchons à contribuer à une meilleure définition du statut oligométastatique dans l'adénocarcinome pancréatique, qui ne fait actuellement pas l'objet d'un consensus. Un autre objectif majeur de ce travail est d'améliorer la sélection des patients, susceptibles de bénéficier d'un traitement local, notamment à travers l'élaboration d'un score pronostique.

II. Article en anglais

1. Abstract

ALTOPANC: Local Ablative Therapies in Oligometastatic Pancreatic Adenocarcinoma: A Bi-National French-Belgian retrospective Study

Victoria Pacquement, Pauline Parent, Alice Boilève, Julie Henriques, Julie Navez, Alexandre Taillez, Simon Pernot, Louis de Mestier, Jean-Baptiste Bachet, Pascal Artru, Nicolas Bertrand, Rami Rhaïem, Jean-Frédérique Blanc, Emily Alouani, Juliette Logeart, Thierry Lecomte, Olivier Dubreuil, David Birnbaum, David Tougeron, Nicolas Regenet, Olivier Facy, Martin Brichart, Benjamin Darnis, Dewi Vernerey, Anthony Turpin, Sara El Kurdi, Pascal Hammel, Stéphanie Truant

Background: Oligometastatic disease (OMD) in pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is an emerging clinical entity. The limited extension of the disease prompt to explore the role of metastasis-directed therapies (MDT); however, their actual survival and clinical benefits remain uncertain. Additional studies with larger effectiveness are needed to clarify the role of MDT in clinical practice.

Patients and Methods: We conducted a retrospective multicenter, observational French-Belgian study to evaluate the impact of MDT on event-free survival (EFS) and overall survival (OS) in patients with OMD-PDAC. OMD was defined as metastases (mets) involving no more than 2 organ and ≤ 5 mets (Leonhardt CS. ESMO Open 2023). Eligible patients were adults with histologically confirmed PDAC who underwent a resection of the primary tumor, with concurrent or subsequent MDT. OS was defined as the delay from MDT to death from any cause ; EFS was calculated from the date of MDT until radiologically confirmed disease progression, recurrence or death. The ALTOPANC score—based on known prognostic factors (CA 19-9 >90 U/mL, > 1 met, and non-pulmonary mets) —was correlated with OS and EFS.

Results : Between 01/2011 and 12/2024, 155 patients with OMD-PDAC were included; 138 had metachronous metastases. Sites of mets included liver (n=71, 45%), lung (n=61, 39%), periaortic lymph nodes (n=13, 8%) and peritoneum (n=5, 3%). At time of the met's diagnosis, 107 patients (71%) had a single met, and 25 (17%) patients had presented two mets. After a median follow-up of 4.42 years, median EFS and median OS in the entire population were of 0.8 and 3,4 years respectively. MDT modalities consisted in surgery (n=69, 45%), radiotherapy (n=50, 32%), and thermoablation (n=36, 23%). In the multivariate Cox model, higher CA 19-9 level (HR = 1.29, 95% CI: 1.13–1.48, $p = 0.0002$) and the presence of 2 (HR = 2.54, 95% CI: 1.32–4.88, $p < 0.0001$) or ≥ 3 treated mets (HR = 4.39, 95% CI: 2.18–8.84, $p < 0.0001$) were independent adverse prognostic factors for OS. Thermoablation was independently associated with an improved OS compared to other technics (HR=0.51, 95%CI: 0.27–0.96, $p=0.0127$). The ALTOPANC score was significantly associated with EFS :2-year EFS rates were 53.1%, 23.8%, 8.3%, and 0% in patients with scores of 0, 1, 2, and 3, respectively ($p < 0.001$). A similar trend was observed for OS.

Conclusions: 1) This real-world, study shows promising results of MDT in patients with OMD-PDAC, particularly thermoablation ; 2) Among patients with favorable prognostic profile (low ALTOPANC score) may have the higher benefit. A prospective randomized study is warranted to confirm these results.

2. Introduction

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is a severe cancer that represents 90% of the pancreatic malignancies. Due to its increasing incidence and poor prognosis, it will soon become the second leading cause of cancer related deaths in the USA and in Europe by 2030-2040 after lung cancer (2). Up to 60% of patients have a metastatic disease at the time of diagnosis and the 5-year median survival rate is estimated to 11% in 2023 (5). Advanced PDAC (aPDAC) is treated using systemic chemotherapy and supportive care. Surgery and other local therapeutic approaches are usually not indicated at this stage of the disease. However, thanks to the improvement of medical treatments, tumor control and survival of patients with a localized or limited/oligo metastatic disease is increasing.

Oligometastatic disease (OMD) for PDAC is a distinct clinical entity with limited metastatic burden. The patients affected seem to have a more favorable tumor biology and a better prognosis compared to widespread metastatic disease. However, definition of OMD is not consensual: some studies take into account imaging assessment alone with various criteria for the number and location of metastases, while others include biological parameters such as CA 19.9. Liver synchronous OMD could involve three or fewer lesions, while lung metastases could involve two or fewer lesions in metachronous disease in the Leonhardt's meta-analysis (81). Finally, a large majority of studies were at a high risk of bias or did not include a control group.

The role of "local" treatment including surgery, stereotactic body radiation therapy or radiofrequency ablation is unclear in PDAC while it has been proven effective in colorectal cancer or melanoma. Since 2010, several studies aimed to assess the

potential benefit of local treatment in OMD PDAC (Tachezy et al. 2016; Mitsuka et al. 2020; Schwarz et al. 2020; Breton et al. 2021; Kruger et al. 2022; Yun et al. 2024) (66,67,74,76–78). A recent study, Kruger et al, reported a median OS of 33 months for 115 patients with pulmonary metastases who underwent resection, versus 19 months ($p=0.029$) for those who did not. A meta-analysis (De Simoni et al. 2020) also has suggested a survival benefit in patients with oligometastatic PDAC treated with multimodal therapy versus chemotherapy alone (23-56 vs. 11-16.4 months, $P = 0.007$) (80). In prospective multicenter, phase II randomized trial for PDAC patients who had ≤ 5 metastases, Ludmir et al. (Ludmir J Clin Oncol 2024) have assessed the role of metastasis-directed therapy (MDT) plus systemic chemotherapy versus chemotherapy alone in 41 patients with OMD (72). They have shown that progression-free survival (PFS) was significantly improved by the addition of MDT to systemic therapy (10.3 months (95% CI, 4.6 to 14.0) in the MDT arm versus 2.5 months (95% CI, 1.7 to 5.1) in the control arm), without severe adverse event. However, patients were enrolled in only three centers and wasn't a good reflection of real life and it was not powered to measure OS.

We conducted a retrospective multicenter French Belgian study on patients with OMD in PDAC who received local treatment for their metastases and the primary tumor. The main endpoint was to assess the role of MDT on the PFS and OS and to compare the different types of local treatments in a large multicentric and international retrospective studies.

3. Patients and methods

3.1 Study design, participants and definitions

We conducted a multicenter, observational French Belgian study, designed to evaluate the role of MDT on event-free survival (EFS) and overall survival (OS) in patients with an oligometastatic PDAC. All adults (> 18 years) with a histologically confirmed PDAC who had an oligometastatic disease and who underwent a curative-intent resection of the primary tumor from January 2011 to December 2024 were eligible. OMD was defined as metastatic spread limited to a maximum of two organs (liver, lung, lymph node or peritoneum) with ≤ 5 lesions. Patients were excluded if histopathological confirmation of PDAC was lacking, if metastatic disease extended beyond these criteria or, if essential postoperative follow-up data were missing.

Clinical, biochemical, imaging, surgical and pathological data were collected retrospectively from electronic and paper-based medical records across participating French and Belgian centers.

A comprehensive set of variables was collected at baseline and at the metastatic stage:

- **Demographic and clinical history:** age at diagnosis, BMI, personal and family history of pancreatic or other cancers, history of diabetes, smoking status and age at PDAC diagnosis.
- **Tumor and staging characteristics:** tumor location, use of liver MRI, stage at diagnosis, intraoperative findings of suspicious lesions, molecular profile (common genetic alterations and mismatch-repair status), T and N stage

(AJCC), tumor size, resection margin status, lymph-node assessment, perineural invasion and tumor regression grade (when available).

- **Perioperative management** : use and type of neoadjuvant and adjuvant therapy, pancreatic resection procedure performed, intraoperative assessment of suspicious liver lesions and frozen section analysis, inter-aortocaval lymph-node sampling and vascular resection, postoperative morbidity graded with Clavien–Dindo (ref) at 90 days, and resection of other suspicious lesions with histological confirmation.
- **Metastatic stage variables** : age and CA 19-9 level at metastatic diagnosis, timing of metastasis occurrence relative to initial diagnosis and surgery, number and sites of metastases, synchronous versus metachronous status, size of the largest metastasis, staging imaging, presence of molecular alterations at the metastatic stage and performance status at the time of metastasis directed therapy (MDT).
- **Locoregional therapy details** : type of MDT (surgery, radiotherapy, thermal ablation), number of lesions treated, histological confirmation and margin status for resected lesions, tumour regression grade, treatment-related complications, length of hospital stay, and procedural parameters such as dose and fractionation for radiotherapy and number/size of ablated lesions.

- **Systemic therapies around MDT :** administration of chemotherapy before and after MDT, regimen type, number of lines and cycles, and therapeutic pauses.
- **Follow-up :** date of last contact, disease status at last follow-up and vital status

3.2 Exposure and covariates

The exposure of interest was the type of locoregional treatment of oligometastatic disease. MDT modalities were classified as surgery, radiotherapy or thermal ablation. Surgical metastasectomy involved resection of all identifiable metastatic lesions with a curative intent; radiotherapy was delivered using modern linear accelerator techniques; Thermal ablation was performed percutaneously under imaging guidance using standard protocols. Data were collected for each modality included the number and size of lesions treated, total radiation dose and fractionation schedule for radiotherapy, technical success, procedural complications and length of hospital stay.

All baseline and metastases variables described above were considered as potential covariates for the statistical models. These included demographic factors, patient-related, tumor-related, treatment-related and metastases-related factors. Only covariates with a plausible clinical association or significant univariate relationship were entered into multivariable models.

3.3 Outcomes

The primary endpoints of this study were OS and EFS. OS was defined as the time from MDT to death from any cause; EFS was calculated from the date of MDT until radiologically confirmed disease progression, recurrence or death, whichever occurred first. These outcomes were chosen to quantify the impact of MDT on long-term survival and to assess whether local treatment of oligometastatic lesions provided a meaningful delay in tumor progression. We analyzed OS and EFS across the different local treatment modalities to explore potential differences in outcomes.

Secondary endpoints included perioperative morbidity (classified according to the Clavien–Dindo system), length of hospital stay, and the identification of clinical or biological factors associated with OS and EFS. These analyses aimed to delineate patient and tumor characteristics that predict early progression or mortality and to evaluate the safety profile of each local treatment option.

3.4 Statistical analysis

Demographical, disease and treatment characteristics were described in the overall population with median and interquartile range (IQR) for continuous variables and with frequency and percentage for categorical variables. The comparison of patient characteristics according to local treatment was assessed with the Kruskal–Wallis test and with the Chi2 test (or Fisher's exact test) for continuous and categorical variables respectively.

Median follow up with 95% confidence interval (CI) was estimated with the reverse Kaplan Meier method.

EFS and OS were assessed with the Kaplan Meier method, described with median and 95%CI and 2 years rates and compared between local treatment with the logrank test. Association with treatment or other factors and survivals was investigated with univariate Cox proportional hazard model and hazard ratios (HR) with thier 95%CI were provided. All variables with p values of <0.1 were included in multivariate analysis and local treatment the was forced in the model. The correlations between variables were assessed and proportional hazards assumptions were tested using Schöenfeld residuals.

A pronostic score for EFS based on multivariate Cox models and clinical relevant factors was established.

3.5 Ethical Considerations

The study was conducted in accordance with French and Belgian data protection regulations and was approved by the ethical committees of the participating institutions. All data were anonymised prior to analysis. The study complied with the European General Data Protection Regulation and the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) guidelines.

4. Results

4.1 Population characteristics

155 oligometastatic patients were included. Flow chart is reported in Figure 1.

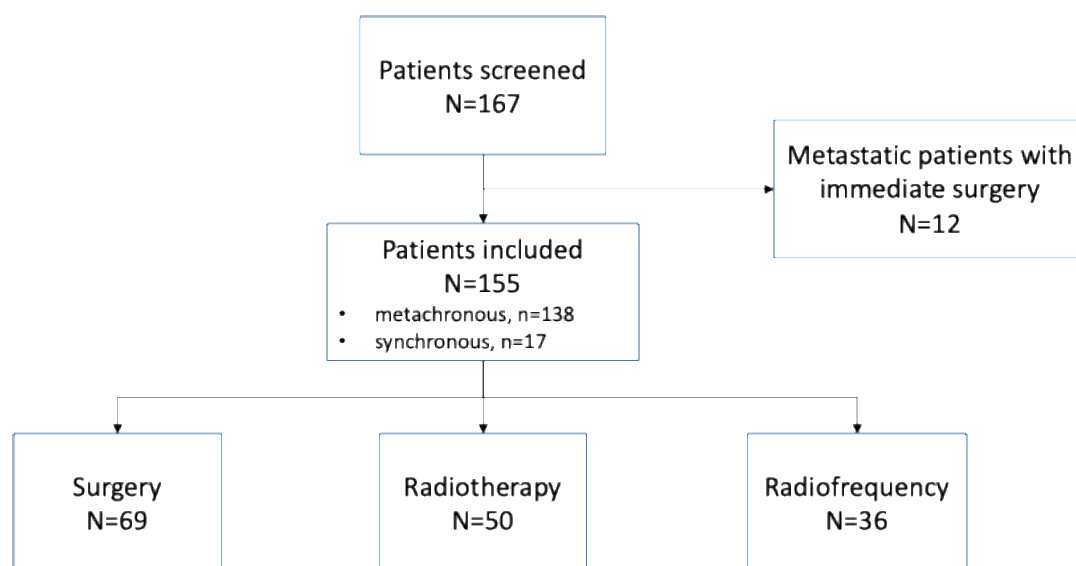


Figure 1. Flow Chart

The median age of the overall population was 64 (32-84) years, the sex ratio was 1.27 in favor of women (Table 1). The mean body mass index (BMI) at the time of PDAC diagnosis was 23.5 kg/m². Most of patients did not present with either a personal or a family history of cancer.

At diagnosis, 138 out of 155 patients (89%) had metachronous OMD and only 17(11%) patients had synchronous OMD. An hepatic magnetic resonance imaging (MRI) was performed in 86 (62%) patients to rule out potential metastases. MDT was distributed

as follows: surgery for 69 (45%), radiotherapy for 50 (32%), and radiofrequency for 36 (23 %) patients. In the surgery and radiotherapy groups, respectively 37 (55 %) and 39 (78%) patients had head tumors. In the radiofrequency group, 50%, 28% and 21% of patients had respectively head, body and tail tumors.

Only 39% (n=60) of patients received a neoadjuvant chemotherapy prior to the resection of the primary tumor. Adjuvant chemotherapy was administered to 87% of patients (n=132), including 47% (n=62) who received a gemcitabine-based regimen and 35% (n=46) who were treated with FOLFIRINOX. The time to metastatic relapse following primary tumor surgery was 19 months. Patients without neoadjuvant chemotherapy relapsed after 23 months, compared with 11 months in those who received it (Table 1).

Table 1. Patient's characteristics in the overall population

	Overall population		Surgery		Radiotherapy		Radiofrequency		
	n=155		n=69		n=50		n=36		
	n	%	n	%	n	%	n	%	pvalue
Gender									
Male	68	44	32	6	27	54	9	25	0.0239
Female	87	56	37	53	23	46	27	75	
Age at diagnosis median (Q1-Q3)	64 (32-84)		65 (32-82)		64 (48-84)		63 (36-84)		0.65666
BMI (kg/m2) median (Q1-Q3)	23.25 (21.2-26.35)		23.5 (21.7-26.1)		23.5 (22.1-25.7)		22.3 (20.4-26.8)		0.72535
Family history of PDAC	15	10	9	14	5	10	1	3	0.2422
Unknown	11		6		1		4		
Personal history of cancer	29	19	12	17	12	24	5	14	0.4284
Unknown	1		0		1		0		
Personal history of Diabetes	26	16	11	16	11	22	4	11	0.3716

Unknown	1		0		1		0		
Smoking status									
Never	74	54	30	47	25	59	19	61	0.6443
Reformed smoker	41	30	22	34	11	26	8	26	
Active	22	16	12	19	6	14	4	13	
Unknown	18		5		8		5		
Location of primary tumor									
Head	94	62	37	55	39	78	18	50	0.0452
Body	28	18	13	20	5	10	10	28	
Tail	31	20	17	25	6	12	8	22	
Unknown	2		2		0		0		
Hepatic MRI	86	61	42	66	26	57	18	58	0.5841
Unknown	14		5		4		5		
Initial stage									
Localised	138	89	60	87	49	98	29	81	0.0291
Metastatic	17	11	9	13	1	2	7	19	
Type of surgery									
DPC	99	64	42	61	39	78	18	50	0.00393
Other	56	36	27	39	11	22	18	50	
TNM status :									
T0	4	2,7	2	3	2	4	0	0	0.93259
Tis	1	0,7	0	0	1	2	0	0	
T1	22	15	12	18	6	12	4	12	
T2	52	35	23	35	17	35	12	36	
T3	62	42	26	39	22	45	14	42	
T4	2	1,3	1	1,5	0	0	1	3	
Tx or unknown	12		5		2		5		
N0	79	53	38	58	22	45	19	56	
N1 (1-3)	41	28	16	25	16	33	9	27	
N2(>=4)	25	17	10	16	10	21	5	15	
Nx or unknown	7		3		1		3		
Tumor vascular emboli	48	38	20	34	18	45	10	33	0.4947
Unknown	27		11		10		6		
Perineural invasion	90	71	45	78	29	74	16	53	0.0506
Unknown	28		11		11		6		
Neoadjuvant chemotherapy before primary resection	60	39	28	42	13	26	19	53	0.0364
Unknown	2		2		0		0		
Type of chemotherapy	54	90.00	25	90	13	100.00	16	84	0.53573

Folfirinox	54	2	0	0	0	0	1	5	
Gemcitabine	1								
Other	5		3		0		2		
Adjuvant chemotherapy after primary resection	132	87	59	86	45	92	28	82	0.4113
Unknown	3		0		1		2		
Type of chemotherapy									
Folfirinox	46	35	25	42	15	33	6	21	0.10878
Gemcitabine based	62	47	22	37	26	58	14	50	
Other	24	18	12	20	4	9	8	29	
Time between surgery and metastasis median (months)	16.53 (8.4-27.6)		16.53 (5.3-32.8)		16.43 (11-24)		16.21 (6.2-23.5)		0.5811
Without neoadjuvant chemotherapy	18.66 (11-33)		17.69 (8.4-32.8)		18.6 (11.6-27)		21.68 (13.5-33)		0.92701
With neoadjuvant chemotherapy	12.68 (0-19)		13.4 (0-25.5)		14.52 (4-19)		10.68 (4.5-20.5)		0.78006

BMI (Body Mass Index) ; DPC (Duodenopancreatectomy) ; MRI (Magnetic Resonance Imaging) ;
TNM status (Tumor Node Metastasis status)

A total of 107 (71 %) patients had a single metastatic lesion, while 25 (17%) patients presented with two lesions at the time of metastatic diagnosis. The maximum number of lesions was five in only two patients (Table 2).

The oligometastatic sites were distributed as follows: 71 (45%) liver metastases, 61 (39%) lung metastases, 13 (8%) lymph nodes, and 5 (3%) peritoneal. These distribution rates were consistent across the surgery and radiotherapy groups. The radiofrequency group exhibited a higher proportion of lung metastases in 22 (61%) patients compared to liver metastases in 15 (41%) patients.

The mean CA19.9 level at the time of metastatic diagnosis varied across groups of local treatments. The CA19.9 level was higher in the surgery group: 776 U/ml versus 365 U/ml in the radiotherapy and 190 U/ml in the radiofrequency groups, respectively.

4.2 Description of the metastasis directed therapy

In the surgery group (n=69), 34 (49%) of metastases were in the liver and 23 (33%) were in the lung (Table 2). The median number of resected metastases was to 1 (range 1-2), with a maximum of 5 metastases resected. The largest resected metastasis measured 350 millimeters and was located in the liver. In this subgroup, 14 (20%) had postoperative complications, such as infection or hemorrhage, with only 1 requiring surgical reintervention. The median length of hospital stay was 6 days (Table 3).

In the radiotherapy group (n=50), 22 (42%) of metastases were in the liver and 16 (32%) were in the lung. The median number of irradiated metastases was to 1 (range 1-2), with a maximum of 4 metastases treated. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) was done in 90% of cases. The mean dose delivered was 50 Gray (Gy). No complications were reported (Table 3).

In the radiofrequency group (n=36), 15 (41%) of metastases were in the liver and 22 (61%) were in the lung. 74% of patients had a single lesion. The highest number of metastases treated per patient was five, observed in two cases. 8 cases of pneumothorax were observed. No hepatic complications were observed.

Neoadjuvant chemotherapy prior to OMD local treatment was administered in 43% of the overall population. In the surgery and radiofrequency groups, the proportion was similar (33% each), but notably higher in the radiotherapy group (61%). Adjuvant chemotherapy following local treatment was given in 24% of patients, typically for 4 to 8 cycles, and was not followed by maintenance therapy. 32 % had FOLFIRINOX and 18 % had a gemcitabine based protocol.

Table 2. Description of the OMD population according to the locoregional treatment

	Overall population		Surgery		Radiotherapy		Radiofrequency		p value
	n=155		n=69		n=50		n=36		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Number of metastases									0.38606
1	107	71	51	77	31	63	25	71	
2	25	17	10	15	10	20	5	14	
3	12	8	4	6	6	12	2	6	
4	3	2	1	2	1	2	1	3	
5	2	1	0	0	0	0	2	6	
Unknown	5		3		1		1		
CA19-9 at metastatic diagnosis median (Q1-Q3)	44.5 (16.5-190.5)		31.5 (15-200)		64 (17-190)		33.7 (17-191)		0.72173
Unknown	43		19		15		9		
PS for metachronous *									0.313
0	54	46	17	40	26	55	11	39	
1	57	48	24	56	19	41	14	50	
>ou=2	7	6	2	4	2	4	3	11	
Unknown	20		17		2		1		
Metastatic sites									0.7230 0.0095 0.85189 0.07485 0.07951
Liver	71	46	34	49	22	44	15	42	
Lung	61	39	23	33	16	32	22	61	
Peritoneum	5	3	3	4	1	2	1	3	
Lymph node	13	8	4	6	8	16	1	3	
Other	12	8	6	9	6	12	0	0	
For liver and lung metastases	111	85	56	98	26	68	29	83	0.0003
Unilobar	111	85	56	98	26	68	29	83	
Bilobar	19	15	1	2	12	32	6	17	
Median size (mm) (Q1-Q3)	13 (4-350)		15 (5-350)		11 (5-35)		10 (4-120)		0.10522
Unknown	24		5		12		7		
Year of local treatment									0.5868
2012-2016	31	20	14	20	8	16	9	25	
2017-2024	124	80	55	80	42	84	27	75	

Neoadjuvant chemotherapy before MDT	58	43	19	33	30	61	9	32	0.0063
Unknown	4		3		0		1		
Adjuvant chemotherapy after MDT	38	25	27	40	3	6	8	22	0.0001
Unknown	1		1		0		0		
Number of cure in adjuvant									
<4	6	17	5	19	0	0	1	20	0.74716
4-8	21	60	17	63	2	67	2	40	
>8	8	23	5	18	1	33	2	20	
Maintenance chemotherapy	2	5.88	1	4.00	0	0	1	16.67	0.4652
Unknown	4		2		0		2		
Reccurence after MDT	120	79	54	79	44	88	22	67	0.0625
Unknown	4		1		0		3		
Second local treatment	38	34	15	31	14	33	9	43	0.6084
Unknown	8		5		2		1		
Type of treatment at recurrence after MDT									
MDT alone	25	23	10	21	8	20	7	33	0.7762
Chemotherapy and MDT	13	12	5	10	6	15	2	10	
Chemotherapy alone	57	52	26	54	20	49	11	52	
No treatment	15	14	7	15	7	17	2	5	
Unknown	10		6		3		1		

CA19.9 (Carbohydrate Antigen 19-9) ; MDT (Metastasis Directed Therapy) ; PS (Performance Status)

*0 = fully active ; 1 = restricted in physically strenuous activity but ambulatory ; 2 = ambulatory and capable of self-care, active more than 50% of waking hours.

Table 3. Description of MDT complications

	Surgery n=69	
	n	%
Type of surgery		
Hepatic tumorectomy	34	49
Lung tumorectomy	22	32
Other	18	26
Number of metastases resected median (Q1-Q3)	1 (1-2)	
Postoperative complications		
Hemorraghe	1	1
Infection	6	9
Other	6	9
No complication	56	81
Time in hospital (days) median (Q1-Q3)	6 (4-9)	
Unknown	20	
	Radiotherapy n=50	
	n	%
Metastatic site		
Hepatic	21	42
Lung	16	32
Other	13	26
Type of RT		
IMRT	4	8
SBRT	43	90
Other	2	2
Unknown	1	
Dose (Gy) median (Q1-Q3)	49.3 (45-54)	
Unknown	4	
Number of treated metastases median (Q1-Q3)	1 (1-2)	
Unknown	1	
No complications	0	100
Unknown	3	
	Radiofrequency n=36	
	n	%
Metastatic site		
Hepatic	13	39
Lung	20	61

Unknown	3	
Number of treated metastases		
1	26	74
2	5	14
>ou=3	4	12
Unknown	1	
Complications	8	22
Pneumothorax	8	22

IMRT (Intensity-Modulated Radiation Therapy); MDT (Metastasis Directed Therapy); RT (Radiotherapy); SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy)

4.3 Oncological outcomes

After a median follow-up of 4.42 years, the median EFS was 0.8 year in the overall population (Figure 1supp).

In the metachronous population, a significant difference was observed in the radiofrequency group, which showed a median EFS of 1.4 years (HR = 0.65, p = 0.017), compared with 0.7 years in the radiotherapy group and 0.9 years in the surgery group (Figure 1). These findings remained consistent after adjustment for the metachronous population (Figure 2).

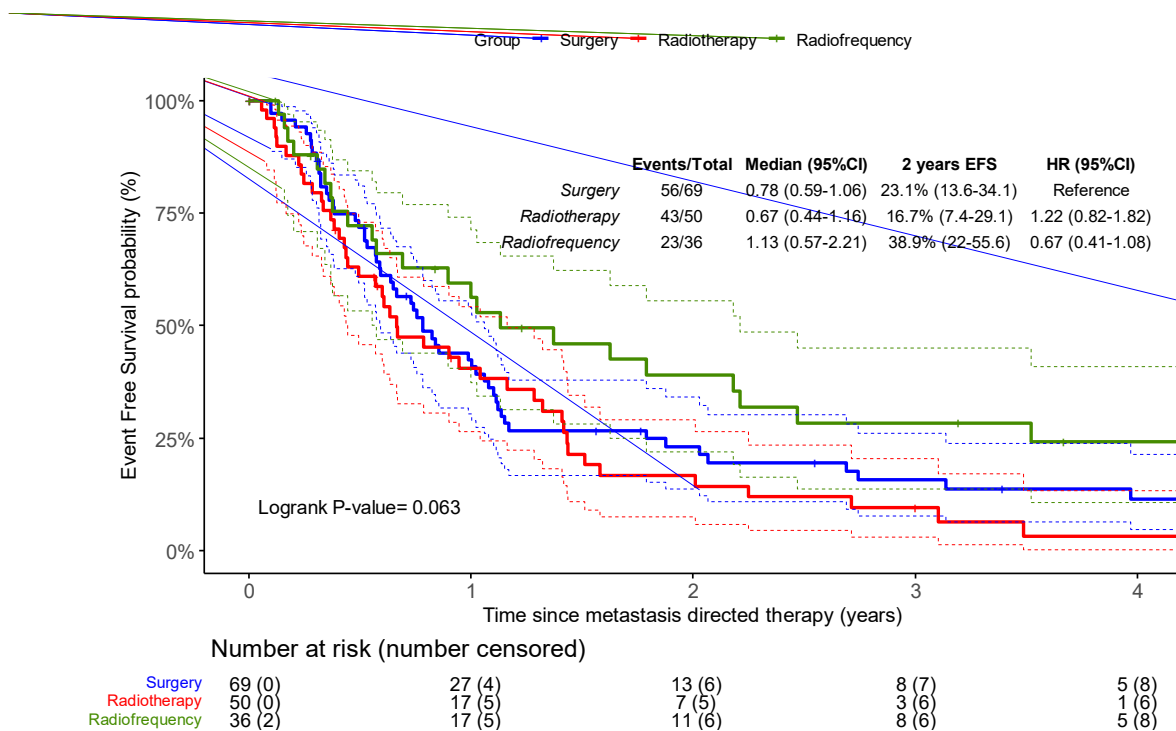


Figure 1. Kaplan Meier estimation for the event-free survival according to the local treatment

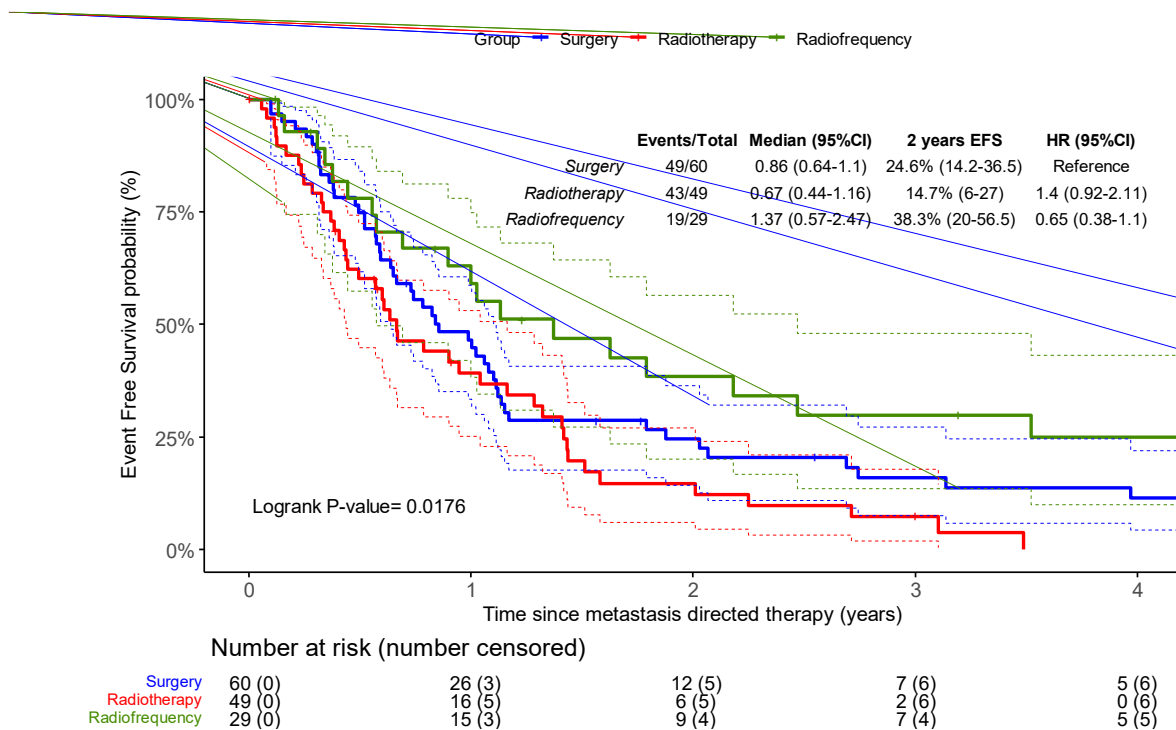


Figure 2. Kaplan Meier estimation for the event-free survival according to the local treatment in the metachronous population

The median OS was 3.4 years for the overall population (Figure 2Supp). Disease recurrence was observed in 120 of 155 patients (77.4%), of whom 38 received an additional local treatment. Among these, the distribution was similar between patients treated with local therapy alone and those who received a combination of chemotherapy and local therapy.

The median OS was highest in the radiofrequency group : 7.9 years versus 3.2 years and 3 years in radiotherapy and surgery groups respectively (HR = 0.51 p =0.0099). (Figure 3).

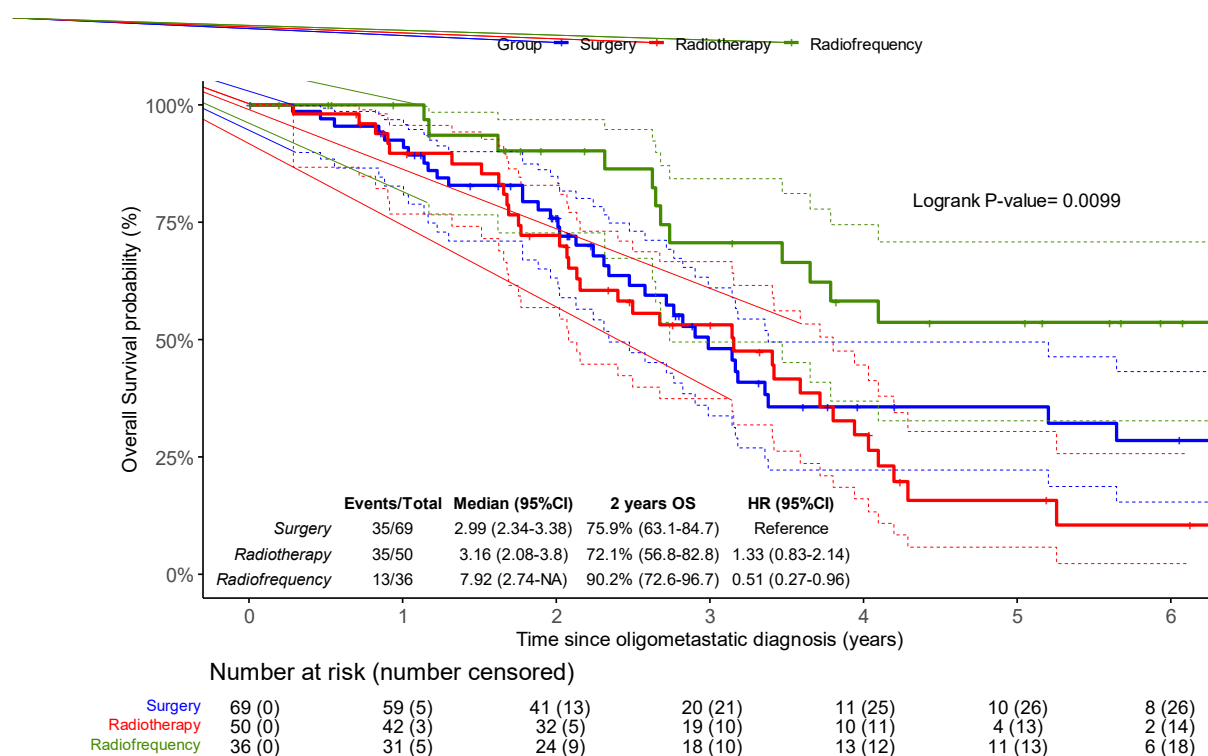


Figure 3. Kaplan Meier estimation for overall survival according to the local treatment

The median OS in the metachronous population was consistent with the one of the overall population, with a significant difference observed in the radiofrequency group (HR=0.59 (95% CI 0.30-1.15) $p=0.016$) (Figure 4).

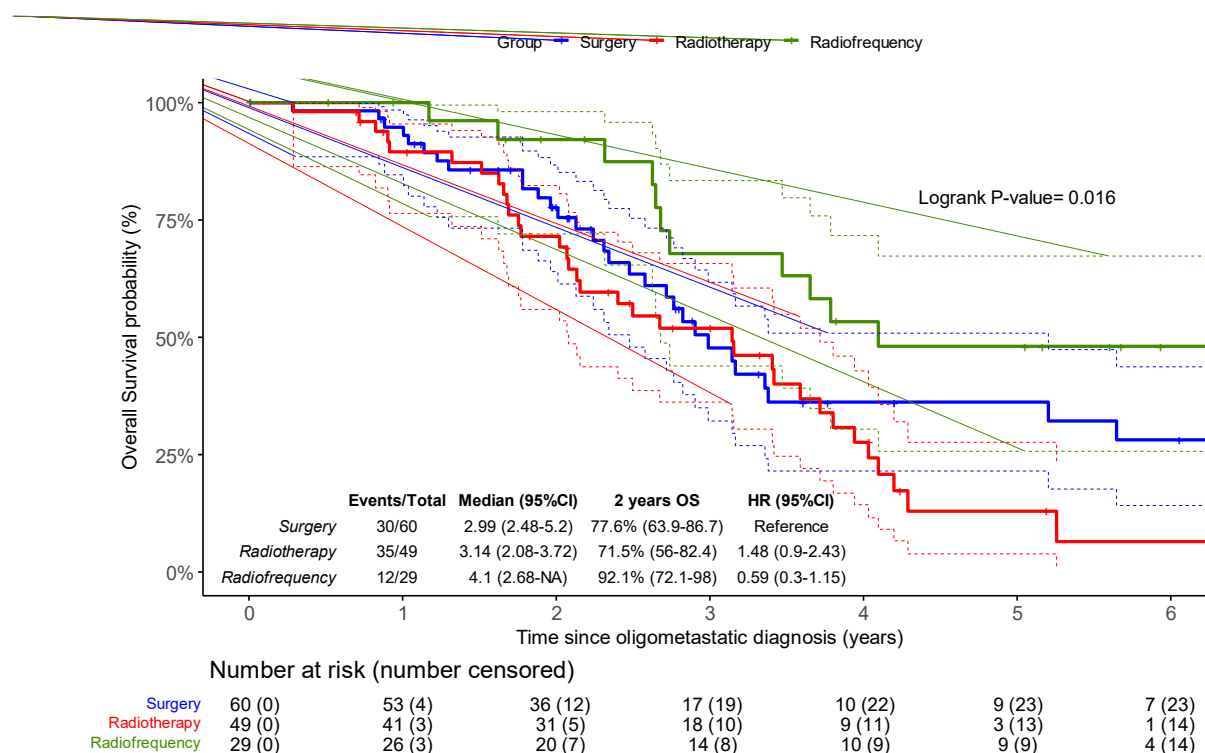


Figure 4. Kaplan Meier estimation for overall survival according to the local treatment in the metachronous population

4.4 Prognostic factors

4.4.1 Factors associated with EFS

In the univariate Cox analysis, former smoking status, increasing CA 19-9 levels, and the presence of a single metastatic site were identified as significant prognostic factors for EFS (Supplementary Table 1). In the multivariate Cox model, increasing CA 19-9

levels and the presence of a single metastatic site remained independent prognostic factors, with a hazard ratio (HR) of 1.29 (95% CI: 1.13–1.48; $p = 0.0002$) and an HR of 4.39 (95% CI: 2.18–8.84) for patients with ≥ 3 treated oligometastases, respectively (Table 4).

4.4.2 Factors associated with OS

In the univariate Cox analysis, radiofrequency ablation therapy was identified as a significant prognostic factor for OS and remained significant in the multivariate model (HR = 0.51, 95% CI: 0.27–0.96; $p = 0.0127$). The presence of oligometastases in the lung showed a trend toward a favorable prognosis (HR = 0.64, 95% CI: 0.40–1.00; $p = 0.051$).

In the multivariate Cox analysis, conducted within the metachronous population, two independent prognostic factors for OS were identified: performance status 0 and radiofrequency ablation therapy.

4.4.3 Prognostic score

A prognostic score was established thanks to the prognostic factors identified in multivariate analysis. We did a score for the OS and the EFS. One point was attributed for each variable : CA 19.9 level > 90, more than one metastases, and non-pulmonary metastases. The ALTOPANC score was significantly positive for the EFS with respectively a rate of 2 year-survival of 53.1%, 23.8%, 8.3% and 0% in patients with ALTOPANC score of 0, 1, 2 and 3 points respectively ($p < 0.001$) (Figure 5 & 4supp).

		EFS				OS			
		n (events)	HR	95%CI	Pvalue	n (events)	HR	95%CI	Pvalue
Smoking status	Never	50 (41)	1.000		0.3783				
	Reformed smoker	33 (22)	0.68	0.39-1.19					
	Active	14 (10)	0.8	0.39-1.61					
CA199	Log	97 (73)	1.291	1.13-1.48	0.0002				0.619
Lung OMD	No					94 (55)	1.00		0.9774
	Yes					61 (28)	1.01	0.50-2.03	
Oligometastases(is) number	1	68 (48)	1.000		<0.0001	69 (35)			0.624
	2	16 (13)	2.54	1.32-4.88					
	>=3	13 (12)	4.93	2.18-8.84					
Type of MDT	Surgery	45 (36)	1.000		0.6163	69 (35)	1.000		0.0200
	Radiotherapy	29 (22)	0.96	0.55-1.66		50 (35)	1.38	0.86-2.32	
	Radiofrequency	23 (15)	0.74	0.40-1.37		36 (13)	0.54	0.28-1.04	

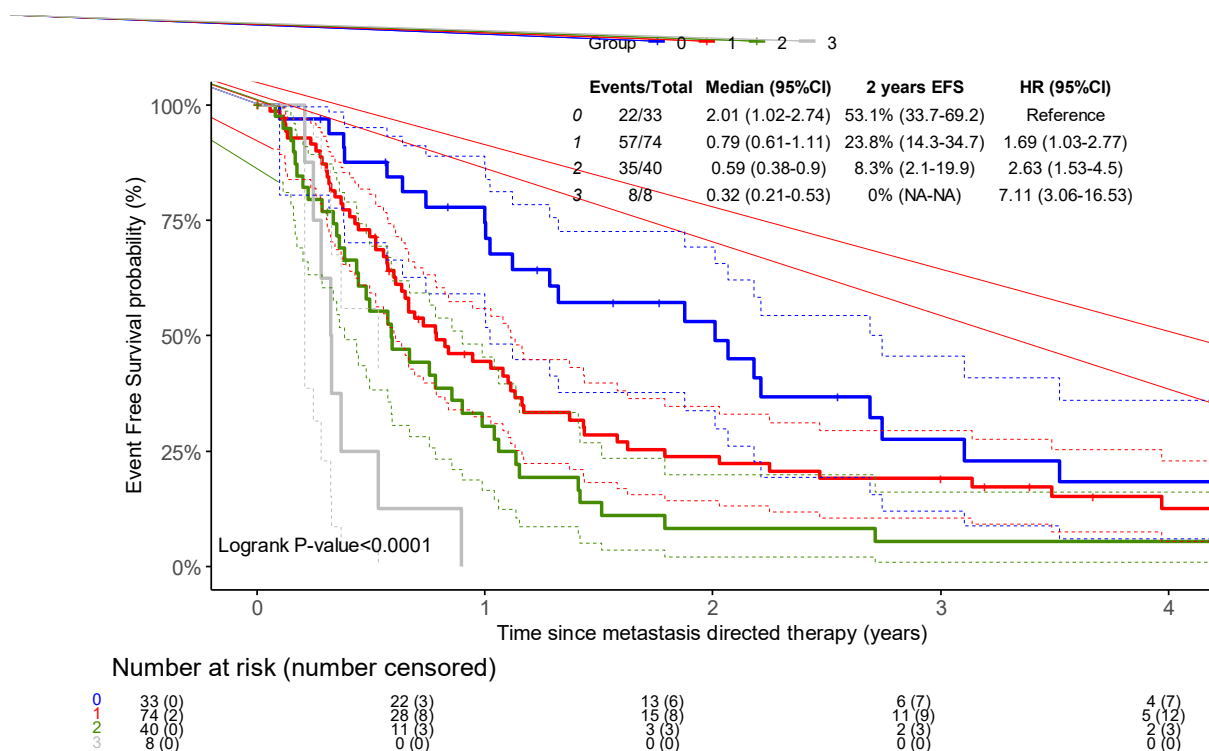


Figure 5. Kaplan Meier estimation for the EFS according to the prognostic score (0 vs 1 vs 2 vs 3)

Table 4: Multivariate Cox model for OS and EFS in overall population OS

5. Discussion

The ALTOPANC study represents the largest European cohort to date, focusing on OMD in patients with resected pancreatic cancer. We report outcomes of 155 patients who received MDT with curative intent, all of whom had previously undergone resection of the primary tumor. EFS and OS were calculated from the time of MDT. The median EFS for the entire cohort was 0.8 years, and the median OS was 3.36 years, which is consistent with findings reported in previous studies, such as that of Breton et al. (66). Among metachronous patients, radiofrequency ablation therapy appeared to be the best treatment with longer OS compared to surgery and radiotherapy with ($p=0.016$). Median EFS in the metachronous subgroup was again highest in the radiofrequency group ($p = 0.0176$).

Surprisingly, a substantial proportion of patients received neither neoadjuvant chemotherapy prior to the MDT (approximately 57%) nor adjuvant chemotherapy after the MDT (approximately 75%), regardless of the patient subgroup considered.

The concept of MDT is relatively recent, even beyond the context of PDAC. Since the introduction of FOLFIRINOX in the (neo) adjuvant setting, pancreatic cancer recurrences appear to exhibit a more indolent behavior. Crucially, MDT has increased substantially over time : in this cohort, 31 patients received curative-intent MDT between 2011 and 2016, compared to 124 patients between 2017 and 2024.

Regarding the definition of OMD in pancreatic cancer, we tried to adopt a pragmatic approach. Our criteria were informed by current clinical practice and aligned with the 2023 meta-analysis by Leonhardt et al.

We developed a prognostic scoring system based on risk factors identified in subgroup analyses, including CA19-9 > 90 U/mL, presence of more than one metastatic lesion, and non-pulmonary metastatic sites. This score showed significant correlation with EFS. Another prognostic score, proposed by Damanakis, defined limited disease as the presence of four or fewer pulmonary or hepatic lesions and a CA 19-9 level below 1000 U/mL at diagnosis. This classification was associated with a significantly improved overall survival, with a median OS of 16 months compared to 7.7 months ($p = 0.021$) (59). A recent study published in 2025 by Yamane et al. also proposed a prognostic scoring to identify patients who may benefit from local treatment after PDAC recurrence. Factors associated with improved survival include an oligo-recurrence interval greater than 12 months, involvement of a single organ, fewer than three lesions, and a CA 19-9 level below 200 U/mL. They defined a PDAC oligorecurrence as an oligorecurrence greater than 12 months with fewer than three lesions (82)

Our findings are consistent with previous studies evaluating MDT in OMD PDAC, such as those by Kruger et al and De Simoni et al. Notably, we also observed that lung metastases were associated with improved survival compared to hepatic lesions. In our study, patients with lung OMD receiving surgery had median OS to 3.2 years compared to others site with OS to 0.7 years.

There is growing scientific interest in exploring oligometastatic treatment strategies for pancreatic cancer. Our study is part of this emerging trend, and is innovative both in terms of cohort size and in its investigation of alternative local therapies. It is a large cohort of OMD PDAC and includes data from 22 centers (including two in Belgium), enhancing the generalizability of our findings. All included patients underwent prior surgical resection of the primary tumor. Additionally, we described a range of local treatment modalities and their characteristics.

However, we acknowledge some limitations inherent to the retrospective and non-comparative design, along with the highly selected patient population, high-volume oncology centers with multidisciplinary medical and surgical teams. Moreover, no comparison was possible with reference groups (e.g., patients with OMD without local treatment), which limits the strength of our conclusions regarding survival outcomes. Additionally, it cannot be excluded that patients treated with radiofrequency ablation were highly selected (e.g., single, small-volume metastases, anatomically accessible lesions, and less aggressive disease), which may partly explain the better prognosis observed compared to surgery. It would also have been valuable, in the era of personalized medicine, to have molecular data (e.g., *BRCA* status, microsatellite status, *KRAS* mutations, etc.) to identify potentially responsive subgroups. However, this was not feasible due to the long inclusion period and the involvement of multiple centers, some of which lacked access to sequencing technologies.

Ongoing randomized controlled trials in Europe and the United States are ongoing. In Europe, the METAPANC trial is planned to assess whether resection of the primary tumor and liver metastases, in the context of multimodal therapy with FOLFIRINOX, can improve overall survival in patients with PDAC and hepatic oligometastases (83).

An ongoing Chinese randomized phase III trial (NCT03398291) is evaluating OS (from diagnosis to death from any cause) following simultaneous resection of the primary tumor and liver metastases after induction chemotherapy, compared to standard chemotherapy alone in PDAC patients with liver oligometastases.

Finally, molecular sequencing data may help better define potential favorable subgroups for these ambitious strategies.

In conclusion, our real-world study highlights the strong potential of locoregional treatments, particularly non-surgical approaches, in the management of oligometastatic disease, especially in metachronous forms of PDAC. We identified favorable prognostic factors that may help better select patients who could benefit from these local therapies. These findings should be confirmed in prospective clinical trials, ideally randomized, although the feasibility of such trials in this rare population, with a comparator arm receiving systemic therapy alone, remains a significant challenge.

III. Discussion

L'étude ALTOPANC représente, à ce jour, la plus grande cohorte européenne s'intéressant à la maladie oligométastatique (OMD) chez les patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas réséqué.

Nous rapportons les résultats de 155 patients ayant reçu un traitement dirigé contre les oligométastases (MDT) à visée curative, tous ayant préalablement bénéficié d'une résection de la tumeur primitive. La survie sans événement (SSE) et la survie globale (SG) ont été calculées à partir de la date d'initiation du traitement local dirigé. La médiane de SSE dans l'ensemble de la cohorte était de 0,8 an, et la médiane de SG était de 3,36 ans, ce qui est cohérent avec les résultats rapportés dans des études antérieures, telles que celle de (Breton et al). Chez les patients présentant des métastases métachrones, la radiofréquence apparaît comme le traitement le plus efficace, avec une SG plus longue comparée à la chirurgie et à la radiothérapie

($p=0,016$). De même, la SSE médiane était significativement plus élevée dans le groupe traité par radiofréquence ($p = 0,0176$).

De manière surprenante, une proportion importante de patients n'a reçu ni chimiothérapie néoadjuvante avant l'MDT (environ 57%), ni chimiothérapie adjuvante après l'MDT (environ 75%), et ce, indépendamment du sous-groupe de patients considéré.

Le concept de traitement dirigé contre les oligométastases est relativement récent, y compris en dehors du contexte du cancer du pancréas (PDAC).

Depuis l'introduction du protocole FOLFIRINOX en situation (néo)adjuvante, les rechutes du cancer pancréatique semblent présenter un comportement plus indolent. Il est important de noter que le recours à l'MDT a considérablement augmenté au fil du temps : dans cette cohorte, 31 patients ont reçu un traitement à visée curative entre 2011 et 2016, contre 124 patients entre 2017 et 2024.

Concernant la définition de l'OMD dans le cadre du cancer du pancréas, nous avons adopté une approche pragmatique. Nos critères se sont appuyés sur la pratique clinique actuelle et sont en accord avec la méta-analyse publiée en 2023 par (Leonhardt et al).

Nous avons développé un système de score pronostique basé sur les facteurs de risque, identifiés lors des analyses de sous-groupes, incluant un taux de CA19-9 supérieur à 90 U/mL, la présence de plus d'une lésion métastatique, ainsi que des sites métastatiques non pulmonaires. Ce score a montré une corrélation significative avec la SSE.

Un autre score pronostique, proposé par Damanakis, définit la maladie limitée comme la présence de quatre lésions ou moins, pulmonaires ou hépatiques, et un taux de

CA19-9 inférieur à 1000 U/mL au moment du diagnostic. Cette classification a été associée à une SG significativement améliorée, avec une médiane de SG de 16 mois contre 7,7 mois ($p = 0,021$) (59).

Une étude récente publiée en 2025 par Yamane et al. a également proposé un score pronostique permettant d'identifier les patients pouvant bénéficier d'un traitement local après une récurrence de PDAC. Les facteurs associés à une meilleure survie comprenaient un délai d'oligorécurrence supérieur à 12 mois, une atteinte mono-organique, la présence de moins de trois lésions, ainsi qu'un taux de CA 19-9 inférieur à 200 U/mL. Les auteurs définissent l'oligorécurrence du PDAC comme une récurrence survenant au-delà de 12 mois, avec moins de trois lésions (82).

Nos résultats sont cohérents avec les études antérieures évaluant l'MDT dans la maladie oligométastatique du cancer du pancréas, telles que celles de Kruger et al et De Simoni et al. Notamment, nous avons également observé que les métastases pulmonaires étaient associées à une survie améliorée par rapport aux lésions hépatiques. Dans notre étude, les patients présentant une maladie oligométastatique pulmonaire et ayant bénéficié d'une chirurgie avaient une survie globale médiane de 3,2 ans, contre 0,7 an pour les patients avec des métastases dans d'autres sites.

L'intérêt scientifique pour l'exploration de stratégies thérapeutiques dirigées contre la maladie oligométastatique dans le cancer du pancréas est en plein essor.

Notre étude s'inscrit dans cette tendance émergente et se distingue par la taille importante de sa cohorte ainsi que par l'exploration de modalités locales alternatives. Il s'agit d'une large cohorte de patients atteints de maladie oligométastatique du cancer du pancréas (OMD PDAC) comprenant des données provenant de 22 centres, dont deux en Belgique, ce qui renforce la généralisabilité de nos résultats.

Tous les patients inclus avaient subi une résection chirurgicale préalable de la tumeur primitive. Par ailleurs, nous avons décrit un éventail de modalités de traitement local et leurs caractéristiques.

Cependant, nous reconnaissons certaines limites inhérentes à la nature rétrospective et non comparative de l'étude, ainsi qu'à la population de patients très sélectionnés, traités dans des centres oncologiques à fort volume disposant d'équipes médicales et chirurgicales multidisciplinaires. De plus, aucune comparaison n'a été possible avec des groupes témoins de référence (par exemple, des patients présentant une maladie oligométastatique sans traitement local), ce qui limite la portée de nos conclusions concernant les résultats de survie.

Il ne peut également être exclu que les patients traités par radiofréquence aient été fortement sélectionnés (par exemple, métastases uniques de faible volume, lésions accessibles anatomiquement, maladie moins agressive), ce qui pourrait en partie expliquer le meilleur pronostic observé par rapport à la chirurgie.

Il aurait également été souhaitable, à l'ère de la médecine personnalisée, de disposer de données moléculaires (statut BRCA, instabilité des microsatellites, mutations KRAS, etc.) pour identifier des sous-groupes potentiellement répondeurs.

Toutefois, cela n'a pas été possible pour la majorité des patients en raison de la longue période d'inclusion et de la participation de multiples centres, certains ne disposant pas d'un accès aux technologies de séquençage. Des essais randomisés contrôlés sont en cours en Europe et aux États-Unis.

En Europe, l'essai METAPANC est prévu afin d'évaluer si la résection de la tumeur primitive et des métastases hépatiques, dans le cadre d'une prise en charge

multimodale incluant le FOLFIRINOX, peut améliorer la survie globale des patients atteints d'un PDAC avec oligométastases hépatiques (83).

Un essai randomisé de phase III en cours en Chine (NCT03398291) évalue la survie globale (depuis le diagnostic jusqu'au décès toutes causes confondues) après résection simultanée de la tumeur primitive et des métastases hépatiques, à la suite d'une chimiothérapie d'induction, comparée à une chimiothérapie standard seule chez des patients atteints de PDAC avec oligométastases hépatiques.

Enfin, les données de séquençage moléculaire pourraient permettre de mieux définir actuellement des sous-groupes potentiellement favorables à ces stratégies ambitieuses. En conclusion, notre étude en vie réelle souligne le fort potentiel des traitements locorégionaux - en particulier des approches non chirurgicales - dans la prise en charge de l'OMD, notamment dans les formes métachrones du PDAC.

Nous avons identifié des facteurs pronostiques favorables pouvant aider à mieux sélectionner les patients susceptibles de bénéficier de ces traitements locaux.

Ces résultats devront être confirmés par des essais cliniques prospectifs, idéalement randomisés, bien que la faisabilité de tels essais dans cette population rare, avec un bras comparateur ne recevant que la thérapie systémique, demeure un défi majeur.

IV. Conclusion

Cette étude, menée sur la plus grande cohorte européenne à ce jour, met en lumière le potentiel significatif des traitements locorégionaux, notamment les approches non chirurgicales comme la radiofréquence, dans la prise en charge de l'OMD du cancer du pancréas.

Nos résultats confirment que certains sous-groupes, définis notamment par des facteurs pronostiques tels que le taux de CA19-9, le nombre et la localisation des métastases, bénéficient d'une meilleure survie sans événement et survie globale. La nature multicentrique et la taille importante de la cohorte renforcent la validité et la généralisabilité de ces observations.

Néanmoins, les limites inhérentes à la conception rétrospective et non comparative, ainsi que la sélection rigoureuse des patients dans des centres spécialisés, doivent être prises en compte. L'absence de groupe témoin sans traitement local restreint la portée des conclusions sur l'impact réel des traitements dirigés contre les oligométastases.

De plus, le manque de données moléculaires constitue une lacune importante à l'heure où la médecine personnalisée s'impose comme un standard.

Ce travail ouvre plusieurs pistes pour améliorer la prise en charge de la maladie oligométastatique dans le cancer du pancréas.

Il apparaît crucial d'établir un consensus international et des critères standardisés pour la définition de l'OMD, permettant une meilleure homogénéité dans les études et la pratique clinique.

Par ailleurs, l'intégration des données de biologie moléculaire, telles que le statut BRCA, les mutations KRAS ou l'instabilité microsatellitaire, pourrait aider à identifier des sous-groupes de patients particulièrement répondeurs aux traitements locaux ou systémiques.

Le développement de stratégies multimodales combinant traitements locaux (chirurgie, radiofréquence, radiothérapie) et traitements systémiques innovants reste une voie prometteuse à explorer.

Enfin, la validation de ces résultats nécessite la réalisation d'essais cliniques prospectifs, idéalement randomisés, pour confirmer l'efficacité et la sécurité des approches thérapeutiques ciblées sur l'OMD, tout en tenant compte des difficultés liées à la rareté de cette population.

V. Références

1. Lapôtre-Ledoux et al. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. 2023 [cité 15 juin 2025]. Disponible sur: https://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2023/12-13/2023_12-13_1.html
2. Rahib L, Wehner MR, Matrisian LM, Nead KT. Estimated Projection of US Cancer Incidence and Death to 2040. JAMA Netw Open. 1 avr 2021;4(4):e214708.
3. Gaddam S, Abboud Y, Oh J, Samaan JS, Nissen NN, Lu SC, et al. Incidence of Pancreatic Cancer by Age and Sex in the US, 2000-2018. JAMA. 23 nov 2021;326(20):2075-7.
4. Cancer Tomorrow [Internet]. [cité 15 juin 2025]. Disponible sur: <https://gco.iarc.who.int/today/>
5. Cancer IND. L'Institut national du cancer publie les dernières données en cancérologie dans son Panorama édition 2024 [Internet]. 2024 [cité 15 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/presse/l-institut-national-du-cancer-publie-les-dernieres-donnees-en-cancerologie-dans-son-panorama-edition-2024>
6. Groot VP, Blair AB, Gemenetzis G, Ding D, Burkhart RA, Yu J, et al. Recurrence after neoadjuvant therapy and resection of borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer. Eur J Surg Oncol. sept 2019;45(9):1674-83.
7. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul JL, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. N Engl J Med. 20 déc 2018;379(25):2395-406.
8. Conroy T, Pfeiffer P, Vilgrain V, Lamarca A, Seufferlein T, O'Reilly EM, et al. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. Ann Oncol. 1 nov 2023;34(11):987-1002.
9. Wood LD, Hruban RH. Pathology and Molecular Genetics of Pancreatic Neoplasms. Cancer J. déc 2012;18(6):492.
10. Bosetti C, Lucenteforte E, Silverman DT, Petersen G, Bracci PM, Ji BT, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4). Ann Oncol. 1 juill 2012;23(7):1880-8.
11. La consommation de tabac diminue malgré les efforts de l'industrie du tabagisme pour compromettre les progrès accomplis | OPS/OMS | Organisation panaméricaine de la santé [Internet]. 2024 [cité 26 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.paho.org/fr/nouvelles/16-1-2024-consommation-tabac-diminue-malgre-les-efforts-lindustrie-du-tabagisme-pour>

12. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 5 juill 2025]. Surpoids et obésité chez l'enfant et l'adulte : quel parcours de soins ? Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3498042/fr/surpoids-et-obesite-chez-l-enfant-et-l-adulte-quel-parcours-de-soins
13. Aune D, Greenwood DC, Chan DSM, Vieira R, Vieira AR, Navarro Rosenblatt DA, et al. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* avr 2012;23(4):843-52.
14. Pothuraju R, Rachagani S, Junker WM, Chaudhary S, Saraswathi V, Kaur S, et al. Pancreatic cancer associated with obesity and diabetes: an alternative approach for its targeting. *J Exp Clin Cancer Res CR.* 19 déc 2018;37(1):319.
15. Cancer du Pancréas : informations essentielles [Internet]. Acobiom. [cité 5 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.acobiom.com/fr/cancer-du-pancreas/>
16. Cancer du pancréas et facteurs de risque • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 5 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/cancers/cancer-du-pancreas/>
17. Cancer du pancréas - CNPHGE [Internet]. 2020 [cité 5 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.cnp-hge.fr/cancer-du-pancreas/>
18. Huang Z, Liu F. Diagnostic value of serum carbohydrate antigen 19-9 in pancreatic cancer: a meta-analysis. *Tumor Biol.* 1 août 2014;35(8):7459-65.
19. Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, Bassi C, Fernández-del Castillo C, Hackert T, et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology.* 1 janv 2018;18(1):2-11.
20. Schouten TJ, van Goor IWJM, Dorland GA, Besselink MG, Bonsing BA, Bosscha K, et al. The Value of Biological and Conditional Factors for Staging of Patients with Resectable Pancreatic Cancer Undergoing Upfront Resection: A Nationwide Analysis. *Ann Surg Oncol.* 1 août 2024;31(8):4956-65.
21. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *J Gastrointest Oncol.* juin 2012;3(2):105-19.
22. Heger U, Sun H, Hinz U, Klaiber U, Tanaka M, Liu B, et al. Induction chemotherapy in pancreatic cancer: CA 19-9 may predict resectability and survival. *HPB.* 1 févr 2020;22(2):224-32.
23. Seelen LWF, Doppenberg D, Stoop TF, Nagelhout A, Brada LJH, Bosscha K, et al. Minimum and Optimal CA19-9 Response After Two Months Induction Chemotherapy in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Nationwide Multicenter Study. *Ann Surg.* mai 2024;279(5):832-41.
24. Parra-Robert M, Santos VM, Canis SM, Pla XF, Fradera JMA, Porto RM. Relationship Between CA 19.9 and the Lewis Phenotype: Options to Improve Diagnostic Efficiency. *Anticancer Res.* oct 2018;38(10):5883-8.

25. Poruk KE, Gay DZ, Brown K, Mulvihill JD, Boucher KM, Scaife CL, et al. The clinical utility of CA 19-9 in pancreatic adenocarcinoma: diagnostic and prognostic updates. *Curr Mol Med*. mars 2013;13(3):340-51.
26. cancer CCS/ S canadienne du. Société canadienne du cancer. 2024 [cité 5 juill 2025]. Dosage de l'antigène carbohydrate 19-9 (CA 19-9). Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/treatments/tests-and-procedures/carbohydrate-antigen-19-9-ca19-9>
27. Thierry C, Françoise D, Marc Y, Olivier B, Rosine G, Yves B, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2011;
28. Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevi C, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, et al. Impact of FOLFIRINOX Compared With Gemcitabine on Quality of Life in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer: Results From the PRODIGE 4/ACCORD 11 Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 1 janv 2013;31(1):23-9.
29. Vernerey D, Huguet F, Vienot A, Goldstein D, Paget-Bailly S, Van Laethem JL, et al. Prognostic nomogram and score to predict overall survival in locally advanced untreated pancreatic cancer (PROLAP). *Br J Cancer*. juill 2016;115(3):281-9.
30. NCCN [Internet]. [cité 6 juill 2025]. Guidelines Detail. Disponible sur: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1455>
31. Conroy T, Pfeiffer P, Vilgrain V, Lamarca A, Seufferlein T, O'Reilly EM, et al. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann Oncol*. 1 nov 2023;34(11):987-1002.
32. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 25 juill 2019;381(4):317-27.
33. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. juin 1997;15(6):2403-13.
34. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib Plus Gemcitabine Compared With Gemcitabine Alone in Patients With Advanced Pancreatic Cancer: A Phase III Trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 20 mai 2007;25(15):1960-6.
35. Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, Goldstein D, Glimelius B, Artru 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*. 3 mai 2016;315(17):1844-53.

36. Dahan L, Williet N, Le Malicot K, Phelip JM, Desrame J, Bouché O, et al. Randomized Phase II Trial Evaluating Two Sequential Treatments in First Line of Metastatic Pancreatic Cancer: Results of the PANOPTIMOX-PRODIGE 35 Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 oct 2021;39(29):3242-50.
37. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 31 oct 2013;369(18):1691-703.
38. O'Reilly EM, Lee JW, Zalupski M, Capanu M, Park J, Golan T, et al. Randomized, Multicenter, Phase II Trial of Gemcitabine and Cisplatin With or Without Veliparib in Patients With Pancreas Adenocarcinoma and a Germline BRCA/PALB2 Mutation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mai 2020;38(13):1378-88.
39. Waddell N, Pajic M, Patch AM, Chang DK, Kassahn KS, Bailey P, et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature*. 26 févr 2015;518(7540):495-501.
40. Kindler HL, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Overall Survival Results From the POLO Trial: A Phase III Study of Active Maintenance Olaparib Versus Placebo for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 déc 2022;40(34):3929-39.
41. Neuzillet C, Gaujoux S, Williet N, Bachet JB, Bauguion L, Colson Durand L, et al. Pancreatic cancer: French clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, AFC). *Dig Liver Dis*. déc 2018;50(12):1257-71.
42. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, Dean A, Shan YS, Jameson G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 6 févr 2016;387(10018):545-57.
43. De La Fouchardière C, Malka D, Cropet C, Chabaud S, Raimbourg J, Botsen D, et al. Gemcitabine and Paclitaxel Versus Gemcitabine Alone After 5-Fluorouracil, Oxaliplatin, and Irinotecan in Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma: A Randomized Phase III PRODIGE 65-UCGI 36-GEMPAX UNICANCER Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mars 2024;42(9):1055-66.
44. Turpin A, Neuzillet C, Colle E, Dusetti N, Nicolle R, Cros J, et al. Therapeutic advances in metastatic pancreatic cancer: a focus on targeted therapies. *Ther Adv Med Oncol*. 2022;14:17588359221118019.
45. Bekaii-Saab TS, Yaeger R, Spira AI, Pelster MS, Sabari JK, Hafez N, et al. Adagrasib in Advanced Solid Tumors Harboring a KRASG12C Mutation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 sept 2023;41(25):4097-106.

46. Strickler JH, Satake H, George TJ, Yaeger R, Hollebecque A, Garrido-Laguna I, et al. Sotorasib in KRAS p.G12C-Mutated Advanced Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 5 janv 2023;388(1):33-43.
47. Schram AM, Odintsov I, Espinosa-Cotton M, Khodos I, Sisso WJ, Mattar MS, et al. Zenocutuzumab, a HER2xHER3 Bispecific Antibody, Is Effective Therapy for Tumors Driven by NRG1 Gene Rearrangements. *Cancer Discov*. 2 mai 2022;12(5):1233-47.
48. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*. 22 févr 2018;378(8):731-9.
49. Marchiò C, Scaltriti M, Ladanyi M, Iafrate AJ, Bibeau F, Dietel M, et al. Recommandations de l'ESMO sur les méthodes standard de détection des fusions *NTRK* dans la pratique quotidienne et la recherche clinique. *Ann Oncol*. 1 sept 2019;30(9):1417-27.
50. Hu ZI, Shia J, Stadler ZK, Varghese AM, Capanu M, Salo-Mullen E, et al. Evaluating Mismatch Repair Deficiency in Pancreatic Adenocarcinoma: Challenges and Recommendations. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 mars 2018;24(6):1326-36.
51. Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L, Motola-Kuba D, Penel N, Cassier PA, et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol*. 1 sept 2022;33(9):929-38.
52. Tempero MA, Malafa MP, Behrman SW, Benson AB, Casper ES, Chiorean EG, et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2014: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. août 2014;12(8):1083-93.
53. Pelzer U, Opitz B, Deutschinoff G, Stauch M, Reitzig PC, Hahnfeld S, et al. Efficacy of Prophylactic Low-Molecular Weight Heparin for Ambulatory Patients With Advanced Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-004 Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juin 2015;33(18):2028-34.
54. Liu W, Bahig H, Palma DA. Oligometastases: Emerging Evidence. *J Clin Oncol*. 20 déc 2022;40(36):4250-60.
55. Ashworth AB, Senan S, Palma DA, Riquet M, Ahn YC, Ricardi U, et al. An individual patient data metaanalysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. sept 2014;15(5):346-55.
56. Van den Begin R, Engels B, Collen C, de Vin T, Defauw A, Dubaere E, et al. The METABANK score: A clinical tool to predict survival after stereotactic radiotherapy for oligometastatic disease. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. avr 2019;133:113-9.

57. Willmann J, Vlaskou Badra E, Adilovic S, Ahmadsei M, Christ SM, van Timmeren JE, et al. Evaluation of the prognostic value of the ESTRO EORTC classification of oligometastatic disease in patients treated with stereotactic body radiotherapy: A retrospective single center study. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. mars 2022;168:256-64.
58. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, Collette L, Dekker A, deSouza NM, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol*. 1 janv 2020;21(1):e18-28.
59. Damanakis AI, Ostertag L, Waldschmidt D, Kütting F, Quaas A, Plum P, et al. Proposal for a definition of « Oligometastatic disease in pancreatic cancer ». *BMC Cancer*. 30 déc 2019;19(1):1261.
60. Leonhardt CS, Stamm T, Hank T, Prager G, Strobel O. Defining oligometastatic pancreatic cancer: a systematic review and critical synthesis of consensus. *ESMO Open*. 20 nov 2023;8(6):102067.
61. Tissera NS, Chiaravalli M, Turpin A, Luca R, Castet F, Fabregat-Franco C, et al. Clinical and genomic characterization of pancreatic ductal adenocarcinoma patients with lung oligometastasis. *ESMO Gastrointest Oncol* [Internet]. 1 déc 2023 [cité 6 sept 2025];2. Disponible sur: [https://www.esmogastro.org/article/S2949-8198\(23\)00011-0/fulltext](https://www.esmogastro.org/article/S2949-8198(23)00011-0/fulltext)
62. Yachida S, Iacobuzio-Donahue CA. The Pathology and Genetics of Metastatic Pancreatic Cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 1 mars 2009;133(3):413-22.
63. Wangjam T, Zhang Z, Zhou XC, Lyer L, Faisal F, Soares KC, et al. Resected pancreatic ductal adenocarcinomas with recurrence limited in lung have a significantly better prognosis than those with other recurrence patterns. *Oncotarget*. 3 nov 2015;6(34):36903-10.
64. Downs-Canner S, Zenati M, Boone BA, Varley PR, Steve J, Hogg ME, et al. The indolent nature of pulmonary metastases from ductal adenocarcinoma of the pancreas. *J Surg Oncol*. 2015;112(1):80-5.
65. Guerra F, Barucca V, Coletta D. Metastases or primary recurrence to the lung is related to improved survival of pancreatic cancer as compared to other sites of dissemination. Results of a systematic review with meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 1 oct 2020;46(10, Part A):1789-94.
66. Breton C, Meyer A, Malka D, Matias M, De Baere T, Hammel P, et al. Local treatment of pancreatic cancer metastases: A multicenter French study of the AGE0 group. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 1 nov 2021;45(6):101607.
67. Kruger SF, Lohneis A, Abendroth A, Berger AW, Ettrich TJ, Waidmann O, et al. Prognosis and tumor biology of pancreatic cancer patients with isolated lung metastases: translational results from the German multicenter AIO-YMO-PAK-0515 study. *ESMO Open*. févr 2022;7(1):100388.

68. Takeda T, Sasaki T, Okamoto T, Kasuga A, Matsuyama M, Ozaka M, et al. Outcomes of pancreatic cancer with liver oligometastasis. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* 2023;30(2):229-39.
69. Graus MUJE, Diepen AE van, Josemanders K, Besselink MG, Bouwense SAW, Daamen LA, et al. Patterns of disease dissemination and survival in patients with synchronous and metachronous metastatic pancreatic adenocarcinoma: Nationwide population-based study. *Eur J Cancer* [Internet]. 2 mai 2025 [cité 6 sept 2025];220. Disponible sur: [https://www.ejca.com/article/S0959-8049\(25\)00166-2/fulltext](https://www.ejca.com/article/S0959-8049(25)00166-2/fulltext)
70. Ho WJ, Erbe R, Danilova L, Phyo Z, Bigelow E, Stein-O'Brien G, et al. Multi-omic profiling of lung and liver tumor microenvironments of metastatic pancreatic cancer reveals site-specific immune regulatory pathways. *Genome Biol.* 13 mai 2021;22:154.
71. Sasaki T, Nishiwada S, Nakagawa K, Nagai M, Terai T, Hokuto D, et al. Integrative analysis identifies activated anti-tumor immune microenvironment in lung metastasis of pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol.* 1 mai 2022;27(5):948-57.
72. Ludmir EB, Sherry AD, Fellman BM, Liu S, Bathala T, Haymaker C, et al. Addition of Metastasis-Directed Therapy to Systemic Therapy for Oligometastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (EXTEND): A Multicenter, Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 nov 2024;42(32):3795-805.
73. Pan X, Zhou J, Xiao Q, Fujiwara K, Zhang M, Mo G, et al. Cancer-associated fibroblast heterogeneity is associated with organ-specific metastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol.* 2 nov 2021;14:184.
74. Tachezy M, Gebauer F, Janot M, Uhl W, Zerbi A, Montorsi M, et al. Synchronous resections of hepatic oligometastatic pancreatic cancer: Disputing a principle in a time of safe pancreatic operations in a retrospective multicenter analysis. *Surgery.* juill 2016;160(1):136-44.
75. Kandel P, Wallace MB, Stauffer J, Bolan C, Raimondo M, Woodward TA, et al. Survival of Patients with Oligometastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Treated with Combined Modality Treatment Including Surgical Resection: A Pilot Study. *J Pancreat Cancer.* déc 2018;4(1):88-94.
76. Mitsuka Y, Yamazaki S, Yoshida N, Yan M, Higaki T, Takayama T. Time interval-based indication for liver resection of metastasis from pancreatic cancer. *World J Surg Oncol.* 10 nov 2020;18:294.
77. Schwarz C, Fitschek F, Primavesi F, Stättner S, Margonis GA, Weiss MA, et al. Metachronous hepatic resection for liver only pancreatic metastases. *Surg Oncol.* déc 2020;35:169-73.
78. Yun WG, Han Y, Jung HS, Kwon W, Park JS, Jang JY. Emerging role of local treatment in the era of advanced systemic treatment in pancreatic cancer with liver metastasis: A systematic review and meta-analysis. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* sept 2024;31(9):601-10.

79. Breton C, Meyer A, Malka D, Matias M, De Baere T, Hammel P, et al. Local treatment of pancreatic cancer metastases: A multicenter French study of the AGEO group. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. nov 2021;45(6):101607.
80. De Simoni O, Scarpa M, Tonello M, Pilati P, Tolin F, Spolverato Y, et al. Oligometastatic Pancreatic Cancer to the Liver in the Era of Neoadjuvant Chemotherapy: Which Role for Conversion Surgery? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*. 17 nov 2020;12(11):3402.
81. Leonhardt CS, Stamm T, Hank T, Prager G, Strobel O. Defining oligometastatic pancreatic cancer: a systematic review and critical synthesis of consensus. *ESMO Open*. 20 nov 2023;8(6):102067.
82. Yamane K, Morino K, Anazawa T, Nagai K, Sato A, Yoshimura M, et al. Proposing oligo-recurrence criteria in pancreatic ductal adenocarcinoma: A stratified analysis of locoregional treatment benefits. *Pancreatology* [Internet]. 21 avr 2025 [cité 20 sept 2025]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1424390325000778>
83. Ghadimi M, Pelzer U, Besselink MG, Siveke J, Telgmann R, Braren R, et al. Study protocol of the METAPANC trial - intensified treatment in patients with local operable but oligometastatic pancreatic cancer - multimodal surgical treatment versus chemotherapy alone: a randomized controlled trial. *BMC Cancer*. 6 févr 2025;25(1):208.

VI. Appendix

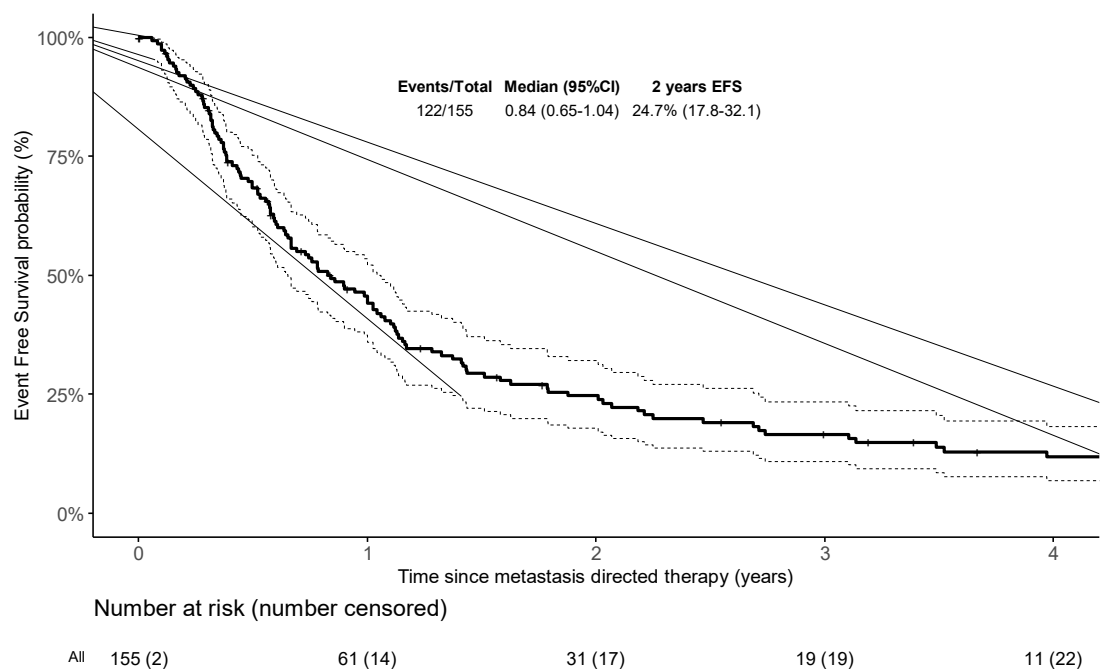
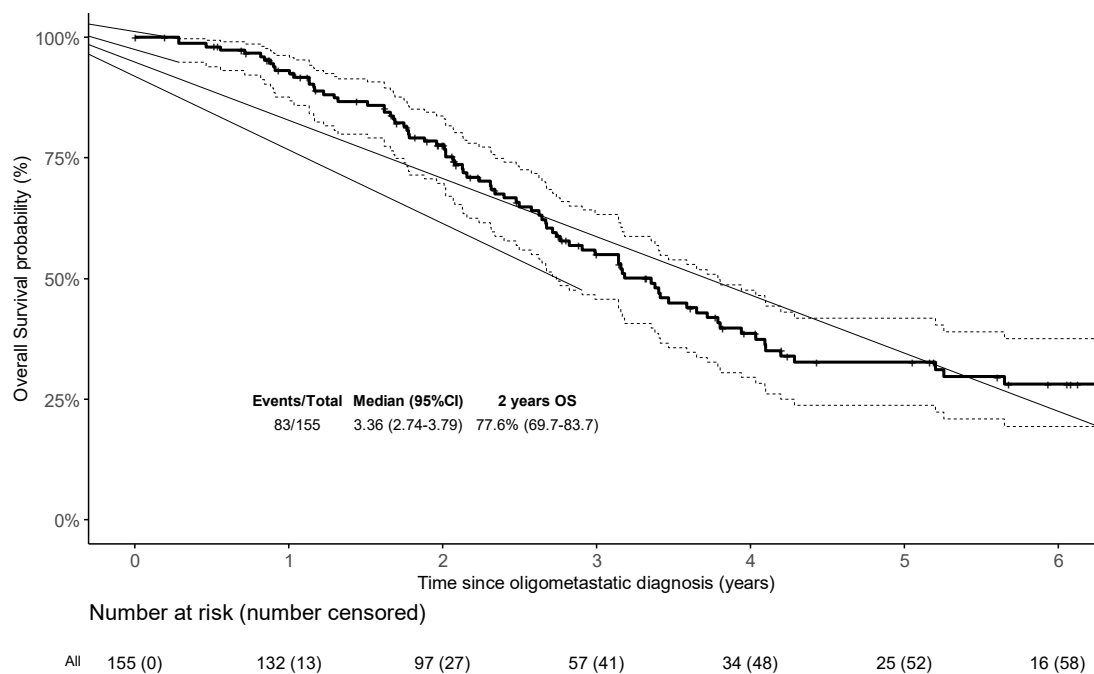


Figure 1Supp. Kaplan Meier estimation for the event-free survival



Median FUP=4.42 years (95%CI 3.77-5.93)

Figure 2 Supp. Kaplan Meier estimation for overall survival in the whole cohort.

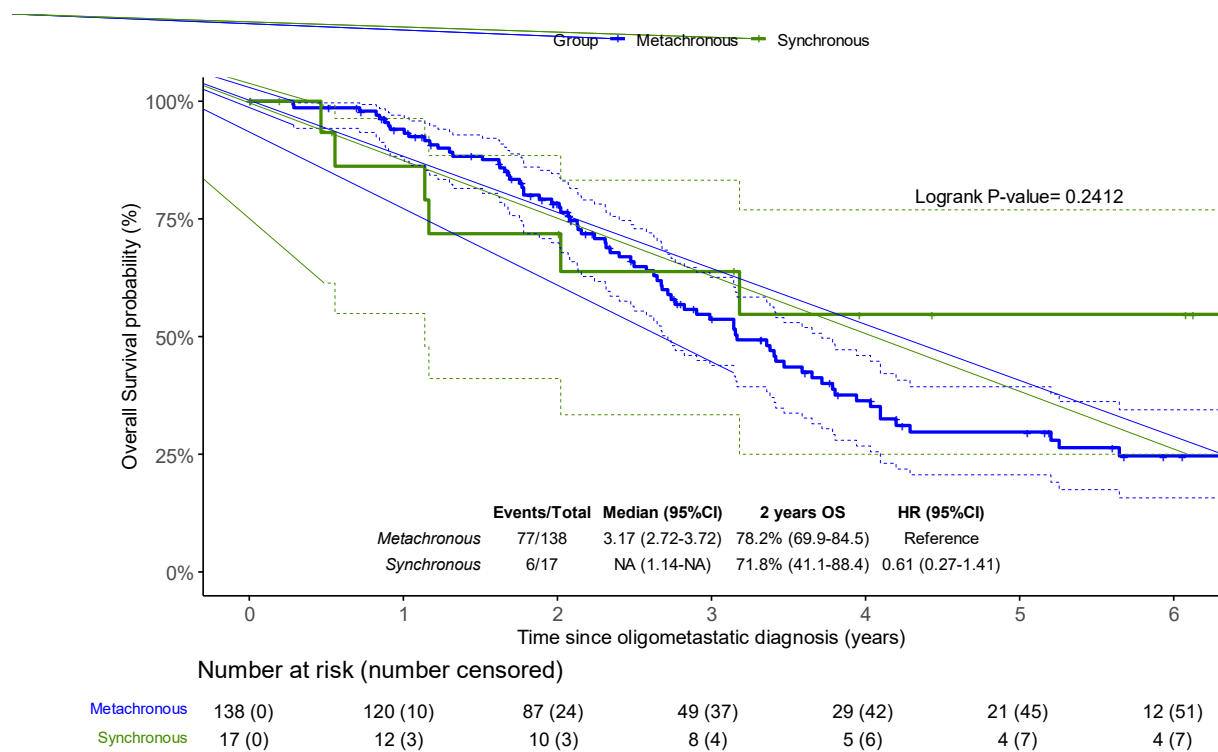


Figure 3 Supp. Kaplan Meier estimation for overall survival according to initial metastatic stage (metachronous versus synchronous)

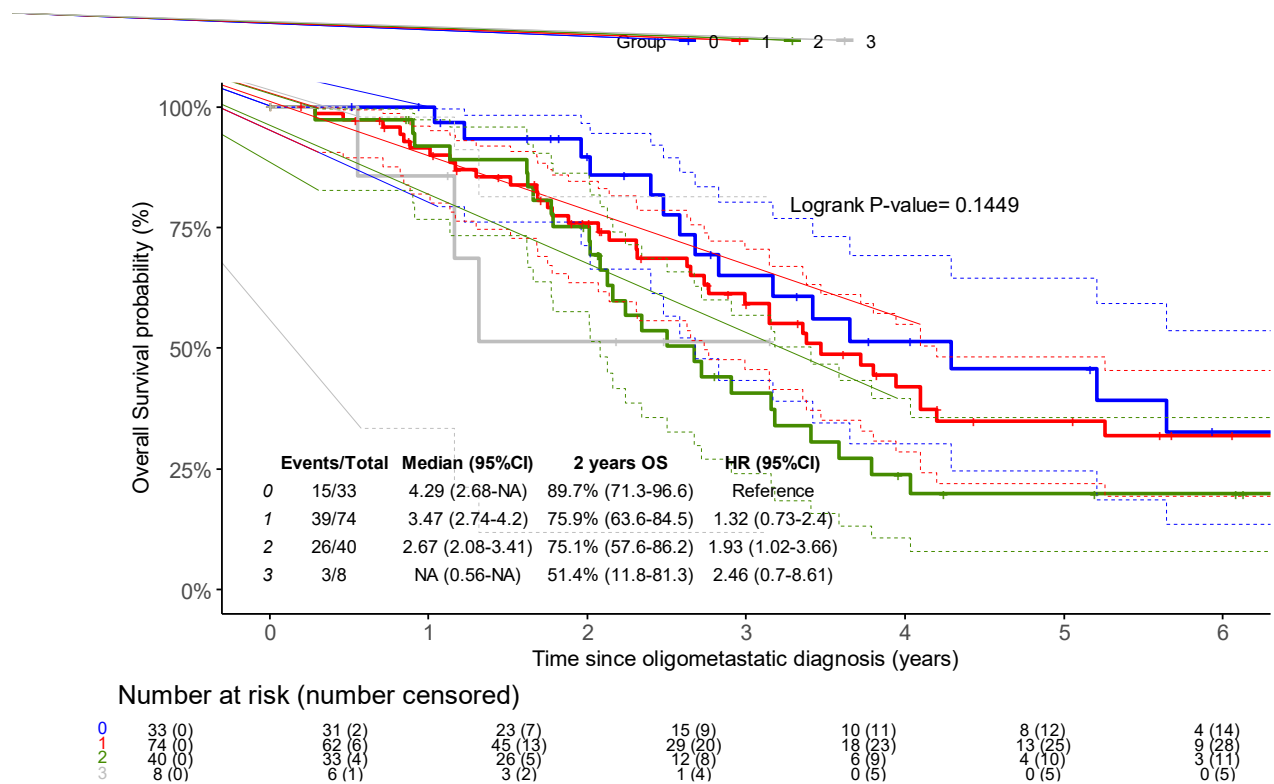


Figure 4supp. Kaplan Meier estimation for the overall survival according to the local treatment according to the prognostic score (0 vs 1 vs 2 vs 3)

Table 1 supplementary. Univariate Cox model for OS and EFS in global population

OS

		EFS				OS			
		n (events)	HR	95%CI	Pvalue	n (events)	HR	95%CI	Pvalue
Sex	Male	68 (52)	1.000		0.841	68 (39)	1.000		0.3934
	Female	87 (70)	0.790	0,72-1,49	.	87 (44)	0.83	0,54-1,28	.
Age	<50	15 (13)	1.000		0.0860	15 (9)	1.00		0.673
	<=50	138 (107)	0.60	0.34-1.08		138 (74)	0.81	0.41-3.15	
Family history of PDAC	No	129 (103)	1.000		0.9002	129 (70)	1.000		0.5437
	Yes	15 (12)	1.04	0,57-1,89	.	15 (7)	1.27	0,58-2,78	.
Personnal history of cancer	No	125 (99)	1.000		0.349	125 (67)	1.000		0.2303
	Yes	29 (22)	0.8	0,49-1,29	.	29 (15)	1.41	0,80-2,47	.
Personnal history of Diabetes	No	128 (101)	1.000		0.384	128 (69)	1.000		0.7743
	Yes	26 (20)	1.384	0,94-2,03	.	26 (13)	0.92	0,51-1,66	.
Smoking status	Never	74 (64)	1.000		0.0302	74 (40)	1.000		0.6201
	Reformed smoker	41 (27)	0.55	0.35-0.86	.	41 (21)	0.77	0.45-1.31	.
	Active	22 (17)	0.97	0.57-1.66	.	22 (12)	0.86	0.45-1.65	.
Primary ocaction	Head	94 (73)	1.000		0.8391	94 (52)	1.000		0.9700
	Body	28 (21)	0.97	0.60-1.57	.	28 (12)	1.00	0,53-1,87	.
	Tail	31 (26)	1.13	0.72-1.77	.	31 (18)	1.07	0,62-1,83	.
Initial stage	Localised	138 (111)	1.000		0.852	138 (77)	1.000		0.2468
	Metastatic	17 (11)	1.06	0,57-1,98	.	17 (6)	0.61	0.27-1.41	.
Neoadjuvant chemotherapy before resection	No	93 (74)	1.000		0.7387	93 (56)	1.000		0.5222
	Yes	60 (46)	1.06	0.74-1.54	.	60 (27)	0.86	0.54-1.36	.
Adjuvant chemotherapy after primary resection	No	20 (14)	1.000		0.4006	20 (12)	1.000		0.9661
	Yes	132 (105)	1.27	0,73-2,22	.	132 (69)	1.01	0.55-1.87	.
CA19-9	XX	XX	1.000		<0.001		1.000		0.2117
	Log	112 (85)	1.27	1.13-1/43		112 (55)	1.09	0.94-1.27	.
Oligometastases(is) number	1	107 (79)	1.00		0.0005	107 (60)	1.00		0.5347
	2	25 (22)	1.72	1.07-2.78		25 (11)	0.92	0.48-1.75	.
	3	18 (16)	2.76	1.58-4.80		18 (9)	1.46	0.72-2.95	.
Lung OMD	No	94 (76)	1.00		0.187	94 (55)			0.0510
	Yes	61 (46)	0.78	0.54-1.13		61 (28)	1.66	1.102-2.72	
Type of MDT	Surgery	69 (56)	1.00		0.0667	69 (35)	1.00		0.0127
	Radioytherapy	50 (43)	1.22	0.82)1.82		50 (31)	1.33	0.83-2.14	.
	Radiofrequency	36 (23)	0.67	0.41-1.08		7 (5)	0.51	0.27-0.96	.

Center	n
APHP Paul Brousse	4
APHP Beaujon	8
APHP Saint Antoine, la Pitié Salpêtrière	7
Hôpital Croix Saint Simon	5
Institut Curie	5
Institut Gustave Roussy	22
CHU de Lille	14
Centre Oscar Lambret	14
Centre Bergonié	11
CHU Bordeaux	7
Hôpital Jean Mermoz	10
Centre Eugène Marquis	8
CHU Besançon	2
Clinique de la Sauvegarde	1
APHM	4
CHU Dijon	2
CHU Toulouse	5
CHU Reims	5
CHU Tours	5
CHU Poitiers	4
CHU Bruxelles	12

Table 2 supplementary. Inclusions according to centers

AUTEUR : Nom : PACQUEMENT **Prénom :** Victoria

Date de Soutenance : 10/10/2025

Titre de la Thèse : ALTOPANC : Thérapies ablatives locales dans l'adénocarcinome pancréatique oligométastatique : étude rétrospective binationale franco-belge

Thèse - Médecine - Lille 2025

Cadre de classement : Oncologie

DES + FST ou option : Oncologie médicale

Mots-clés : adénocarcinome du pancréas, oligométastatique, traitements locaux

Résumé :

Contexte : La maladie oligométastatique (OMD) dans l'adénocarcinome canalaire du pancréas (PDAC) constitue une entité clinique émergente, caractérisée par une extension limitée incitant à explorer les traitements ciblant les métastases (MDT). Cependant, leurs bénéfices en termes de survie et d'avantage clinique restent incertains, et les recommandations actuelles ne précisent pas leur place. Des études avec des effectifs plus importants sont donc nécessaires pour mieux définir le rôle des MDT en pratique clinique.

Matériel et méthodes : Cette étude rétrospective multicentrique franco-belge évalue l'impact des traitements ciblant les métastases (MDT) sur la survie sans événement (SSE) et la survie globale (SG) chez des patients atteints d'adénocarcinome canalaire du pancréas (PDAC) oligométastatique, défini par ≤ 5 métastases sur un maximum de deux organes. Les patients, adultes avec un PDAC confirmé et opéré, ont reçu un MDT. La SG correspond au temps entre le MDT et le décès, la SSE au temps jusqu'à progression, récurrence ou décès à partir du MDT. Le score ALTOPANC, basé sur des facteurs pronostiques, a été analysé en relation avec la SG et la SSE.

Résultats : Entre 2011 et 2024, 155 patients atteints d'un PDAC oligométastatique ont été inclus, majoritairement avec des métastases métachrones, principalement au foie (45 %) et au poumon (39 %). La plupart avaient une ou deux lésions métastatiques. Après un suivi médian de 4,4 ans, la SSE médiane était de 0,8 an et la SG médiane de 3,4 ans. Les traitements locaux comprenaient la chirurgie (45 %), la radiothérapie (32 %) et la thermoablation (23 %). Un taux élevé de CA 19-9 et la présence de plusieurs métastases traitées (≥ 2) étaient des facteurs indépendants de mauvais pronostic pour la survie. La thermoablation s'est associée à une meilleure survie globale par rapport aux autres modalités. Le score ALTOPANC s'est révélé prédictif de la SSE et la SG avec des taux à 2 ans déclinant significativement avec l'augmentation du score.

Conclusion : Cette étude de données en vie réelle montre des résultats encourageants pour les MDT chez les patients atteints d'un PDAC oligométastatique, en particulier pour la thermoablation. Les patients avec un profil pronostique favorable (score ALTOPANC faible) semblent tirer le plus grand bénéfice. Une étude prospective randomisée est nécessaire pour confirmer ces résultats.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Nicolas PENEL

Assesseeurs : Monsieur le Professeur Pascal HAMMEL
Madame le Professeur Stéphanie TRUANT
Monsieur le Docteur Anthony TURPIN

Directeur : Madame le Docteur Pauline PARENT