



# Le risque de cancer du pancréas



**Adeline Cuggia, MSc, CCGC**

**Conseillère en génétique/Coordonnatrice de recherche**

Étude Québécoise sur le cancer du pancréas – Centre Universitaire de Santé McGill

2<sup>ème</sup> Symposium Risque héréditaire de cancer – Réseau ROSE

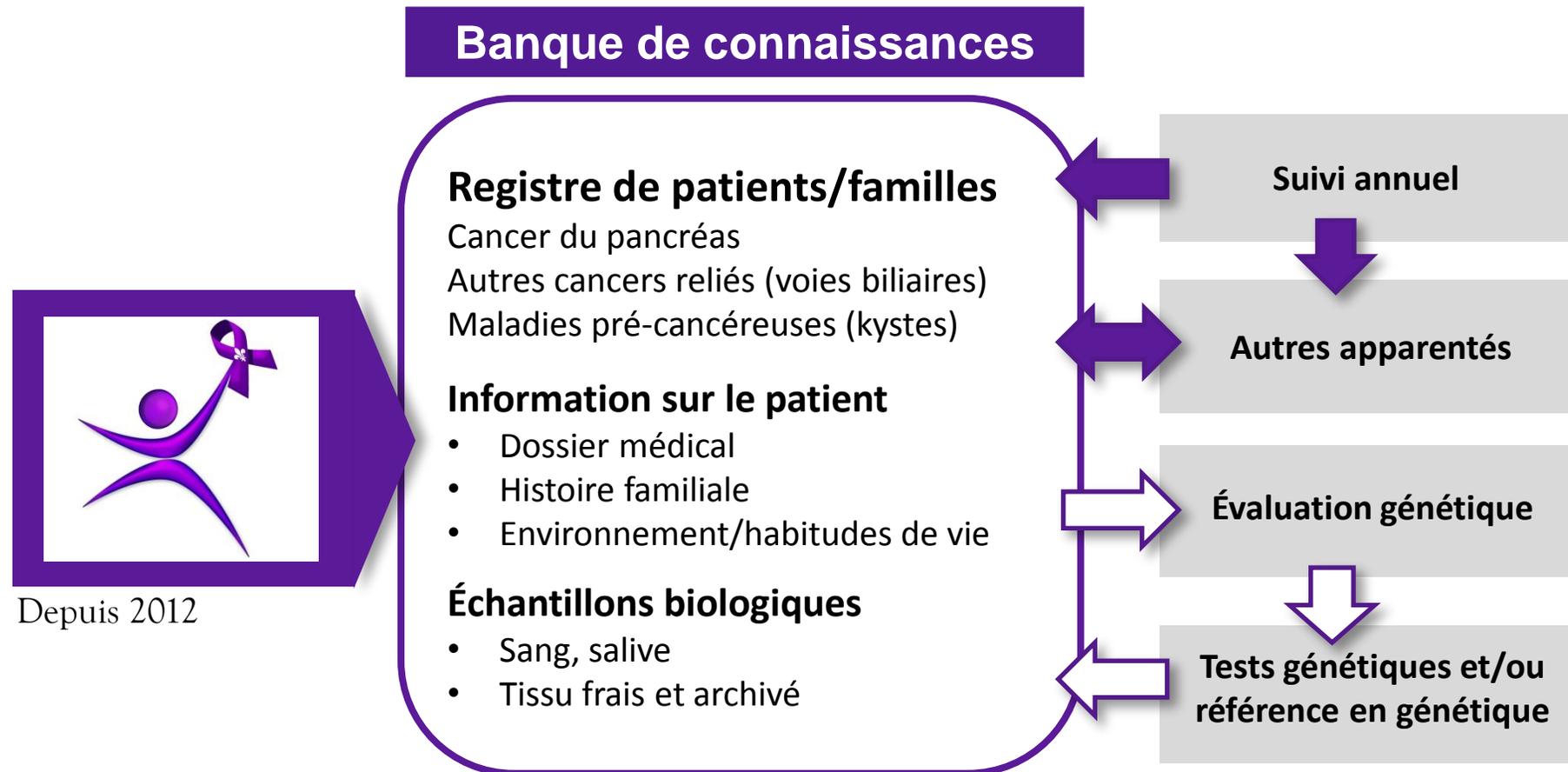
4 octobre 2019

# Divulgation de conflit d'intérêts

- Consultante pour AstraZeneca (Mai 2019)

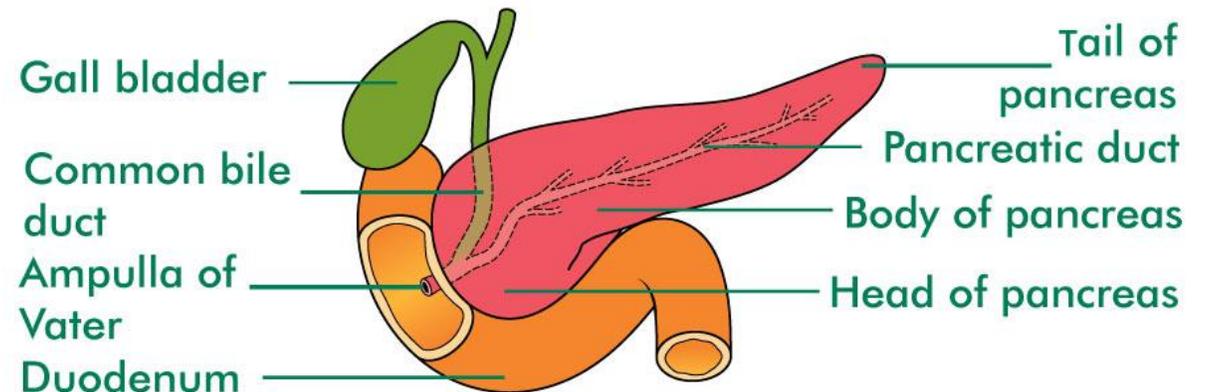
# Étude Québécoise sur le cancer du pancréas

- Registre prospectif de patients et familles, basé en clinique
- Évaluation et enrôlement rapide des patients : visite initiale ou semaines suivantes



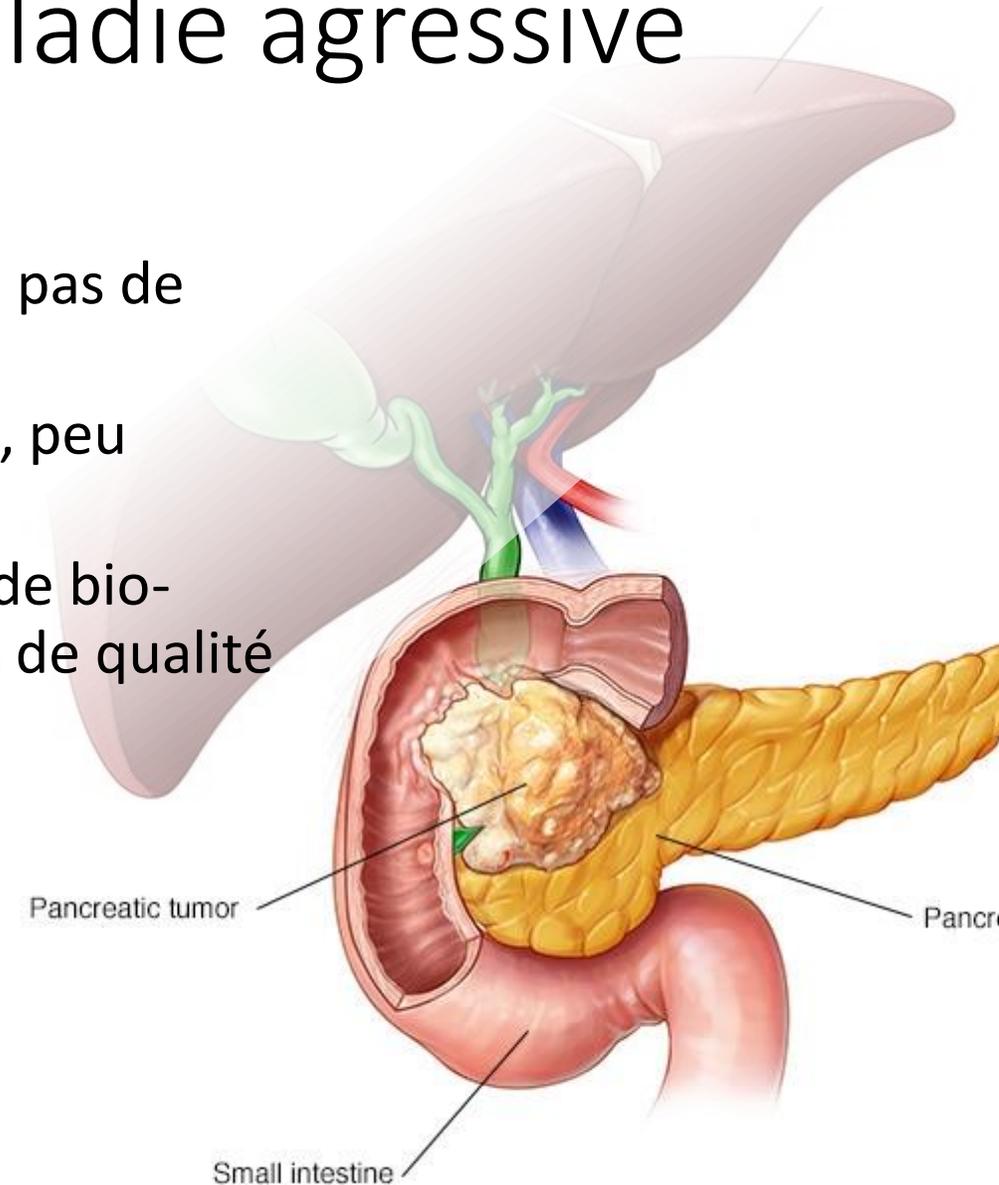
# Pancréas et cancer du pancréas

- **Fonction exocrine** : système digestif (amylase, lipase, protéases...)
  - **Adénocarcinome pancréatique (95%)**
- **Fonction endocrine** : système hormonal (insuline, glucagon...)
  - Tumeur neuroendocrine du pancréas (5%)
- **Diagnostic différentiel**
  - Cholangiocarcinome (cancer du canal biliaire)
  - Cancer de l'ampoule de Vater
  - Cancer du duodénum



# Cancer du pancréas : une maladie agressive

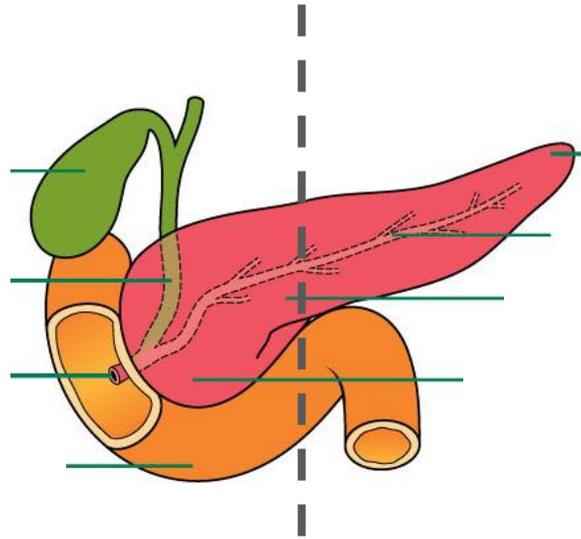
- **Défis : diagnostic, traitements et recherche**
  - Diagnostic : symptômes apparaissent tardivement, pas de bons marqueurs, évolution rapide et systémique
  - Traitements : tumeurs réfractaires aux traitements, peu d'options disponibles, approche unique
  - Recherche : faible incidence et survie faible = peu de bio-spécimens et données cliniques/épidémiologiques de qualité
- **Taux de survie à 5 ans (2019) : 9%**
- **2<sup>e</sup> cause de décès par cancer d'ici 2030**



# Traitements du CP : chirurgie

## **Tête:**

Opération de Whipple  
(pancréatoduodénectomie)



## **Corps/queue :**

Pancréatectomie distale  
+ splénectomie

## **Pancréas entier :**

Pancréatectomie totale

# Traitements : chimiothérapie

## Faibles taux de réponses à la chimiothérapie

- Gemcitabine: **5.4 - 13%**
- Gemcitabine/nab-paclitaxel: **30 - 36.6%**
- FOLFIRINOX: **29% - 31.8%**
- Gemcitabine/Capecitabine: **19.1%**

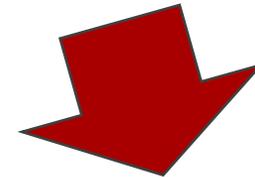
**20%**



### Opérable/stade précoce

- **Survie à 5 ans : 25-35%**
- Chimio néoadjuvante et opération :  
survie médiane **27-33 mo**

**80%**



### Inopérable/stade avancé

- **Survie à 5 ans : 0%**
- 5-FU : survie médiane **4.4 mo**
- Gemcitabine (1997) : **5.7 mo**
- Gemcitabine/Capecitabine (2009) : **7.1 mo**
- FOLFIRINOX (2010) : **11.1 mo**
- Gemcitabine/nab-paclitaxel (2013) : **8.5 mo**

# Cancer du pancréas : génétique

# Question 1

Chez quelle proportion de tous les individus développant un cancer du pancréas (non-sélectionnés) peut-on identifier une mutation dans un gène de prédisposition héréditaire au cancer ?

- A. Moins de 1%
- B. 5-10%
- C. 20-30%
- D. Plus de 50%

# Cancer du pancréas et génétique

- Prédilection héréditaire identifiable chez **5-10%** des patients
  - 5% environ chez les patients non-sélectionnés
  - Taux varie chez certaines sous-populations de patients :



## Histoire familiale de cancer

- Cancer du sein, ovaire, prostate, côlon, pancréas
- Positive : < **8%**



## Ascendance

- Canadienne française : **5 à 8%**
- Juive Ashkénaze : **~10%**

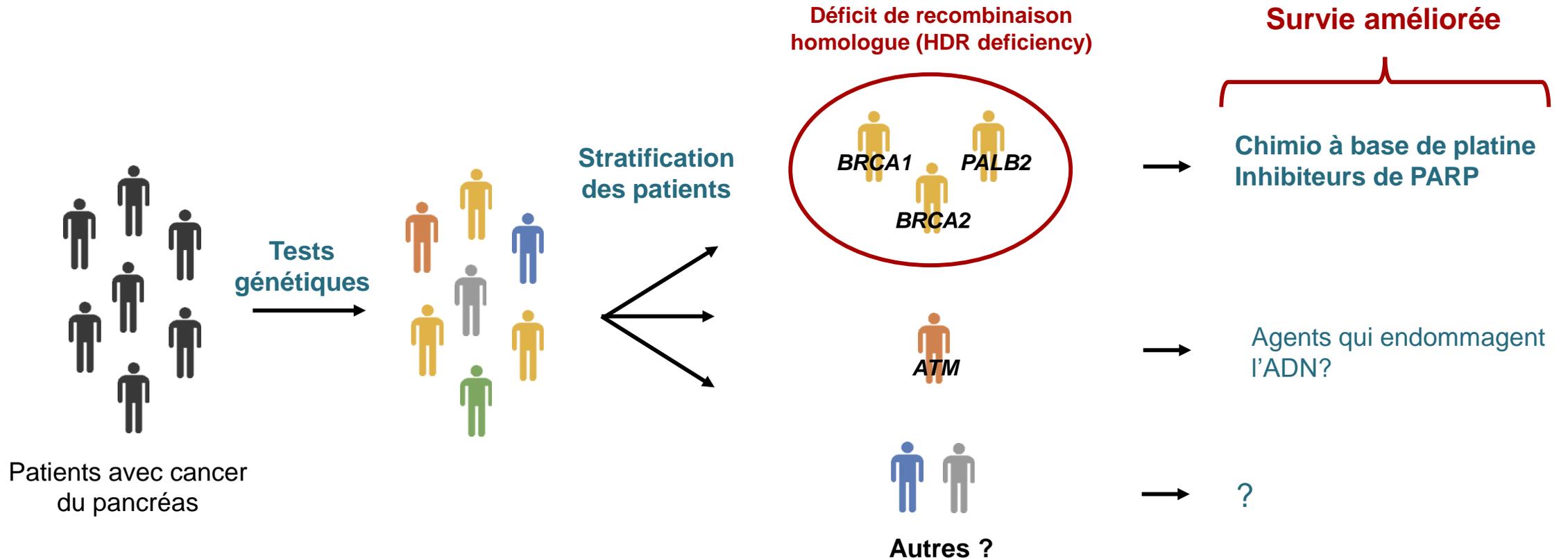


## Jeune âge au diagnostic

- Diagnostic PC ≤50 ans : < **16%**

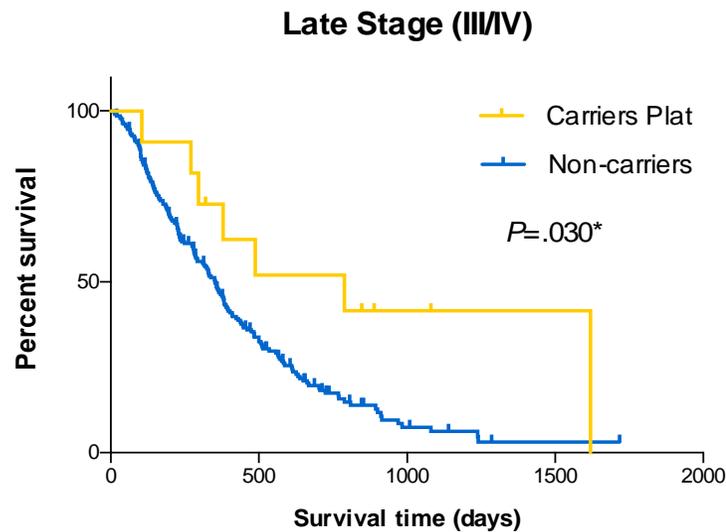
- Gènes les plus fréquemment mutés: *BRCA2* (3.7%), *BRCA1* (1.2%)

# Oncologie de précision



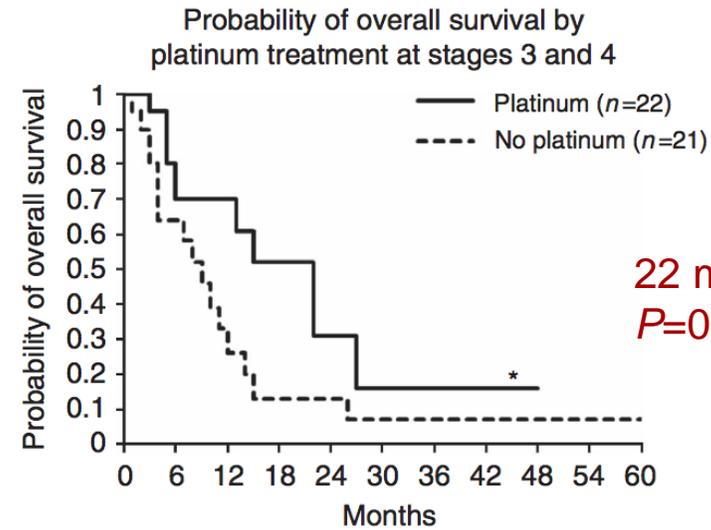
# Oncologie de précision – résultats

- Patients avec PC porteurs de mutations *BRCA1/2* ont une survie plus longue, surtout avec des traitements à base de platine



No. at risk:

Carriers	11	5	2	1
Non-carriers	205	60	7	1



22 mo versus 9 mo,  
 $P=0.039$

**CRITERIA FOR FURTHER GENETIC RISK EVALUATION<sup>a</sup>**

- An individual at any age with a known pathogenic/likely pathogenic variant in a cancer susceptibility gene within the family, including such variants found on research testing<sup>b</sup>
- An individual at any age with a known pathogenic/likely pathogenic variant in a cancer susceptibility gene found on tumor testing (See BR/OV-A 3 of 3)
- An individual diagnosed at any age with any of the following:
  - ▶ Ovarian cancer<sup>c</sup>
  - ▶ Pancreatic cancer
  - ▶ Metastatic prostate cancer<sup>d</sup>
  - ▶ Breast cancer or high-grade (Gleason score  $\geq 7$ ) prostate cancer and of Ashkenazi Jewish ancestry
- An individual with a breast cancer diagnosis meeting any of the following:
  - ▶ Breast cancer diagnosed age  $\leq 50$  y
  - ▶ Triple-negative (ER-, PR-, HER2-) breast cancer diagnosed age  $\leq 60$  y
  - ▶ Two breast cancer primaries<sup>e</sup>
  - ▶ Breast cancer at any age, and
    - ◊  $\geq 1$  close blood relative<sup>f</sup> with:
      - breast cancer age  $\leq 50$  y; or
      - invasive ovarian cancer<sup>c</sup>; or
      - male breast cancer; or
      - pancreatic cancer; or
      - high-grade (Gleason score  $\geq 7$ ) or metastatic prostate cancer<sup>d</sup>
    - ◊  $\geq 2$  close blood relatives<sup>f</sup> with breast cancer at any age
- An individual who does not meet the above criteria but has a first- or second-degree relative with any of the following:<sup>g</sup>
  - ▶ Breast cancer  $\leq 45$  y
  - ▶ Ovarian cancer<sup>c</sup>
  - ▶ Male breast cancer
  - ▶ Pancreatic cancer
  - ▶ Metastatic prostate cancer<sup>d</sup>
  - ▶  $\geq 2$  breast cancer primaries in a single individual
  - ▶  $\geq 2$  individuals with breast cancer primaries on the same side of family with at least one diagnosed  $\leq 50$  y
- An individual with a personal and/or family history on the same side of the family of three or more of the following (especially if diagnosed age  $\leq 50$  y; can include multiple primary cancers in same individual):<sup>g</sup>
  - ▶ breast cancer, sarcoma, adrenocortical carcinoma, brain tumor, leukemia (see LIFR-1),
  - ▶ colon cancer, endometrial cancer, thyroid cancer, kidney cancer, dermatologic manifestations,<sup>h</sup> macrocephaly, or hamartomatous polyps of gastrointestinal (GI) tract (see COWD-1),
  - ▶ lobular breast cancer, diffuse gastric cancer (see CDH1 guidelines, GENE-2),
  - ▶ breast cancer, gastrointestinal cancer or hamartomatous polyps, ovarian sex chord tumors, pancreatic cancer, testicular sertoli cell tumors, or childhood skin pigmentation (see STK11 guidelines, GENE-4)

Consider referral to cancer genetics professional<sup>i</sup>

See Assessment (BR/OV-2)

<sup>a</sup>The criteria for further risk evaluation and genetic testing are not identical. For the purposes of these guidelines, invasive and ductal carcinoma in situ breast cancers should be included. The maternal and paternal sides of the family should be considered independently for familial patterns of cancer.

<sup>b</sup>Irrespective of degree of relatedness.

<sup>c</sup>Includes fallopian tube and primary peritoneal cancers. BRCA-related ovarian cancers are associated with epithelial, non-mucinous histology. Lynch syndrome can be associated with both non-mucinous and mucinous epithelial tumors. Be attentive for clinical evidence of Lynch syndrome (see NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal). Specific types of non-epithelial ovarian cancers and tumors can also be associated with other rare syndromes. Examples include an association between sex-cord tumors with annular tubules and Peutz-Jeghers syndrome or Sertoli-Leydig tumors and DICER1-related disorders.

<sup>d</sup>Metastatic prostate cancer is biopsy-proven and/or with radiographic evidence and includes distant metastasis and regional bed or nodes. It is not a biochemical recurrence.

<sup>e</sup>Two breast cancer primaries includes bilateral (contralateral) disease or two or more clearly separate ipsilateral primary tumors diagnosed either synchronously or asynchronously.

<sup>f</sup>Close blood relatives include first-, second-, and third-degree relatives. (See BR/OV-B).

<sup>g</sup>When possible, genetic testing should be performed first on an affected family member.

<sup>h</sup>For dermatologic manifestations, see COWD-1.

<sup>i</sup>For further details regarding the nuances of genetic counseling and testing, see BR/OV-A.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Prédispositions au cancer du pancréas	Gène(s)	RR CP	Risque cumulatif à 70 ans (%)
Population générale	-	1	0.5-1.5
<b>Cancer du pancréas familial (FPC)</b>			
1 apparenté de premier degré avec PC	-	2-3	2
2 apparentés de premier degré avec PC	-	6	8-12
≥ 3 apparentés de premier degré avec PC	-	14-32	40
<b>Syndromes de prédisposition héréditaire au cancer</b>			
Syndrome de Peutz-Jeghers (PJS)	<i>STK11</i>	132	36
Syndrome familial des naevus atypiques (FAMMM)	<i>CDKN2A</i>	13-47	17
Syndrome héréditaire de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire (HBOC)	<i>BRCA1, BRCA2</i>	3.5-10	3-8
Syndrome de Lynch (HNPCC)	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM</i>	8.6	< 5 (3?)
Polypose adénomateuse familiale (FAP)	<i>APC</i>	2-3	< 5
Li-Fraumeni Syndrome (LFS)	<i>TP53</i>	7.3	?
Cancer du sein héréditaire	<i>PALB2</i>	Augmenté	?
Cancer du sein héréditaire	<i>ATM</i>	Augmenté	?
<b>Syndrome d'inflammation chronique</b>			
Pancréatite héréditaire (HP)	<i>PRSS1</i>	50-80	40
Fibrose kystique (CF)	<i>CFTR</i>	5	< 5

# Cancer du pancréas : surveillance

## Question 2

Quel est le suivi clinique recommandé pour une personne en bonne santé à risque élevé de cancer du pancréas (cancer du pancréas familial ou syndrome de prédisposition héréditaire au cancer) ?

- A. Aucun
- B. Échographie abdominale bisannuelle (aux 2 ans)
- C. IRM abdominal annuel
- D. IRM abdominal et échographie endoscopique annuels, alternés aux 6 mois

# Cancer du pancréas : surveillance

- **Aucune** recommandation de surveillance pour la population générale
- **Aucune** surveillance ayant des bénéfices cliniques prouvés pour les **individus à risque élevé**
  - Qui surveiller ?
  - Par quel protocole ?
- Peu de données disponibles dans la littérature actuellement...
- **Consensus** : si surveillance, faite en recherche uniquement
- **CUSM/ÉQCP (2013)** : programme de surveillance en recherche pour individus à risque élevé (histoire familiale, prédisposition héréditaire)

# Surveillance : protocole de recherche

Modalités de surveillance	Fréquence
<b>EXAMENS D'IMAGERIE</b> - Imagerie par résonance magnétique (IRM) de l'abdomen - Échographie endoscopique	Annuel, alterné biannuellement
<b>TEST SANGUIN</b> - CA19-9	Biannuel
<b>SUIVI CLINIQUE</b> - Pancréatite, signes et symptômes	Biannuel
<b>ARRÊT DU TABAGISME</b> - Discuté et encouragé	À l'enrôlement; au besoin
<b>ÉCHANTILLONS SANGUINS DE RECHERCHE</b> - Biobanque pour études futures de marqueurs	Annuel

# Cancer du pancréas : signes et symptômes



Jaunisse



Démangeaisons



Changement de  
couleur selles/urine



Diarrhées et/ou  
constipation



Nausées et  
vomissements



Perte de  
poids/appétit



Douleurs  
abdomen/dos



Diabète à  
apparition tardive

# Individus à haut risque

- **Critères CUSM** : risque à vie de CP  $\geq$  5%

<b>CANCER DU PANCRÉAS FAMILIAL</b> 50-79 ans ou 10 ans avant dx CP dans la famille	Estimation du risque de PC (à 70 ans)
$\geq$ 3 apparentés atteints de CP, au moins un de 1 <sup>er</sup> degré	40%
$\geq$ 2 apparentés atteint avec CP à jeune âge ( $\leq$ 50 ans), au moins un de 1 <sup>er</sup> degré	8-12%

<b>PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE</b> 45-79 ans ou 10 ans avant dx CP dans la famille	Estimation du risque de PC (à 70 ans)
Pancréatite héréditaire (HP), mutation <i>PRSS1</i> (40-79 ans)	40%
Syndrome de Peutz–Jeghers (PJS), mutation <i>STK11</i> (30-79 ans)	36%
Syndrome familial des naevus atypiques (FAMMM), mutation <i>CDKN2A</i>	17%
Cancer du sein/ovaire héréditaire, mutation <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>PALB2</i> ou <i>ATM</i> + 1 apparenté atteint de PC	< 3-8%
Syndrome de Lynch (HNPCC), mutation <i>MSH2</i> , <i>MHL1</i> , <i>MSH6</i> ou <i>PMS2</i> + 1 apparenté atteint de PC	< 5%

# Surveillance : est-ce que ça fonctionne ?

## Études récentes

EUROPE (Vasen et al., 2016)

- 411 individus à haut risque
- Patients avec PC opérés : 75% (9/13), survie 5 ans : 24%

US (Canto et al., 2018)

- 354 individus à haut risque
- Patients avec PC opérés : 90% (9/10), survie 3 ans : 85%

CUSM (Données non publiées)

- 67 individus à haut risque
- Patients avec PC opérés : 0% (0/1)

- Collaborations internationales nécessaires pour cohortes plus grandes
- Nouveaux biomarqueurs pourraient améliorer la détection

# Conclusion et résumé

- Le cancer du pancréas est une maladie agressive et difficile à traiter
  - Diagnostic précoce est essentiel
  - Trop peu d'options de traitement actuellement
- Les tests génétiques peuvent améliorer le pronostic des patients
  - Oncologie de précision et traitements ciblés
  - Offrir tests génétiques aux apparentés
- Aucune surveillance clinique prouvée comme bénéfique
  - Définir les individus à haut risque et protocole de surveillance
  - Plus grandes cohortes et nouveaux biomarqueurs nécessaires

# Remerciements et affiliations

## PI & Directeur de l'ÉQCP :

- Dr. George Zogopoulos

## Collègues :

- Crystal Haigh
- Céline Domecq
- Alyssa Smith
- Cavin Wong
- Guillaume Bourdel

## Hôpital général juif

- Dr. William Foulkes
- Dr. George Chong

## CUSM - HPB et oncologie

- Dr. George Zogopoulos
- Dr. Jeffrey Barkun
- Dr. Prosanto Chaudhury
- Dr. Peter Metrakos
- Dr. Kevin Waschke
- Dr. Josée Parent
- Dr. Yen-I Chen
- Dr. Jamil Asselah
- Dr. Nathaniel Bouganim
- Daphnée Lamoussény

## Toronto, ON:

- Dr. Steven Gallinger
- Dr. Mohammad R. Akbari
- Ayelet Borgida
- Spring Holter

## CUSM - Oncogénétique

- Dr. William Foulkes
- Evan Weber
- Laura Palma
- Laura Whelton

## Consortium PACGENE

## Consortium PRECEDE

## Consortium PANCOne

## Étude clinique COMPASS (EPPIC)

## Étude clinique PanFAM-1



Cancer  
Research  
Society



Hôpital général juif  
Jewish General Hospital

Institut de  
recherche  
Centre universitaire  
de santé McGill



Research  
Institute  
McGill University  
Health Centre

# Coordonnées



ÉTUDE QUÉBÉCOISE SUR LE  
CANCER DU PANCRÉAS

QUEBEC PANCREAS  
CANCER STUDY

## **Conseillère en génétique/Coordonatrice de recherche**

Adeline Cuggia, MSc, CCGC

Courriel : [cancer.pancreas@mcgill.ca](mailto:cancer.pancreas@mcgill.ca)

T: (514) 934-1934 poste 76333

F: (514) 843-1503

## **Directeur de l'ÉQCP – Chirurgien chercheur**

George Zogopoulos, MD, PhD, FRCS(C), FACS

Courriel: [george.zogopoulos@mcgill.ca](mailto:george.zogopoulos@mcgill.ca)

# Références

1. Wolfgang CL, Herman JM, Laheru DA, et al: Recent progress in pancreatic cancer. *CA Cancer J Clin* 63:318-348, 2013
2. Collins DC, Morris PG: Systemic therapy for advanced pancreatic cancer: Individualising cytotoxic therapy. *Expert Opin Pharmacother* 16:851-861, 2015
3. Carmichael J, Fink U, Russell RCG, Spittle MF, Harris AL, Spiessi G, Blatter J. Phase II study of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 1996;73:101–105.
4. Casper ES, Green MR, Kelsen DP, Heelan RT, Brown TD, Flombaum CD, Trochanowski B, Tarassoff PG. Phase II trial of gemcitabine (2,2-difluorodeoxycytidine) in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Invest New Drugs*. 1994;12:29–34.
5. Colucci G, Riccardi F, Giuliani F, Lopez M, Gebbia V, Uomo G, Biglietto M, Cigolari S, Borsellino N, Paoletti G, Majello E, Gebbia N. Randomized trial of gemcitabine (GEM) alone or with cisplatin (CDDP) in the treatment of advanced pancreatic cancer (APC): A phase II multicenter study of the Southern Italy Oncology Group. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1999;18:250a.
6. Di Costanzo F, Sdrobolini A, Carlini P, Massidda B, Mattioli P, Iop A, Barletta E, Moscetti L, Recchia F, Tralongo P. Randomized trial of gemcitabine alone or with 5-fluorouracil continuous infusion in the treatment of advanced pancreatic cancer: A phase II multicenter study of the GORIC. *Ann Oncol*. 2000;11:64.
7. De Vita F, Jole V, Febbraro A, et al. NAB-paclitaxel and gemcitabine in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC): from clinical trials to clinical practice *BMC Cancer*. 2016; 16(1): 709.
8. Ruihua X, Xianjun Y, Jihui H, et al. Efficacy and safety of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine in Chinese patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas: a phase II study *BMC Cancer*. 2017; 17: 885.
9. Sadot E, Doussot A, O'Reilly EM, et al. FOLFIRINOX induction therapy for stage III pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2015 Oct; 22(11): 3512–3521.
10. Karasek P, Skacel T, Kocakova I, et al. Gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a prospective observational study. *Expert Opin Pharmacother*. 2003 Apr;4(4):581-6.
11. Smith AL, Wong C, Cuggia A, et al: Reflex Testing for Germline BRCA1, BRCA2, PALB2, and ATM Mutations in Pancreatic Cancer: Mutation Prevalence and Clinical Outcomes From Two Canadian Research Registries. *JCO Precision Oncology* :2, 1-16, 2018

# Références

12. Golan T, Kanji ZS, Epelbaum RO et al, Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. *Br J Cancer*. 2014 Sep 9;111(6):1132-8.
13. Ghiorzo P: Genetic predisposition to pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. Aug 21;20(31):10778-89, 2014
14. Petersen, G: Familial Pancreatic Adenocarcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. Aug; 29(4): 641–653, 2015
15. Zhen DB, Rabe KG, Gallinger S, et al. BRCA1, BRCA2, PALB2, and CDKN2A Mutations in Familial Pancreatic Cancer (FPC): A PACGENE Study. *Genet Med*. Jul; 17(7): 569–577, 2015
16. Kastrinos F, Mukherjee B, Tayob N, et al. The Risk of Pancreatic Cancer in Families with Lynch Syndrome. *JAMA*. 2009 Oct 28; 302(16): 1790–1795.
17. Grant RC, Selander I, Connor AA, et al. Prevalence of germline mutations in cancer predisposition genes in patients with pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2015 Mar;148(3):556-64.
18. Hu C, Hart SN, Bamlet WR, et al. Prevalence of pathogenic mutations in cancer predisposition genes among pancreatic cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016 Jan; 25(1): 207–211.
19. Andrei A-Z, Hall A, Smith AL, et al: Increased in vitro and in vivo sensitivity of BRCA2-associated pancreatic cancer to the poly(ADP-ribose) polymerase-1/2 inhibitor BMN 673. *Cancer Lett* 364:8-16, 2015
20. Lowery MA, Kelsen DP, Stadler ZK, et al: An emerging entity: Pancreatic adenocarcinoma associated with a known BRCA mutation: Clinical descriptors, treatment implications, and future directions. *Oncologist* 16:1397-1402, 2011
21. BRCA-Related Breast and/or Ovarian Cancer Syndrome Testing Criteria v3.2019. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2019
22. Smith AL, Wong C, Cuggia A et al: Reflex Testing for Germline BRCA1, BRCA2, PALB2, and ATM Mutations in Pancreatic Cancer: Mutation Prevalence and Clinical Outcomes From Two Canadian Research Registries. *JCO Precision Oncology*, 2018.
23. Vasen H, Ibrahim I, Ponce CG et al: Benefit of Surveillance for Pancreatic Cancer in High-Risk Individuals: Outcome of Long-Term Prospective Follow-Up Studies From Three European Expert Centers. *J Clin Oncol*. 2016 Jun 10;34(17):2010-9.
24. Canto MI, Kerdsirichairat T, Yeo CJ, et al: Surgical Outcomes After Pancreatic Resection of Screening-Detected Lesions in Individuals at High Risk for Developing Pancreatic Cancer. *J Gastrointest Surg*. 2019 Jun 13.