Activité Physique Adaptée et Cancer du Pancréas
Etudes APACaP et APACaPOp

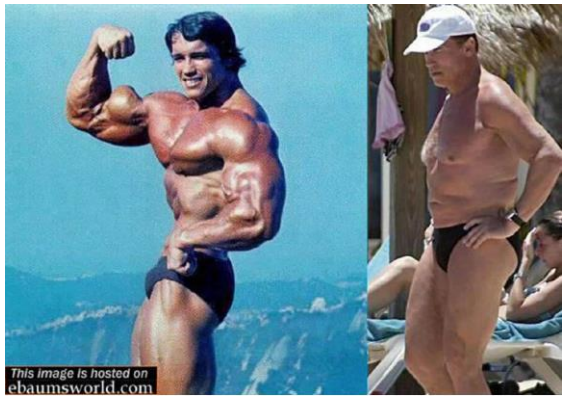
XXXIVe Réunion du CFP

Lyon – 13 Septembre 2019

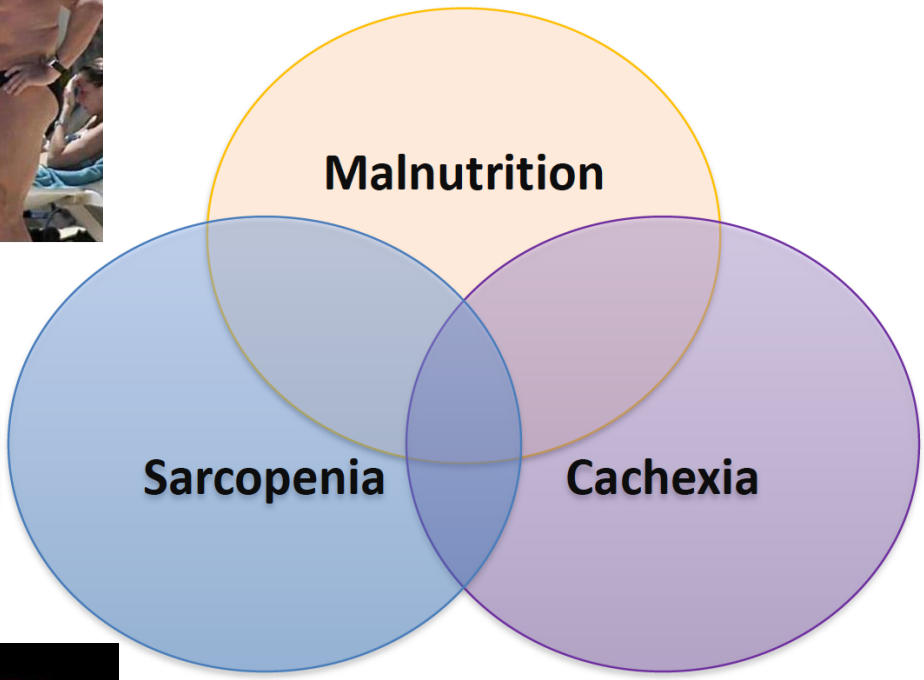
Cindy NEUZILLET

RATIONNEL

Dénutrition/Cachexie/Sarcopénie

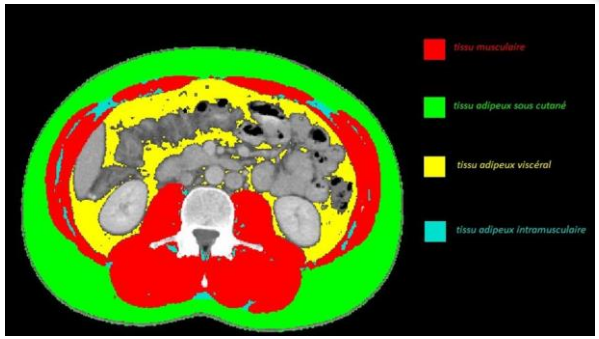


- Unspecific
- Based on **weight loss** and **albumin level**
- Cut-offs depending on patient age



- Primarily **geriatric concept**
- Loss of **muscle** mass and function

- Loss of **muscle and fat mass**
- Driven by **inflammation**



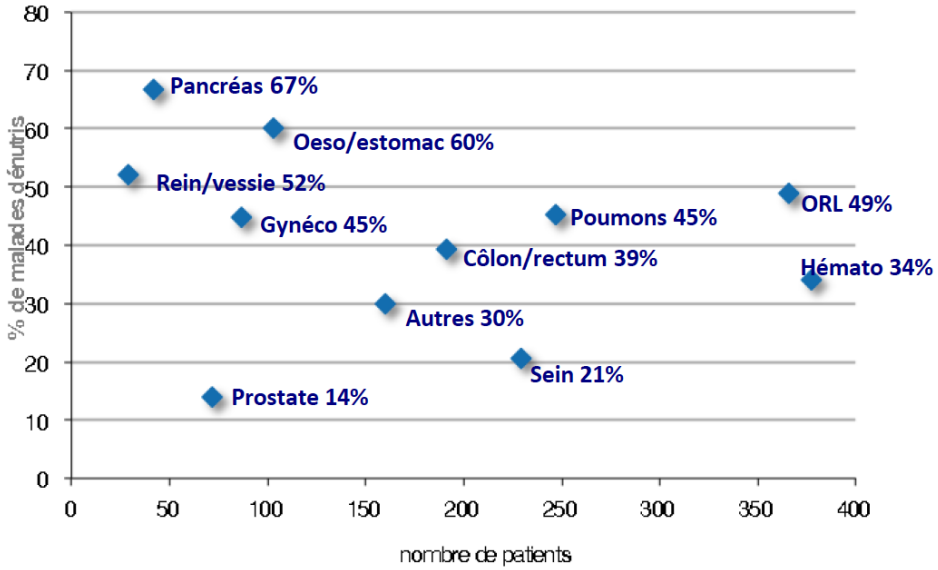
Fearon et al., *Nat Rev Clin Oncol* 2014
Hilmi et al., *Pharmacol Ther* 2018

RATIONNEL

Un problème fréquent

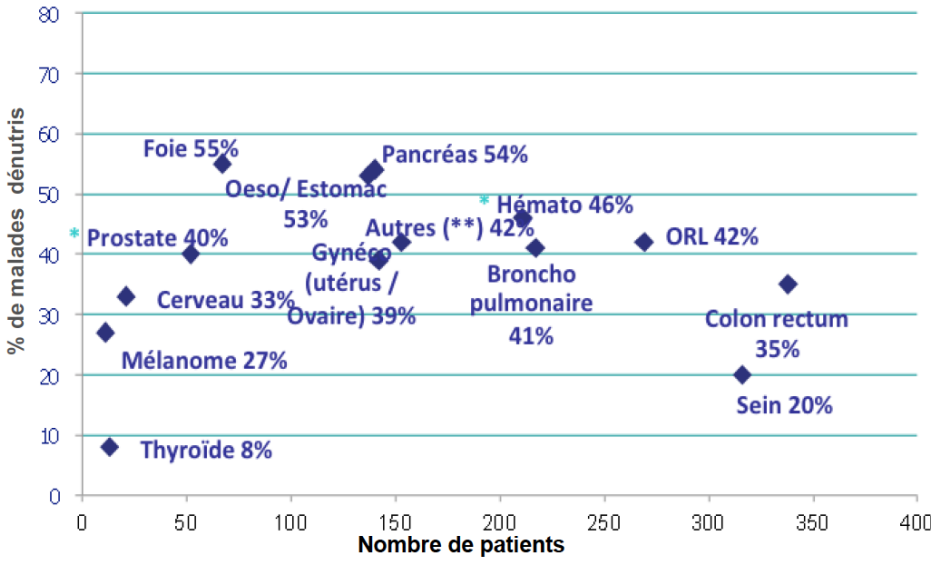
Enquêtes NUTRICANCER

n $_{2005}$ = 1903 patients



Prévalence de la dénutrition : 39%

n $_{2012}$ = 2155 patients

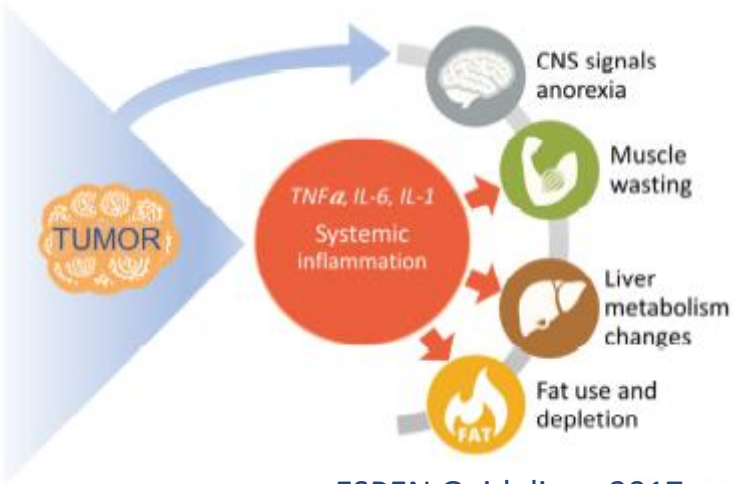


Prévalence de la dénutrition : 39%

Hébuterne et al., *JPEN* 2014 ; Gian et al., *JPEN* 2017

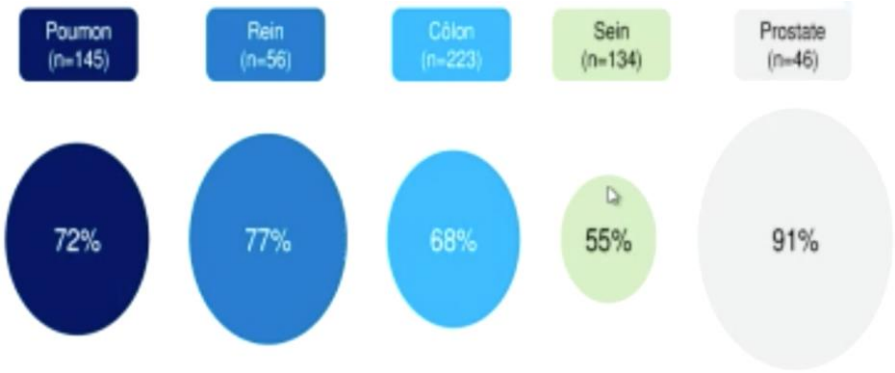
…et sous diagnostiqué

- A tous les **âges** (ex. : LAL pédiatriques, Lobato-Mendizabal et al, *Leuk Res* 1989)
- Quelle que soit la **localisation du primitif**
- A tous les **stades** (ex. : sein localisé : 49%, Deluche et al, *Support Care Cancer* 2017)
- Quelle que soit la **chimiosensibilité de la tumeur** (ex. : lymphome)
- Même chez les **obèses** (obésité sarcopénique, Prado et al., *Lancet Oncol* 2008)



ESPEN Guidelines 2017

Prévalence de la sarcopénie (Etude SCAN)



Raynard et al.

RATIONNEL

Dénutrition/Sarcopénie : *conséquences*

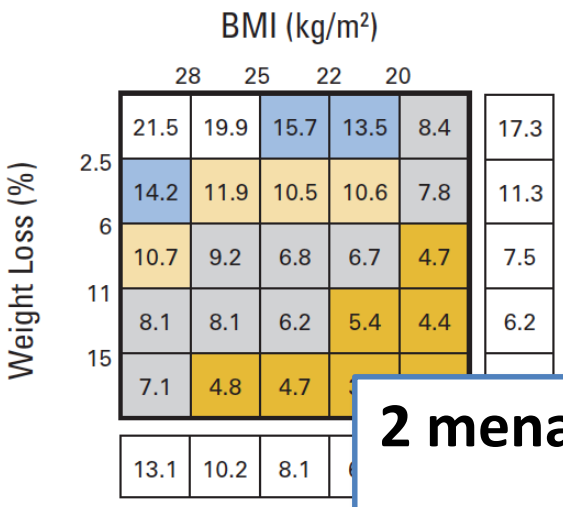
- Impact sur la **QdV**
- Impact sur la **survie**
- Augmentation du risque de **co ns post-opératoires**
- Augmentation du risq **icités de la chimio/radiottt**
- Augmentation e d'**infections nosocomiales**
- Augmenta **coûts des soins**
- Diminutio **efficacité des traitements**

PERTE DE CHANCE !!

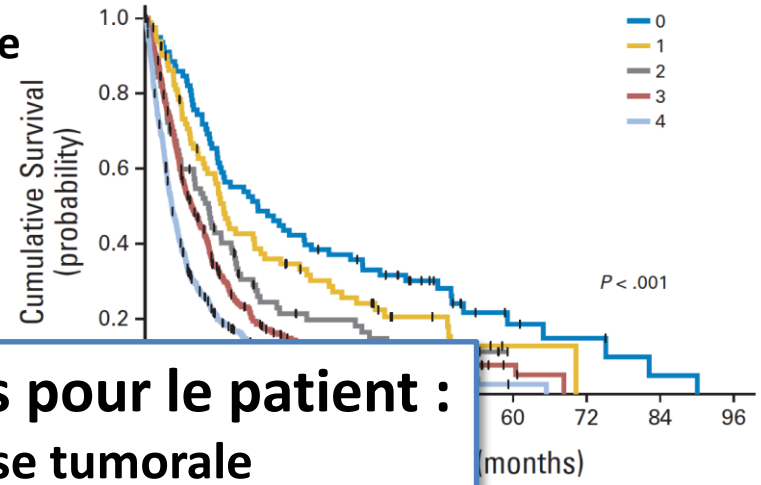
Hilmi et al., *Pharmacol Ther* 2018
Renfro et al., *J Clin Oncol* 2016
Cespedes Feliciano et al., *JAMA Oncol* 2017
Hua et al., *Support Care Cancer* 2019

RATIONNEL

Le « TNM » de la dénutrition

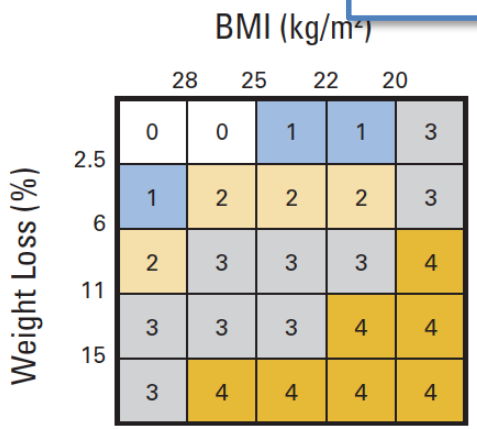


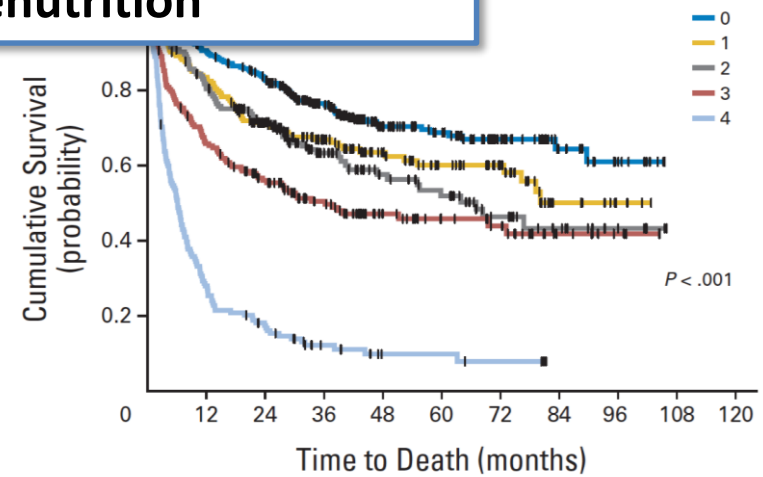
Oeso-gastrique



2 menaces vitales pour le patient :

1) **La masse tumorale**
2) **La dénutrition**

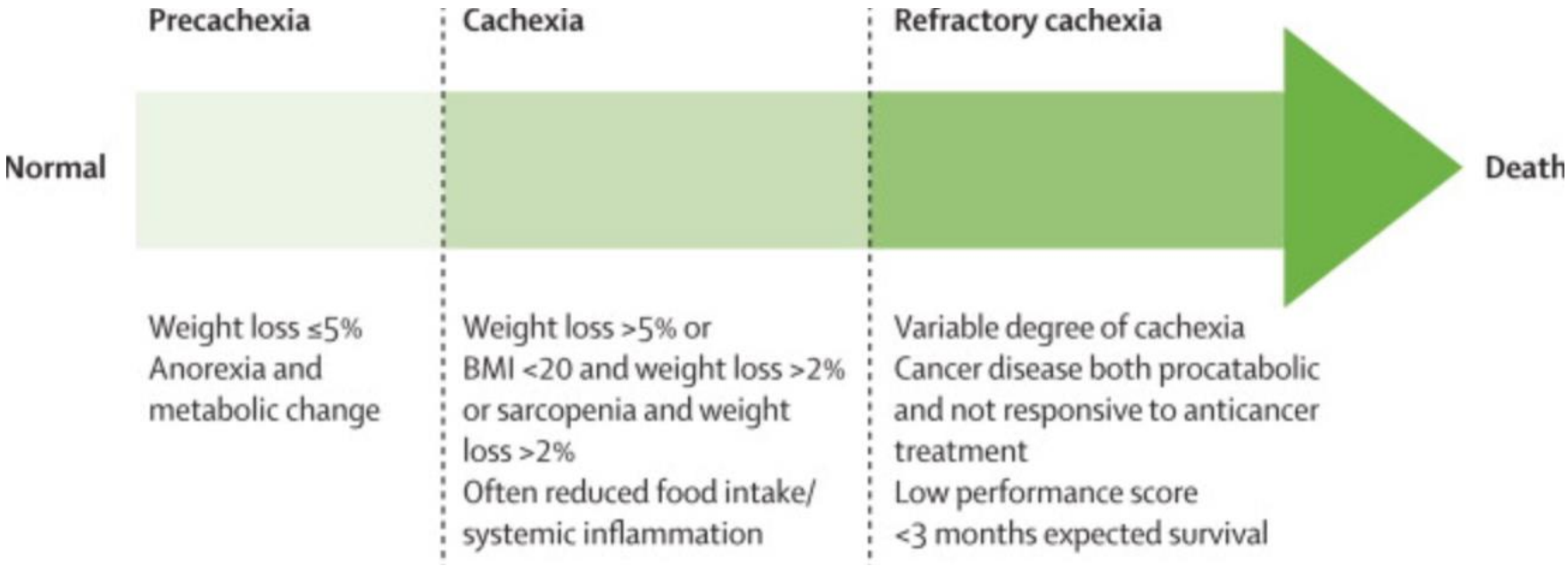




Martin et al., *J Clin Oncol* 2015

RATIONNEL

Cachexie : stades



Réversible

Irréversible

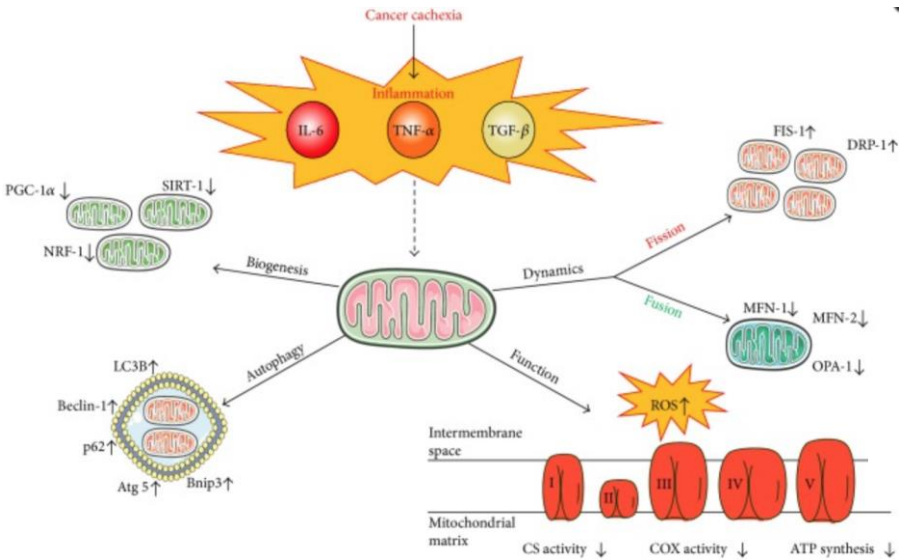
Dépister et intervenir précocement +++

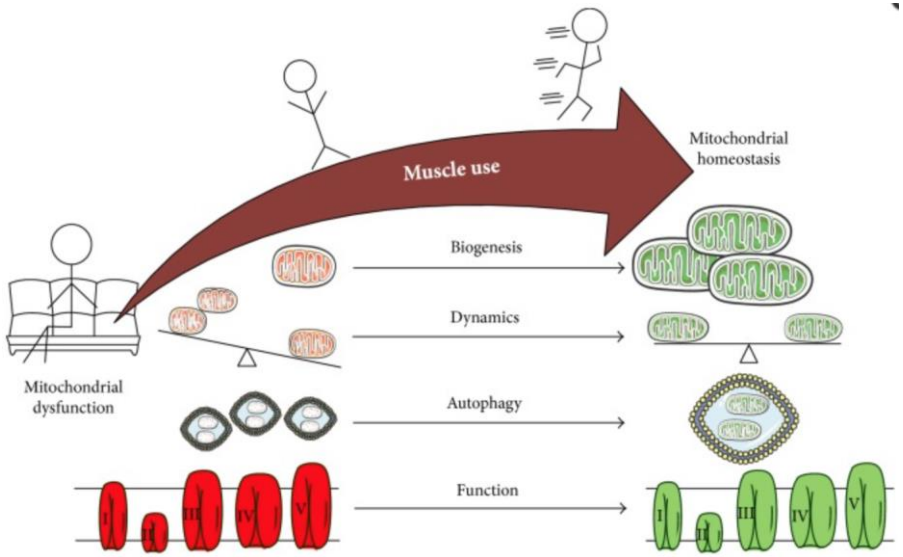
Fearon et al., *Lancet Oncol* 2011

RATIONNEL

Activité Physique

Effets sur le muscle





VanderVeen et al., *Oxid Med Cell Longev* 2017

Cochrane Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

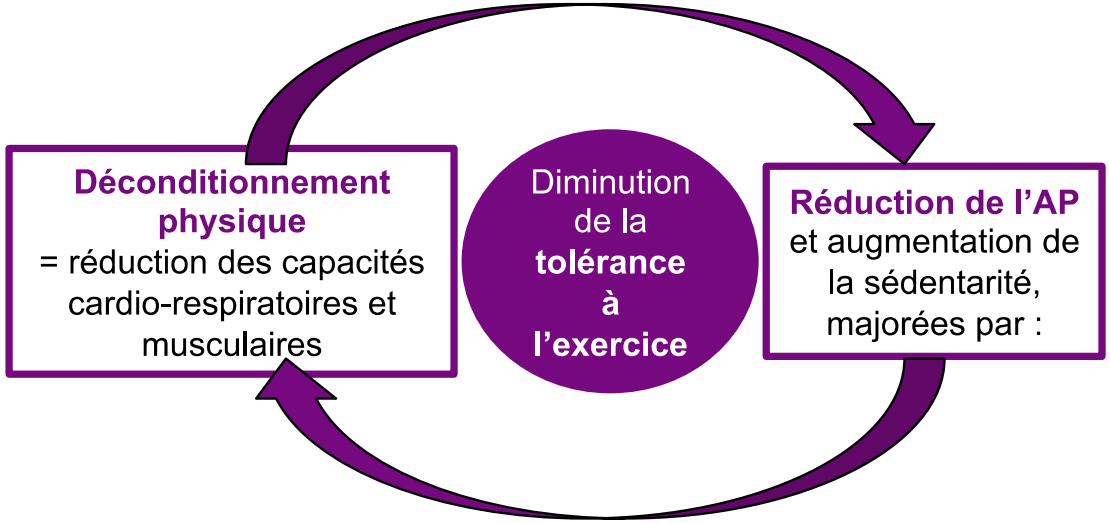
Exercise for cancer cachexia in adults (Review)

Grande AJ, Silva V, Riera R, Medeiros A, Vitoriano SGP, Peccin MS, Maddocks M

RATIONNEL

Activité Physique

Effets sur le déconditionnement



Référentiel AFSOS Fatigue et Cancer – **Actualisation 2018**

AFSOS
Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support

e-cancer.fr

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

RATIONNEL

Activité Physique

Effets sur les symptômes/QdV

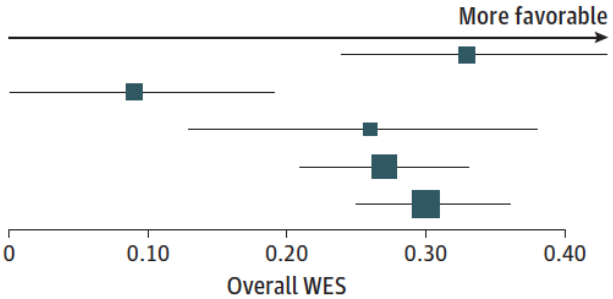
JAMA Oncology | Original Investigation

Comparison of Pharmaceutical, Psychological, and Exercise Treatments for Cancer-Related Fatigue

A Meta-analysis

Mustian et al., *JAMA Oncol* 2017

Intervention	No. of Effect Sizes	WES	SE	(95% CI)
All	127	0.33	0.05	(0.24-0.43)
Pharmaceutical	14	0.09	0.05	(0.00-0.19)
Exercise plus psychological	10	0.26	0.07	(0.13-0.38)
Psychological	34	0.27	0.05	(0.21-0.33)
Exercise	69	0.30	0.03	(0.25-0.36)



Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment (Review)

Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors (Review)

Mishra et al., *Cochrane* 2012

GERCOR

APACaP (D13-1- *NCT02184663*)

APA et cancer du pancréas avancé

Etude multicentrique randomisée hors produit de santé

- Patients : ADK pancréas localement avancé ou métastatique, en 1ère ligne
- Design : Chimio. vs chimio. + **APA au domicile** avec accompagnant APA (4 mois)
- Objectif principal : fatigue (MFI-20) et HRQoL (EORTC-QLQ-C30, 4 dimensions : QdV globale, fatigue, douleur et fonctionnement physique) à 4 mois
- Objectifs secondaires : douleur, anxiété/dépression, état nutritionnel, insulinorésistance, tolérance de la chimio., SSP et SG
- Hypothèses : α = 1% (Bonferroni), β=20%, MCID = 2 (MFI-20), 5 (QLQ-C30), 5% de non évaluables -> **200 patients prévus** pour 190 évaluables

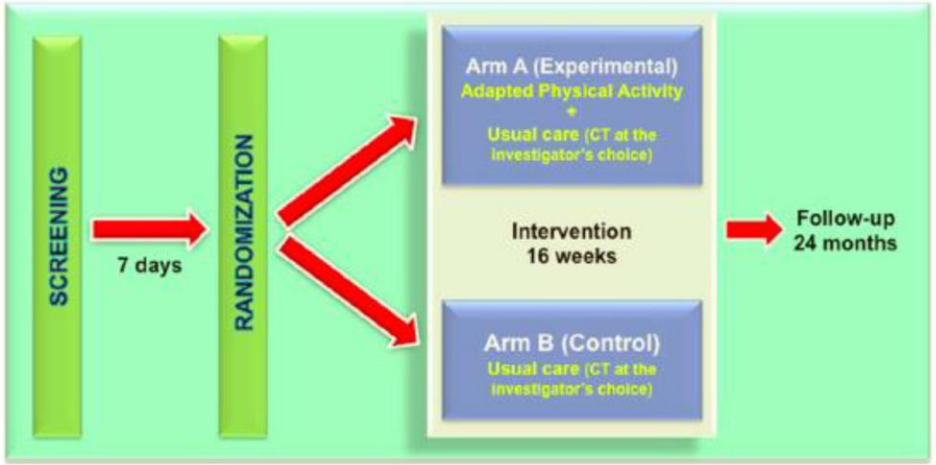
Neuzillet *et al. Trials* (2015) 16:454
DOI 10.1186/s13063-015-0983-8

TRIALS

STUDY PROTOCOL Open Access

Rationale and design of the Adapted Physical Activity in advanced Pancreatic Cancer patients (APACaP) GERCOR (Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) trial: study protocol for a randomized controlled trial

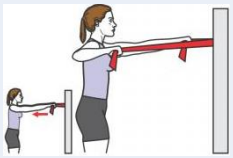
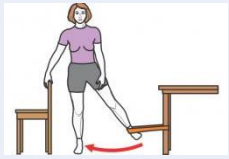
Cindy Neuzillet[1*], Mathieu Vergnault[2], Franck Bonnetain[3] and Pascal Hammel[1]

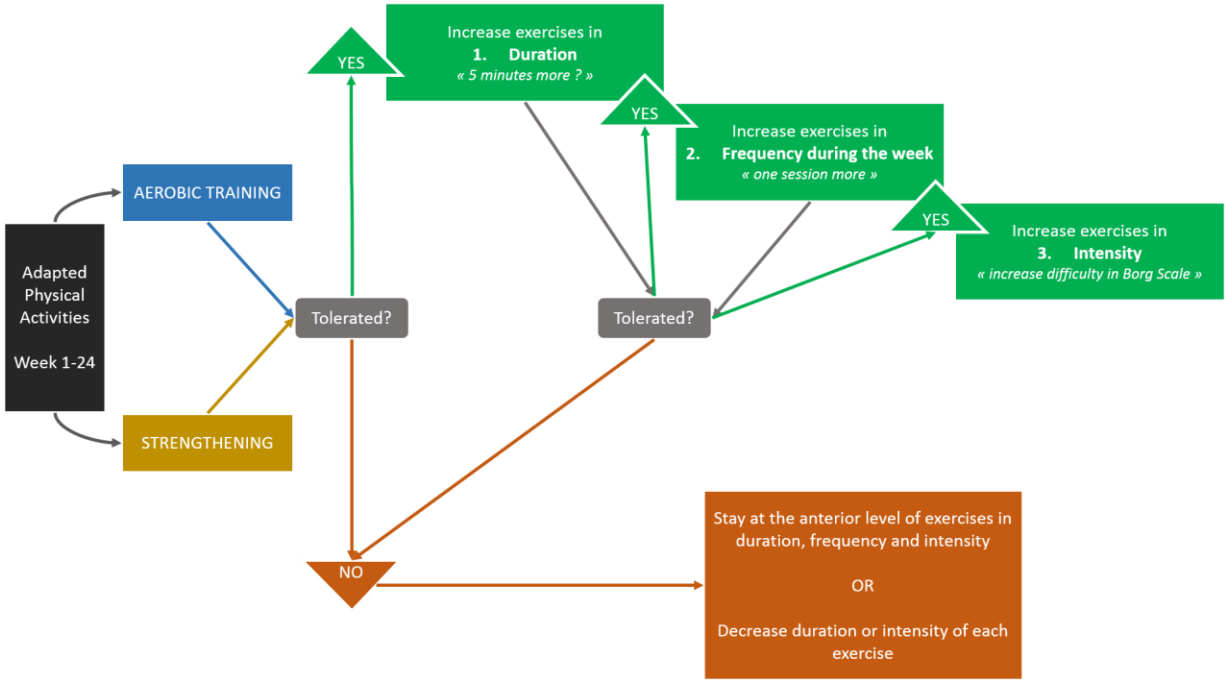


APACaP (D13-1- *NCT02184663*)

Programme d'APA

Activité physique dans le cadre de l'étude (2 types d'exercices)	
Exercices aérobie	**Exercices de tonification musculaire**
Selon la préférence du patient	Membres supérieurs / Membres inférieurs

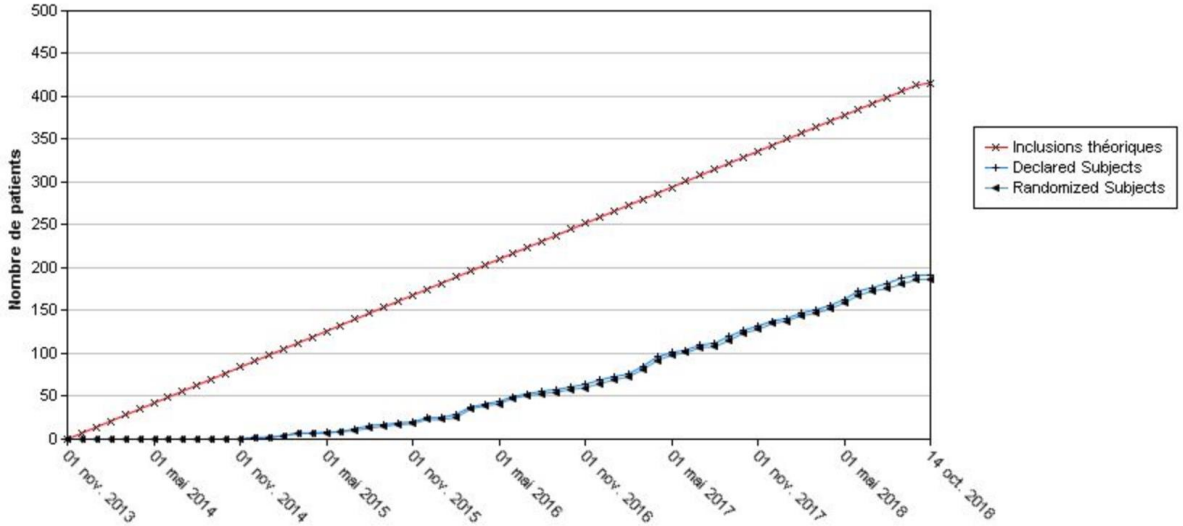


Recommandations

- ✓INCa (Plan Cancer)
- ✓AFSOS
- ✓ACSM, ACS

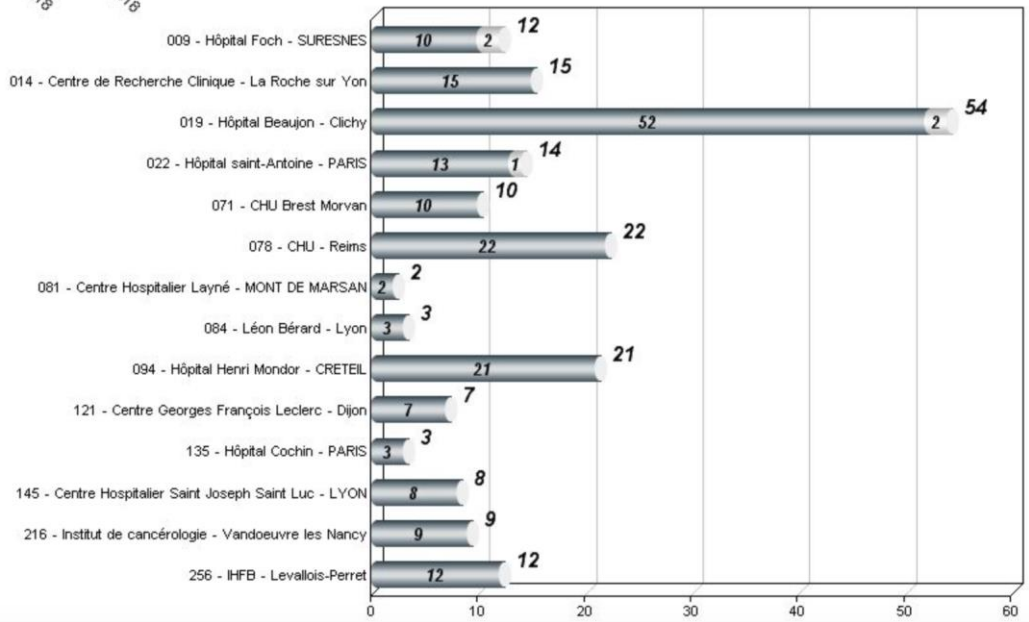
APACaP (D13-1- *NCT02184663*)

Inclusions



Au 15/10/2018
14 centres actifs

Difficulté à amorcer les inclusions



GERCOR

APACaP (D13-1- *NCT02184663*)

Analyse intermédiaire

Prévue à mi-inclusion théorique (n=100 sur 200 prévus)

Sur les 100 premiers patients inclus : 54 patients sont exclus de l'analyse du critère principal de l'étude

Deux causes principales améliorables :

- **Refus des patients** en cours d'étude de continuer à compléter les questionnaires => *bien expliquer l'étude (et pour futures études : limiter le nombre de questionnaires)*

- **Questionnaires non remis** aux patients ou **non récupérés** lors des visites sur site => *obligation de remplissage dans l'eCRF dans les 14 jours, mails de rappel*

GERCOR

APACaP (D13-1- *NCT02184663*)

Mesures correctrices/amendement

Problème rencontré	Solutions proposées
Refus des patients en cours d'étude de continuer à compléter les questionnaires	✓ Importance de bien expliquer l'étude et ses contraintes au patient ✓ Mettre l'accent sur la nécessité de compléter les questionnaires ✓ RDV à des dates imposées pour les évaluations ✓ Bien sélectionner les patients à inclure (motivation+++)
Questionnaires non remis aux patients ou non récupérés lors des visites sur site	✓ Les questionnaires sont à compléter lors de la visite à l'hôpital avant la chimiothérapie ✓ Importance d'administrer les questionnaires dans les mêmes conditions

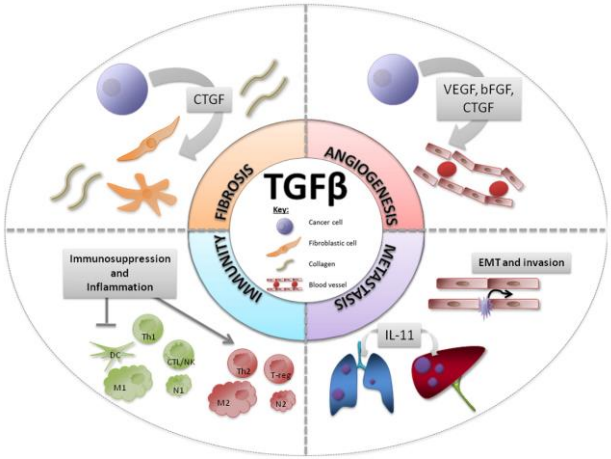
Amendement au protocole pour :

- **Augmentation du nombre de patients à inclure** (projection N=300 pour 190 évaluables)
- Nouvelle analyse intermédiaire à 100 patients évaluables
- Ouverture de centres supplémentaires
- Allègement des questionnaires (en nombre et points)

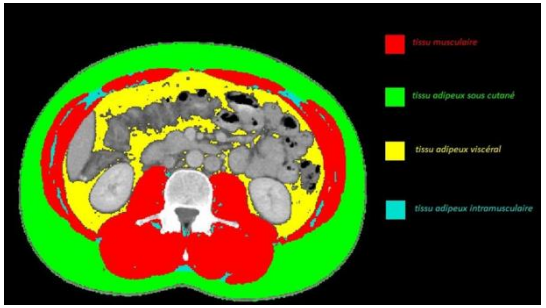
APACaP (D13-1- *NCT02184663*)

Etudes ancillaires

- ✓ **Biologique (L. Bartholin, CRCL, Lyon) :** Valeur du TGFβ circulant en tant que biomarqueur prédictif et dynamique de l'APA



- ✓ **Imagerie (A. Turpin, Oncologie médicale, CHU Lille) :** SARCAPaCAP



- ✓ **Facteurs pronostiques (A. Vienot et D. Vernerey, UMQVC, CHU Besançon) :** modèle pronostique et nomogramme

ARTICLE

Overall Survival Prediction and Usefulness of Second-Line Chemotherapy in Advanced Pancreatic Adenocarcinoma

Angélique Vienot, Guillaume Beinse*, Christophe Louvet*, Louis de Mestier*, Aurélia Meurisse, Francine Fein, Bruno Heyd, Denis Cleau, Christelle d'Engremont, Anne-Claire Dupont-Gossart, Zaher Lakkis, Christophe Tournigand, Olivier Bouché, Benoît Rousseau, Cindy Neuzillet, Franck Bonnetain, Christophe Borg, Dewi Vernerey

PERSPECTIVES

APACaPOp – PRODIGE-56

APA et cancer du pancréas opéré

Etude de phase II randomisée (financement « Prévention III^re » ARC-INCa 2016)

Promoteur : CHU Besançon (A. Anota, UMQVC) ; Monitoring : GERCOR ; PI : C. Neuzillet

- ✓ ADKP réséqué
- ✓ Avec ou sans ttt néoadjuvant
- ✓ PS 0-1

N=252

R

1:1:1

***Bras contrôle** – Bras A*

Chimio. adjuvante (n=84)
6 mois si pas de ttt néoadj.
3 mois si ttt néoadj.

Bras expérimentaux

Bras B

Chimio. adjuvante
+ APA non supervisée (n=84)
(programme de 6 mois)

Bras C

Chimio. adjuvante
+ APA supervisée (n=84)
(programme de 6 mois)

Stratification:

- centre,
- type de chimio. (monottt ou combo),
- niveau d'activité physique (GPAQ),
- ttt néoadjuvant (oui vs non),
- marges de résection (R0 vs R1),
- ratio N envahis/prélevés (< vs ≥ 0,20)

Objectif principal : **QdV à 6 mois (EORTC-QLQ-C30)**
3 dimensions ciblées :
QdV globale, fatigue, fonctionnement physique

Estimation 20% de non évaluables

Analyse intermédiaire planifiée à mi-inclusion (n=126)

Méthodo/stat. : A. Anota (UMQVC Besançon)

Ouverture des centres

Conclusion :
leçons tirées de l'expérience d'APACaP

Etudes d'APA/QdV en oncologie

1. **Un % important de patients non évaluables**

2. **Attention au nombre de questionnaires/points d'analyse** *(mieux ennemi du bien…)*

3. **Bien expliquer l'étude aux investigateurs et aux patients** (rappels/monitoring, réunions investigateurs)

4. **…et des résultats préliminaires très encourageants !!**

Merci !

cindy.neuzillet@curie.fr