

# Nouveautés du cancer du pancréas 2018

Quoi de neuf en Hépatogastro  
12 septembre 2018

**David Sefrioui**



# Incidence en augmentation

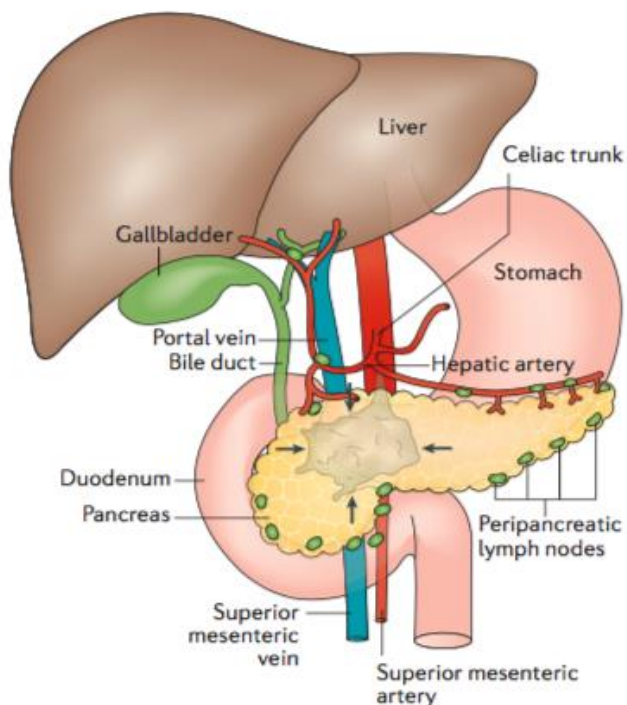
	1982	1992	1997	2002	2007	2012	Mean annual percent change (APC)
<b>Incidence</b>							
Men	4.8	6.3	7.1	7.9	8.8	9.6	2.3% (2.1–2.6)
Women	2.3	3.4	4.1	4.8	5.7	6.8	3.6% (3.3–3.9)
<b>Mortality</b>							
Men	8.2	8.1	8.1	8.2	8.1	8.1	0% (–0.3–0.2)
Women	4.0	4.4	4.6	4.8	5.1	5.4	1% (0.7–1.3)

<sup>a</sup>Per 100 000.

# Bilan d'extension et résécabilité

	1982	1992	1997	2002	2007	2012	Mean annual percent change (APC)
<b>Incidence</b>							
Men	4.8	6.3	7.1	7.9	8.8	9.6	2.3% (2.1–2.6)
Women	2.3	3.4	4.1	4.8	5.7	6.8	3.6% (3.3–3.9)
<b>Mortality</b>							
Men	8.2	8.1	8.1	8.2	8.1	8.1	0% (–0.3–0.2)
Women	4.0	4.4	4.6	4.8	5.1	5.4	1% (0.7–1.3)

<sup>a</sup>Per 100 000.



**Tableau 3. Classification des tumeurs du pancréas à l'issue du bilan morphologique, selon le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (*Pancreatic adenocarcinoma practice guidelines in oncology*. Fort Washington, PA, 2009 ; [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/pancreatic.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/pancreatic.pdf)).**

#### Résécable

Pas de métastase à distance  
 Persistence d'un liseré graisseux autour du TC et de l'AMS  
 VMS, VP libres

#### Borderline

AMS < 180°  
 Atteinte artère hépatique si réparable  
 Atteinte unilatérale ou bilatérale VMS/VP (> 180°)  
 Thrombose VMS, courte réparable

#### Non résécable

Métastases à distance  
 Atteinte AMS > 180° et /ou atteinte TC  
 Atteinte aortique  
 Thrombose VMS/VP non réparable

TC : tronc cœliaque ; AMS : artère mésentérique supérieure ;  
 VMS : veine mésentérique supérieure ; VP : veine porte.

# Un pronostic qui reste sombre

	1982	1992	1997	2002	2007	2012	Mean annual percent change (APC)
<b>Incidence</b>							
Men	4.8	6.3	7.1	7.9	8.8	9.6	2.3% (2.1–2.6)
Women	2.3	3.4	4.1	4.8	5.7	6.8	3.6% (3.3–3.9)
<b>Mortality</b>							
Men	8.2	8.1	8.1	8.2	8.1	8.1	0% (–0.3–0.2)
Women	4.0	4.4	4.6	4.8	5.1	5.4	1% (0.7–1.3)

<sup>a</sup>Per 100 000.

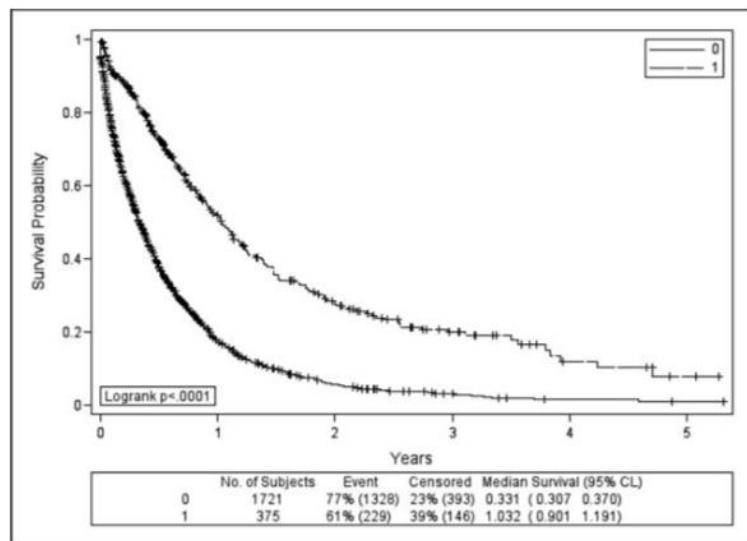
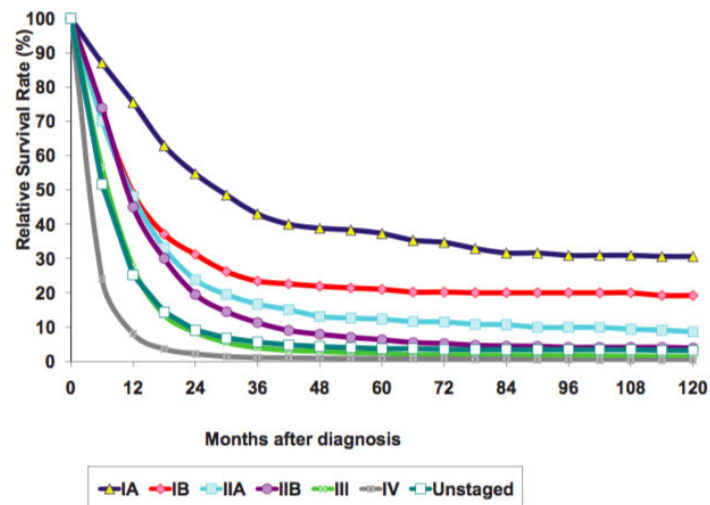


Fig. 3. Overall survival for patients diagnosed with pancreatic cancer in Alabama 1996 to 2000 stratified by surgical treatment (yes = 1, no = 0).

Figure 7.2: Carcinomas of the Exocrine Pancreas: Relative Survival Rates (%) by AJCC Stage, 6th Edition, Ages 20+, 12 SEER Areas, 1988-2001



# Récidive quasi constante si chirurgie seule

**Table 2.** Demographics and patterns of recurrence for 26 autopsied patients

Patient no.	UICC Stage				Pathology of resected specimens			Survival time (mo)	Cause of death	Pattern of recurrence					Sites of distant metastasis not including H, P, or LN		
	Surgical margin	pT	pN	pM	pTNM	Histological type	RP			PL	PV	L	H	P		LN	M
1	-	3	0	0	IIA	tub2	-	-	-	5	Liver abscess	•	•	-	-	•	Lung
2	-	3	0	0	IIA	tub2	+	+	+	15	DOC	•	•	•	•	•	Mesenteric lymph nodes
3	+	3	0	0	IIA	tub2	+	+		19	DOC	•	•	•	•	•	Lung, heart, adrenal
4	-	3	1														Lung, heart, kidney, skin, thyroid, testis
5	-	3	1														Bone, bronchus, adrenal, perigastric lymph nodes
6	-	3	1														Pleura, perigastric lymph nodes
7	-	3	1														Lung
8	-	4	1														Lung, pleura
9	+	4	0														Pleura
10	-	3	1														Abdominal wall, bone
11	-	3	0														
12	-	3	0														Perigastric lymph nodes
13	-	3	0														
14	-	3	1														Lung, stomach, adrenal, perigastric lymph nodes
15	-	3	1	0	IIB	tub2	+	-	+	17	DOC	•	•	-	-	-	
16	-	3	1	0	IIB	tub2	+	-	+	41	DOC	•	•	•	-	-	Lung, pleura, mesenteric lymph nodes
17	-	3	1	0	IIB	tub2	+	+	-	19	DOC	•	•	-	•	•	Adrenal, bone marrow
18	-	3	1	1	IV	tub2	+	+		33	DOC (local)	•	•	-	-	•	Lung
19	-	3	0	0	IIA	tub2	+	-	+	16	Myocardial infarction	-	-	-	-	•	Lung
20	-	3	1	0	IIB	tub2	+	+		17	DOC	-	-	•	-	-	
21	-	3	0	0	IIA	tub2	-	-		12	Liver insufficiency	-	-	-	-	-	
22	-	3	1	0	IIB	tub2	+	+	+	15	Miliary tuberculosis	-	-	-	-	-	
23	-	3	1	0	IIB	tub2	+	+	+	12	DOC (local)	•	-	-	-	•	Lung
24	-	3	1	1	IV	por	-	-		24	DOC	•	-	-	-	•	Lung
25	-	3	0	0	IIA	pap	-	-		2	DOP	-	-	-	-	-	
26	-	3	1	0	IIB	tub2	-	+	+	2	DOP	-	-	-	-	-	
27	-	3	1	0	IIB	tub2	-	-	+	2	DOP	-	-	-	-	-	

**80% de récidive**

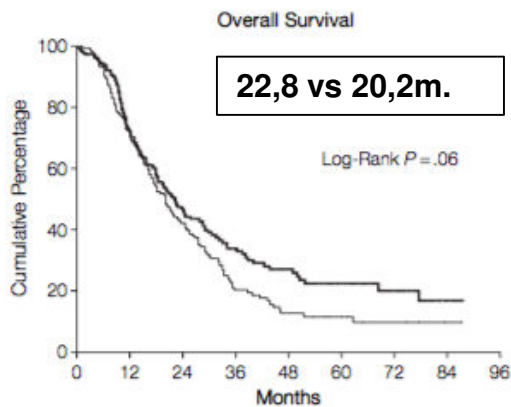
75% de récidive locale

50% de recidive M+ hepaticque

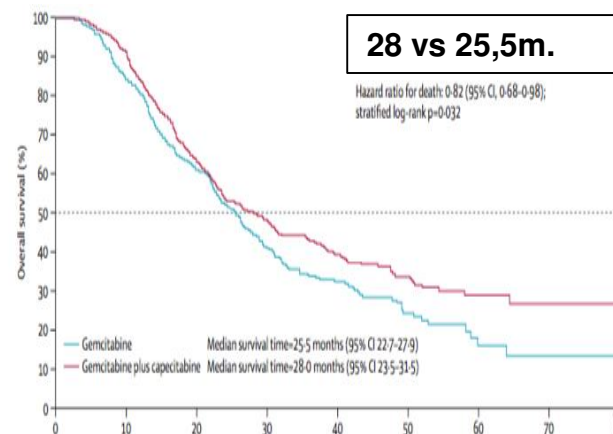
33% de recidive M+ peritoneale

21% de recidive M+ ganglionnaire

# Rationnel du traitement adjuvant



CONKO1



ESPAC4

2001

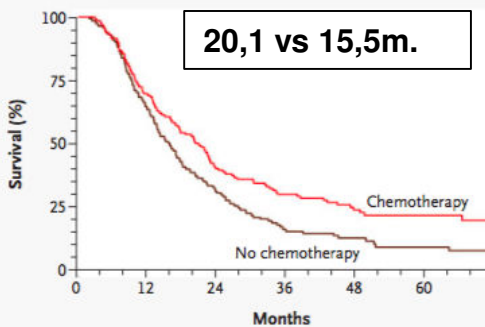
2007

2010

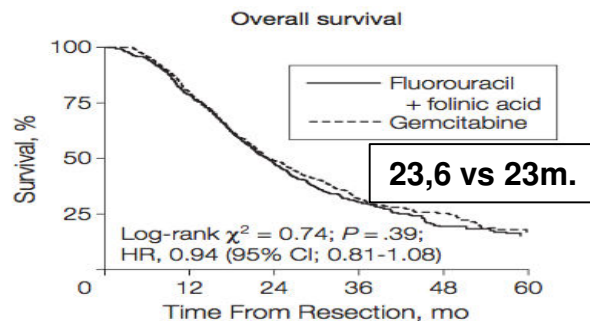
2017

2018

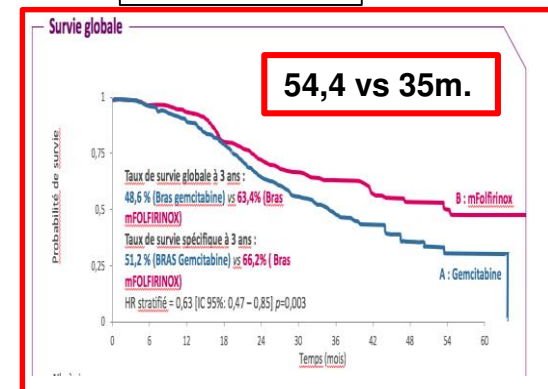
ESPAC1



ESPAC 3



PRODIGE24



# Etude PRODIGE 24

## PRODIGE 24

### FOLFIRINOX vs gemcitabine en adjuvant

- Gemcitabine et/ou fluoropyrimidine (6 mois) : standard en adjuvant  
Oettle JAMA 2013, Neoptolemos JAMA 2010, Neoptolemos Lancet 2017
- **FOLFIRINOX : standard en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique** Conroy NEJM 2011

- Résection R0 ou R1
- CA19-9 <180 U/mL dans les 12 semaines après la chirurgie
- Scanner post-opératoire requis.

#### Stratification :

- Centre
- Marge de résection (R0 vs R1)
- CA19-9 ( $\leq 90$  U/mL vs 91-179 U/mL)
- pN0 (<12 vs  $\geq 12$  ganglions examinés) vs pN1

**R** n = 493  
**1:1**

#### mFOLFIRINOX

- Oxaliplatine 85mg/m<sup>2</sup>
- LV 400mg/m<sup>2</sup>
- Irinotecan 180mg/m<sup>2</sup>,\*
- 5 FU continu 2,4g/m<sup>2</sup> sur 46 heures
- Toutes les 2 semaines, 12 cycles
- \*Réduit à 150 mg/m<sup>2</sup> après le patient 162

#### GEMCITABINE

1000mg/m<sup>2</sup>  
3 semaines /4, 6 cycles

Pour les deux bras :

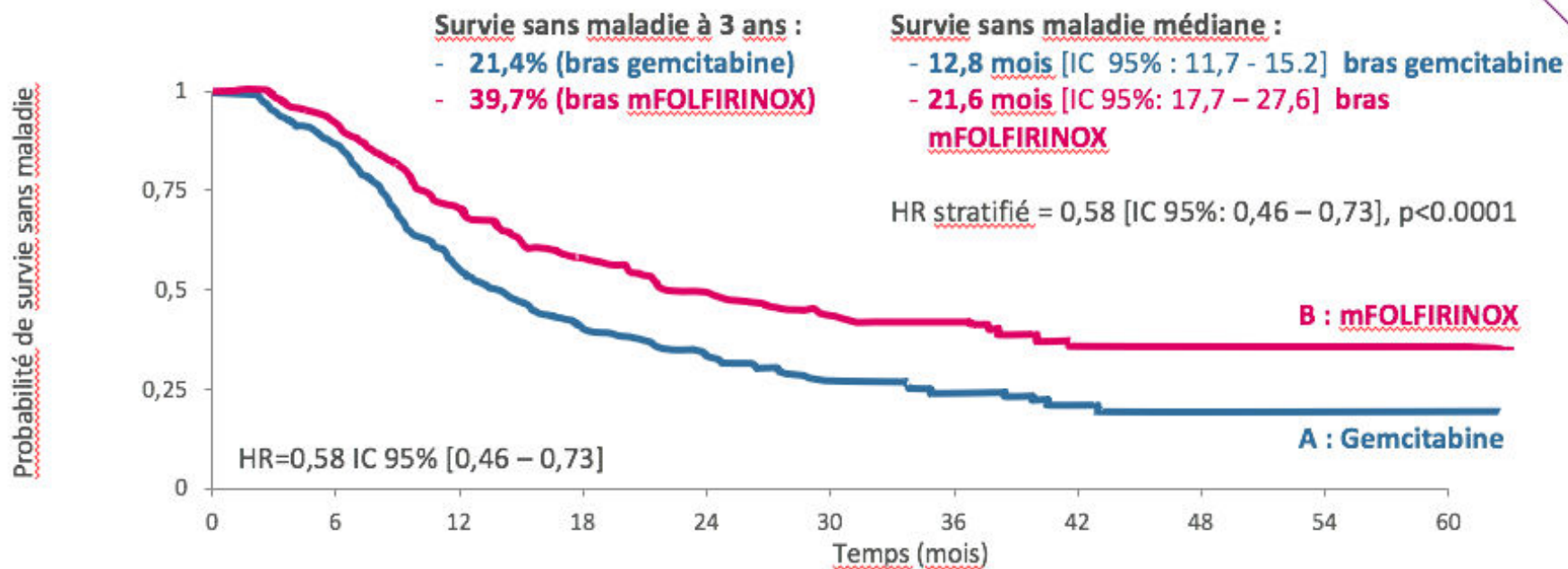
- **CT scans : tous les 3 mois**
- **6 mois de chimiothérapie**

Objectif principal : **survie sans maladie à 3 ans**

# Etude PRODIGE 24

## PRODIGE 24 FOLFIRINOX vs gemcitabine en adjuvant

### Survie sans maladie (objectif principal)



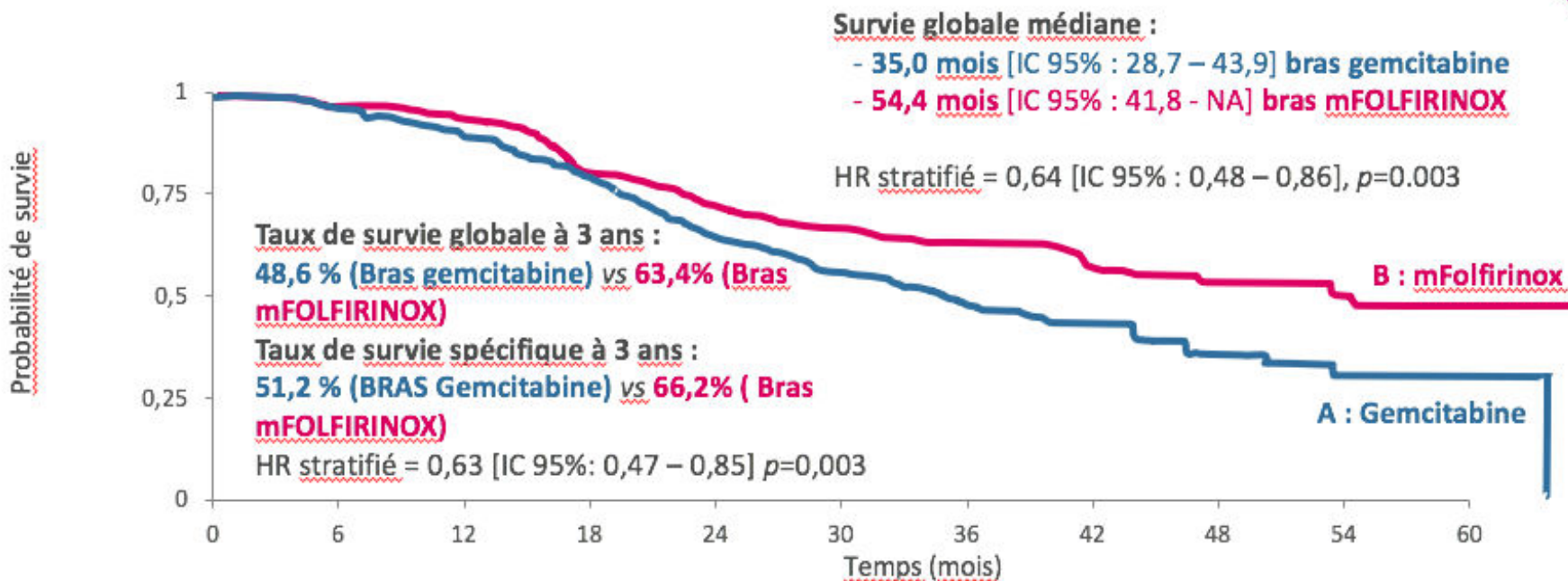
Nb. à risque	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
A : Gemcitabine	246	205	127	85	59	32	24	15	10	7	3
B : mFOLFIRINOX	247	210	156	118	80	60	46	29	21	11	2



# Etude PRODIGE 24

## PRODIGE 24 FOLFIRINOX vs Gemcitabine en adjuvant

### Survie globale



#### Nb. à risque

A : Gemcitabine	246	233	215	171	120	81	55	33	18	9	4
B : mFOLFIRINOX	247	223	210	165	119	91	68	46	32	16	4

# Etude PRODIGE 24

## PRODIGE 24 FOLFIRINOX vs gemcitabine en adjuvant

### Tolérance

Effets indésirables (% de patients)	mFOLFIRINOX n=238	Gemcitabine n=243	<i>p</i>
	Grades 3/4	Grades 3/4	
Anémie	3,4 %	2,5 %	0,56
Utilisation de G-CSF	59,9 %	3,7 %	<0,001
Neutropénie	28,4 %	26,0 %	0,56
Neutropénie fébrile	2,9 %	3,7 %	0,65
Lymphopénie	1,3 %	2,9 %	0,34
Thrombopénie	1,3 %	4,5 %	0,03

# Etude PRODIGE 24

## PRODIGE 24 FOLFIRINOX vs gemcitabine en adjuvant

### Tolérance

Effets indésirables (% de patients)	mFOLFIRINOX n=238		Gemcitabine n=243		p Tous grades
	Tous grades	Grades 3/4	Tous grades	Grades 3/4	
<u>Mucite</u>	33,8 %	2,5 %	14,9 %	0 %	< 0,001
Diarrhées*	84,4 %	18,6 %	49 %	3,7 %	< 0,001
Fatigue	84 %	11 %	77,6 %	4,6 %	0,003
Vomissements	46 %	5 %	29 %	1,2 %	< 0,001
Alopécie	27 %	-	19,5 %	-	0,07
Neuropathie périphérique sensitive	61,2 %	9,3 %	8,7 %	-	< 0,001
Syndrome main-pied	5 %	0,4 %	0,8 %	-	0,023

# Vers un traitement néoadjuvant

## Rationnel

- Laisser un temps d'observation pour évaluer l'agressivité tumorale à l'évolution métastatique précoce (30%)
- Obtenir une réponse tumorale en vue d'une résection R0
- Tester une éventuelle maladie micrométastatique
- Tester la chimiosensibilité de la tumeur et la tolérance au traitement comme élément de sélection pour la chirurgie
- Impossibilité d'administrer le traitement en post opératoire jusque 30% des patients en raison des suites opératoires difficiles

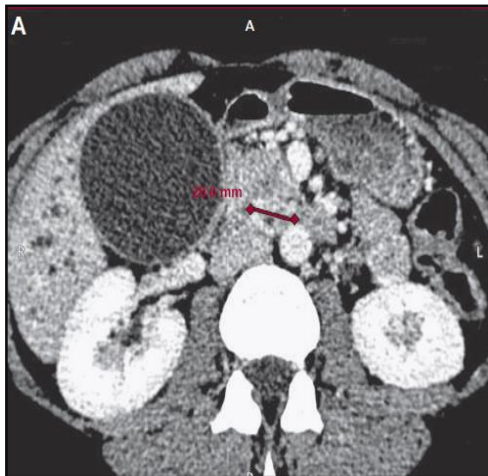
# Etudes prospectives de traitement néoadjuvant

## Essais en cours :

PANACHE-01	FOLFOX ou FOLFIRINOX puis chirurgie vs. chirurgie seule	128/32 planifié	En cours	En cours
PANDAS-PRODIGE 44	BRL : chimiothérapie néoadjuvante par mFolfirinox, +/- RCT puis chirurgie	92 planifié	En cours	En cours
NEOPA/NCT01900327	CRT avec gemcitabine puis chirurgie vs. chirurgie d'emblée	410 planifié	En cours	En cours
ESPAC-05	BRL : chimiothérapie néo adjuvante (GemCap ou FOLFIRINOX) ou CRT néoadjuvante vs. chirurgie d'emblée	100 planifié	En cours	En cours
NCT02451982	GVAX, cyclophosphamide et nivolumab vs. GVAX et cyclophosphamide	50 planifié	En cours	En cours

# Diagnostic : EEBP incontournable?

## Tumeur solide pancréatique



Bénigne

✓ Masse pseudotumorale de PCC, PAI

Maligne

✓ Tumeur endocrine, hémopathie (lymphome)

✓ Adénocarcinome

✓ Localisé (résécable, borderline, LA)

✓ Métastatique

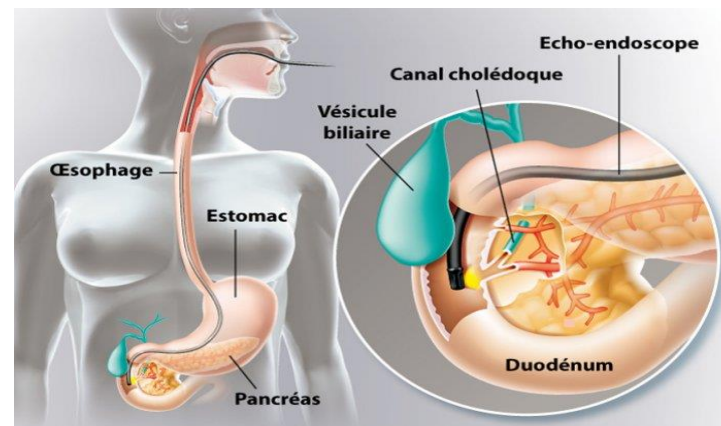
## DIAGNOSTIC

### EEBP avec cytoponction

➤ AG, complications, risque d'échec dans 20 à 30%

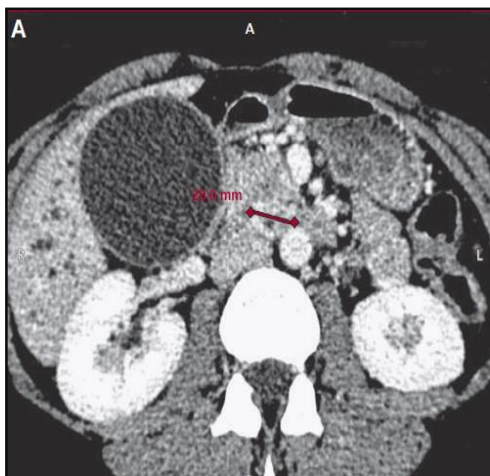
*Voss et al. Gut 2000*

*Tadic et al Dig. Dis. 2008*



# Diagnostic : biopsie liquide comme alternative?

## Tumeur solide pancréatique



Bénigne

✓ Masse pseudotumorale de PCC, PAI

Maligne

✓ Tumeur endocrine, hémopathie (lymphome)

✓ Adénocarcinome

✓ Localisé (résécable, borderline, LA)

✓ Métastatique

## DIAGNOSTIC

### EEBP avec cytoponction

➤ AG, complications, risque d'échec dans 20 à 30%

*Voss et al. Gut 2000*

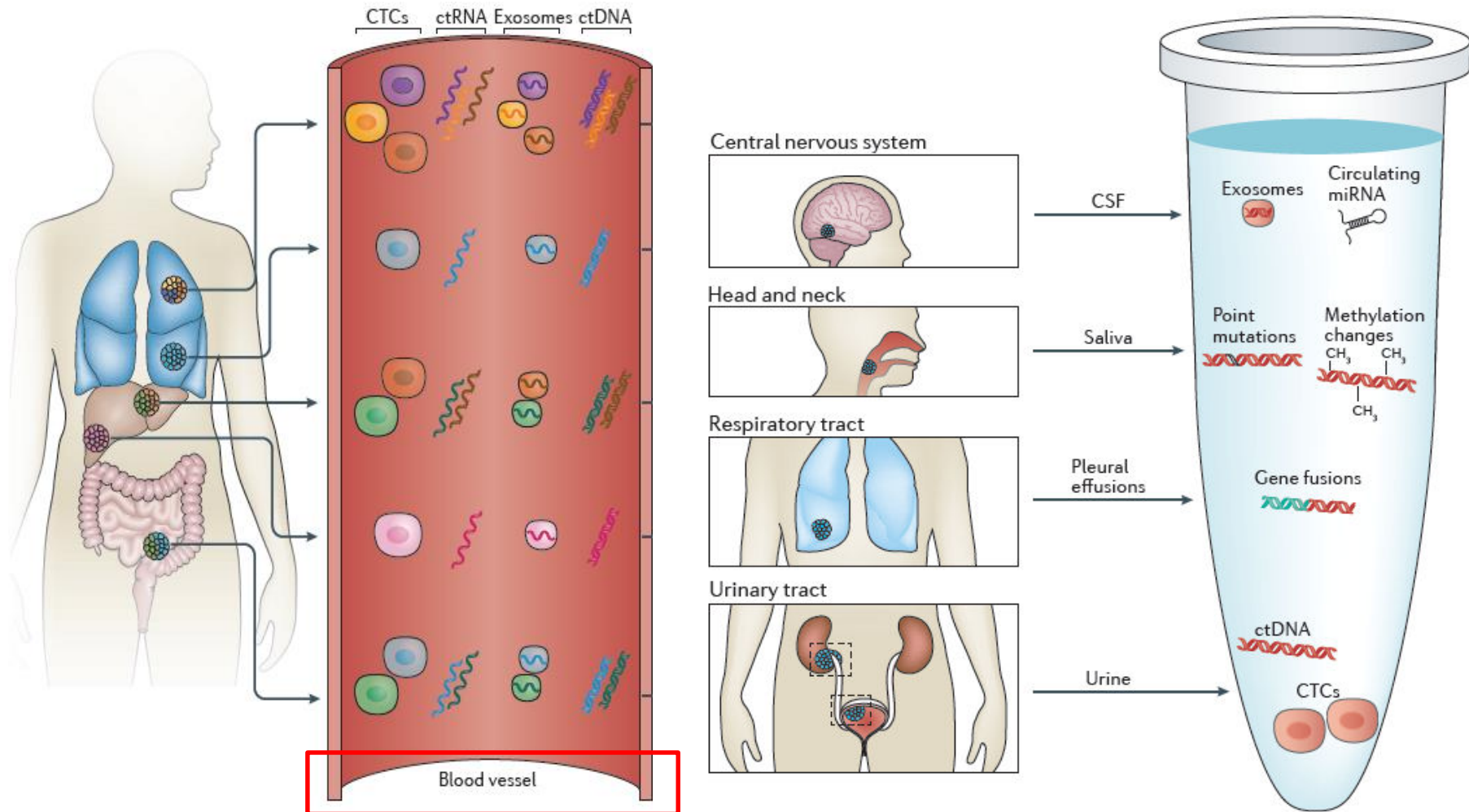
*Tadic et al Dig. Dis. 2008*

### Biopsie liquide (CA19.9, CTC, ADNtumc)

Intérêt des cellules tumorales circulantes (Se de 55% et Sp de 100%)

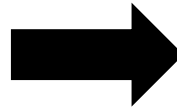
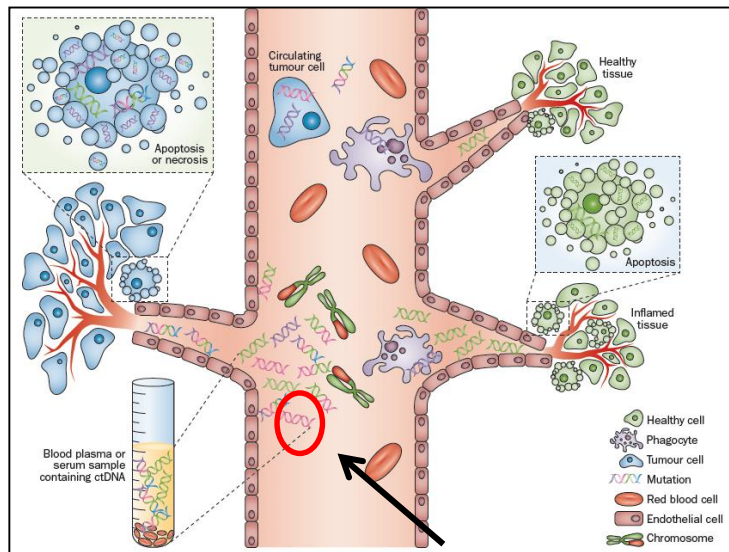
*Iwanicki Caron et al. American Journal of Gastroenterology 2013*

# Biopsie liquide : définitions

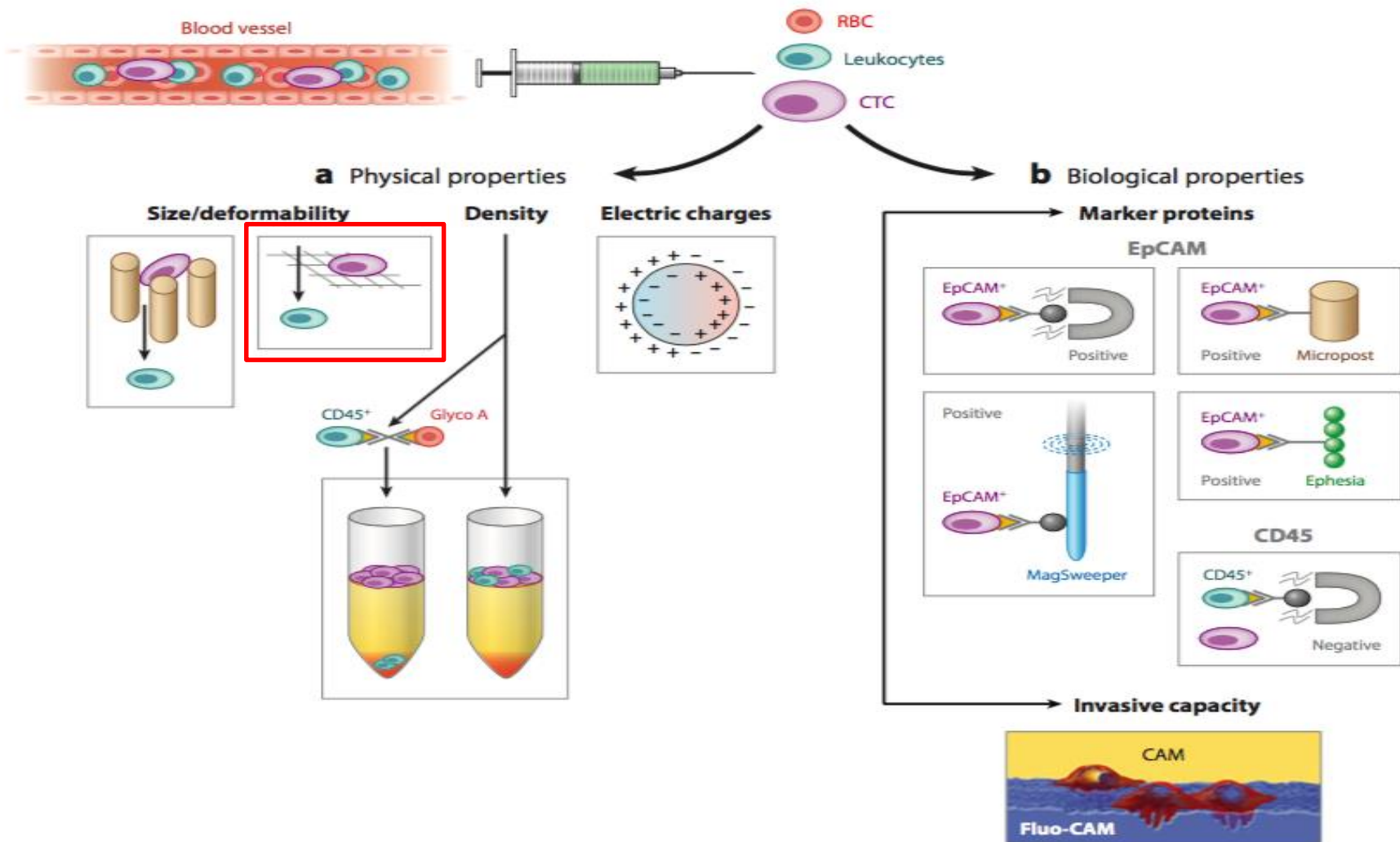




# Biopsie liquide : concept de l'infiniment faible

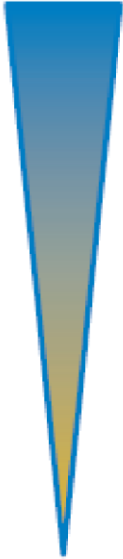


# Méthodes de détection CTC



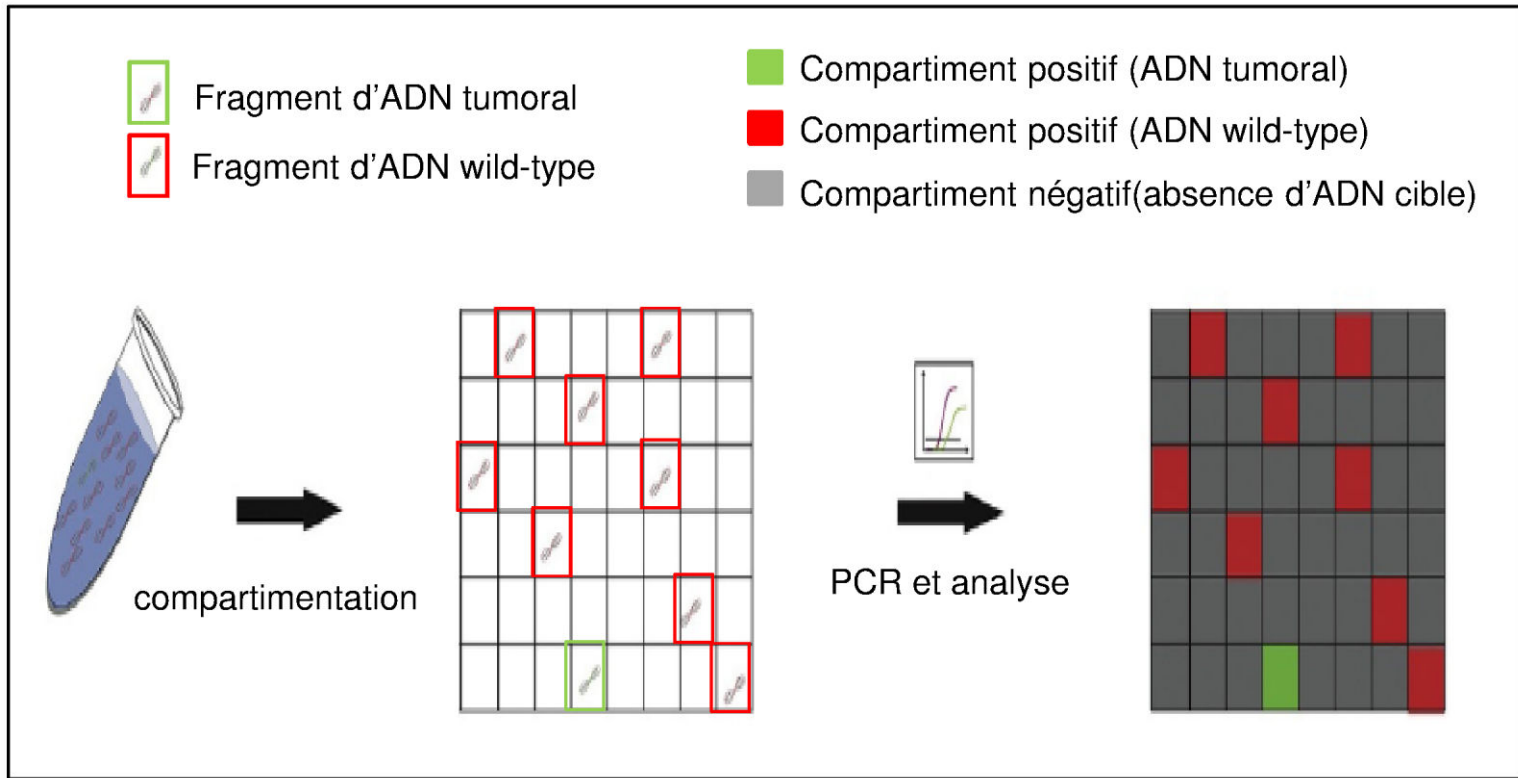
# Méthodes de détection ADNtc

Technique	Sensibilité	Application optimale
Séquençage Sanger	> 10 %	Tissu tumoral
Pyroséquençage	5-10 %	Tissu tumoral
NGS	2 %	Tissu tumoral
PCR quantitative	1 %	Tissu tumoral
PCR spécifique d'allèle COLD-PCR	0,1 à 0,01 %	Tissu tumoral, <b>Biopsie liquide</b>
Digitale PCR, NGS optimisé (type CAPP-Seq)	≤ 0,01 %	<b>Biopsie liquide</b> , Tissu tumoral



*D'après Diaz et al. J Clin Oncol 2014*

# Méthodes de détection : PCR digitale



Modifiée d'après Perkins et al. Adv Clin Chem 2017

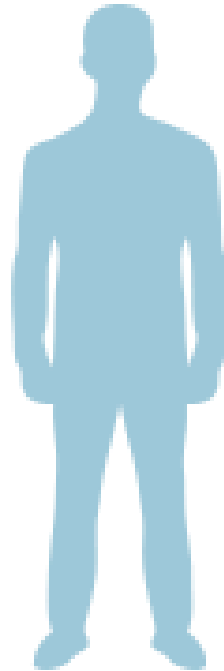
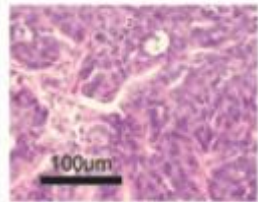
# Design étude EEBP vs biopsie liquide

**Patient(e)s (n=68) :**

Diagnostic récent de tumeur solide pancréatique  
Adressé pour EEBP avec cytoponction

## Biopsie Tissulaire

EEBP avec  
cytoponction  
tumorale



## Biopsie liquide



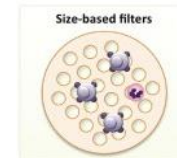
Cellules  
Tumorales  
Circulantes



CA19.9

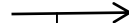
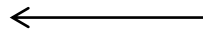
ADNtunc

ScreenCell®



dPCR  
Qx200® ddPCR  
System (Bio-rad)

Analyse  
Multiplex



# Résultats étude EEBP vs biopsie liquide

**Table 2. Overall accuracy of circulating biomarkers in comparison of EUS-FNA for the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma**

	Circulating biomarkers				EUS-FNA % (n)	EUS-FNA + CA19.9 <sup>a</sup> % (n)
	CTC % (n)	ctDNA % (n)	CA19.9 % (n)	Combination of three biomarkers (≥2) % (n)		
Sensitivity	67% (33/49)	65% (28/43)	79% (38/48)	78% (31/40)	73% (38/52) <sup>b</sup>	100% (48/48)
Specificity	80% (12/15)	75% (9/12)	93% (14/15)	91% (10/11)	88% (14/16) <sup>c</sup>	80% (12/15)
Positive predictive value	92% (33/36)	90% (28/31)	97% (38/39)	97% (31/32)	93% (38/41)	94% (48/51)
Negative predictive value	43% (12/28)	38% (9/24)	58% (14/24)	53% (10/19)	48% (13/27)	100% (12/12)
Accuracy	70% (45/64)	67% (37/55)	83% (52/63)	80% (41/51)	76% (52/68)	95% (60/63)

Abbreviations: CTC = circulating tumour cells; ctDNA = circulating tumour DNA; EUS-FNA = Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration.

<sup>a</sup>The performance of EUS-FNA + CA19.9 combination was based on at least 1 positive result among EUS-FNA and CA19.9.

<sup>b</sup>Suspicious for malignancy were counted as positive for malignancy.

<sup>c</sup>Two false positive cases corresponded to clear-cell renal carcinoma and pancreatic neuroendocrine tumour (PanNET) for which the diagnosis will be adjusted retrospectively.

*Sefrioui et al. Br J Cancer 2017*

# Résultats étude EEBP vs biopsie liquide

**Table 2. Overall accuracy of circulating biomarkers in comparison of EUS-FNA for the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma**

	Circulating biomarkers				EUS-FNA % (n)	EUS-FNA + CA19.9 <sup>a</sup> % (n)
	CTC % (n)	ctDNA % (n)	CA19.9 % (n)	Combination of three biomarkers (≥2) % (n)		
Sensitivity	67% (33/49)	65% (28/43)	79% (38/48)	78% (31/40)	73% (38/52) <sup>b</sup>	100% (48/48)
Specificity	80% (12/15)	75% (9/12)	93% (14/15)	91% (10/11)	88% (14/16) <sup>c</sup>	80% (12/15)
Positive predictive value	92% (33/36)	90% (28/31)	97% (38/39)	97% (31/32)	93% (38/41)	94% (48/51)
Negative predictive value	43% (12/28)	38% (9/24)	58% (14/24)	53% (10/19)	48% (13/27)	100% (12/12)
Accuracy	70% (45/64)	67% (37/55)	83% (52/63)	80% (41/51)	76% (52/68)	95% (60/63)

Abbreviations: CTC = circulating tumour cells; ctDNA = circulating tumour DNA; EUS-FNA = Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration.

<sup>a</sup>The performance of EUS-FNA + CA19.9 combination was based on at least 1 positive result among EUS-FNA and CA19.9.

<sup>b</sup>Suspicious for malignancy were counted as positive for malignancy.

<sup>c</sup>Two false positive cases corresponded to clear-cell renal carcinoma and pancreatic neuroendocrine tumour (PanNET) for which the diagnosis will be adjusted retrospectively.

*Sefrioui et al. Br J Cancer 2017*

# Résultats étude EEBP vs biopsie liquide

**Table 2. Overall accuracy of circulating biomarkers in comparison of EUS-FNA for the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma**

	Circulating biomarkers				EUS-FNA % (n)	EUS- FNA + CA19.9 <sup>a</sup> % (n)
	CTC % (n)	ctDNA % (n)	CA19.9 % (n)	Combination of three biomarkers ( $\geq 2$ ) % (n)		
Sensitivity	67% (33/49)	65% (28/43)	79% (38/48)	78% (31/40)	73% (38/52) <sup>b</sup>	100% (48/48)
Specificity	80% (12/15)	75% (9/12)	93% (14/15)	91% (10/11)	88% (14/16) <sup>c</sup>	80% (12/15)
Positive predictive value	92% (33/36)	90% (28/31)	97% (38/39)	97% (31/32)	93% (38/41)	94% (48/51)
Negative predictive value	43% (12/28)	38% (9/24)	58% (14/24)	53% (10/19)	48% (13/27)	100% (12/12)
Accuracy	70% (45/64)	67% (37/55)	83% (52/63)	80% (41/51)	76% (52/68)	95% (60/63)

Abbreviations: CTC = circulating tumour cells; ctDNA = circulating tumour DNA; EUS-FNA = Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration.

<sup>a</sup>The performance of EUS-FNA + CA19.9 combination was based on at least 1 positive result among EUS-FNA and CA19.9.

<sup>b</sup>Suspicious for malignancy were counted as positive for malignancy.

<sup>c</sup>Two false positive cases corresponded to clear-cell renal carcinoma and pancreatic neuroendocrine tumour (PanNET) for which the diagnosis will be adjusted retrospectively.

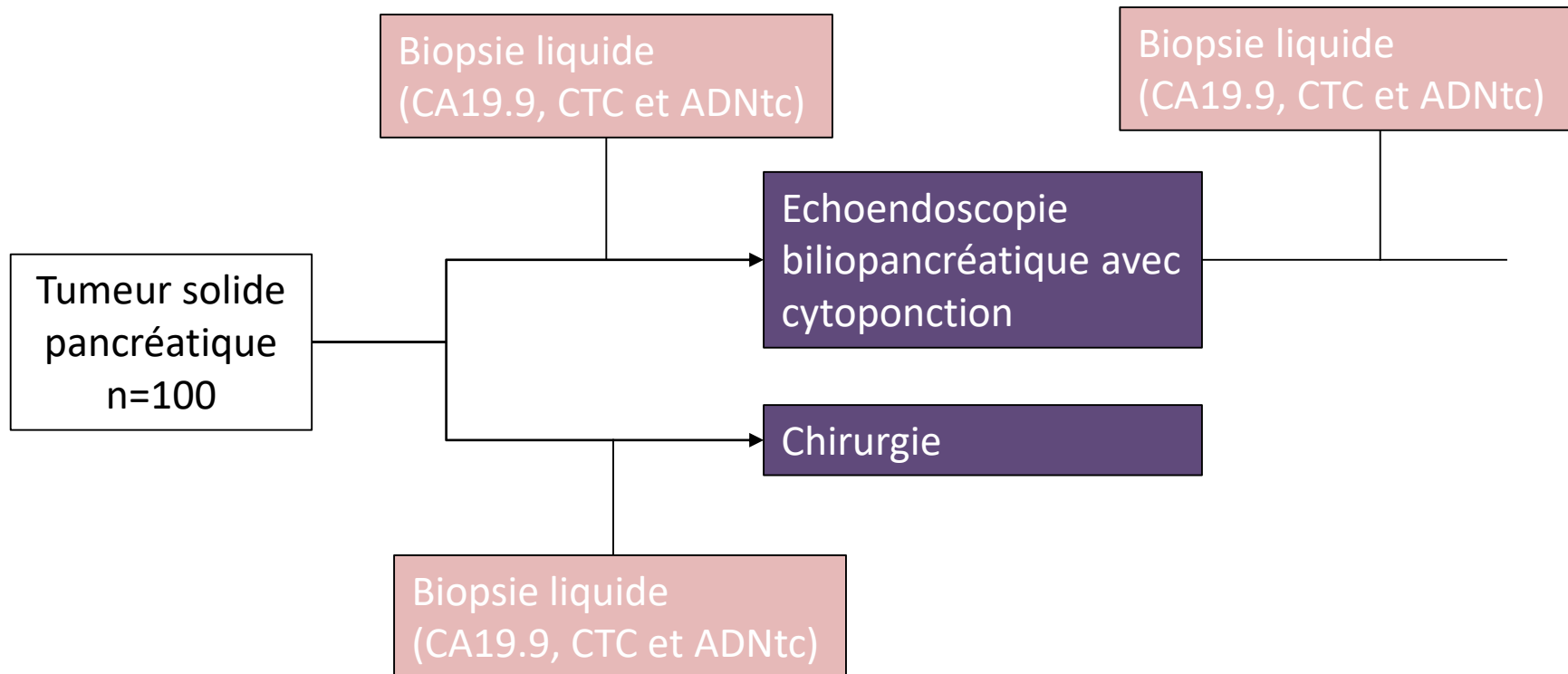
*Sefrioui et al. Br J Cancer 2017*



# Etude prospective CTC pancréas

## Etude prospective CTC pancréas

- Sensibilité et spécificité de la biopsie liquide en comparaison de l'examen anatomopathologique du tissu tumoral



# Take home message

- **Chimiothérapie adjuvante par FOLFIRINOX** : nouveau standard thérapeutique chez les patients en bon EG après résection ADK pancréas (médiane SG 54,4 vs 35 mois)
- **Traitement néoadjuvant** :
  - Rationnel fort
  - Nécessité d'inclusion dans les essais thérapeutiques
    - **Etude PANACHE** : FOLFIRINOX vs FOLFOX vs chirurgie d'emblée en cas de tumeurs résécables d'emblée
    - **Etude PANDAS** : FOLFIRINOX puis chirurgie vs RCT puis chirurgie en cas de tumeurs borderline
- **Biopsie liquide** : alternative séduisante à la biopsie tissulaire
  - plus simple, rapide et moins invasif
  - nécessité d'inclusion dans **l'étude CTC Pancréas**