



*Prévention et cancer du pancréas :
patients à risque héréditaire et comment les
surveiller ?*

Dr Olivier Dubreuil

Oncologue Digestif

Groupe Hospitalier Diaconesses – Croix St Simon



L'adénocarcinome du pancreas (AP)

- **16000 cas en France en 2023**
- **Incidence en forte augmentation**
 - Doublée chez les hommes
 - Triplée chez les femmes entre 1982 et 2012 (femmes jeunes aux US)
- **Cancer digestif avec le pronostic le plus défavorable**
 - Taux de survie globale nette standardisée à 5 ans, tous stades confondus, de 11 %
- **2^{ème} cause de mortalité par cancer en Eu et aux US en 2030**

Risque héréditaire

- 5 à 10 % des AP sont d'origine génétique
 - suspectée ou avérée

- 2 grands groupes d'AP héréditaires
 - Formes dites « syndromiques » = affections héréditaires bien caractérisées sur le plan moléculaire

- Agrégations familiales non syndromiques = agrégation isolée ou prépondérante d'AP d'étiologie souvent inconnue

Risque héréditaire

- (Re)connaissance de ces 2 entités primordiales:
 - Stratégie de dépistage spécifique
 - Pas pour les AP mais pour les lésions associées
 - Recherche mutation chez apparentés
 - Enjeu thérapeutique: test théranostique
 - Anti-PARP, immunothérapie

Formes syndromiques

- Minoritaires...
- ...mais à systématiquement penser et rechercher!
 - Quand AP multiples dans la famille
 - Mais aussi quand autres cancers des spectres des différents syndromes

Formes syndromiques

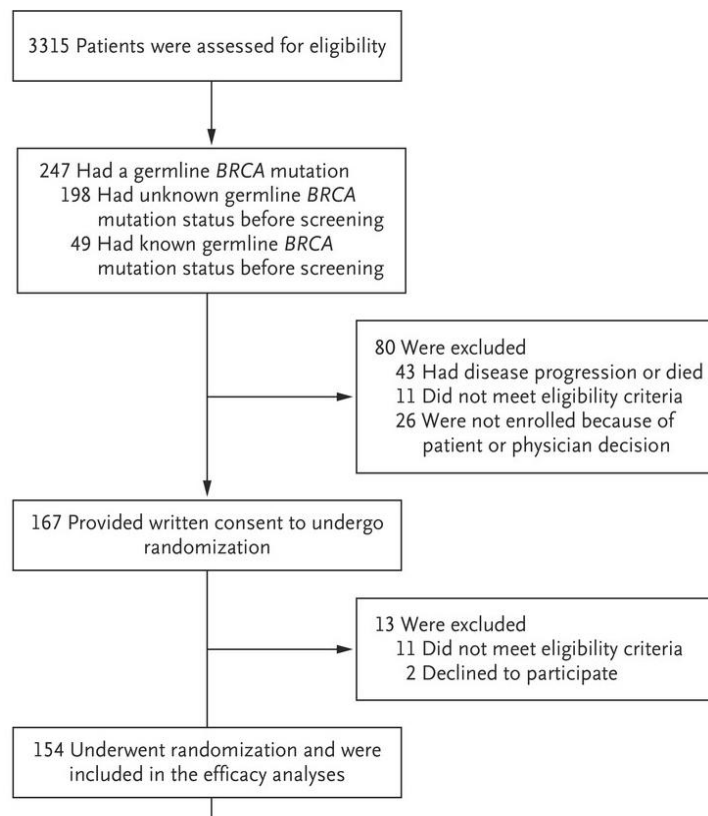
- Formes héréditaires des cancers du sein et de l'ovaire (**HBOC**) liées aux VP constitutionnels des gènes **BRCA1/2** et **PALB2**
- Formes héréditaires liées aux VP constitutionnels du gène **ATM**
- Formes héréditaires de mélanomes cutanés (VP constitutionnel du gène **CDKN2A/p16INK4a**)
- Syndrome de **Peutz-Jeghers** (VP constitutionnel du gène **STK11**)
- Syndrome de **Lynch** (VP constitutionnel d'un gène du système **MMR**)
- Syndrome de **Li-Fraumeni** (VP constitutionnel du gène **TP53**)
- **Pancréatites chroniques** héréditaires (VP constitutionnel des gènes **PRSS1, SPINK1, CFTR**)

- BRCA1-2 et PALB2

- Agrégation familiale de cancers du sein, de l'ovaire et/ou d'autres tumeurs du spectre
 - Pancréas (BRCA-2), prostate
 - Age jeune de survenue d'un cancer
 - Cancer du sein masculin

HBOC: est-ce fréquent dans les AP?

18 years of age or older and had histologically or cytologically confirmed pancreatic adenocarcinoma and a documented deleterious or suspected deleterious germline mutation in *BRCA1* or *BRCA2*



6% de mutation constitutionnelle retrouvée

AP: est-ce fréquent dans les HBOC?

- 177598 individus issus de 3184 familles avec VP constit de BRCA1 et de 2157 familles avec VP constit de BRCA2
- RR d'AP étaient de 2,36 (IC95 % : 1,51–3,68 ; $p < 0,001$) pour BRCA1 et de 3,34 (IC95 % : 2,21–5,06 ; $p < 0,001$) pour BRCA 2
- Risques absolus à 80 ans:
 - 2,3 % chez les femmes, 2,9 % chez les hommes pour BRCA1
 - 2,3 % chez les femmes, 3,0 % chez les hommes pour BRCA2.
 - à 50 ans: 0,08 % et à 0,1 % pour BRCA1, 0,2 % et 0,2 pour BRCA 2

AP: est-ce fréquent dans les HBOC?

TABLE 3. Sex-Specific RRs and 95% CIs for *BRCA1* and *BRCA2* Carriers From the Main Analysis

Cancer Site	<i>BRCA1</i> Carriers			<i>BRCA2</i> Carriers		
	Male RR (95% CI)	Female RR (95% CI)	<i>P</i> for Difference ^a	Male RR (95% CI)	Female RR (95% CI)	<i>P</i> for Difference ^a
Bladder	0.97 (0.34 to 2.78)	0.53 (0.05 to 5.95)	.61	1.26 (0.46 to 3.47)	4.07 (1.09 to 15.21)	.20
Brain and CNS	0.72 (0.25 to 2.06)	2.56 (0.98 to 6.67)	.11	0.48 (0.10 to 2.25)	2.27 (0.83 to 6.21)	.09
Colon-rectum	1.54 (0.98 to 2.42)	1.34 (0.66 to 2.73)	.74	1.57 (0.90 to 2.74)	0.89 (0.36 to 2.20)	.28
Connective and soft tissue	0.08 (0 to 196.37)	1.61 (0.15 to 16.78)	.36	0 (0 to 3.5E+122)	1.33 (0 to 3,851.9)	.53
Esophagus	0.88 (0.29 to 2.70)	1.63 (0.13 to 20.17)	.68	1.12 (0.37 to 3.42)	0.07 (0 to 3.18)	.13
Eye	1.98 (0.15 to 25.33)	NA	NA	3.26 (0.29 to 36.23)	6.19 (0.71 to 54.34)	.70
Gallbladder and extrahepatic ducts	3.75 (1.23 to 11.43)	2.52 (0.36 to 17.56)	.71	2.35 (0.59 to 9.35)	2.20 (0.49 to 9.92)	.95
Head and neck	1.04 (0.41 to 2.64)	1.69 (0.29 to 9.93)	.65	0.71 (0.19 to 2.73)	0.83 (0 to 474.33)	.96
Kidney	1.35 (0.36 to 5.06)	3.10 (0.74 to 12.93)	.41	0.19 (0.01 to 4.46)	3.13 (0.37 to 26.16)	.27
Leukemia	1.03 (0.36 to 2.92)	NA	NA	0.77 (0.23 to 2.60)	1.85 (0.30 to 11.57)	.48
Lung	1.36 (0.79 to 2.33)	1.43 (0.49 to 4.22)	.93	0.81 (0.39 to 1.69)	2.84 (1.23 to 6.60)	.05
Lymphoma	0.69 (0.12 to 3.91)	1.56 (0.33 to 7.43)	.49	0.78 (0.09 to 6.37)	2.24 (0.13 to 39.84)	.64
Melanoma	0.44 (0.04 to 5.44)	0.80 (0.13 to 5.06)	.70	NA	1.82 (0.43 to 7.71)	NA
Multiple myeloma	3.60 (1.00 to 12.96)	2.04 (0.22 to 18.87)	.66	1.11 (0.13 to 9.46)	0.01 (0 to 19.48)	.52
Pancreas	1.92 (1.12 to 3.28)	4.27 (2.01 to 9.05)	.11	2.96 (1.78 to 4.94)	4.34 (2.19 to 8.62)	.38
Stomach	1.67 (0.86 to 3.27)	4.86 (2.13 to 11.08)	.08	2.76 (1.59 to 4.80)	6.89 (3.71 to 12.78)	.04
Thyroid	0.05 (0 to 4,319.91)	0.14 (0.01 to 1.78)	.88	NA	1.01 (0.25 to 4.19)	.31

HBOC

- PALB2
- 17 906 individus issus de 524 familles identifiées (21 pays)
 - RR d'AP: 2,27
 - Risque absolu à 80 ans à 2 % chez les femmes et à 3 % chez les hommes
 - Mais seulement à 0,07 % chez les femmes et à 0,1 % chez les hommes à 50 ans

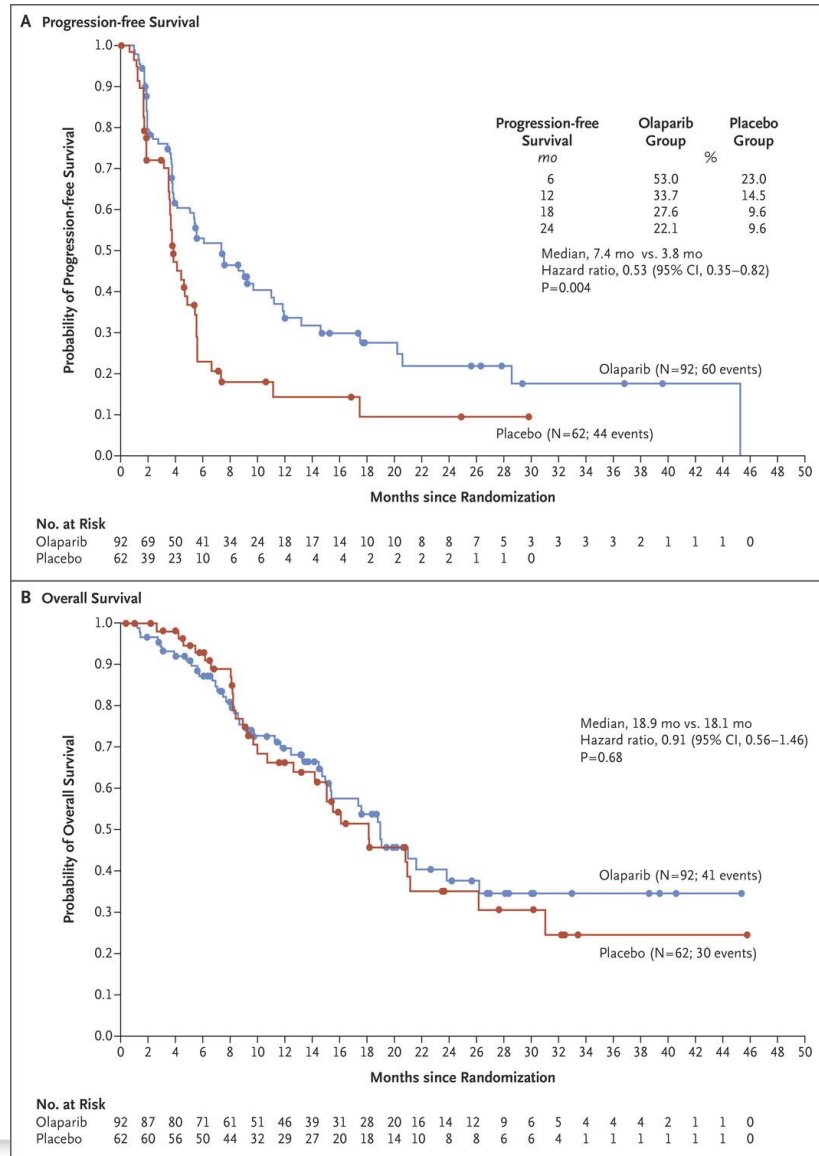
HBOC et Cancer du pancréas

- **Risque certain mais faible**
- **Augmentation risque individuel si ATCD familial d'AP?**

- **Mutation BRCA1-2**
 - **Confère une sensibilité aux inhibiteurs de PARP**
 - **Olaparib**

 - Recherche systématique chez les patients en bon état général

POLO



Formes héréditaires de mélanomes cutanés - gène CDKN2A

- La moitié des mélanomes familiaux
- Dans les AP, prévalence variable en fonction mutation
- Risque élevé, évalué à 17 % à 75 ans, pour patient porteurs de la mutation récurrente p16-Leiden
- A rechercher dans un contexte familial de mélanome et AP

Syndrome de Peutz-Jeghers

- **Clinique Classique: polypose hamartomateuse (occlusions digestives), lentiginose péri-orificielle et mains**
- **Mutation gène STK11/LKB1, autosomique dominante**
 - Parfois de novo
- **Augmentation du risque de multiples cancers**
 - Colon, gynéco/séno
 - Pancréatique de façon plus rare

Syndrome de Lynch

- Augmentation du risque d'AP
 - Mais beaucoup plus faible que les cancers *habituels*
- Risque surtout si mutation MLH1?
- Dernières données plutôt en faveur d'une augmentation si mutation MLH1 ou MSH2
- Les AP représentaient 1,9% des cancers de la cohorte (>6000 patients porteurs)
 - Pas de mise en place d'un dépistage systématique chez tous les individus atteints d'un syndrome de Lynch
- **Mais à ne pas méconnaître car bénéfique probable de l'Immunothérapie+++**

Pancréatites chroniques héréditaires

- Pancréatites aiguës puis PCC à un âge très jeune
- Mutation de PRSS1 majoritairement
 - Autosomique dominante, pénétrance élevée (>80%)
- Augmentation du risque d'AP majeure
- risques cumulés à 50 ans, 60 ans et 75 ans de 10 %, 18,5 %, et 53,5 %
- Surveillance/Dépistage difficile devant remaniements pancréatiques

Formes non-syndromiques

- **Plusieurs AP dans la famille**
 - Mais de pas de VP retrouvé
 - *Forme familiale de cancer du pancréas*
- **Critères de définition :**
 - **AP chez au moins**
 - Deux apparentés de premier degré
 - Ou chez au moins trois apparentés quel que soit le lien de parenté
 - Quels que soient les âges aux diagnostics

Résumé des risques héréditaires

- **Risque faible:** (pénétrance < à 5 %) : individus avec variants pathogènes constitutionnels des gènes BRCA1, BRCA2, PALB2 ou ATM en l'absence d'histoire familiale ;
- **Peutz-Jegher, mais peu de données**
- **Mutation CDKN2A**
- **Risque élevé** (pénétrance probablement > 5%):
individus avec au moins 2 apparentés de premier degré atteints, et plus généralement chez les apparentés de premier degré d'un individu atteint en cas de validation des critères de définition des formes familiales d'AP

Qui surveiller et Comment surveiller?



Dépistage: pour qui?

TABEAU II

Population-cible du dépistage systématique du cancer du pancréas (hors contexte des pancréatites chroniques héréditaires)

Individu avec VP constitutionnel des gènes *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM* ou d'un des gènes du système MMR¹ (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*), uniquement en cas d'antécédent (validé) d'adénocarcinome pancréatique chez ≥ 1 apparenté de 1^{er} degré ou chez ≥ 2 apparentés au-delà du 1^{er} degré

Individu avec VP constitutionnel du gène *CDKN2A*²

Quelle que soit l'histoire familiale en cas de VP p16/Leiden

Uniquement en cas d'antécédent (validé) d'adénocarcinome pancréatique chez ≥ 1 apparenté de 1^{er} degré ou chez ≥ 2 apparentés au-delà du 1^{er} degré pour les autres VP

Individu avec VP constitutionnel du gène *STK11* (syndrome de Peutz-Jeghers)²

Dans tous les cas de néo-mutation

Uniquement en cas d'antécédent (validé) d'adénocarcinome pancréatique chez ≥ 1 apparenté de 1^{er} degré ou chez ≥ 2 apparentés au-delà du 1^{er} degré pour les mutations héritées

Individus apparentés au 1^{er} degré d'un individu atteint d'un d'adénocarcinome pancréatique, en cas de validation des critères de définition des formes familiales³, y compris pour les individus non-porteurs d'un VP des *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM* ou d'une des gènes du système MMR (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*), lorsqu'un tel variant a été identifié

Dépistage: Comment?

- **Objectif: découvrir lésion cancéreuse de petite taille, opérable ou lésion pré-cancéreuse: TIPMP, lésion intra-épithéliale, PanIN en DHG**
- **Etudes d'interprétation difficile car**
 - Mono/paucicentriques
 - Petits effectifs
 - Populations hétérogènes (VP découvert), histoires familiales...
 - Centres experts (quelle extrapolation?)

Dépistage: Comment?



IRM pancréatique (avec wirsungo-IRM,
séquences de diffusion
et injection de produit de contraste)



Dépistage: Comment?

■ **IRM:**

- Pas d'irradiation, mais études sur impact injections de Gadolinium répétées
- Suivi et révision images rétrospectivement possible
- Bonne sensibilité, bonne spécificité

■ **EEH:**

- Très bonne sensibilité, très bonne spécificité
- Permet une ponction/biopsie si besoin
- AG, opérateur dépendant

Mais est-ce que le dépistage fonctionne dans cette pathologie???

Dépistage: résultats de 2 études récentes

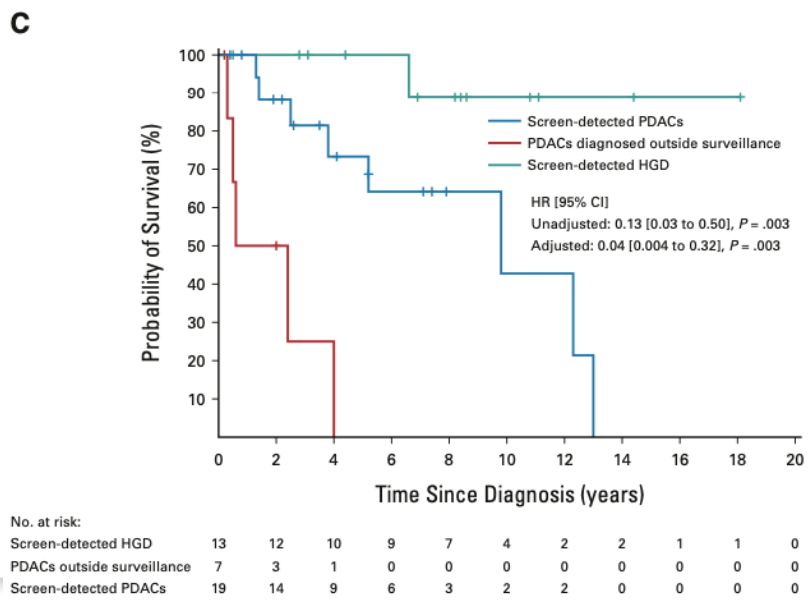
■ CAPS5 study:

- Cohorte prospective, multicentrique ouverte dans 8 centres US depuis 2014
- Patients à risque familial d'AP:
 - Hereditary syndromes or germline variant carriers:
 - *BRCA2, ATM, BRCA1, PALB2, or Lynch syndrome-associated genes with family history of PDAC FAMMM (CDKN2A)*
 - *Peutz-Jeghers (STK11)*
 - *Family history of at least one first-degree and one second-degree relative with PDAC*
 - Surveillance
 - *Annual surveillance with EUS and/or MRI/MRCP, often alternating between the two methods (surveillance interval was modified when concerning lesions were detected)*
- 1731 patients inclus
 - 42,6% avec mutation germinale connue

Dépistage: résultats de 2 études récentes

■ CAPS5 study:

- Suivi médian de 2.8 ans (1.4- 4.8 years)
- 26 diagnostics d'AP dont 10 patients avec mutation connue
- 19 diagnostiqués pendant la surveillance
- 57.9% étaient de stade I, 15.8% stade II, 21.1% stade III, and 5.2% stade IV
 - Vs 6 cas sur 7 (85.7%) d'AP diagnostiqués hors programme de surveillance qui étaient stade IV au Dg



survie globale médiane de 9,8 ans
contre 1,5 an pour les patients du second groupe

Dépistage: résultats de 2 études récentes

- **CDKN2A :**
 - 347 patients avec mutation CDKN2A suivis pendant une durée médiane de 5,6 ans
 - IRM pancréatique annuelle avec séquences de wirsungo-IRM, +/- associée à partir de 2012 à une EEH bilio-pancréatique annuelle, en alternance avec l'IRM

 - 36 AP diagnostiqués chez 31 patients
 - 83,3 % des cancers étaient jugés opérables au moment du diagnostic
 - 33,3 % étaient de stade I.
 - Survie médiane de 26,8 mois et le taux de survie à cinq ans de 32,4 %
 - 44,1 % (IC95 % : 27,2–71,3) pour les 22 patients ayant eu une exérèse chirurgicale

Autres moyens de dépistage?

- **Oui: doser la glycémie à jeun et HbA1c!**
 - incidence de l'AP proche de 1 % à 3 ans chez les patients avec diabète de novo
- **Si découverte d'un diabète de novo:**
 - Intensifier imagerie: IRM + EEH + scanner pancréatique lors Dg diabète
 - Intensifier surveillance : semestrielle pendant 2 voire 3 ans
- **CA 19-9? Non: pas si sensible (Lewis négatif) et pas du tout spécifique**

Pour résumer

Modalités du dépistage de l'adénocarcinome du pancréas chez les sujets à risque (hors pancréatites héréditaires)

Âge de début	Modalité	Intervalle
50 ans ¹	Dépistage du diabète (hémoglobine glyquée)	Tous les ans
	IRM pancréatique avec wirsungo-IRM, et échocendoscopie bilio-pancréatique	Examens réalisés en alternance tous les ans ou IRM annuelle associée à une échocendoscopie bilio-pancréatique tous les 3 ans Option : association des deux modalités lors du premier bilan

Si prise en charge chirurgicale envisageable

Le futur (proche)?

- **Amélioration des techniques d'imagerie**
 - IRM
 - TDM spectrale: capacité de caractérisation tissulaire par la mesure de l'atténuation moyenne sur un spectre d'émission et bonne résolution de contraste >> Dg plus précoce?
 - EEH: apport de l'IA (IA-EUS) pour détecter zones pancréatiques suspectes
 - TEP ^{68}Ga -FAPI: traceur FAPI (Fibroblast Activation Protein inhibitor) marqué au Gallium cible la FAP (Fibroblast Activation Protein), glycoprotéine membranaire exprimée par les fibroblastes associés au cancer présents dans le stroma tumoral, souvent abondant dans les AP
- **Dosages biologiques: combinaisons de marqueurs tumoraux, ADNtc, ARNm....**

Conclusion

- **Peu de VP connus, majorité « formes familiales d'AP »**
- **Population à dépister bien définie en 2024**
 - Mais pourrait être affinée dans le futur en fonction évolution connaissance
- **Gain de survie jamais formellement démontré**
 - Mais survie en faveur du dépistage du fait de la gravité de cette maladie et de la rapidité du développement vers une forme incurable

Conclusion

- **Dépistage annuel: alternance IRM/EEH et HbA1C**
- **Sensibilité pas parfaite**
 - Cancers d'intervalle, cancers diagnostiqués à stade avancé
- **Discussions partagées en consultation de spécialité et avec oncogénéticiens sur bénéfices de ce dépistage, ses écueils, les indications chirurgicales quand présentes (DPC pour TIPMP...)**

Réponses des experts

Guidelines

Table 2 Statements that reached consensus

Statement	Agreement grade	grade
<p>At what age should pancreatic surveillance begin?</p> <p>1. For patients with a familial risk (no known germline mutations or PJS), screening should begin by the age of...</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ 45 years or 10 years younger than the youngest relative with PDAC ▶ 50 years or 10 years younger than the youngest relative with PDAC ▶ 55 years or 10 years younger than the youngest relative with PDAC <p>2. For germline mutation carriers (excluding PJS), screening should begin 5 years earlier than for high-risk individuals with defined familial pancreatic cancer</p> <p>3. For patients with PJS, screening should begin at least by the age of...</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ 30 years or 10 years younger than the youngest relative with PDAC ▶ 35 years or 10 years younger than the youngest relative with PDAC ▶ 40 years or 10 years younger than the youngest relative with PDAC <p>4. New-onset diabetes in a high-risk individual should lead to initiation of screening, regardless of age.</p> <p>How should high-risk individuals be screened?</p> <p>5. <i>Baseline</i> pancreatic screening tests should include (multiple answers allowed)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ EUS ▶ MRI/MRCP ▶ CT ▶ Abdominal ultrasound <p>6. Follow-up pancreatic screening tests should include (multiple answers allowed)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ EUS ▶ MRI/MRCP ▶ CT ▶ Abdominal ultrasound <p>7. CA19-9 should be used as an additional surveillance test for individuals with worrisome features on imaging</p> <p>8. Routine testing for diabetes mellitus with fasting blood glucose and/or haemoglobin A1c should be performed.</p> <p>Surveillance questions</p> <p>9. In the absence of pancreatic abnormalities, the recommended surveillance interval is 12 months</p> <p>10. For patients with small (<1 cm), non-functioning neuroendocrine tumours, the recommended surveillance interval is 12 months</p>		

Réponses des experts

11. For patients with low-risk findings (ie, pancreatic lobulation or a cyst without worrisome features), the recommended surveillance interval is 12 months

12. For *CDKN2A p16* mutation carriers with newly detected pancreatic abnormalities that are concerning but do not lead to surgery (mild MPD dilation, stricture without mass), repeat imaging should be performed within 3–6 months

13. A diagnosis of new-onset diabetes* in an HRI under surveillance, prompts immediate investigations

14. Smoking status does not affect the surveillance interval

15. When a cystic lesion with worrisome features (ie, mural nodule, solid component, duct dilation, etc) is detected, EUS-FNA should be performed.

16. When a solid lesion is detected, CT should be performed

17. At detection of a solid lesion, EUS-FNA should be performed...

- ▶ Always
- ▶ If ≥ 5 mm
- ▶ If ≥ 10 mm
- ▶ Never

18. When a solid lesion of uncertain significance is newly detected and the patient is not referred for surgery, imaging should be repeated after 3 months

19. Standardised nomenclature should be used to define chronic pancreatitis-like abnormalities

20. When an asymptomatic MPD stricture with an associated suspicious mass is detected...

- ▶ EUS-FNA should be performed
- ▶ Surgery should be performed

21. When an asymptomatic MPD stricture of unknown aetiology (without a mass) is detected...

- ▶ CT should be performed
- ▶ EUS-FNA should be performed

22. When a patient with an MPD stricture is not referred for surgery, repeat imaging should be performed within 3 months

Merci pour votre attention!



odubreuil@hopital-dcss.org