

Pancreatic Cancer

Cancer du pancréas

[Caitlin C. Chrystoja](#), Moderator¹, [Eleftherios P. Diamandis](#), Moderator^{1, 2, 3, *}, [Randall Brand](#), Expert⁴, [Felix Rückert](#), Expert⁵, [Randy Haun](#), Expert⁶ and [Rafael Molina](#), Expert⁷

Affiliations des auteurs

¹ *Department of Pathology and Laboratory Medicine, Mount Sinai Hospital, Toronto, Ontario, Canada ;*

² *Department of Laboratory Medicine and Pathobiology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada ;*

³ *Department of Clinical Biochemistry, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada ;*

⁴ *Professor of Medicine, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA, USA ;*

⁵ *Surgical Department, University Hospital Mannheim, Mannheim, Allemagne ;*

⁶ *Associate Professor, Department of Pharmaceutical Sciences, Winthrop P. Rockefeller Cancer Institute, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, AR, USA ;*

⁷ *Laboratory of Clinical Biochemistry, Unit of Cancer Research, Barcelona, Espagne.*

* Adresse de correspondance de cet auteur : Mount Sinai Hospital, Joseph and Wolf Lebovic Centre, 60 Murray St., Box 32, Floor 6, Rm. L6-201, Toronto, Ontario, M5T 3L9 Canada. Fax 416-619-5521; email ediamandis@mtsinai.on.ca.

Le cancer du pancréas (CP)⁸ est le 10^{ème} cancer le plus fréquent et représente et la quatrième cause de décès associé à un cancer. La grande majorité des cancers du pancréas sont des adénocarcinomes pancréatiques. Le diagnostic des petites tumeurs à un stade précoce ou de lésions précancéreuses dysplasiques qui peuvent être chirurgicalement réséquées offre aux patients les meilleures chances de survie et peut augmenter le taux de survie à 5 ans d'environ 5 % à 20 %-30%, voire plus, dans les centres de traitement spécialisés. Les stades précoces du CP sont généralement asymptomatiques, et la nature agressive de cette maladie, conjointement à notre capacité de détection précoce limitée, contribue au très faible pourcentage de patients (environ 20 %) diagnostiqués à un stade opérable. Un grand nombre de diagnostics précoces sont dus à des découvertes fortuites au cours de procédures d'imagerie abdominale.

Les procédures de diagnostic les plus courantes pour le CP reposent sur des techniques d'imagerie, y compris la tomographie par ordinateur (TDM), l'échoendoscopie et l'imagerie par résonance magnétique (IRM), entre autres. D'autres procédures plus invasives comprennent la cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE), qui permet également une biopsie tissulaire. Malheureusement, l'utilisation de ces méthodes se fait souvent après l'apparition des symptômes chez le patient, lorsque la maladie est probablement à un stade tardif. Étant donné que ce type de cancer est relativement rare (l'incidence est d'environ 12 cas pour 100 000 par an aux

États-Unis), le dépistage de la maladie sur l'ensemble de la population n'est pas recommandé, car il n'est pas rentable. Le dépistage des personnes à haut risque, tels que celles qui présentent un risque supérieur à 10 %-15 % dans leur vie, reste réalisable. Plusieurs syndromes génétiques sont associés à une incidence accrue du cancer du pancréas, mais la plupart des cas sont sporadiques.

Le seul marqueur utilisé cliniquement pour le CP à l'heure actuelle est l'antigène carbohydre 19.9 (CA19.9), bio-marqueur découvert il y a environ 30 ans. Le CA19.9 est un pentasaccharide sialylé à activité Lewis A, détecté initialement sur la surface des mucines dans le sérum de patients atteints de CP. Bien que des concentrations élevées de CA19.9 aient été associées aux stades avancés de la maladie, elles ont également été associées à des maladies bénignes et inflammatoires, telles que les ictères obstructifs et les pancréatites, ainsi qu'à d'autres affections malignes du système gastro-intestinal. Les faibles spécificités diagnostiques et sensibilités du CA19.9 vis-à-vis de la maladie à un stade précoce (environ 50 %), et l'absence de cet antigène chez environ 10 % de la population qui présente un génotype Lewis négatif, soulignent la nécessité de trouver de nouveaux bio-marqueurs pour le cancer du pancréas.

Dans cet article de Q&R, nous allons discuter de divers aspects du cancer du pancréas avec 4 experts dans le domaine. Ces aspects comprennent les facteurs de risque, les procédures de diagnostic, le besoin de nouveaux bio-marqueurs, les traitements actuels et les perspectives.

Existe-t-il des facteurs de risque connus, génétiques ou environnementaux, favorisant le développement d'un adénocarcinome pancréatique ?

Randall Brand : Oui. La plupart des facteurs de risque, notamment l'obésité, le diabète, l'infection à *Helicobacter pylori* et le sexe masculin, confèrent un risque modéré (risque multiplié par moins de 2). Le principal facteur de risque environnemental (risque multiplié environ par 3) est le tabac. Les principaux facteurs de risque de développement d'un cancer du pancréas sont des facteurs génétiques, comme chez les porteurs de mutations de syndromes génétiques connus, comme le syndrome de Peutz-Jeghers ou le mélanome atypique multiple familial (FAMMM : familial atypical multiple mole melanoma), ou les sujets avec 2 cas ou plus de cancer du pancréas dans leur famille (avec au moins deux parents de premier degré) sans aucune mutation connue, également nommé « CP familial ».

Felix Rückert : Les inflammations chroniques semblent un facteur de risque de CP. Les patients atteints de pancréatite héréditaire ou de pancréatite chronique présentent un risque accru de CP. Les autres facteurs de risque sont le tabagisme, le sexe masculin et l'âge.

Randy Haun : Le cancer du pancréas se développe le plus souvent chez les personnes âgées, et il y a une incidence légèrement plus élevée de CP chez les hommes que chez les femmes. Le risque chez les Afro-Américains est plus élevé que chez les Blancs, bien que la cause de ces disparités entre les sexes et les ethnies ne soit pas claire. L'usage du tabac, qu'il soit le tabac à fumer ou sans fumée, a été clairement associé à un risque relatif accru de développer un CP et représente un facteur de risque qui peut être réduit directement en modifiant son comportement. De même, les personnes obèses présentent un risque accru par rapport aux personnes de poids normal, ainsi que les personnes diabétiques de longue date et souffrants de pancréatite chronique. Ainsi, en évitant l'usage du tabac et en maintenant un poids idéal, on peut réduire le risque de développer cette

forme de cancer particulièrement meurtrière. D'autres facteurs, y compris la consommation de café, la consommation excessive d'alcool et une alimentation riche en graisses ou en viandes transformées ont été associés au CP dans certaines études, mais ces associations n'ont pas été confirmées par toutes les études.

Des antécédents familiaux de CP ainsi que certains syndromes génétiques peuvent accroître le risque de CP. Ces mutations génétiques héréditaires comprennent *p16/CDKN2A*⁹ (inhibiteur de la kinase cycline-dépendante 2A) (mélanome familial), *PRSS1* [protéase, sérine 1 (trypsine 1)] (pancréatite familiale), *BRCA2* (cancer du sein de type 2 d'apparition précoce) (cancer du sein et des ovaires héréditaire), *STK11* (sérine/thréonine kinase 11) (syndrome de Peutz–Jeghers) et plusieurs gènes impliqués dans la réparation des mésappariements de l'ADN, qui sont défectueux dans le cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC : hereditary nonpolyposis colorectal cancer), aussi appelé syndrome de Lynch.

Rafael Molina : Le CP est une entité tumorale héréditaire établie qui est responsable d'environ 3% à 10% des CP observés chez les patients. D'autres facteurs peuvent être trouvés chez les patients atteints de pancréatite héréditaire ou des patients atteints de certaines mutations germinales dans *BRCA2*, *p16*, ou du syndrome de Peutz–Jeghers. Le tabagisme est un autre facteur de risque important associé au CP (risque relatif de 3,7).

Pourquoi le cancer du pancréas est-il si létal ?

Randall Brand : Le CP se propage rapidement, même lorsque la tumeur primaire est petite (taille < 2 cm). Dans la majorité des cas de CP, il est impossible d'identifier une lésion précurseur avancée. La seule exception étant la sous-population des CP qui résultent de lésions kystiques mucineuses.

Felix Rückert : À mon avis, deux faits sont essentiels. Tout d'abord, le CP a une croissance tumorale agressive et infiltrante, avec une tumeur résiduelle fréquente après l'intervention chirurgicale. Par conséquent, certains parlent du CP comme d'une « maladie générale. » Ensuite, le CP est très résistant à la chimiothérapie. La raison en est une forte réaction desmoplastique et une faible vascularisation du tissu tumoral. Ceci conduit à une concentration insuffisante des agents chimiothérapeutiques au sein du tissu tumoral. En outre, les cellules du CP sont résistantes à l'apoptose.

Randy Haun : Le faible taux de survie des patients atteints de CP est en grande partie attribuable à la détection de la maladie à un stade avancé localement ou métastatique, lorsque les options de traitement sont limitées et essentiellement palliatives. Les symptômes du CP peuvent être vagues, comme des douleurs dorsales ou d'autres signes mineurs comme des troubles de la digestion, et donc retarder la consultation du patient dans des délais opportuns. Une fois la maladie diagnostiquée, la chirurgie est la meilleure option de traitement, mais elle est limitée à moins de 20% des patients présentant une tumeur localisée. Et donc, pour la majorité des patients atteints de CP, la chimiothérapie (avec ou sans radiothérapie) est la seule option thérapeutique, mais elle ne permet d'obtenir qu'une réponse limitée, qui peut être due à une chimiorésistance de la tumeur aux agents cytotoxiques, ainsi qu'à une mauvaise distribution des médicaments au sein du tissu tumoral en raison du stroma fibreux dense (desmoplasie) qui se développe autour de la tumeur.

Rafael Molina : Les patients atteints d'un CP présentent souvent des symptômes non spécifiques, sont adressés tardivement aux services de diagnostic spécialisés, ou subissent des tests d'imagerie avec une sensibilité trop faible pour identifier les petites masses. Le pronostic d'un CP est mauvais, car la plupart des patients sont déjà à un stade avancé de la maladie au moment du diagnostic, et un traitement curatif (chirurgie) n'est possible que chez 20 % des patients.

De quelle manière le cancer du pancréas est-il diagnostiqué de nos jours ?

Randall Brand : Dans la plupart des cas, le CP est diagnostiqué par imagerie abdominale, le plus souvent par une TDM. Une échocoscopie est utile pour les cas douteux et présente l'avantage de pouvoir fournir un diagnostic anatomopathologique à partir d'une cytoponction.

Felix Rückert : La première étape de diagnostic devrait toujours être une échographie de l'abdomen. L'échographie est une modalité d'imagerie rapide et efficace pour confirmer la suspicion de CP et diagnostiquer les métastases hépatiques. Toutefois, le test de référence pour le diagnostic en Allemagne est la TDM abdominale et/ou l'IRM avec cholangiopancreatographie par résonance magnétique (CPRM). Bien que l'échocoscopie soit également efficace, elle est principalement réalisée dans des centres spécialisés et n'est donc pas disponible pour la plupart des patients. Comme décrit ci-après, les marqueurs tumoraux sont également utiles quand un cancer est suspecté.

Randy Haun : En plus d'obtenir les antécédents médicaux du patient, un examen physique de l'abdomen peut révéler une vésicule biliaire augmentée de taille à la suite de l'obstruction d'un canal biliaire, ou une hépatomégalie si le cancer s'est propagé à ces organes. La position largement rétropéritonéale du pancréas empêche sa palpation directe pour la détection d'une masse. Chez les individus chez qui un cancer du pancréas est suspecté, les études d'imagerie par échographie abdominale, endosonographie, CPRE, IRM et/ou TDM peuvent être utilisées pour identifier les lésions pancréatiques et les canaux dilatés. Un diagnostic définitif repose souvent sur l'examen anatomopathologique d'une biopsie des tissus (par exemple, biopsie guidée par échocoscopie ou cytoponction, aspiration par CPRE ou brossage).

Rafael Molina : Chez les patients présentant des signes suspects, les techniques d'imagerie utilisées pour le diagnostic sont : l'échographie transcutanée, la TDM, l'IRM et l'échocoscopie.

Le dépistage de l'ensemble de la population est-il un moyen efficace de détection de la maladie à un stade précoce et potentiellement traitable ? Sinon, pourquoi ? Qui devrait être visé par un dépistage ?

Randall Brand : En raison de la faible incidence de CP, il est impossible de réaliser son dépistage dans l'ensemble de la population. La surveillance (dépistage des sujets à haut risque) devrait être réservée aux patients présentant un risque accru d'au moins 10 % de développer dans leur vie un CP. Actuellement, il s'agit juste des patients présentant une prédisposition héréditaire au développement du CP.

Felix Rückert : Le CP a une incidence relativement faible, de l'ordre de 6 pour 100 000, en Allemagne. Même si un marqueur tumoral avait une sensibilité de 100 % et une spécificité de 99 % dans une population de 100 000 individus, il y aurait 1006 tests positifs dont seulement 6 seraient de vrais positifs, alors que les 1000 autres seraient des faux positifs (valeur positive prédictive = 0,6 %). Ce problème peut être évité en sélectionnant des sous-groupes chez lesquels l'incidence de CP est plus élevée, par exemple, les patients présentant des facteurs de risque ou présentant des lésions pancréatiques.

Randy Haun : En raison de l'absence de bio-marqueur sensible et spécifique pour la détection du CP, il n'existe aucun moyen peu onéreux de dépistage de la population générale (asymptomatique). Les patients présentant un risque élevé de développer un CP, c'est-à-dire ceux présentant des facteurs héréditaires (par exemple, 2 parents du premier degré ou plus avec un CP) ou des syndromes génétiques (par exemple, pancréatite héréditaire, syndrome HNPCC), pourraient être candidats pour le dépistage et la surveillance du CP. Cela pourrait inclure des tests génétiques pour les mutations associées à un risque accru de CP et/ou des études d'imagerie (par exemple, échocoscopie, TDM, CPRE et IRM). Des données récentes suggèrent également que les personnes âgées (> 50 ans) atteintes de diabète d'apparition récente présentent un risque accru de CP et devraient également être prises en considération pour un dépistage complémentaire.

Rafael Molina : Des programmes de dépistage du CP sont disponibles, mais en raison de l'incidence relativement faible, les efforts actuels sont axés sur la détection précoce uniquement chez les patients à haut risque de développer la maladie.

De quelle manière les bio-marqueurs actuels de cette maladie sont-ils cliniquement utilisés ? Quelles sont les recommandations ? Ont-ils une valeur pronostique ? Les utilisez-vous régulièrement ?

Randall Brand : À l'exception des néoplasmes kystiques du pancréas, le seul bio-marqueur disponible dans le commerce utilisé pour le CP est le CA19.9. À ma connaissance, le dosage du CA19.9 n'est pas dans les recommandations officielles, mais de nombreux experts suggèrent que la surveillance des concentrations de CA19.9 peut être utile comme marqueur de la réponse au traitement, ou qu'une très forte augmentation des concentrations pourrait refléter que la tumeur n'est pas opérable (utilisé dans notre centre dans ce but). Les concentrations de CA19.9 ne jouent aucun rôle dans le dépistage du CP.

Felix Rückert : Au cours des 20 dernières années, plus de 18 marqueurs tumoraux ont été cliniquement testés, mais seul le CA19.9 a une sensibilité et une spécificité suffisantes. Le CA19.9 figure dans les recommandations allemandes S3 « Cancer du pancréas exocrine » pour le diagnostic différentiel des lésions pancréatiques et le suivi après l'intervention chirurgicale ou pendant la chimiothérapie. Le CA19.9 semble corrélé à la masse tumorale. Une laparoscopie est recommandée chez les patients avec un CA19.9 élevé afin d'exclure les métastases péritonéales avant la résection de la tumeur. Dans notre département, CA19.9 est couramment utilisé. Il est particulièrement utile chez les patients atteints de pancréatite chronique connue quand un cancer est suspecté.

Randy Haun : Actuellement, le CA19.9 sérique est le seul bio-marqueur approuvé par l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) en pratique clinique pour la prise en charge du CP. Les concentrations de CA19.9 sérique sont couramment utilisées pour surveiller la récurrence ou la progression tumorale au cours du traitement du CP. Le CA19.9 est également utilisé comme outil de diagnostic préliminaire chez les patients symptomatiques chez lesquels un CP est suspecté, mais seulement comme préalable aux études d'imagerie, plus informatives. D'autres antigènes sériques (par exemple, l'antigène carcino-embryonnaire et le CA125) sont également utilisés pour surveiller la réponse au traitement ou l'étendue de la maladie, mais ne sont pas approuvés par la FDA pour le CP. En raison de leur incapacité à détecter un CP à un stade précoce et traitable et de la faible efficacité globale des schémas thérapeutiques actuels pour le CP, ces bio-marqueurs n'influencent pas sensiblement l'issue de cette maladie.

Rafael Molina : Le CA19.9 est le marqueur tumoral de choix à l'heure actuelle dans la pratique clinique. Le principal problème de l'utilisation du CA19.9 est sa spécificité, allant de 60 % à 90 %. En outre, des concentrations anormales peuvent être observées dans plusieurs maladies bénignes, en particulier au cours des ictères, où le CA19.9 peut atteindre 1000 U/ml.

Le groupe européen sur les marqueurs tumoraux (EGTM : European Group on Tumor Markers) considère que CA19.9 n'a qu'une faible valeur diagnostique, en particulier dans les premiers stades de la maladie, mais ce bio-marqueur peut être intéressant en complément des méthodes radiologiques, principalement dans les cas sans ictère. Le réseau national de lutte contre le cancer (National Comprehensive Cancer Network) suggère que les résultats de CA19.9 peuvent être utilisés pour aider à différencier les patients atteints de maladies pancréatiques inflammatoires de ceux présentant un adénome pancréatique, bien que la négativité n'exclue pas la malignité (principalement les patients de génotype Lewis A), et les faux positifs chez les patients ictériques doivent être pris en compte.

L'académie nationale de biochimie clinique (National Academy of Clinical Biochemistry) et l'EGTM recommandent que des déterminations répétées de CA19.9 puissent être utilisées en parallèle des techniques d'imagerie afin d'évaluer la réponse thérapeutique, en particulier en cas de traitement palliatif. La Société américaine d'oncologie clinique (American Society of Clinical Oncology) suggère qu'il n'y a pas assez de données pour recommander l'utilisation systématique de marqueurs tumoraux pour évaluer la réponse au traitement, mais que les concentrations des marqueurs tumoraux peuvent être déterminées au début du traitement dans les cas avancés ou métastatiques et tous les 1 à 3 mois pendant le traitement. La détection de l'augmentation du CA19.9 indique la progression, qui doit ensuite être confirmée par d'autres techniques.

Nous utilisons le CA19.9 comme aide au diagnostic chez les patients présentant des signes suspects de CP. Nous utilisons différents seuils comme critères de suspicion : > 100 U/ml chez les patients ne présentant pas de maladies hépatiques, > 300 U/ml chez les patients atteints de maladies hépatiques, et > 1000 U/ml chez ceux avec un ictère. Le CA19.9 peut également être utile dans le diagnostic différentiel du CP et des tumeurs neuroendocriniennes, des tumeurs bénignes ou des tumeurs intracanalaires papillaires mucineuses du pancréas (concentrations inférieures au seuil indiqué précédemment).

Existe-t-il de meilleurs bio-marqueurs en cours de développement ?

Randall Brand : Une autre série de bio-marqueurs existe pour identifier les patients qui pourraient bénéficier d'une évaluation agressive du CP, avec des études plus invasives ou coûteuses. Les applications commerciales initiales des bio-marqueurs comprennent un bio-marqueur de diagnostic pour les patients symptomatiques et des bio-marqueurs qui peuvent être utilisés pour mieux cibler le traitement (médecine personnalisée). Il y a beaucoup de recherches actives en ce qui concerne ces deux dernières applications.

Felix Rückert : Il serait pratique d'avoir accès à un marqueur tumoral fiable et pas cher. Avec un marqueur tumoral « parfait », le dépistage de la population normale serait possible, et plus de patients pourraient être diagnostiqués à un stade opérable, ce qui permettrait de prolonger la survie de nombreux patients. On espère qu'un tel candidat sera bientôt trouvé.

Randy Haun : De nombreuses technologies ont été utilisées pour identifier des marqueurs capables de différencier une tumeur maligne d'une tumeur bénigne du pancréas et/ou de tissus normaux, y compris, mais de façon non limitative, le profilage de protéines, d'ARNm, d'ADN, de microARN ou de métabolites issus des tissus, du sérum et des liquides et kystes pancréatiques. Bien que de nombreux marqueurs candidats intéressants aient émergé de ces études, actuellement aucun n'a été validé pour une utilisation clinique. Les progrès limités dans la découverte de bio-marqueurs sont décevants, mais, comme des panels de bio-marqueurs, présentant des performances améliorées par rapport aux marqueurs individuels (par exemple, CA19.9 seul), ont été constitués, les perspectives pourraient s'améliorer. Les nouvelles technologies (par exemple, suivi de réactions multiples par spectrométrie de masse) sont en cours de développement pour la quantification de multiples cibles dans des échantillons biologiques complexes, ce qui devrait accélérer l'identification, la quantification et la validation des panels de bio-marqueurs, par rapport au paradigme « un marqueur, un test » actuellement utilisé pour valider la plupart des bio-marqueurs protéiques sériques. De même, les études antérieures sur les bio-marqueurs se sont souvent focalisées sur l'identification de variations globales des concentrations d'ARNm ou de protéines, et n'ont pas pris en compte les changements plus subtils, mais peut-être importants, de modifications post-traductionnelles des protéines (par exemple, les variants de glycosylation spécifiques à une maladie) ou de maturation des ARNm (par exemple, les variants d'épissage spécifiques à une maladie). Actuellement, les chercheurs sont en train d'étudier plus à fond ces variants de structure et de faire de nouvelles découvertes intéressantes. Il ne semble pas déraisonnable d'imaginer qu'un test sensible et spécifique pour le CP puisse inclure la détermination des concentrations d'un panel de protéines sériques et de métabolites déterminés, combinée à la détection de profils de glycosylation spécifiques d'autres protéines sériques. La définition de tels modèles de diagnostic complexes à travers différentes plates-formes de découverte de bio-marqueurs est probablement une tâche ardue, mais elle pourrait fournir des résultats des plus utiles cliniquement.

Rafael Molina : Il est important de développer de nouveaux marqueurs tumoraux qui peuvent être facilement détectés, avoir une grande sensibilité et une grande spécificité, et s'avérer informatifs pour le diagnostic précoce et les indications chirurgicales. Par conséquent, un marqueur idéal devrait être identifiable dans le sang, les matières fécales ou la bile, même si cette dernière est moins accessible. À ma connaissance, il n'y a pas de nouveau marqueur tumoral qui présente ces caractéristiques. Cependant, différentes études ont décrit des profils de microARN qui pourraient être utiles pour le diagnostic précoce du CP avec une cytoponction.

Le séquençage du génome entier permet-il de mieux comprendre la pathogénie ou la progression de la maladie ? Par exemple, existe-t-il des voies métaboliques connues perturbées dans cette maladie ?

Randall Brand : On sait beaucoup de choses sur la biologie moléculaire du CP. Une étude de référence par Jones et al. a démontré que 12 processus et voies de signalisation cellulaire possèdent au moins un gène modifié dans au moins 70 % des tumeurs séquencées. Cependant, les performances du séquençage du génome entier ont jusqu'à présent eu un impact clinique limité.

Felix Rückert : Le séquençage du génome entier a ouvert la voie à l'analyse de l'expression des gènes à grande échelle. Nous avons utilisé cette technique pour identifier les anomalies de la voie de l'apoptose dans le CP. Une autre étude très intéressante a été réalisée par S. Jones (*Science*, 2010). Grâce à une analyse génétique complète, différentes voies majeures de signalisation ont pu être identifiées dans le CP, ce qui a conduit à une meilleure compréhension de la physiopathologie de la tumeur. Cependant, des données récentes suggèrent que la carcinogenèse ne dépend pas uniquement de mutations intracellulaires. Des théories sur la cancérogenèse, basées sur les tissus, comme notre « modèle de rétroaction », suggèrent que les cellules stromales contribuent fortement à la transformation maligne dans le CP, ce qui rend ce processus encore plus complexe.

Randy Haun : Les efforts de séquençage du génome entier et de l'exome entier de tumeurs de patients ont permis de mieux comprendre les voies de signalisation cellulaire altérées lors du développement d'un CP. En plus des 4 gènes dont des mutations avaient été précédemment mises en évidence dans le CP [*KRAS* (oncogène homologue du virus du sarcome du rat de Kirsten v-Ki-ras2), *TP53* (protéine tumorale p53), *p16/CDKN2A* et *SMAD4* (membre de la famille SMAD 4)], d'autres mutations génétiques présentes dans la majorité des cancers examinés ont été identifiées. Les gènes responsables de ces altérations génétiques pourraient être assignés à un ensemble de 12 voies de signalisation cellulaire, comprenant la régulation de la transition du cycle cellulaire G₁/G_S et la signalisation de *KRAS*, du facteur de croissance transformant β (TGF- β), de Hedgehog, des intégrines, de la kinase c-jun N-terminale (JNK) et de Wnt/Notch. On notera en particulier que, malgré le fait que la majorité des tumeurs présentent des dysfonctionnements dans ces voies de signalisation, les gènes mutés précis varient considérablement selon les tumeurs. Cette information devrait servir au développement de nouveaux agents thérapeutiques ciblés sur la perturbation du fonctionnement global de ces voies métaboliques (par exemple, le ciblage des composants à la convergence de différentes voies de signalisation ou qui interfèrent avec plusieurs molécules de signalisation dans une voie), plutôt que sur l'inhibition de l'activité d'un composant particulier de la voie. Les connaissances acquises par le séquençage du génome/exome entier devraient également être utiles pour l'identification de mutations cibles sur le plan thérapeutique.

Existe-t-il de nouveaux traitements prometteurs ou d'autres développements à l'horizon ?

Randall Brand : La personnalisation de notre approche pour le traitement du CP en utilisant la propre tumeur du patient peut être une approche prometteuse. Nos connaissances croissantes des cellules souches du CP et le rôle de la réponse immunitaire sont deux autres domaines qui méritent d'être approfondis.

Felix Rückert : Comme mentionné plus haut, la réaction desmoplastique du stroma tumoral empêche la perfusion de la tumeur et donc l'accumulation des agents chimiothérapeutiques. À mon avis, une stratégie très prometteuse consiste à contrecarrer le développement de la réaction desmoplastique par des inhibiteurs de la voie Hedgehog. Toutefois, les récentes études cliniques utilisant ces composés ont été décevantes. Une combinaison de chimiothérapie comprenant de l'oxaliplatine, de l'irinotécan, du fluorouracile, et de la leucovorine (FOLFIRINOX) est maintenant utilisée chez les patients présentant une maladie métastatique. La survie est de 11 mois et le taux de réponse est de 31 %, ce qui est mieux qu'avec la gemcitabine. Cependant, il s'agit d'un schéma très exigeant pour les patients, et dont le but reste palliatif. Il semble qu'il n'y ait pas de formule magique pour le CP pour l'instant.

Randy Haun : Comme les technologies de séquençage du génome/exome entier permettant de développer des plates-formes qui permettent un séquençage individualisé du génome du patient de manière rentable, une médecine personnalisée peut être envisagée. Pour les patients avec une tumeur évoluée localement ou métastatique, les stratégies de traitement ciblé pourraient être guidées par leur profil de mutation, de sorte que des schémas thérapeutiques spécifiques seront utilisés uniquement chez les patients présentant un dysfonctionnement au niveau de la cible considérée [analogues à l'utilisation uniquement d'herceptine (trastuzumab) pour le traitement du cancer du sein HER2-positif]. De même, pour les patients atteints d'une tumeur potentiellement opérable, les indications chirurgicales pourraient inclure l'identification des mutations qui discernent les patients présentant un risque de récurrence faible et des taux de survie plus élevés.

De nombreuses combinaisons thérapeutiques sont à l'étude, à la fois comme traitement primaire pour une tumeur évoluée localement et métastatique, après échec des traitements chimiothérapeutiques standards (c-à-d la gemcitabine), ou comme thérapies néo-adjuvantes. Certains de ces médicaments en cours de développement ciblent les voies de signalisation qui se sont avérées être régulées de manière aberrante dans le CP (par exemple, des combinaisons thérapeutiques d'inhibiteurs de signalisation Notch ou Hedgehog associées à la gemcitabine). Le succès de ces essais peut dépendre en partie de la population de patients (par exemple, si les patients recrutés dans l'étude présentent une mutation du composant de la signalisation ciblé par le médicament) et/ou du fait que le médicament cible un médiateur en aval de la voie de signalisation, de sorte qu'il arrête la signalisation dysfonctionnelle, quel que soit le composant muté en amont.

Comme notre compréhension du microenvironnement de la tumeur pancréatique s'est améliorée, il devient évident que la simple élaboration de nouveaux traitements qui ciblent uniquement la tumeur peut ne pas être suffisante pour le traitement du CP. Des études récentes visant à améliorer la délivrance de médicaments au sein de la tumeur en ciblant le stroma (par exemple, inhibition de la signalisation Hedgehog ou ciblage des protéines matricielles extracellulaires associées au stroma), parallèlement à une action sur les cellules tumorales avec de la gemcitabine, ont donné des résultats prometteurs. De même, l'élimination des cellules tumorales à division rapide peut conduire à une réduction du volume de la tumeur, mais peut laisser une population de cellules cancéreuses spécialisées capables de s'auto-renouveler et de se diviser de manière asymétrique. Ces cellules souches cancéreuses putatives conduiraient donc à une récurrence de la tumeur, et sont donc devenues des cibles pour le développement de nouveaux traitements.

Rafael Molina : Les options thérapeutiques du CP restent limitées. Cependant, il y a de nouveaux médicaments et de nouvelles stratégies prometteuses comme la chimiothérapie adjuvante chez les patients présentant des tumeurs opérables (gemcitabine) qui doublent le taux de survie à 5 ans, de 10 % avec la chirurgie seule à 25 %. Une radiochimiothérapie néoadjuvante peut réduire une tumeur jugée à la limite de l'opérabilité et rendre l'intervention chirurgicale possible, ce qui pourrait améliorer la survie. La meilleure prise en charge des interventions pancréatiques pour cancer, avec des techniques chirurgicales plus approfondies et moins invasives, a permis d'augmenter le nombre de patients candidats à un traitement chirurgical efficace.

Notes

⁸ Abréviations non standardisées :

PC,
cancer du pancréas ;
TDM,
tomodensitométrie ;
IRM,
imagerie par résonance magnétique ;
CPRE,
cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique ;
CA19.9,
antigène carbohydrate 19.9 ;
FAMMM,
mélanome atypique multiple familial ;
HNPCC,
cancer colorectal héréditaire sans polypose ;
CPRM,
cholangiopancréatographie par résonance magnétique ;
FDA,
agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux
EGTM,
groupe européen des marqueurs tumoraux

⁹ Gènes humains :

CDKN2A (également connu sous le nom de *p16*),
inhibiteur de la kinase cycline-dépendante 2A ;
PRSS1,
protéase, sérine 1 (trypsine 1) ;
BRCA2,
cancer du sein de type 2 d'apparition précoce ;
STK11,
sérine/thréonine kinase 11 ;
KRAS,

homologue à oncogène du virus du sarcome du rat de Kirsten v-Ki-ras2
TP53,
protéine tumorale p53 ;
SMAD4,
Membre de la famille SMAD 4.eb

Contributions des auteurs : *Tous les auteurs ont confirmé qu'ils ont contribué au contenu intellectuel de ce document et ont répondu aux 3 exigences suivantes : (a) contributions significatives à la conception et au format, à l'acquisition de données, ou à l'analyse et l'interprétation des données ; (b) élaboration ou révision de l'article et de son contenu intellectuel ; et (c) approbation finale de l'article publié.*

Divulgations des auteurs ou conflits d'intérêts potentiels: *Lors de la soumission du manuscrit, les auteurs ont rempli le formulaire de non-divulgateion. Divulgations et/ou conflits d'intérêts potentiels :*

Recrutement ou Leadership : E.P. Diamandis, *Clinical Chemistry*, AACC.

Consultant ou fonction consultative : R. Brand, Asuragen, Inc., et Quest Diagnostics.

Actionnariat : Non déclaré

Honoraires : Non déclaré

Financement de la recherche : R. Brand, Early Detection Research Network (NIH), Fondation Coulter et Somalogic, Inc.

Témoignage d'expert : Non déclaré

Brevets : Non déclaré

Reçu pour publication le 20 septembre 2012.

Accepté pour publication le 11 octobre 2012.

© 2012 The American Association for Clinical Chemistry

"This article has been translated with the permission of AACC. AACC is not responsible for the accuracy of the translation. The views presented are those of the authors and not necessarily those of the AACC or the journal. Reprinted from *Clin.Chem*, 2013; v. 59, p.41-46, by permission of AACC. Original copyright © 2012 American Association for Clinical Chemistry, Inc. When citing this article, please refer to the original English publication source in the journal, *Clinical Chemistry*"

« Cet article a été traduit avec la permission de l'AACC. L'AACC n'est pas responsable de la qualité de la traduction. Les opinions formulées sont celles des auteurs et ne sont pas nécessairement celles de l'AACC ou du journal. Réimprimé de *Clin.Chem*, 2013; v. 59, p.41-46, avec la permission de l'AACC. Copyright original©2012 American Association for Clinical Chemistry, Inc. Lorsque cet article est cité, la publication originale du journal en anglais doit servir de référence. »