

Les progrès dans le cancer du pancréas

Advances in pancreatic cancer

Pascal Hammel

AP-HP, Hôpital Paul Brousse, Service d'oncologie digestive et médicale, 12 avenue Paul Vaillant Couturier, BP 200, 94804 Villejuif Cedex

Correspondance : P. Hammel
pascal.hammel@aphp.fr

Le nouveau dossier dédié à la prise en charge de l'adénocarcinome du pancréas (AP) répond à la nécessité de mettre en lumière les progrès mais aussi les limites de la prise en charge de ce cancer en 2024. En France, 15 991 nouveaux cas d'AP ont été dénombrés en 2023 et sa prévalence a plus que doublé au cours des 25 dernières années. Il représentera bientôt la deuxième cause de décès par cancer dans le monde, tout type confondu. Pourtant, une amélioration tangible de la survie, sensible à court et moyen terme, est constatée grâce aux progrès thérapeutiques. La survie à cinq ans qui ne dépassait pas 5 % dans les années 1990 a atteint 10 % aux États-Unis et en Europe en 2019, et 35 % en cas de forme localisée. À côté des facteurs de risque modifiables bien connus (tabagisme, obésité, diabète et consommation d'alcool), d'autres causes méritent qu'on s'y penche davantage : microbiote buccal (*Porphyromonas gingivalis* et *Aggregatibacter...*), exposition régulière aux pesticides, à l'amiante, au benzène ou aux hydrocarbures chlorés, pour ne citer qu'eux. Une étude cas-témoins présentée aux JFHOD 2024 (Brugel M. et al. Abstr. 170) a montré la persistance, dans la graisse viscérale de patients opérés d'un AP, de pesticides (4,4 DDE, Mirex, cis- et trans-nonachlor) potentiellement carcinogènes pour le pancréas, plus de vingt ans après leur interdiction.

La base génétique des AP sporadiques et familiaux est très proche, mais les individus ayant des antécédents familiaux ont une propension à développer des lésions précancéreuses, telles que les néoplasies intra-épithéliales (PanIN) et les tumeurs intra-canaliaires papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP). Leur potentiel évolutif au cours du temps à l'échelon individuel, la surveillance optimale et la prise en charge « utile » (chirurgie ou pas, quand et comment ?) doivent encore être précisés. Les anomalies génétiques identifiées n'expliquent que 20 % à 25 % des transmissions héréditaires, présentes chez environ 5 % des patients atteints d'AP. Outre les variants délétères de gènes connus, les études pangénomiques à grande échelle ont permis d'identifier des variants communs associés de manière significative au risque de survenue d'AP. Individuellement, ils n'ont qu'un faible effet, mais chaque copie supplémentaire d'un allèle à risque (NOC2L, situé en 1p36.33) est associée à une augmentation de 10 % à 30 % du risque de ce cancer.

Si deux grands sous-types moléculaires d'AP sont retenus (« classical » et « basal-like »), la réalité est plus complexe car un chevauchement entre les deux formes est souvent présent dans un même AP. Cependant, des « signatures moléculaires » ont été identifiées, grâce des analyses transcriptomiques aidées par l'intelligence artificielle, qui devraient permettre d'affiner notre choix des chimiothérapies en prédisant la sensibilité tumorale à tel ou tel médicament (cf. l'article de Cros et al. dans le présent numéro).

Les AP localisés font l'objet de discussions animées dans nos RCP quant à la stratégie thérapeutique à adopter. Pour les tumeurs opérables d'emblée, le traitement néoadjuvant (vrai) ne s'est pas encore imposé. Si en situation adjuvante, si le FOLFIRINOX modifié constitue un indéniable progrès, il n'est admi-

Pour citer cet article : Hammel P. Les progrès dans le cancer du pancréas. Hépato-Gastro et Oncologie Digestive 2024 ; 31 : 5-7. doi : 10.1684/hpg.2024.2784

nistré que chez une proportion encore limitée de patients du fait d'une récupération post-opératoire insuffisante (cf. l'article de Pietrasz *et al.*). Un consensus s'est dégagé pour proposer un traitement dit d'induction aux patients ayant une tumeur à la limite de la résécabilité (*border-line*) (cf. l'article de Williet *et al.*) Pour les AP localement avancés, la supériorité du FOLFIRINOX sur la gemcitabine, naturellement pressentie, a enfin été démontrée grâce à l'essai français PRODIGE 29-UCGI 26 (NEOPAN). La place de la radiothérapie dans ces AP « localisés » n'est pas bien définie, mais ce traitement pourrait revenir en lumière avec de nouvelles modalités techniques (cf. article de Portales *et al.*). Grâce aux traitements d'induction, un plus grand nombre de patients opérés peut faire l'objet d'une résection R0. Le traitement adjuvant après l'intervention, selon le résultat histologique et la toxicité résiduelle des chimiothérapies, reste à définir.

Un point complet sur les traitements des différentes lignes de chimiothérapie de l'AP métastatique est proposé dans l'article de Chanez *et al.* (qui complète l'article de M. Delaye *et al.* paru en septembre 2023). Depuis l'avènement de la gemcitabine en 1997, seules les polychimiothérapies FOLFIRINOX (2011) et gemcitabine-nab-paclitaxel (2013) ont fait mieux. Les thérapies ciblées s'adressent à un nombre limité de patients dont l'analyse germinale ou tumorale révèle une cible utilisable (exemples : *BRCA1/2*, *BRAF*, *MSI...*), après validation en RCP moléculaire. Les difficultés d'accès aux nouvelles molécules et les problèmes de remboursement restent des freins à leur utilisation.

Alors que les immunothérapies « classiques » sont inefficaces dans les AP, une effervescence naît autour de vaccins antitumoraux d'un genre nouveau : i) perfusion de lymphocytes T autologues génétiquement modifiés pour exprimer deux récepteurs allogéniques de lymphocytes T restreints au HLA-C*08:02 ciblant les mutations *KRAS*^{G12D} ; ii) vaccin individualisé avec l'ARN messager de néoantigènes tumoraux fabriqué en temps réel à partir d'AP réséqués chirurgicalement ; iii) vaccin (ELI-002 2P) stimulant la réponse immunitaire en utilisant une modification amphiphile des peptides *KRAS* mutants G12D et G12R. Aux patients et familles qui nous posent des questions quant à l'accès à ces traitements novateurs, il faut en expliquer les limites actuelles : (i) ils se sont jusque-là surtout adressés à des patients opérés pour un cancer localisé ; (ii) ils reposent sur des technologies pointues et pas encore diffusées ; (iii) surtout, ils doivent faire l'objet d'une validation à plus grande échelle (études de phase III). L'arrivée prochaine de médicaments inhibiteurs « multicibles » des gènes *KRAS* mutés laisse entrevoir la possibilité de s'opposer (enfin) directement à l'action *driver* puissante de ce gène, en grande partie responsable de l'agressivité tumorale singulière de l'AP et de sa résistance aux traitements médicaux.

Tous ces progrès ne doivent pas masquer l'importance prioritaire, *hic et nunc*, de la prise en charge clinique des patients : accueil rapide pour accélérer diagnostic – et apaiser un peu l'angoisse qui les sidère ; bilan d'extension et traitement

endoscopique des complications (ictère, sténose duodénale) (cf. l'article de Bellanger *et al.*) et initiation des traitements ; explications loyales et prudentes des options envisageables, et en cas de tumeur potentiellement opérable, des traitements péri-opératoires et de l'importance d'opérer dans des centres à haut volume de chirurgie pancréatique pour optimiser leur chance (cf. l'article de Pittau *et al.*), centres dans lesquels on peut discuter aussi, au cas par cas, chez des patients très sélectionnés ayant un AP oligométastatique longtemps contrôlé par chimiothérapie, une destruction des métastases (cf. l'article de Turpin *et al.*) ; enfin, anticiper la toxicité des traitements et souligner avec force, dès la consultation d'annonce et en présence de l'entourage, l'importance majeure des quatre piliers des soins de support : prise en charge de toute douleur, d'une dénutrition, de symptômes anxio-dépressifs, et aussi mentionner, telle une antienne, l'importance d'une activité physique adaptée (cf. l'article de Molina *et al.*). L'augmentation de la participation aux essais thérapeutiques est une nécessité non seulement pour tenter de répondre à des questions qui peuvent modifier les connaissances scientifiques et nos pratiques, mais aussi offrir la possibilité aux patients d'avoir non seulement un traitement novateur mais aussi un encadrement renforcé de leur prise en charge grâce à l'aide des ARC/TECs, ce même si, en cas d'étude randomisée, ils ne sont pas dans le bras expérimental.

La première diapositive de mes cours aux étudiants sur l'AP est celle d'une image de l'Everest pour symboliser un des sommets les plus difficiles à atteindre en cancérologie. En continuant à accompagner, jour après jour, les patients à gravir le plus loin possible cette montagne, à améliorer leur qualité et leur durée de vie en optimisant nos traitements, on peut espérer que la vue (sur la vie), au fur et à mesure qu'ils pourront s'élever en altitude, sera de plus en plus belle. C'est ce qui nourrit, pour nous, cliniciens et chercheurs, l'envie de continuer à s'investir sans compter, malgré la gravité, les découragements et les échecs inhérents à la prise en charge de cette tumeur redoutable afin que, peu à peu, elle ne soit plus la chronique d'une mort annoncée.

Liens d'intérêts :

l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

- Lapôtre-Ledoux B, Remontet L, Uhry Z, *et al.* *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* n° 12-13 du 4 juillet 2023.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020 ; 70 : 7-30.
- Klein A. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021 ; 18 : 493-502.
- Antwi SO, Eckert EC, Sabaque CV, *et al.* Exposure to environmental chemicals and heavy metals, and risk of pancreatic cancer. *Cancer Causes Control* 2015 ; 26 : 1583-1591.
- Brugel M, Carlier C, Reyes-Castellanos G, Callon S, Carrier A, Bouché O. Pesticides and pancreatic adenocarcinoma: A transversal epidemiological, environmental and mechanistic narrative review. *Dig Liver Dis* 2022 ; 54 : 1605-1613.

Chen F, Childs EJ, Mocci E, *et al.* Analysis of heritability and genetic architecture of pancreatic cancer: a PanC4 study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 2019 ; 28 : 1238-1245.

Klein AP, Wolpin BM, Risch HA, *et al.* Genome-wide meta-analysis identifies five new susceptibility loci for pancreatic cancer. *Nat Commun* 2018 ; 9 : 556.

Nicolle R, Bachet JB, Harlé A, *et al.* Prediction of adjuvant gemcitabine sensitivity in resectable pancreatic adenocarcinoma using the GemPred RNA signature: an ancillary study of the PRODIGE-24/CCTG PA6 clinical trial. *J Clin Oncol* 2023 ; 14 : JCO2202668.

Delaye M, Lupinacci R, Neuzillet C. Cancer du pancréas métastatique : quelles thérapies au-delà de la chimiothérapie cytotoxique ? *Hépatogastro et Oncologie Digestive* 2023 ; 30 : 700-708.

Leidner R, Sanjuan Silva N, Huang H, *et al.* Neoantigen T-Cell Receptor Gene Therapy in Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2022 ; 386 : 2112-2119.

Rojas LA, Sethna Z, Soares KC, *et al.* Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer. *Nature* 2023 ; 618 : 144-150.

Pant S, Wainberg Z, Weekes C, *et al.* Lymph-node-targeted, mKRAS-specific amphiphile vaccine in pancreatic and colorectal cancer: the phase 1 AMPLIFY-201 trial. *Nature Medicine* 2024 ; 30 : 531-42.

Arbour KC, Puneekar S, Garrido-Laguna I, *et al.* Preliminary clinical activity of RMC-6236, a first-in-class, RAS-selective, tri-complex RAS-MULTI(ON) inhibitor in patients with KRAS mutant pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) and non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2023 ; 34 (Suppl. 2) : S458-S497.