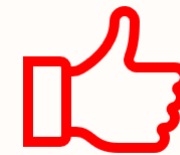




Faut-il traiter les patients porteurs d'un cancer du pancréas au-delà de 75 ans ?

Dr Sandrine Hiret
Institut de cancérologie de l'ouest, Saint Herblain



ou



Epidémiologie



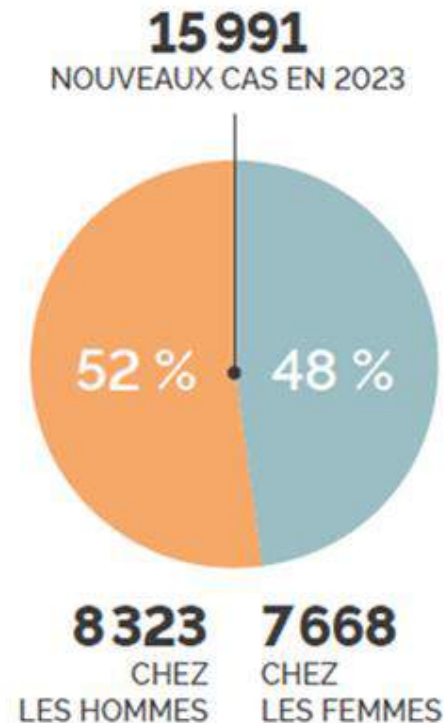
Incidence

- 6° cancer incident en France (11662 nouveaux cas en France en 2012/ 15991 en 2023)
- plus de 95% de cas sont sporadiques
- âge médian de survenue:
 - 71 ans chez l'homme
 - 74 ans chez la femme
- 90% des patients sont non résécables



Car: cancer fréquent dont l'incidence augmente / population âgée

NOMBRE DE NOUVEAUX CAS EN 2023



+1,6 % ↑
PAR AN
(2010-2023)

+2,1 % ↑
PAR AN
(2010-2023)

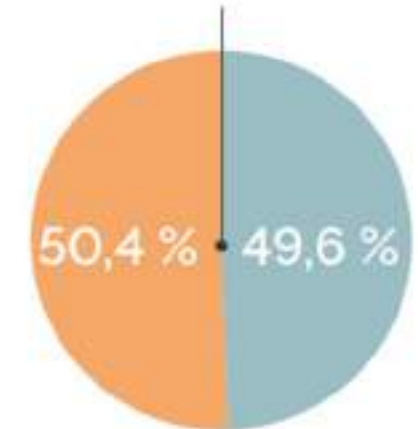


Survie

- 5° cause de décès par cancer en France (12700 décès en 2021)
- Taux de survie nette standardisée à 5 ans des personnes diagnostiquées entre 2010 et 2015 = 11%

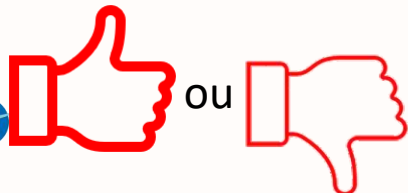
NOMBRE DE DÉCÈS EN 2021

12700
DÉCÈS EN 2021



6400 CHEZ LES HOMMES
6300 CHEZ LES FEMMES

+0,6 % ↑ PAR AN (2011-2021)
-2,9 % ↓ PAR AN (2011-2021)



Car pronostic spontané effroyable
A quoi bon traiter?



TABLE 4. Survie nette standardisée (en %) à 1, 5, 10 ans selon l'année de diagnostic et intervalle de confiance à 95 %* - Pancréas

Année	1 an	5 ans	10 ans
1990	21 [20 ; 23]	6 [5 ; 7]	4 [3 ; 5]
1995	24 [23 ; 25]	6 [6 ; 7]	5 [4 ; 5]
2000	28 [27 ; 29]	7 [7 ; 8]	5 [5 ; 6]
2005	33 [32 ; 34]	9 [8 ; 9]	6 [6 ; 7]
2010	38 [37 ; 38]	10 [10 ; 11]	8 [7 ; 8]
2015	42 [40 ; 43]	12 [11 ; 13]	ND
Diff. 2015-1990	21 [18 ; 23]	7 [5 ; 8]	ND
Diff. 2015-2005	9 [7 ; 10]	3 [2 ; 5]	ND

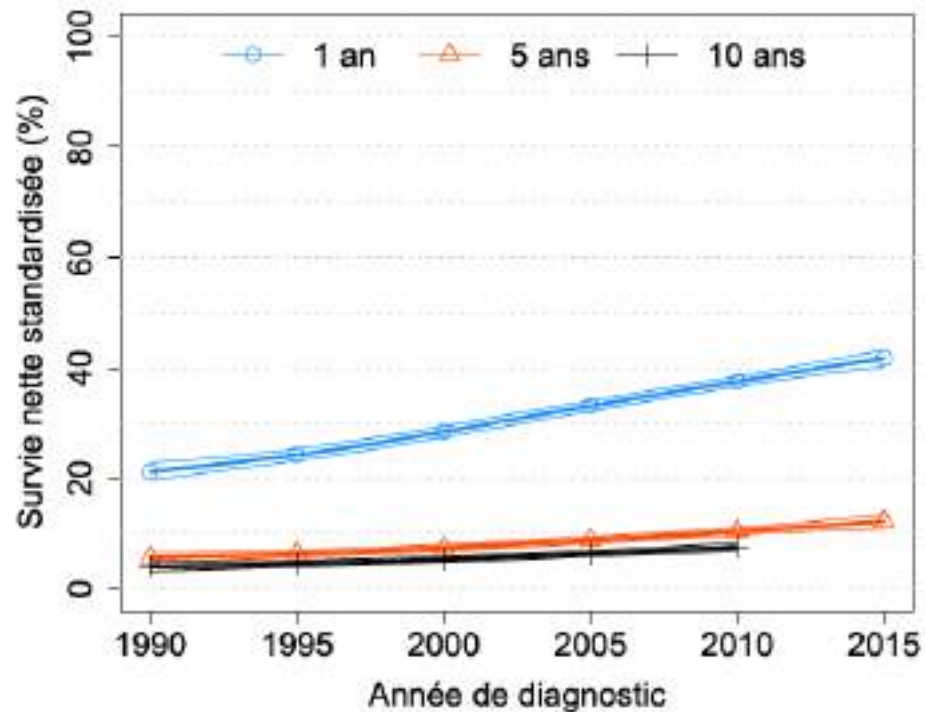
*Les survies (en %) sont arrondies à l'unité dans ces tables mais les différences de survie ont été calculées à partir des valeurs exactes et arrondies ensuite ; ND : Non Disponible ; Diff. : différence absolue en points de %



Car cette amélioration de la survie a été permise par les progrès thérapeutiques



FIGURE 3. Tendances de la survie nette standardisée à 1, 5 et 10 ans selon l'année de diagnostic et intervalle de confiance à 95 % - Pancréas



Bouvier A-M, Launoy G, Bouvier V, Nousbaum J-B, Lecoivre C, Lafay L et al. *Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 – Pancréas*. Boulogne-Billancourt : Institut national du cancer, septembre 2020, 10 p.

Jeudi 16 octobre 2025, Nantes



Facteurs de risque

- Tabagisme
- Surpoids et obésité
- Prédisposition génétique à suspecter si :
 - adénocarcinome pancréatique, quel que soit l'âge de diagnostic, chez au moins 2 apparentés au premier degré,
 - ou chez au moins 3 apparentés quels que soient le degré de parenté (Goggins et al., 2020)

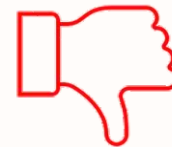
Signes cliniques révélateurs



- ictère cholestatique (ictère cutanéomuqueux +/- prurit, selles décolorées, urines foncées)
- douleurs épigastriques transfixiantes (irradient dans le dos)
- altération de l'état général:
 - perte de poids+++
 - asthénie
 - anorexie



Car les symptômes sont souvent très marqués



Car l'altération de l'état général peut limiter la réalisation du traitement

Traitement



Classification TNM 2009

T	• TX: renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive • T0: pas de signe de tumeur primitive • Tis: carcinome in situ • T1: tumeur limitée au pancréas, ≤ 2 cm dans son plus grand diamètre • T2: tumeur limitée au pancréas, > 2 cm dans son plus grand diamètre • T3: tumeur étendue au-delà du pancréas, mais sans envahir le tronc coeliaque ou l'artère mésentérique supérieure • T4: tumeur envahissant le tronc coeliaque ou l'artère mésentérique supérieure
N	• Nx: renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales • N0: pas d'adénopathie régionale métastatique • N1: adénopathies régionales métastatiques
M	• Mx: renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance • M0: pas de métastase à distance • M1: présence de métastase(s) à distance

Traitement des tumeurs résécables

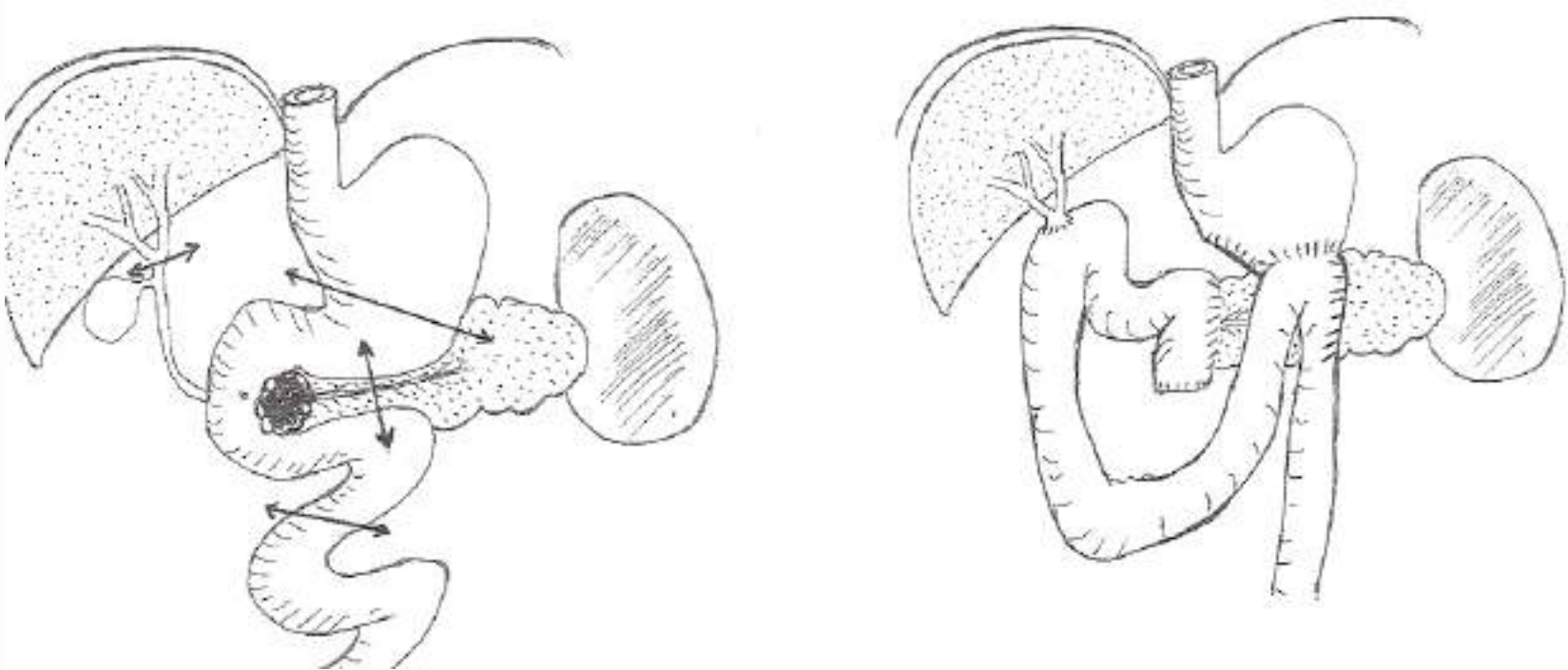


Chirurgie

- Reside dans la chirurgie qui va dépendre de la localisation tumorale
 - duodénopancréatectomie céphalique(DPC): tumeurs de la tête du pancréas
 - splénopancréatectomie gauche : tumeurs du corps ou de la queue
 - pancréatectomie totale: rarement
- Mais 25% des tumeurs de la tête du pancréas et 50% des tumeurs corporéo-caudales qui sont initialement jugées résécables par l'imagerie ne le sont en fait pas lors de la laparotomie



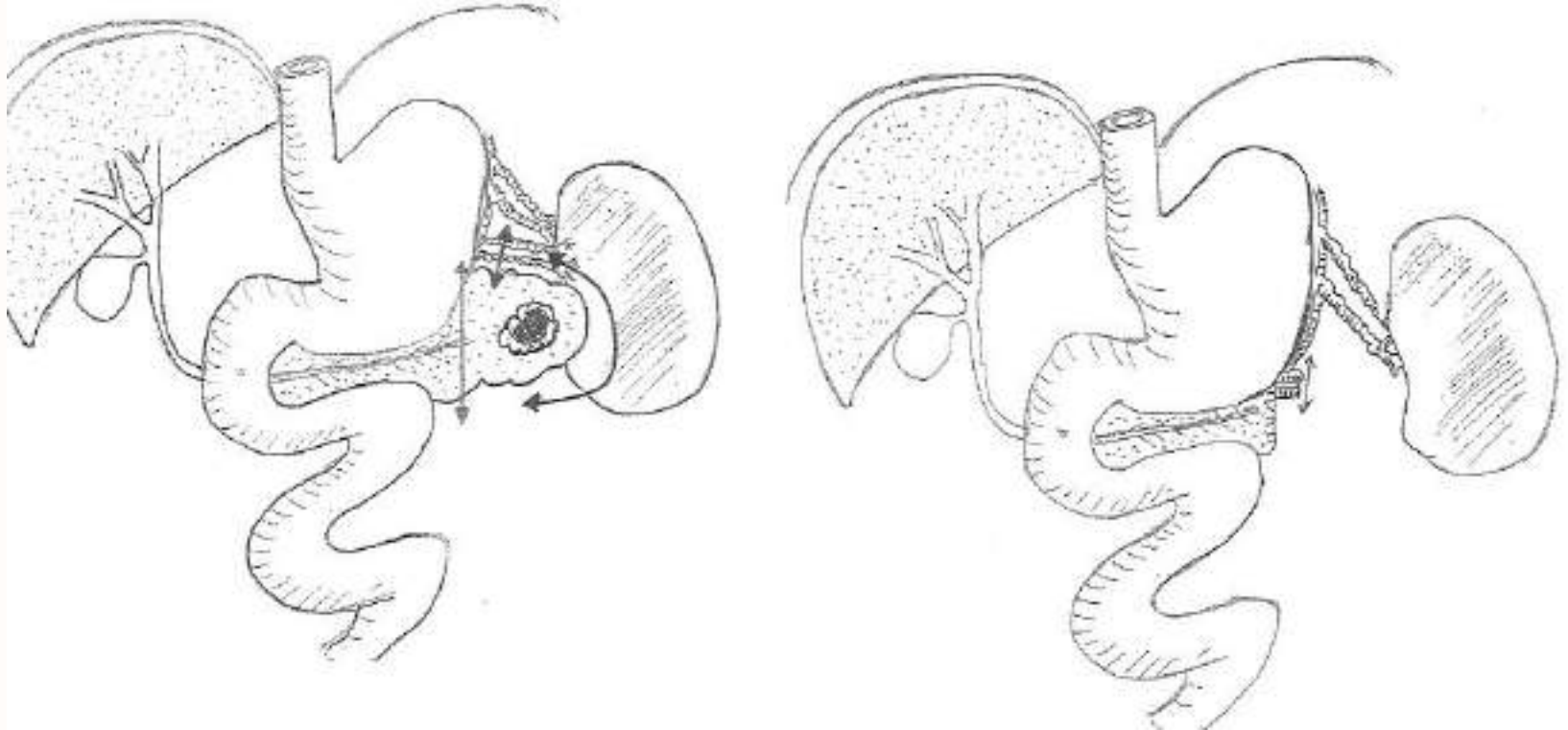
DPC



- anastomose bilio-digestive
- anastomose gastro-jéjunale
- anastomose pancréatico-digestive (gastrique ou jéjunale)

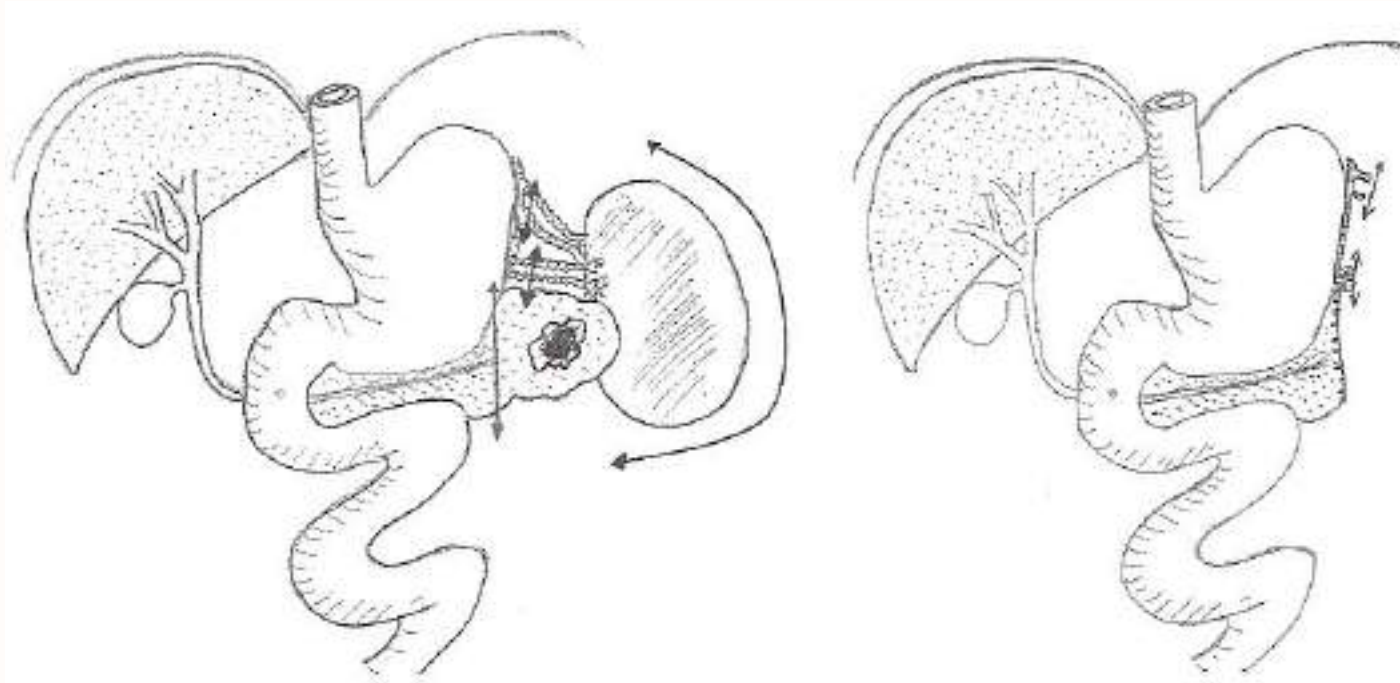


Pancréatectomie gauche avec conservation splénique





Splénopancréatectomie gauche





Chirurgie: complications

- Mortalité post opératoire: < 2% dans les centres spécialisés
- Morbidité:
 - hémorragies, infections, fistules pancréatiques ou biliaires ou digestives, gastroparésie
 - diabète insulino nécessitant
 - insuffisance pancréatique externe (Créon[®]/Eurobiol[®])
 - immunodépression en cas de splénectomie
(vaccination anti pneumococcique faite 3 semaines avant l'intervention si splénectomie prévue)



Traitement adjuvant

- Chimiothérapie adjuvante par gemcitabine (Gemzar®) (versus 5FU + acide folinique): étude ESPAC 3:
- schéma de traitement: 1000mg/m² J1 J8 J15, reprise à J28
- 6 cycles soit 6 mois de traitement
- même résultat en survie globale (23,6 mois pour le bras gemzar versus 23 mois pour le bras 5-FU+acide folinique) mais profil de tolérance meilleur que le 5-FU (7,5% versus 14% d'évènements indésirables graves)

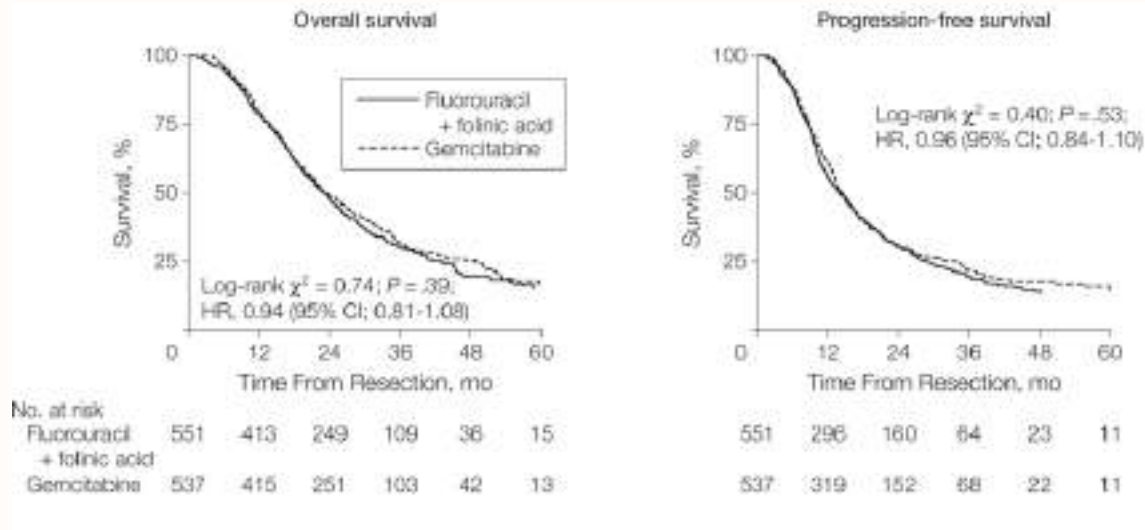


Table 2. Reported Toxicity

Toxicity Variable	Reported NCI CTC Version 2 Toxicity ^a				P Value ^b
	Fluorouracil + Folinic Acid (n = 551)		Gemcitabine (n = 537)		
	Grade 1/2, No.	Grade 3/4, No. (%)	Grade 1/2, No.	Grade 3/4, No. (%)	
WBC count	154	32 (6)	262	53 (10)	.01
Neutrophils	180	121 (22)	270	119 (22)	.94
Platelets	57	0	170	8 (1.5)	.003
Nausea	292	19 (3.5)	282	13 (2.5)	.37
Vomiting	159	17 (3)	131	11 (2)	.34
Stomatitis	304	54 (10)	96	1 (0)	<.001
Alopecia	189	1 (0)	135	1 (0)	>.99
Tiredness	340	45 (8)	351	32 (6)	.16
Diarrhea	333	72 (13)	194	12 (2)	<.001
Other	262	67 (12)	290	43 (8)	.03

Abbreviations: CTC, Common Terminology Criteria; NCI, National Cancer Institute; WBC, white blood cell.
^a Toxicity grades defined per CTC Version 2.0.³⁷
^b From Fisher exact test with significance level set to $P < .005$ and with Bonferroni adjustment to account for multiple testing.

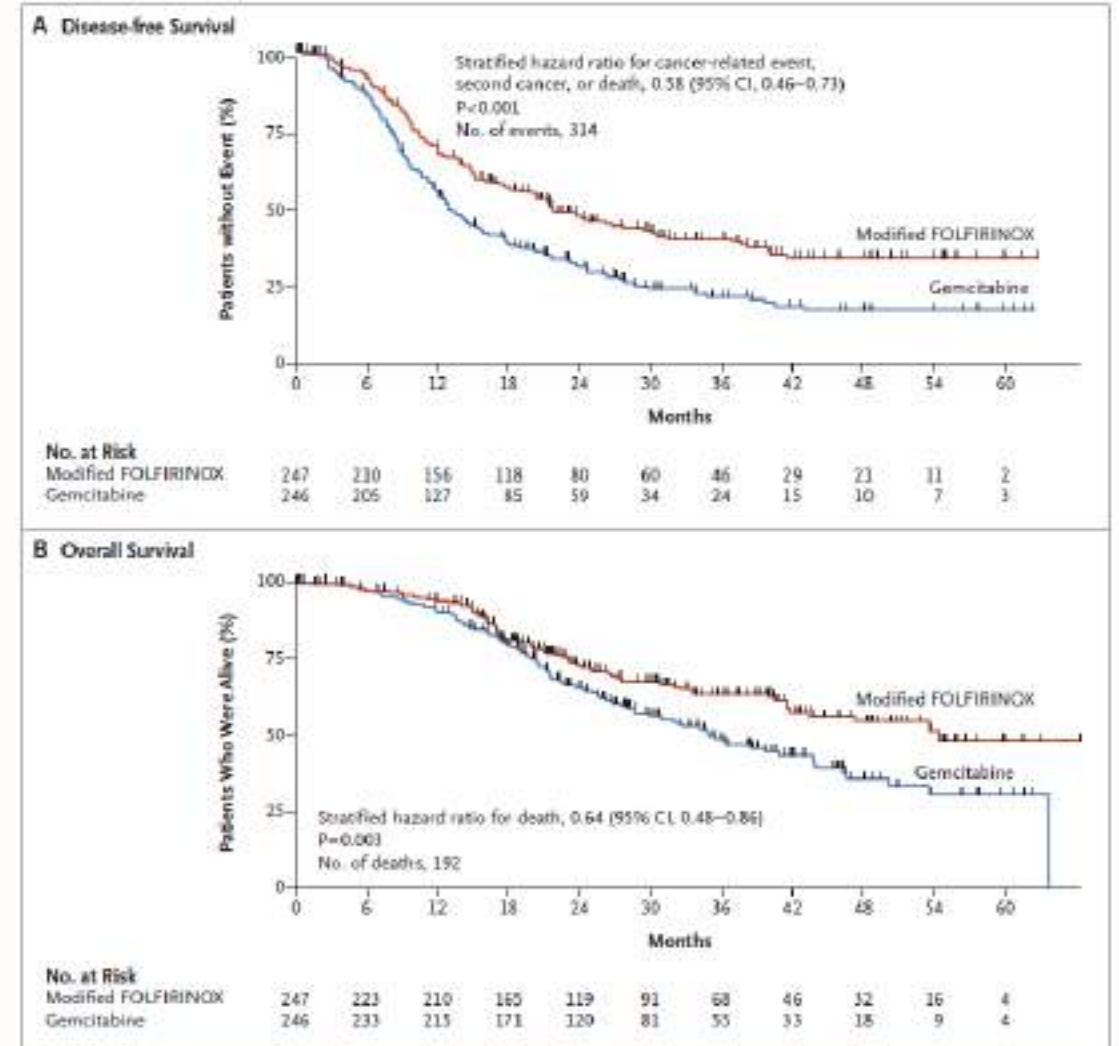


Supplanté par le Folfirinox (essai Prodige 24)

12 cycles soit 6 mois de traitement

SG = 54,4 mois vs 35 mois avec le GMZ

PRODIGE 24





PRODIGE 24

mais toxicité plus importante donc méfiance chez le sujet âgé
notamment



Event	Modified FOLFIRINOX (N=238)			Gemcitabine (N=243)			P Value
	Any Grade	Grade 3 or 4	Grade 4	Any Grade	Grade 3 or 4	Grade 4	
number of patients with event (percent)							
Hematologic event ^b							
Low hemoglobin level	200 (84.7)	8 (3.4)	0	216 (89.3)	6 (2.5)	0	0.56
Neutropenia	157 (66.5)	67 (28.4)	14 (5.9)	154 (63.6)	63 (26.0)	14 (5.8)	0.36
Febrile neutropenia	7 (3.0)	7 (3.0)	2 (0.8)	10 (4.1)	9 (3.7)	1 (0.4)	0.64
Hyperleukocytosis	110 (46.6)	11 (4.7)	2 (0.8)	134 (55.4)	17 (7.0)	1 (0.4)	0.27
Thrombocytopenia	111 (47.0)	3 (1.3)	0	122 (50.4)	11 (4.5)	3 (1.2)	0.05
Lymphopenia	87 (36.9)	3 (1.3)	0	117 (48.3)	7 (2.9)	1 (0.4)	0.34
Nonhematologic event ^c							
Fatigue	199 (84.0)	28 (11.0)	0	187 (77.6)	11 (4.6)	0	0.005
Diarrhea	200 (84.4)	44 (18.6)	3 (1.3)	118 (49.0)	9 (3.7)	0	<0.003
Nausea	187 (78.9)	13 (5.5)	0	133 (55.2)	2 (0.8)	0	0.004
Abdominal pain	111 (46.8)	8 (3.4)	0	114 (47.3)	1 (0.4)	0	0.02
Vomiting	108 (45.6)	12 (5.1)	0	70 (29.0)	3 (1.2)	0	0.02
Anorexia	106 (44.7)	6 (2.5)	0	60 (24.9)	3 (1.2)	0	0.34
Sensory peripheral neuropathy	145 (61.2)	22 (9.3)	2 (0.8)	21 (8.7)	0	0	<0.003
Paresthesia	136 (57.4)	30 (12.7)	0	13 (5.4)	0	0	<0.003
Weight loss	90 (38.0)	3 (1.3)	0	49 (20.3)	1 (0.4)	0	0.37
Fever	39 (16.5)	1 (0.4)	0	78 (32.4)	1 (0.4)	0	1.00
Mucositis	80 (33.8)	6 (2.5)	0	36 (14.9)	0	0	0.01
Alopecia ^d	64 (27.0)	0	—	47 (19.5)	0	—	—
Hand-foot syndrome	12 (5.1)	1 (0.4)	0	2 (0.8)	0	0	0.50
Thrombosis or embolism	14 (5.9)	6 (2.5)	0	19 (7.9)	1 (0.4)	0	0.07
Constipation	49 (20.7)	0	0	52 (21.6)	0	0	—
Biochemical event ^e							
Increased alanine aminotransferase level	131 (54.0)	10 (4.2)	0	178 (73.6)	12 (5.0)	0	0.71
Increased aspartate aminotransferase level	138 (58.0)	9 (3.8)	1 (0.4)	167 (69.0)	8 (3.3)	0	0.76
Increased alkaline phosphatase level	173 (71.6)	5 (2.1)	0	111 (45.9)	5 (2.1)	0	1.00
Increased γ-glutamyltransferase level	150 (63.2)	42 (18.3)	6 (2.6)	110 (46.0)	20 (8.4)	3 (1.3)	0.002
Hyperglycemia	59 (24.9)	7 (3.0)	0	59 (24.4)	5 (2.1)	0	0.53

Traitement des tumeurs non
résécables



Chimiothérapie

- La gemcitabine était le standard de traitement depuis 1995

n = 126	Bénéfice clinique	Survie médiane (mois)	Survie à 1 an
5-FU	4,8 %	4,41	2 %
gemcitabine	23,8 %	5,65	18 %
	p = 0,0022	p = 0,0025	

Bénéfice clinique évalué selon douleur, PS et poids

Burris et al., JCO 1997,15(6)



Chimiothérapie

- L'Erlotinib (Tarceva®) a montré une augmentation de la survie en association à la gemcitabine

n = 569	Survie sans progression (mois)	Survie globale (mois)	Survie à 1 an
gemcitabine	3,55	5,91	17 %
gemcitabine + erlotinib	3,75	6,24	23 %
	HR=0,77; p = 0,004	HR=0,82; p = 0,038	p = 0,023

Problème de la pertinence clinique

Moore et al., JCO 2007, 25(15)



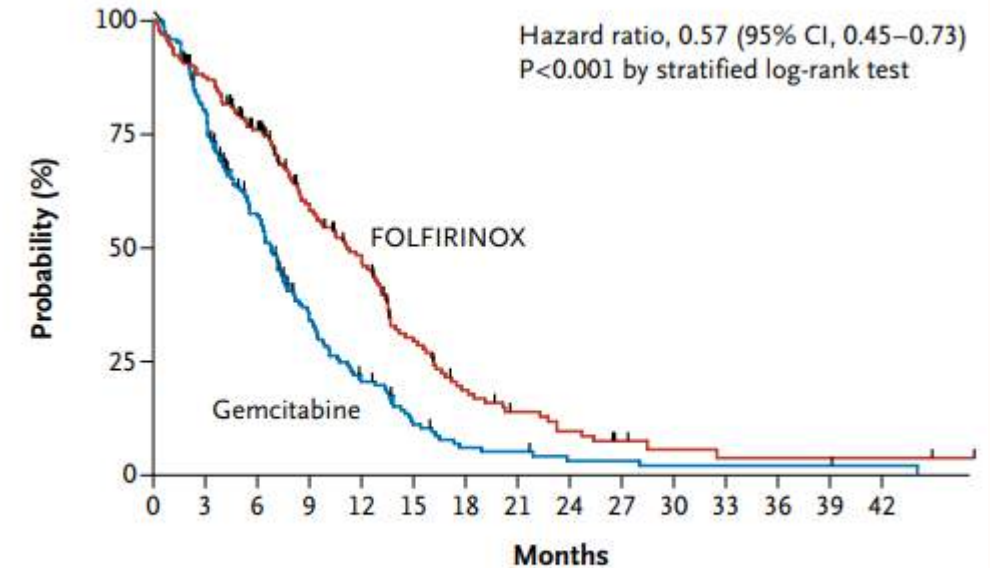
Chimiothérapie

- Phase III folfirinox versus gemcitabine

Obj I = SG

n = 342	Taux de réponse	Survie sans progression (mois)	Survie globale (mois)
gemcitabine	9,4	3,3	6,8
folfirinox	31,6	6,4	11,1
	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$

A Overall Survival



No. at Risk

Gemcitabine	171	134	89	48	28	14	7	6	3	3	2	2	2	2	1
FOLFIRINOX	171	146	116	81	62	34	20	13	9	5	3	2	2	2	2



Chimiothérapie

- Le folfirinox est donc devenu le standard pour les patients en bon état général (critère d'inclusion PS = 0 ou 1) mais au prix d'une toxicité accrue
- Recommandation de GCSF en prophylaxie primaire

Table 3. Most Common Grade 3 or 4 Adverse Events Occurring in More Than 5% of Patients in the Safety Population.**

Event	FOLFIRINOX (N=171) <i>no. of patients/total no. (%)</i>	Gemcitabine (N=171) <i>no. of patients/total no. (%)</i>	P Value
Hematologic			
Neutropenia	75/164 (45.7)	35/167 (21.0)	<0.001
Febrile neutropenia	9/166 (5.4)	2/169 (1.2)	0.03
Thrombocytopenia	15/165 (9.1)	6/168 (3.6)	0.04
Anemia	13/166 (7.8)	10/168 (6.0)	NS
Nonhematologic			
Fatigue	39/165 (23.6)	30/169 (17.8)	NS
Vomiting	24/166 (14.5)	14/169 (8.3)	NS
Diarrhea	21/165 (12.7)	3/169 (1.8)	<0.001
Sensory neuropathy	15/166 (9.0)	0/169	<0.001
Elevated level of alanine aminotransferase	12/165 (7.3)	35/168 (20.8)	<0.001
Thromboembolism	11/166 (6.6)	7/169 (4.1)	NS



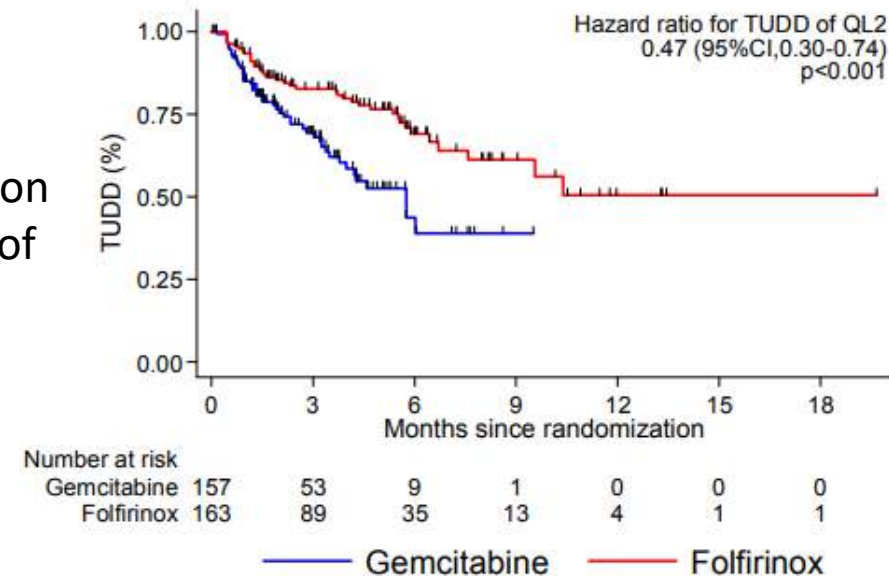
Chimiothérapie

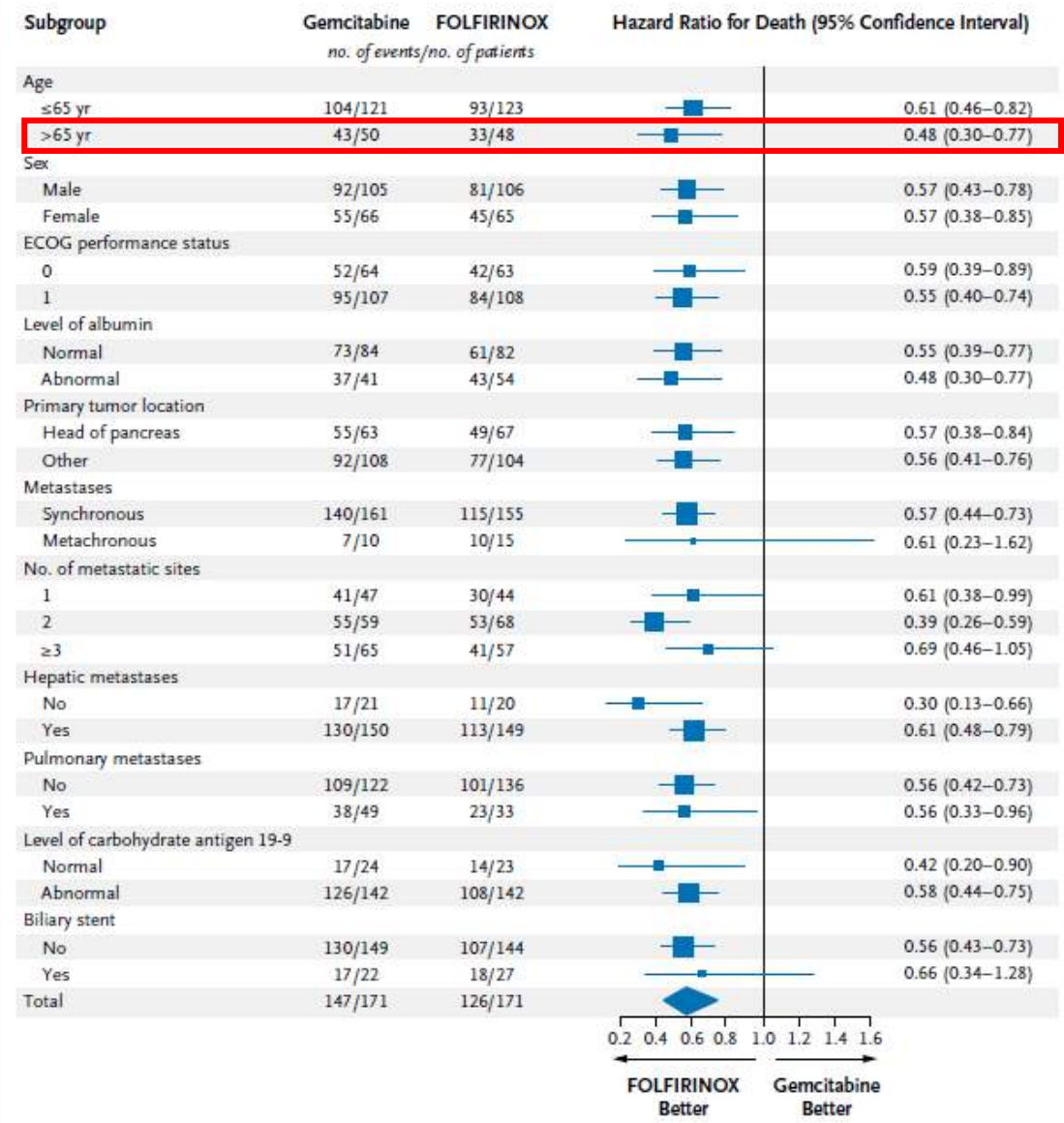
- Mais cette toxicité n'affecte pas la qualité de vie



Time Until Definitive Deterioration of Global Health Status/Quality of Life

A 3 et 6 mois, 31% et 66% des patients dans le groupe gemcitabine ont une dégradation définitive du statut global de santé/QOL versus 17% et 31% dans le groupe FOLFIRINOX







PAMELA70



- Mais très faible effectif de plus de 75 ans
- De ce constat est né l'idée de PAMELA 70

Table 1. Demographic and Baseline Characteristics of Patients in the Intention-to-Treat Population.*

Characteristic	FOLFIRINOX (N= 171)	Gemcitabine (N= 171)
Age — yr		
Median	61	61
Range	25–76	34–75

Conroy et al., NEJM 2011, 364(19)

Etude de phase 2, évaluant l'efficacité (taux de réponse) et la tolérance (maintien de l'autonomie ADL de Katz) d'une chimiothérapie de type « Folfirinox » à doses pharmacogénétiquement adaptées (DPD et UGT1A), pour la prise en charge d'un adénocarcinome PAncréatique MEtastatique chez Les patients Agés de 70 ans et plus



- **Irinotecan**

Déterminé en fonction du statut génétique de l'UGT1A1 :

- Chez les homozygotes 6/6 ou 6/7 :

Débuter le 1er cycle à 150 mg / m², puis augmenter à partir du 2ème cycle, en fonction de la tolérance clinique et biologique, par palier de 10%, jusqu'à 180 mg / m² max.

- Chez les homozygotes 7/7 :

Débuter le 1er cycle à 130 mg / m², puis augmenter à partir du 2ème cycle, en fonction de la tolérance clinique et biologique, par palier de 10% jusqu'à 150 mg / m² max.

- **5-FU**

En fonction de la pharmacogénétique du DPD déterminée à l'inclusion:

- Si aucun déficit en DPD :

Débuter à 1600 mg/m² (au lieu de 2400 mg/m² dans le Folfirinox classique), puis augmenter à chaque cycle, en fonction de la tolérance clinique et biologique, à 1800 mg/m² au 2ème cycle puis 2000 mg / m² à partir du 3ème cycle.



Une analyse en deux étapes est prévue :

1^{re} étape : si 12 semaines après l'inclusion du 34^{ème} patient, on observe,

- Soit ≥ 17 patients montrent une diminution de leur ADL de 1.5 point ou plus : le traitement est considéré comme étant trop toxique,
- Soit ≤ 3 patients ont présenté une réponse tumorale : le traitement est considéré comme n'étant pas suffisamment efficace,
- l'essai sera alors arrêté à cette 1^{ère} étape.

2^e étape : dans le cas contraire, 38 patients supplémentaires seront inclus, soit un effectif total attendu de 72 patients.

Le traitement à l'essai sera considéré comme un échec :

- Pour la toxicité : si ≥ 31 patients sont en situation de perte d'autonomie (de 1.5 point de l'ADL ou plus) et/ou
- Pour inefficacité ; si ≤ 10 patients sont en réponse tumorale.

L'étude sera considérée comme un succès si :

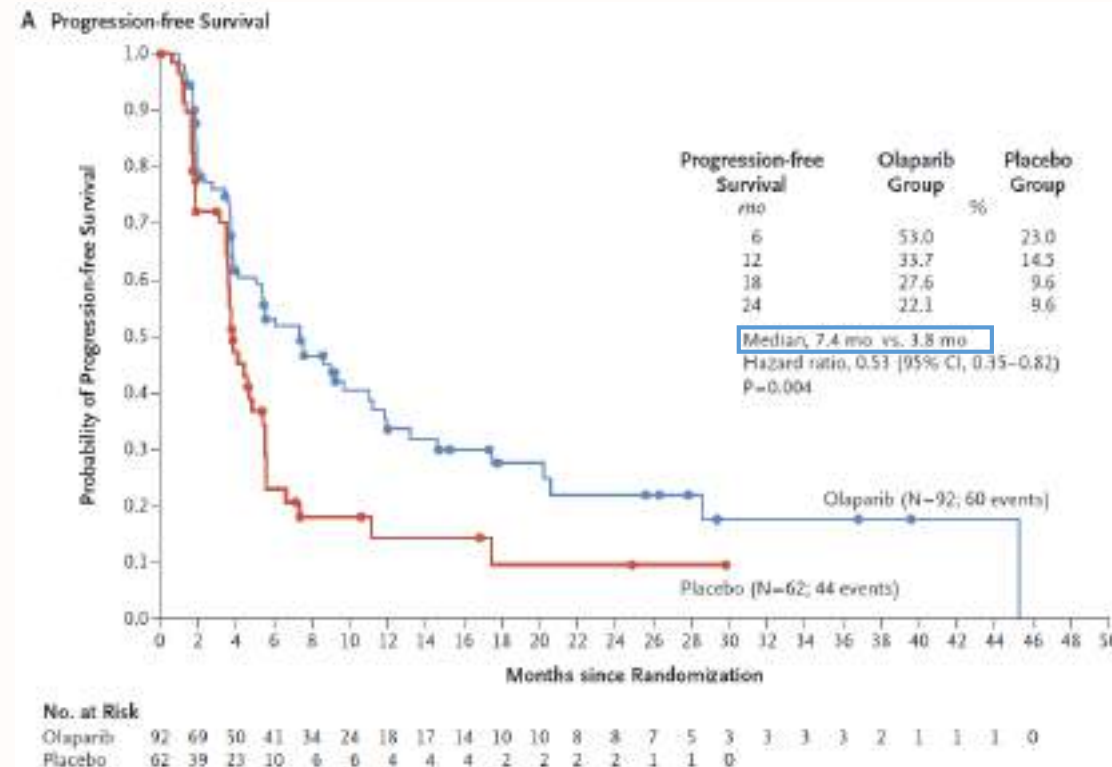
- On obtient au moins 11 réponses tumorales et
- Au maximum 30 patients sur 72 évaluable sont en perte d'autonomie (diminution de leur ADL).





Maintenance par Olaparib après réponse ou stabilité sous chimio à base de platine pour les patients avec mutation germinale BRCA1 ou 2

Objectif principal = SSP





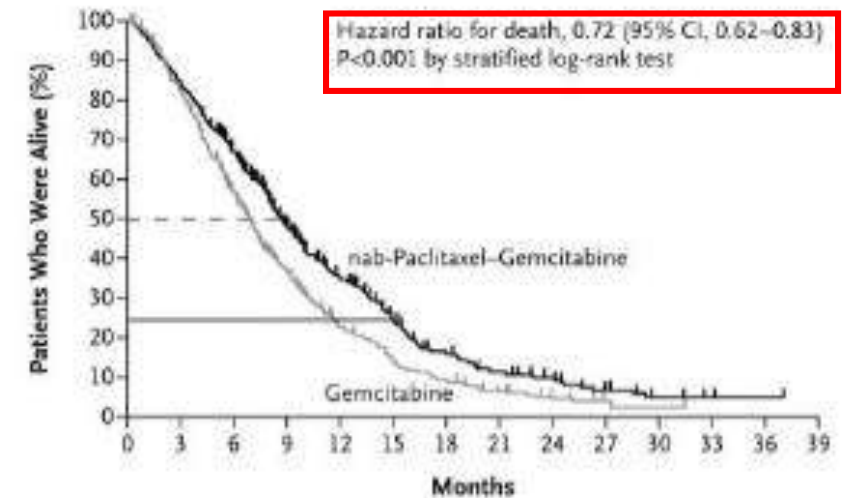
Chimiothérapie

- Phase III gemcitabine + Nab-paclitaxel (Abraxane®) versus gemcitabine

- Obj principal = SG

- 100** Normal ; aucune plainte, aucun signe de maladie.
- 90** En mesure de poursuivre une activité normale ; signes ou symptômes mineurs de maladie.
- 80** Activité normale, avec un effort ; quelques signes ou symptômes de maladie.
- 70** Autonome ; incapable de poursuivre une activité normale ou de travailler de façon active.

A Overall Survival



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
nab-Paclitaxel-Gemcitabine	431	357	269	169	108	67	40	27	16	9	4	1	1	0
Gemcitabine	430	340	220	124	69	40	26	15	7	3	1	0	0	0

N = 861	Gemcitabine	Gemcitabine + nab pacli
Survie globale	6,7 mois	8,5 mois

Von Hoff et al., NEJM 2013, 369(18)



Gain de 1,8 mois en SG mais loin des 11.1 mois du folfirinox!

Jeudi 16 octobre 2025, Nantes



Table 3. Common Adverse Events of Grade 3 or Higher and Growth-Factor Use.*

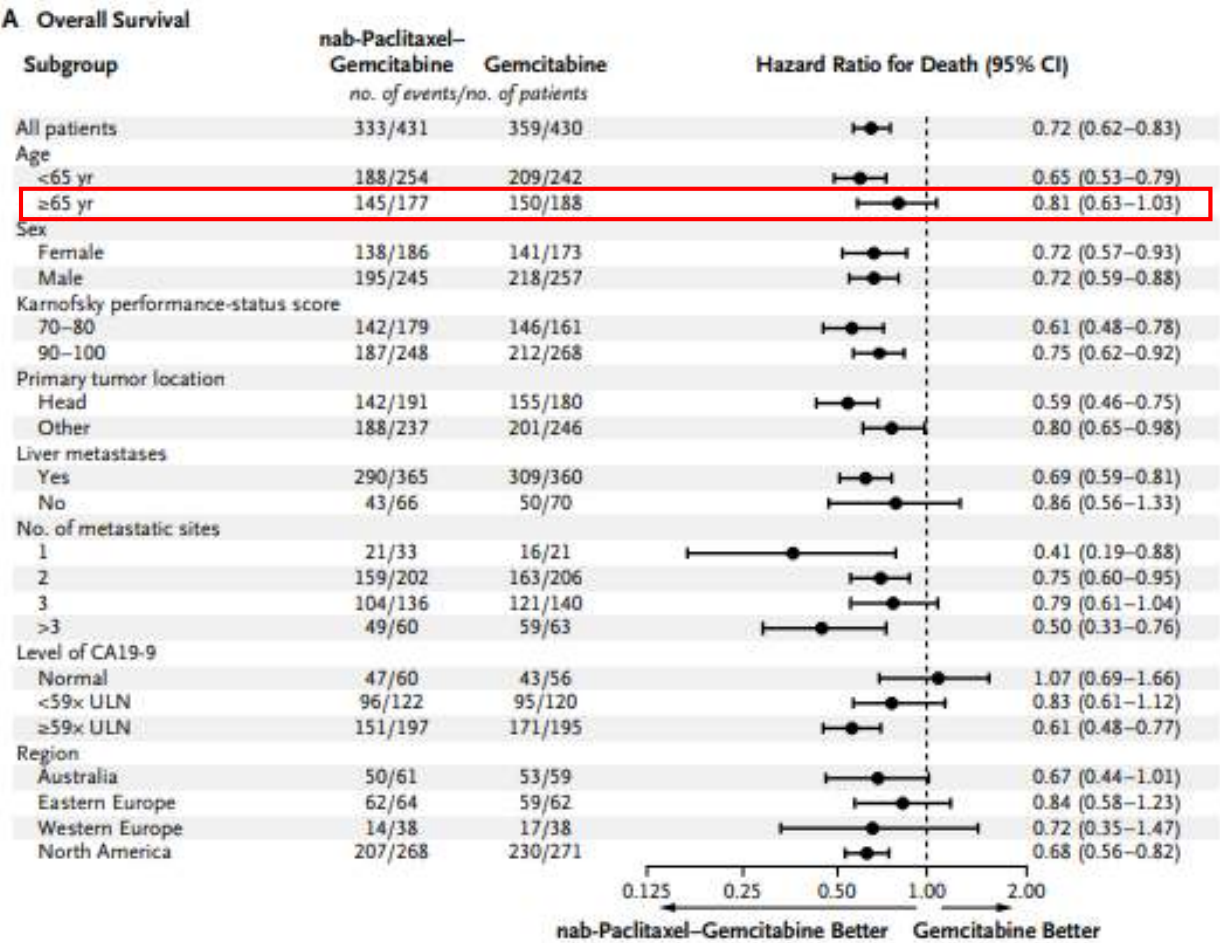
Event	nab-Paclitaxel plus Gemcitabine (N = 421)	Gemcitabine Alone (N = 402)
Adverse event leading to death — no. (%)	18 (4)	18 (4)
Grade ≥3 hematologic adverse event — no./total no. (%)†		
Neutropenia	153/405 (38)	103/388 (27)
Leukopenia	124/405 (31)	63/388 (16)
Thrombocytopenia	52/405 (13)	36/388 (9)
Anemia	53/405 (13)	48/388 (12)
Receipt of growth factors — no./total no. (%)	110/431 (26)	63/431 (15)
Febrile neutropenia — no. (%)‡	14 (3)	6 (1)
Grade ≥3 nonhematologic adverse event occurring in >5% of patients — no. (%)‡		
Fatigue	70 (17)	27 (7)
Peripheral neuropathy§	70 (17)	3 (1)
Diarrhea	24 (6)	3 (1)
Grade ≥3 peripheral neuropathy		
Median time to onset — days	140	113
Median time to improvement by one grade — days	21	29
Median time to improvement to grade ≤1 — days	29	NR
Use of nab-paclitaxel resumed — no./total no. (%)	31/70 (44)	NA

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	nab-Paclitaxel plus Gemcitabine (N = 431)	Gemcitabine Alone (N = 430)	Total (N = 861)
Age			
No. of yr			
Median	62	63	63
Range	27–86	32–88	27–88

Von Hoff et al., NEJM 2013, 369(18)

Jeudi 16 octobre 2025, Nantes



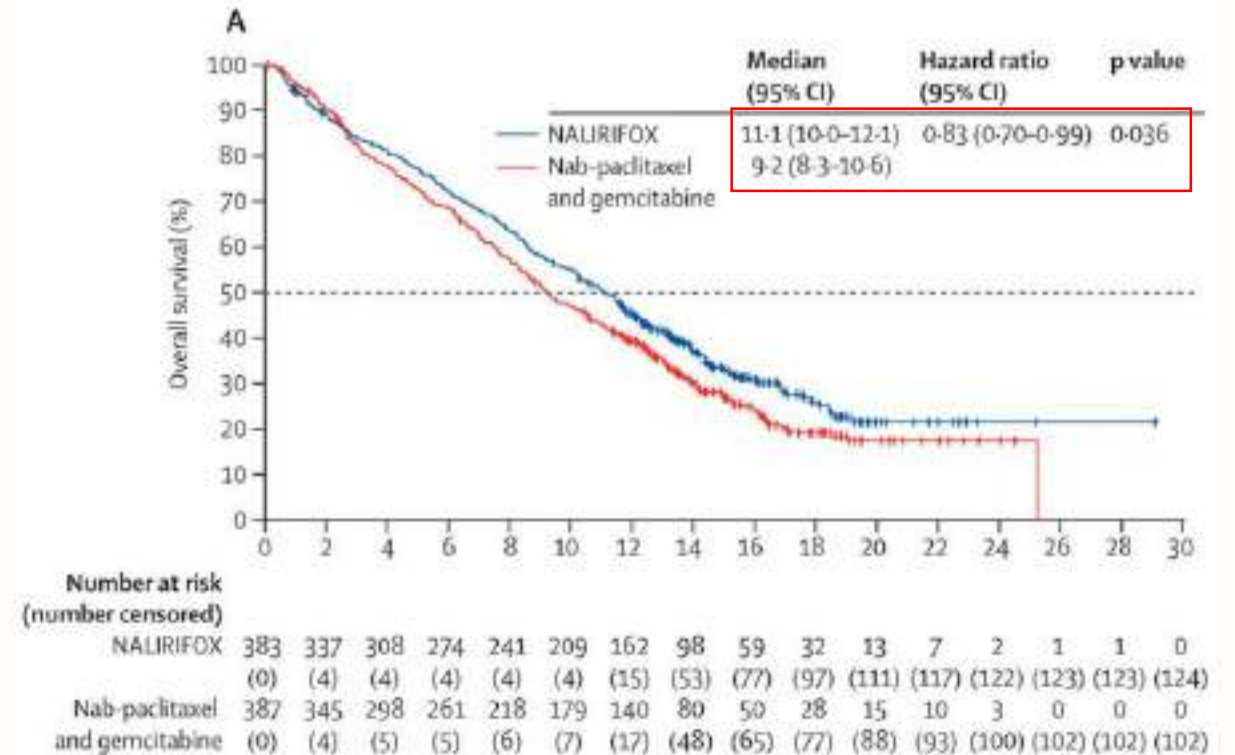
Von Hoff et al., NEJM 2013, 369(18)

Jeudi 16 octobre 2025, Nantes



Chimiothérapie

- NAPOLI 3
- Phase III NALIRIFOX (irinotecan liposomal + 5FU + oxali 60mg/m²) vs gemzar + abraxane
- Obj I = OS



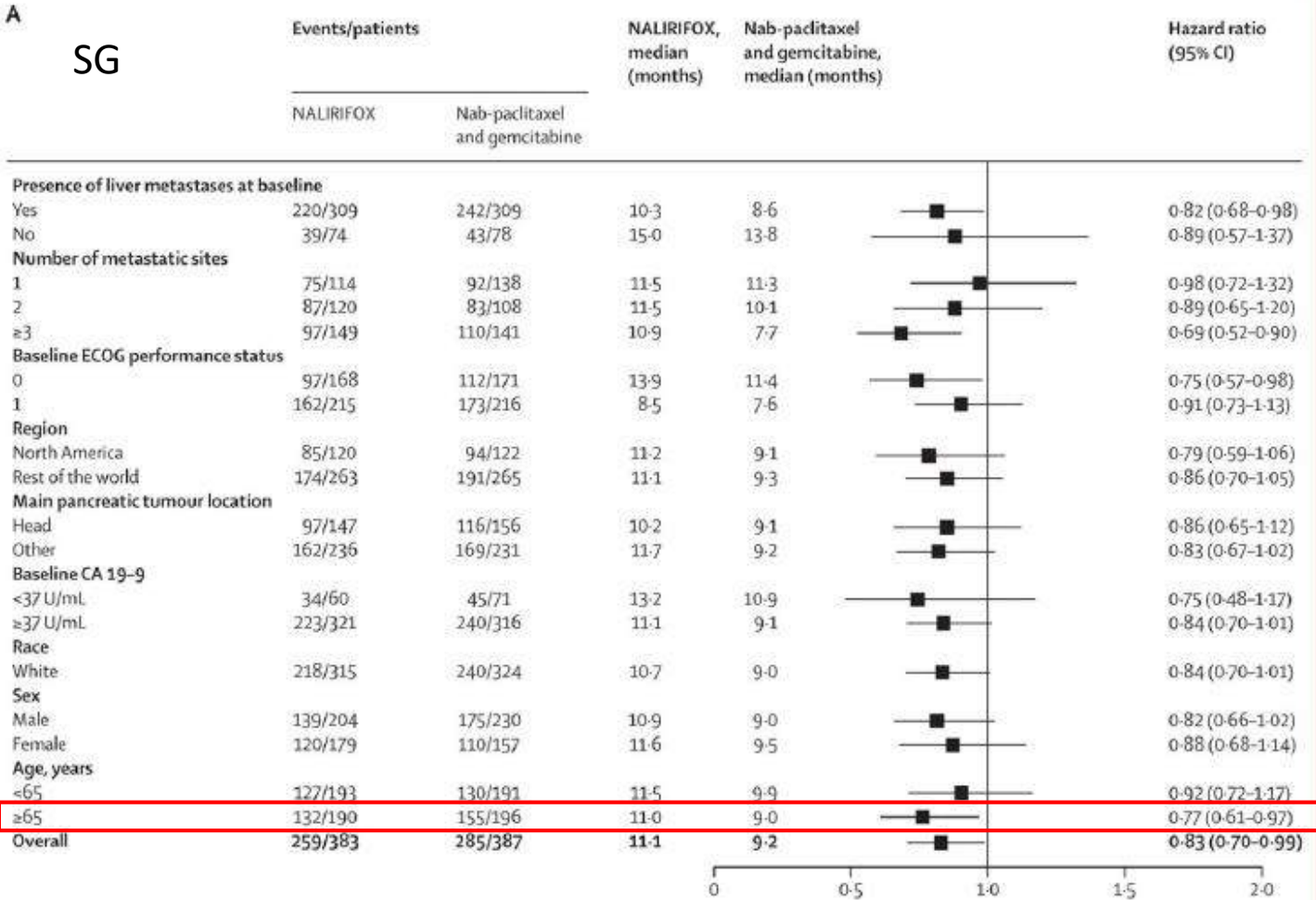


Baseline characteristics

	NALIRIFOX (n=383)	Nab-paclitaxel and gemcitabine (n=387)
Age, years		
Mean (SD)	62.8 (9.7)	64.0 (8.3)
Median (range, IQR)	64.0 (20-85; 57-70)	65.0 (36-82; 59-70)



25% des patients avaient plus de 70 ans dans les 2 bras





Au-delà de la 1^{ère} ligne

- Pas vraiment de standard
- Recommandations en faveur du Gemzar après folfirinox ou nalirifox

Soins de support: les dérivations
digestives



Dérivation biliaire

- Prothèse biliaire

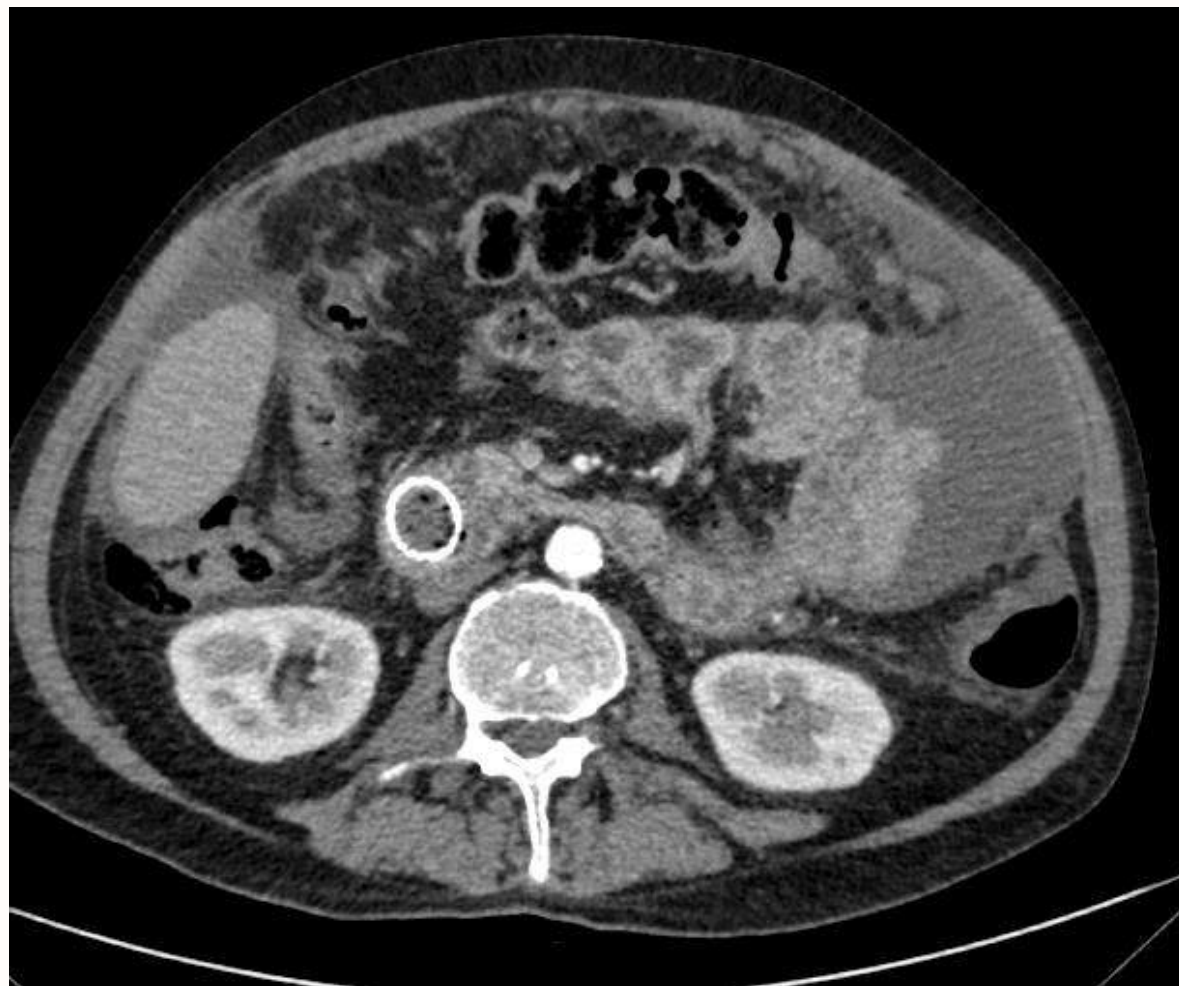


- Chirurgie palliative

dérivation biliaire par
anatomose choledoco-duodénale



Prothèse duodénale



Soins de support: support
nutritionnel



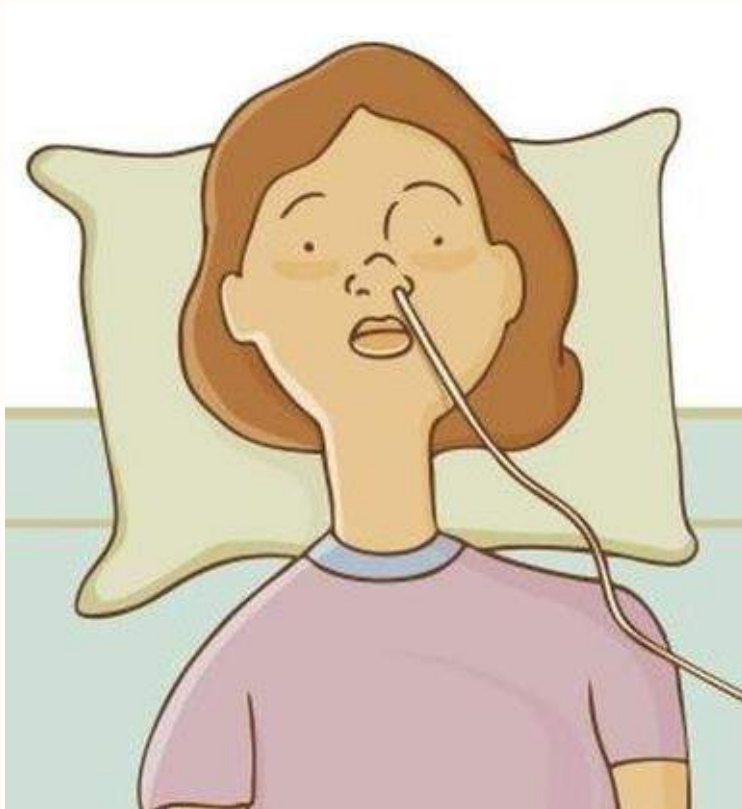
Compléments alimentaires



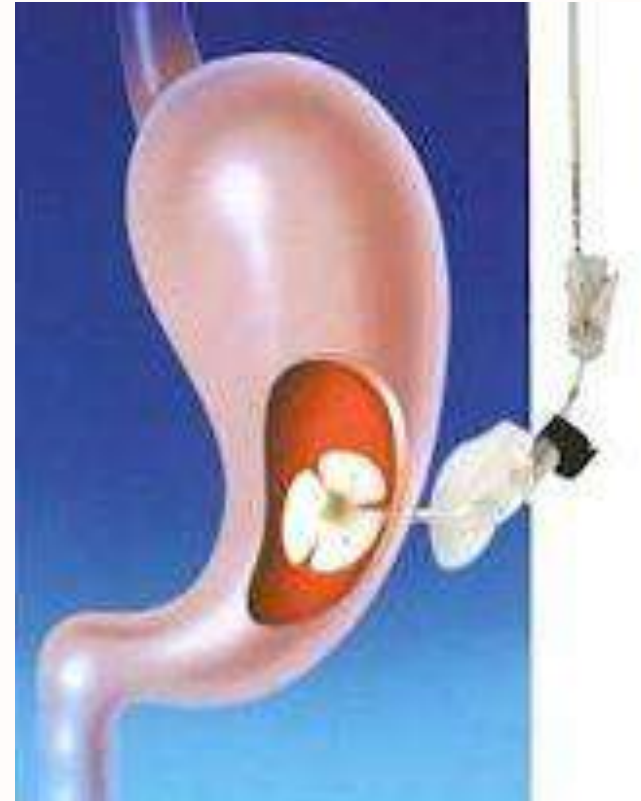


Nutrition entérale

SNG d'alimentation



gastrostomie d'alimentation



Soins de support: traitement de
la douleur

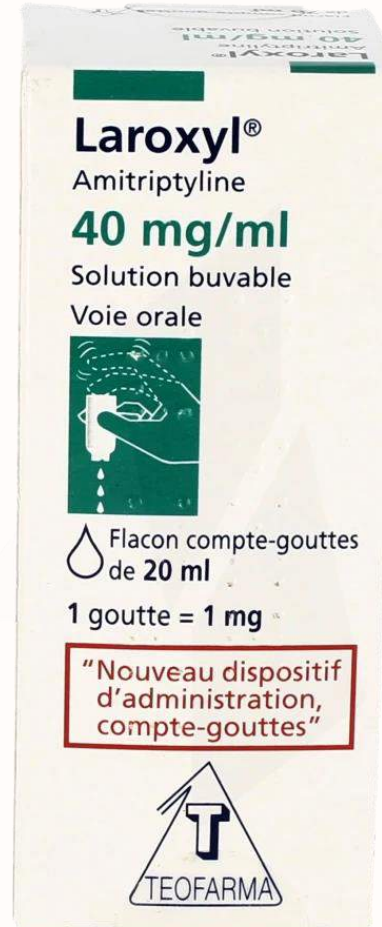


Antalgiques de palier III





Antalgiques anti neuropathique





Autre technique antalgique

- Alcoolisation du plexus coélique et des nerfs splanchniques:
 - technique de radiologie interventionnelle, sous scanner ou IRM, sous anesthésie locale
 - ou au cours d'une échoendoscopie sous anesthésie générale
 - consiste à injecter de l'alcool (agent neurolytique) à proximité des nerfs ce qui a pour but d'interrompre l'influx nociceptif

Soins de support: l'activité
physique adaptée

Design : étude multicentrique française du GERCOR (16 centres)

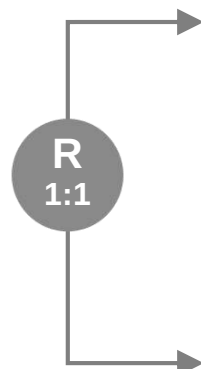
Critères d'inclusion

- ADK pancréas avancé
- Eligible à une chimio
- ECOG PS ≤ 2
- Age ≥ 18 ans
- ≥ 1 lésion mesurable RECIST 1.1)
- Disponibilité des partenaires d'activité physique

Critère d'exclusion

- Toute condition médicale contre-indiquant l'exercice physique

ClinicalTrials registration: NCT02184663



Bras Standard

Prise en charge habituelle

Chimio selon le choix de l'investigateur
Soutien nutritionnel (SFNEP guidelines)

Évaluation tumorale /8 semaines :
TDM TAP & CA19-9

Bras APA

Prise en charge habituelle
+ APA (programme de 16 semaines)

Objectif principal

- QdV selon EORTC-QLQ-C30 à la semaine 16 (S16)
- 3 dimensions ciblées :
 - Qualité de vie globale
 - Fonctionnement physique
 - Fatigue

Randomization stratification: center, cancer stage (locally advanced vs metastatic), chemotherapy schedule (weekly vs biweekly regimen), ECOG PS (0–1 vs 2), baseline physical activity level (very active, moderately active, or inactive according to the Global Physical Activity Questionnaire [GPAQ])



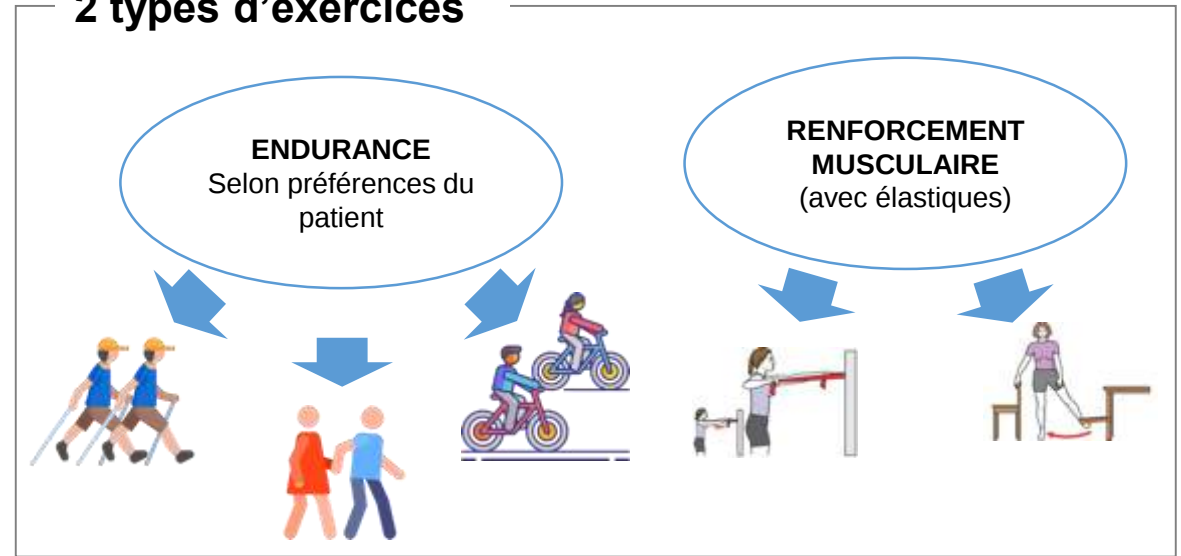
Table 1. Baseline Patient Characteristics

Characteristic	mITT1 (n=172)		mITT2 (n=259)	
	Standard n (%)	APA n (%)	Standard n (%)	APA n (%)
Total, n	85	87	132	127
Sex, male				
Male	47 (55.3)	53 (60.9)	69 (52.3)	77 (60.6)
Female	38 (44.7)	34 (39.1)	63 (47.7)	50 (39.4)
Age, median (range), y	64 (29–87)	63 (32–83)	64 (29–87)	63 (32–83)
Tumor stage at inclusion				
Metastatic	62 (72.9)	66 (75.9)	99 (75.0)	96 (75.6)
Locally advanced	23 (27.1)	21 (24.1)	33 (25.0)	31 (24.4)
ECOG PS				
0–1	80 (94.1)	83 (95.4)	126 (95.4)	119 (93.7)
2	5 (5.9)	4 (4.6)	6 (4.5)	8 (6.3)

APA

- Programme **hebdomadaire** d'exercices à **domicile** de 16 semaines, **supervisé à distance** par des professionnels de l'APA (visio hebdo)
- **Séances non supervisées** avec un "partenaire d'activité physique" (parent ou ami, choisi par le patient pour assister aux séances d'exercice)

2 types d'exercices

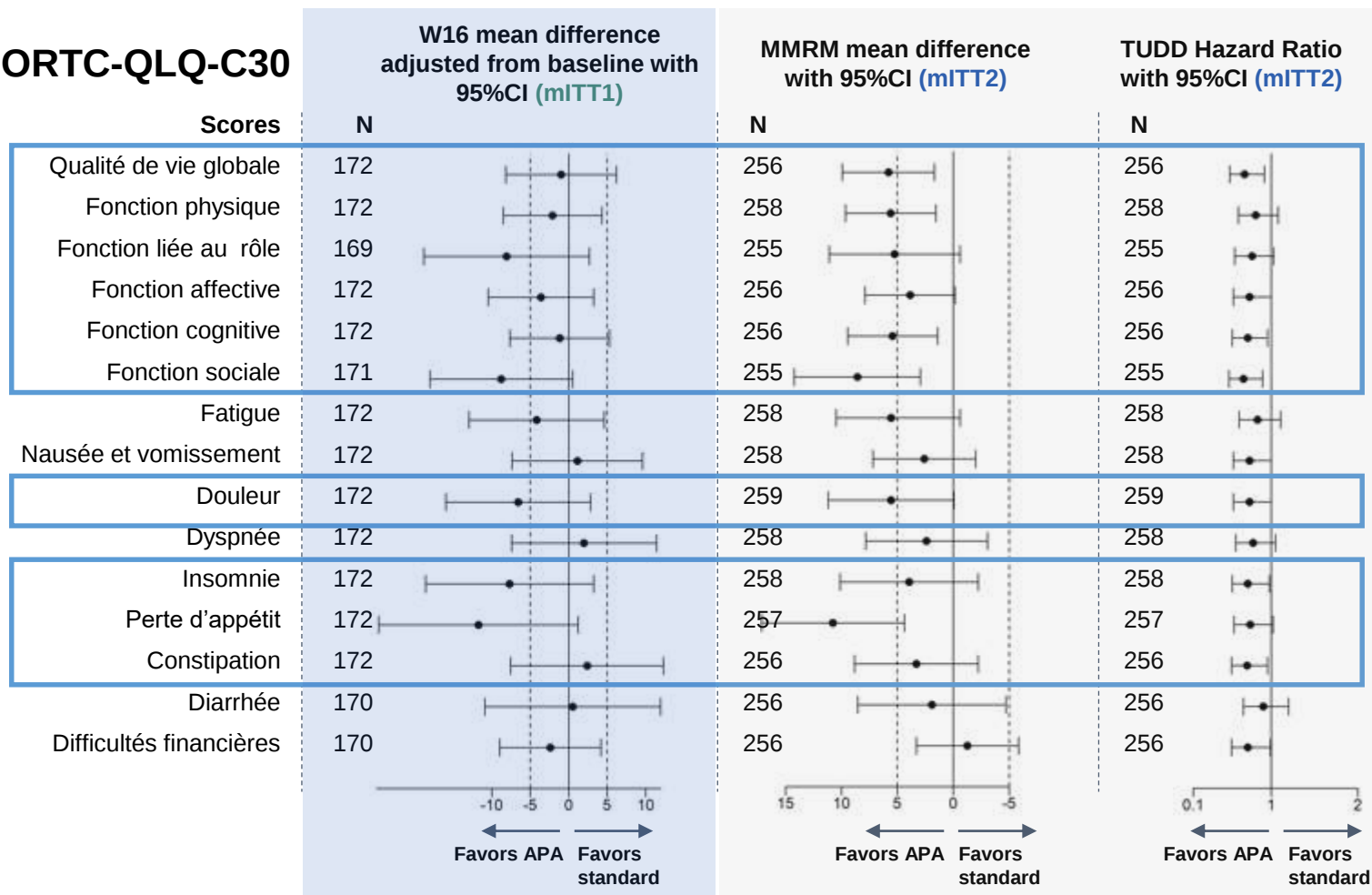


Objectifs statistiques

- **N = 154 patients** avec questionnaires de QdV disponibles à la baseline et S16
- **Objectif** : amélioration ≥ 5 points d'au moins 1 des 3 dimensions de QdV globale sans détérioration des 2 autres dimensions

Objectifs secondaires : QdV globale et scores fonctionnels

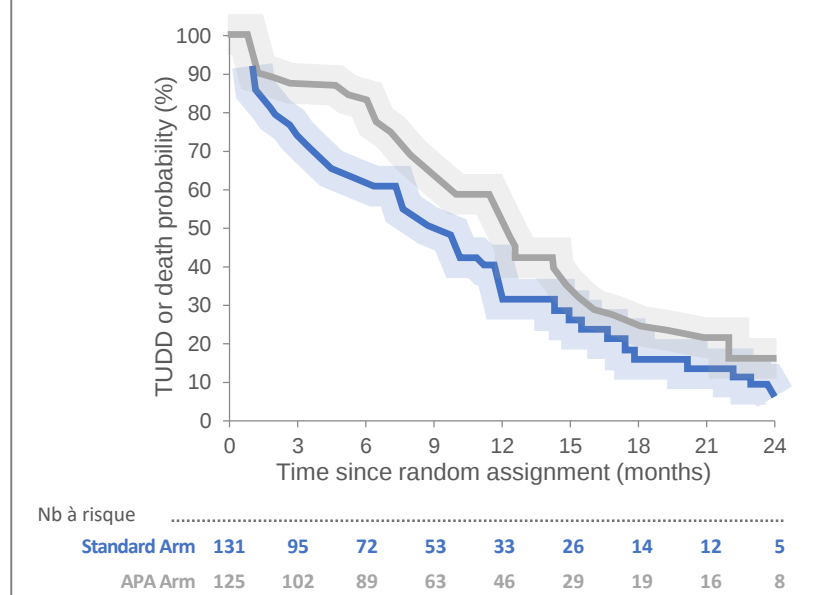
EORTC-QLQ-C30



mITT2

Qualité de vie globale

	Evt/Total	Médiane (95% CI)	HR (95% CI)	valeur-p
Bras standard	106/131	9,0 (7,4-11,6)	0,69 (0,52-0,92)	0,0113
Bras APA	90/125	12,1 (10,0-14,0)		



Soins de support: soutien psychologique

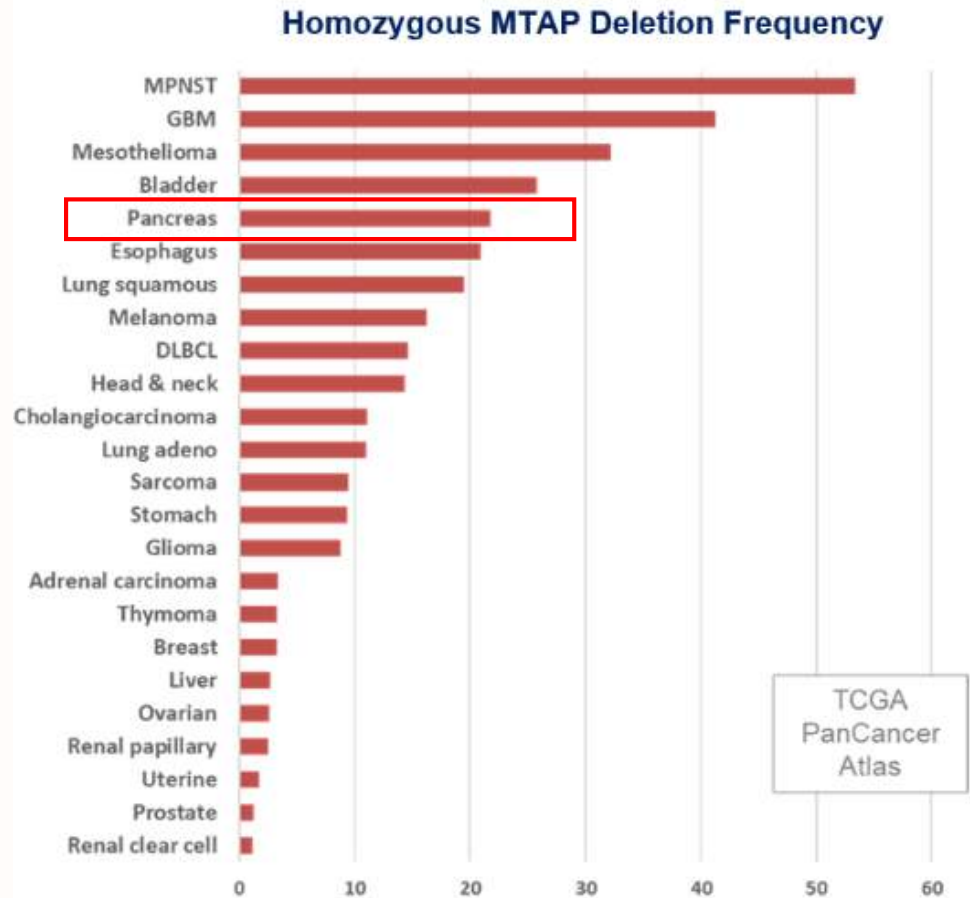


Voies de recherche



- Les inhibiteurs de PRMT5 en cas de délétion MTAP

Homozygous MTAP-Deletion Frequency Across Cancer Types





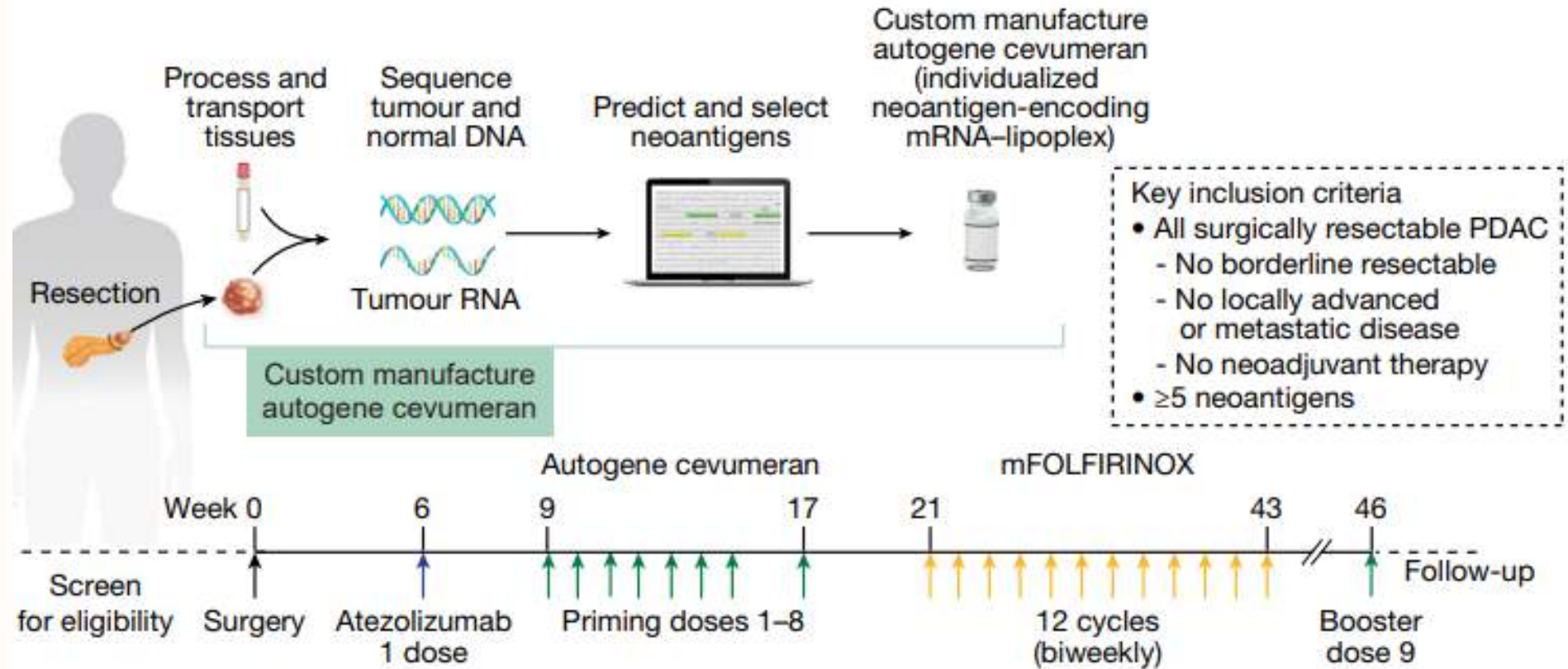
Vaccin thérapeutique

Étude cancer pancréas réséqué, phase I, monocentrique

Vaccin personnalisé à ARNm

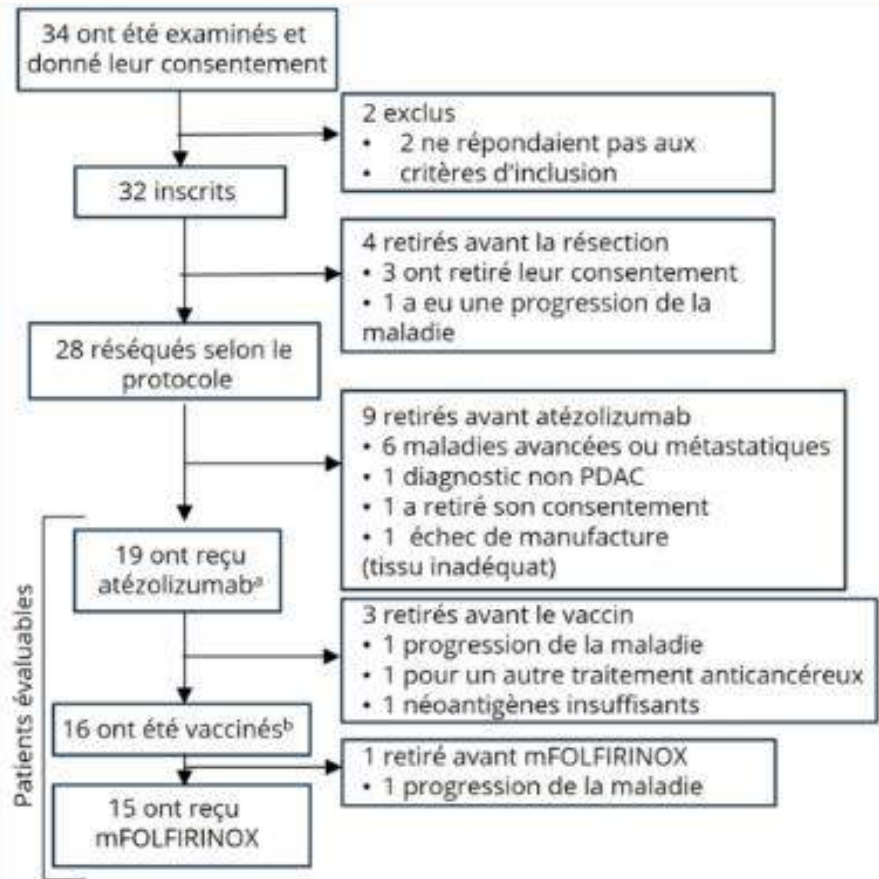
+ atezolizumab (anti PDL1)

+ mfolfirinox





Les patients répondeurs au vaccin sont ceux qui ont une expansion polyclonale des lymphocyte T CD8+



^aCohorte évaluable en termes de sécurité
^bCohorte évaluable par biomarqueurs

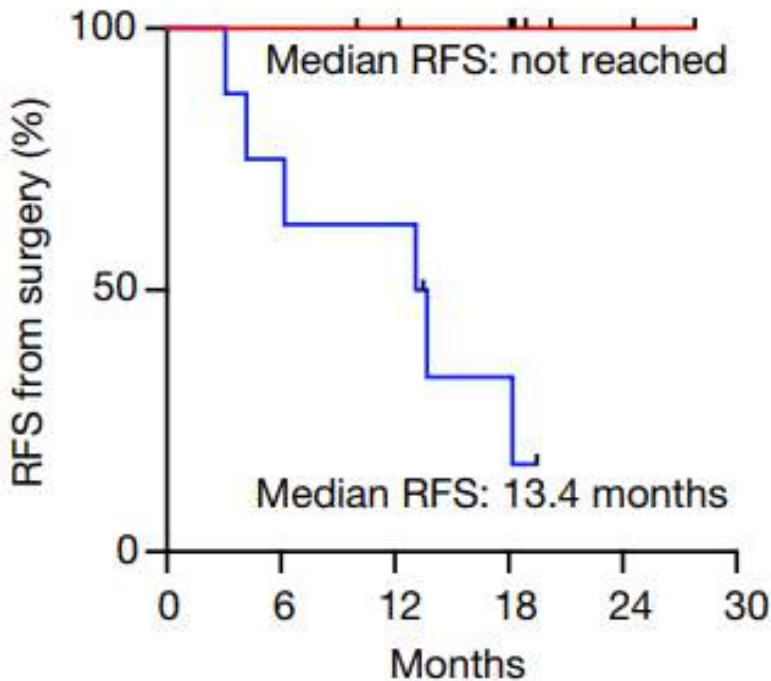
b

— Responders ($n = 8$)
— Non-responders ($n = 8$)

$P = 0.003$

HR: 0.08 (0.01–0.4)

Median follow-up: 18.0 months

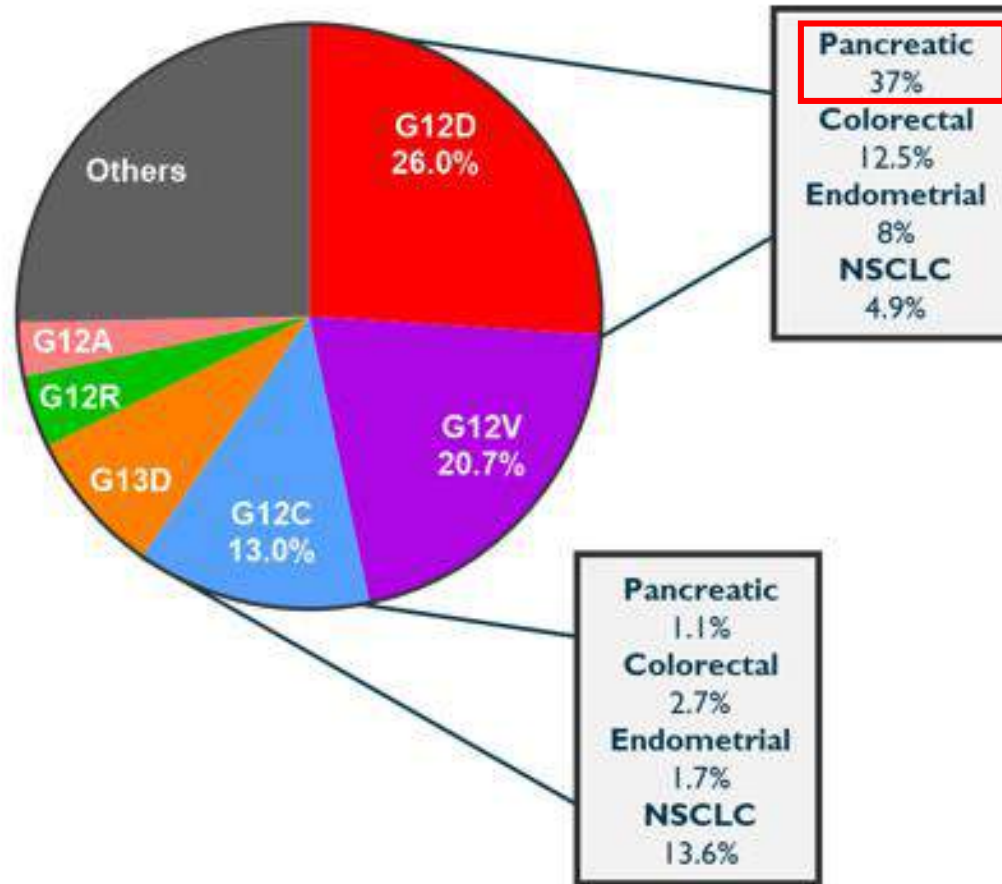


At risk

	0	6	12	18	24	30
Responders	8	8	7	6	2	0
Non-responders	8	6	5	2	0	0



Inhibition de RAS



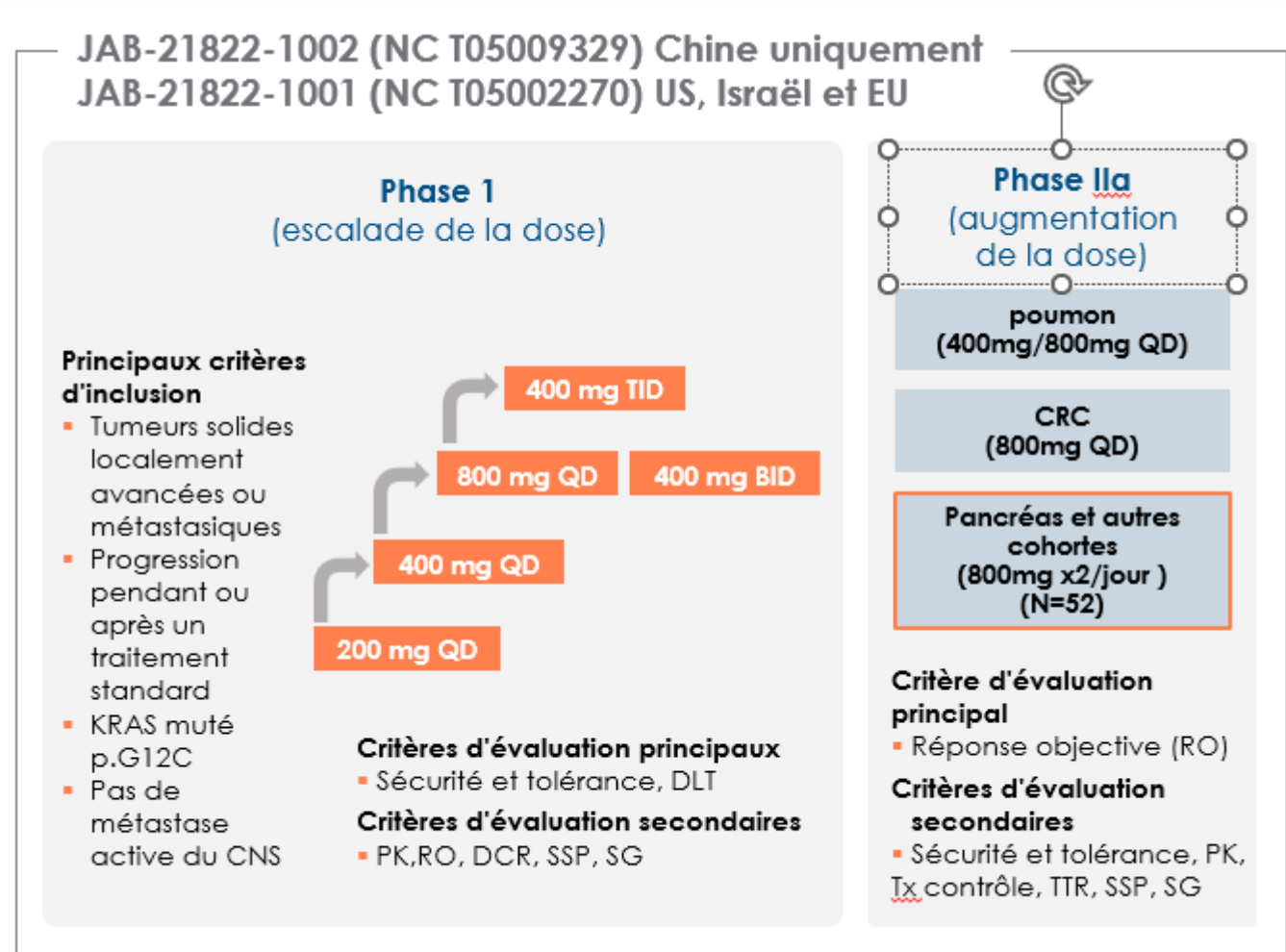


Inhibition de KRAS G12C

• Etude JAB-21822 présentée à l'ASCO GI 2024

Etude Phase I/II, utilisant le Glecirasib

- Ph I : escalade de dose (Chine)
- Ph II multi-cohortes (US, UE, Israël)
 - NSLCC
 - CRC
 - Pancréas : N = 31





		ADK pancréas (N=31)	Autres tumeurs (N=21)	Total (N=52)
Age (ans)	Médian (min – max)	63.0 (35-83)	62.0 (34-85)	62.5 (34-85)
Genre	Homme	18 (58.1%)	12 (57.1%)	30 (57.7%)
	Femme	13 (41.9%)	9 (42.9%)	22 (42.3%)
Ethnie, n (%)	Asiatique	29 (93.5%)	16 (76.2%)	45 (86.5%)
	Caucasien	2 (6.5%)	5 (23.8%)	7 (13.5%)
ECOG PS, n (%)	0	7 (22.6%)	4 (19.9%)	11 (21.2%)
	1	24 (77.4%)	17 (81.0%)	41 (78.8%)
Lignes ant, n (%)	0	0	2 (9.5%)	2 (3.8%)
	1	18 (58.1%)	8 (38.1%)	26 (50.0%)
	≥ 2	13 (41.9%)	11 (52.4%)	24 (46.1%)
Type de tumeur	PDAC			31 (59.6%)
	Cancer des voies biliaires			8 (15.4%)
	Cancer gastrique			3 (5.8%)
	Intestin grêle			3 (5.8%)
	Cancer de l'appendice			2 (3.8%)
	Cancer du col de l'utérus			1 (1.9%)
	Cancer tête et cou			1 (1.9%)
	Cancer de l'ovaire			1 (1.9%)

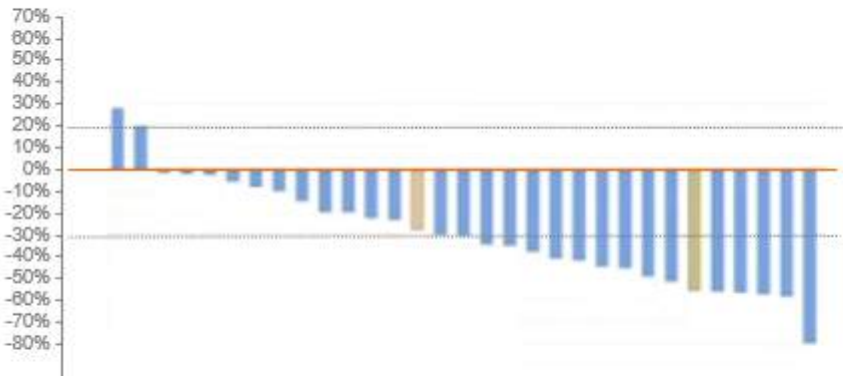


Par type tumoral	N	ORR, n(%)	ORR confirmé, n (%)	DCR, n(%)
Pancréas	31	17 (54.8%)	13 (41.9%)	29 (93.5%)
Autres tumeurs	19	11 (57.9%)	11 (57.9%)	16 (84.2%)
CCK	7	5 (71.4%)	5 (71.4%)	7 (100%)
CRC	3	2 (66.7%)	2 (66.7%)	3 (100%)
Intestin grêle	3	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)

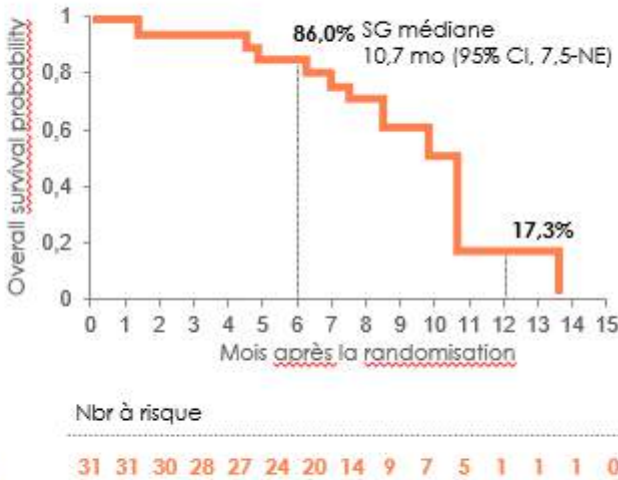
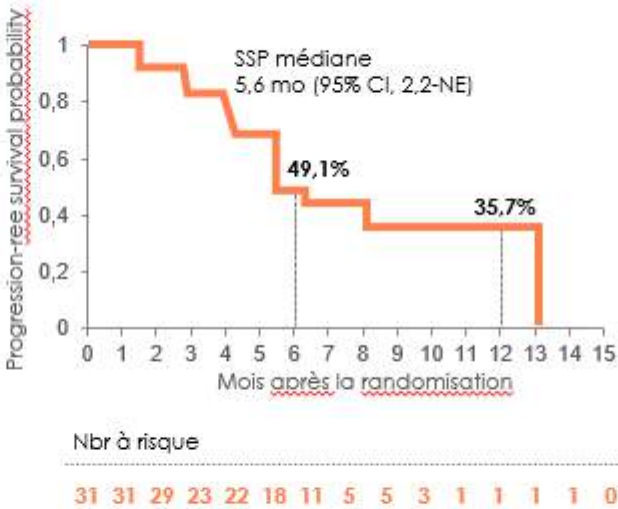
- Toxicité tous grades : 98.1%; grade ≥3: 25%
- Toxicités fréquentes (Tous grades/> grade 3)
 - ▶ Anémie : 57%/5.8%
 - ▶ Asthénie 23% /1.9%
 - ▶ Réduction de dose : 9.6%

Résultats cohorte pancréas

Meilleur changement tumoral par rapport à la ligne de base



RO: 41.9%,
Taux de contrôle 93.5%
Régression des cibles > 50% : 22.6%

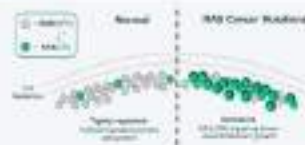


SSP médiane 5.6 mois et médiane SG : 10.7 mois

Inhibiteur pan RAS

Safety, Efficacy, and On-Treatment Circulating Tumor DNA (ctDNA) Changes from a Phase 1 Study of Daraxonrasib (RMC-6236), a RAS(ON) Multi-Selective, Tri-Complex Inhibitor, in Patients with RAS Mutant Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (PDAC)

Introduction



- Dasatinib (BMS-354804) is a BCR/ABL multi-kinase inhibitor. It completely inhibits the constitutive tyrosine phosphorylation of BCR/ABL and the growth of cells dependent on this signal.
- Clinical use in PDAC is significant, given high toxicity rate.
- Outcomes for patients with PL PDAC treated with standard of care chemotherapy are:
 - Median PFS: <0.5 months¹¹
 - Median OS: <0.5 months¹²
- 50% of PDAC tumors harbor an oncogenic KRAS mutation.
- Molecular response in late-treated patients in circulating tumor DNA (ctDNA) has been shown to predict early tumor relapse and is complementary to RECIST in select early-stage trials¹³

Materials and Methods

- Tissue-specific effects were investigated in an ongoing Phase I study in healthy subjects with advanced RAS-related tumors (MCT0701990)
- Eligible patients were at least 18 years old with COG PG 9-1 and advanced solid tumors with RAS G12R mutation (initially selected: RAS G12C) and had received prior standard therapy appropriate for tumor type and stage, and who had no active brain metastases
- Objectives included assessment of safety/toxicity, pharmacokinetics, pharmacodynamics changes in cDNA, and serum activity
- Plasma levels at baseline and after 1 cycle (C2D1) in C12D1 were acquired for changes in RAS variant allele frequency (in cDNA) by digital PCR



See also: [Cognitive Psychology](#), [Developmental Psychology](#), [Educational Psychology](#), [Health Psychology](#), [Industrial/Organizational Psychology](#), [Personality Psychology](#), [Social Psychology](#)

References

Key Results

Demographics and Relative Discrepancies for Patients with PDA/C

	100-150 mg/kg (n=125)	160-200 mg/kg (n=125)
Age (years; median [range])	50 (20-85)	55 (20-85)
Male (n (%))	77 (61.6%)	84 (67.2%)
Median PRP (L [range])	1.7 (0.5-4.2)	1.7 (0.5-4.2)
Number of prior transfusion therapies (median [range])	1 (0-10)	0 (0-1)
Number of prior transfusion therapies in transfusion therapy (n (%))		
0	22 (17.6%)	25 (20.0%)
1	70 (56.0%)	82 (66.4%)
2	8 (6.4%)	10 (8.0%)
3	8 (6.4%)	10 (8.0%)
4	8 (6.4%)	10 (8.0%)
5	8 (6.4%)	10 (8.0%)
6	8 (6.4%)	10 (8.0%)
7	8 (6.4%)	10 (8.0%)
8	8 (6.4%)	10 (8.0%)
9	8 (6.4%)	10 (8.0%)
10	8 (6.4%)	10 (8.0%)
11	8 (6.4%)	10 (8.0%)
12	8 (6.4%)	10 (8.0%)
13	8 (6.4%)	10 (8.0%)
14	8 (6.4%)	10 (8.0%)
15	8 (6.4%)	10 (8.0%)
16	8 (6.4%)	10 (8.0%)
17	8 (6.4%)	10 (8.0%)
18	8 (6.4%)	10 (8.0%)
19	8 (6.4%)	10 (8.0%)
20	8 (6.4%)	10 (8.0%)
21	8 (6.4%)	10 (8.0%)
22	8 (6.4%)	10 (8.0%)
23	8 (6.4%)	10 (8.0%)
24	8 (6.4%)	10 (8.0%)
25	8 (6.4%)	10 (8.0%)
26	8 (6.4%)	10 (8.0%)
27	8 (6.4%)	10 (8.0%)
28	8 (6.4%)	10 (8.0%)
29	8 (6.4%)	10 (8.0%)
30	8 (6.4%)	10 (8.0%)
31	8 (6.4%)	10 (8.0%)
32	8 (6.4%)	10 (8.0%)
33	8 (6.4%)	10 (8.0%)
34	8 (6.4%)	10 (8.0%)
35	8 (6.4%)	10 (8.0%)
36	8 (6.4%)	10 (8.0%)
37	8 (6.4%)	10 (8.0%)
38	8 (6.4%)	10 (8.0%)
39	8 (6.4%)	10 (8.0%)
40	8 (6.4%)	10 (8.0%)
41	8 (6.4%)	10 (8.0%)
42	8 (6.4%)	10 (8.0%)
43	8 (6.4%)	10 (8.0%)
44	8 (6.4%)	10 (8.0%)
45	8 (6.4%)	10 (8.0%)
46	8 (6.4%)	10 (8.0%)
47	8 (6.4%)	10 (8.0%)
48	8 (6.4%)	10 (8.0%)
49	8 (6.4%)	10 (8.0%)
50	8 (6.4%)	10 (8.0%)
51	8 (6.4%)	10 (8.0%)
52	8 (6.4%)	10 (8.0%)
53	8 (6.4%)	10 (8.0%)
54	8 (6.4%)	10 (8.0%)
55	8 (6.4%)	10 (8.0%)
56	8 (6.4%)	10 (8.0%)
57	8 (6.4%)	10 (8.0%)
58	8 (6.4%)	10 (8.0%)
59	8 (6.4%)	10 (8.0%)
60	8 (6.4%)	10 (8.0%)
61	8 (6.4%)	10 (8.0%)
62	8 (6.4%)	10 (8.0%)
63	8 (6.4%)	10 (8.0%)
64	8 (6.4%)	10 (8.0%)
65	8 (6.4%)	10 (8.0%)
66	8 (6.4%)	10 (8.0%)
67	8 (6.4%)	10 (8.0%)
68	8 (6.4%)	10 (8.0%)
69	8 (6.4%)	10 (8.0%)
70	8 (6.4%)	10 (8.0%)
71	8 (6.4%)	10 (8.0%)
72	8 (6.4%)	10 (8.0%)
73	8 (6.4%)	10 (8.0%)
74	8 (6.4%)	10 (8.0%)
75	8 (6.4%)	10 (8.0%)
76	8 (6.4%)	10 (8.0%)
77	8 (6.4%)	10 (8.0%)
78	8 (6.4%)	10 (8.0%)
79	8 (6.4%)	10 (8.0%)
80	8 (6.4%)	10 (8.0%)
81	8 (6.4%)	10 (8.0%)
82	8 (6.4%)	10 (8.0%)
83	8 (6.4%)	10 (8.0%)
84	8 (6.4%)	10 (8.0%)
85	8 (6.4%)	10 (8.0%)
86	8 (6.4%)	10 (8.0%)
87	8 (6.4%)	10 (8.0%)
88	8 (6.4%)	10 (8.0%)
89	8 (6.4%)	10 (8.0%)
90	8 (6.4%)	10 (8.0%)
91	8 (6.4%)	10 (8.0%)
92	8 (6.4%)	10 (8.0%)
93	8 (6.4%)	10 (8.0%)
94	8 (6.4%)	10 (8.0%)



Development of Treatment-Related Adverse Events (TRAEs) in Patients with PDAC

[illegible]

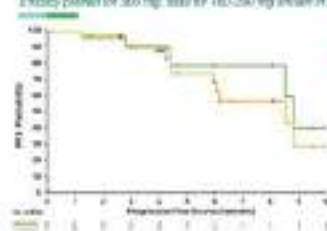
Specific reading frame modification, nt/g	45 (100%)	23 (100%)
Base alterations	45 (100%)	23 (100%)
Base deletions	36 (80%)	15 (65%)
Base insertions	9 (20%)	8 (35%)
Specific 3'UTR reading re-arrangements, nt/g	2 (5%)	1 (5%)
Base	2 (100%)	1 (100%)
Random base changes, nt/g	20 (44%)	19 (83%)

(b) **3'UTR** (3'UTR) showed significant differences in differentiating the two groups ($P=0.0001$).
 nt/g indicates the number of nt/g that were found to be significantly different between the two groups.

Conclusions

- Carcinomatox is the first investigational anti-epileptic agent designed to directly inhibit all major forms of ionotropic P/QMGCs, the common drivers of P/QMGC
- At the Phase 2 dose of 300 mg QD, Carcinomatox exhibited a manageable safety profile, low toxicity dose intensity and encouraging QEEG, PPS and OS

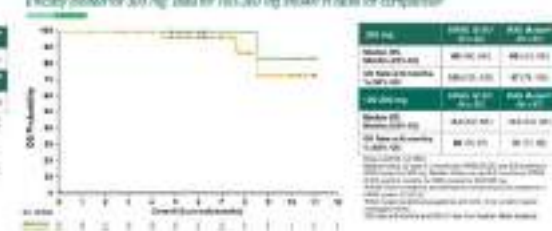
Disease-Free Progression-Free Survival in Patients with DL PDLAC



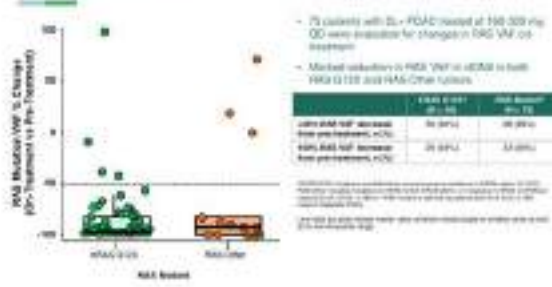
Dexamethasone-Dose Response in Patients with 2L PDAC

[illegible]

Dexamethasone Ocular Surface Side Effects in Patients with DL PCAC



On-Treatment Reduction in TRAF-Induced Alkyl-Frequency (VAF) in cICM



Antenatal elements

- The track of all patients who participate in this study, their location, and a representative and the medical representatives and consent will be noted at each visit.
- The study was approved by Research Institute, St. Chittur Math, Mysore-575001, HCT0178863.





Demographics and Baseline Characteristics for Patients with PDAC

	160-300 mg (N=127)	300 mg (N=76)
Age, years, median (range)	64 (30-86)	65 (31-83)
Male, n (%)	71 (56%)	44 (58%)
ECOG PS 1, n (%)	81 (64%)	50 (66%)
Number of prior anticancer therapies, median (range)	2 (1-11)	2 (1-7)
Number of prior anticancer therapies in metastatic setting, n (%) ^a		
0	2 (1%)	0 (0%)
1	57 (45%)	37 (49%)
2+	68 (54%)	39 (51%)
Liver metastases at baseline, n (%)	85 (67%)	51 (67%)
Metastatic at diagnosis [stage IV], n (%)	66 (52%)	41 (54%)

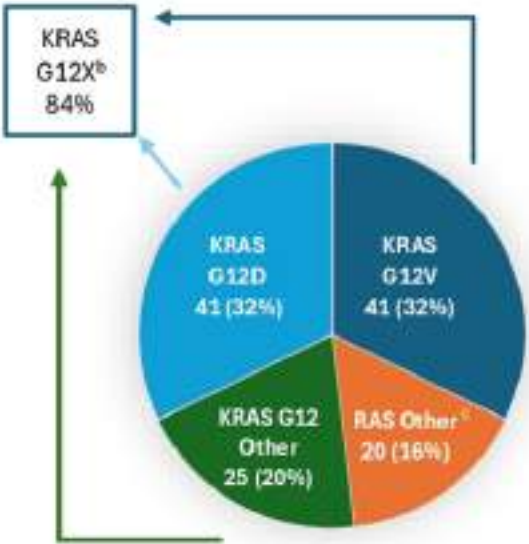
Data cutoff: 23 Jul 2024.

^aPatients with locally advanced or metastatic PDAC; 1 prior line of therapy in the metastatic setting included patients who progressed on prior therapy in an earlier setting within 6 months of last dose.

^bKRAS G12X mutations are defined by nonsynonymous mutations in KRAS codon 12 (G12).

^cRAS Other includes mutations in KRAS G13X, KRAS Q61X, or mutations in HRAS or NRAS at codons G12X, G13X, or Q61X.

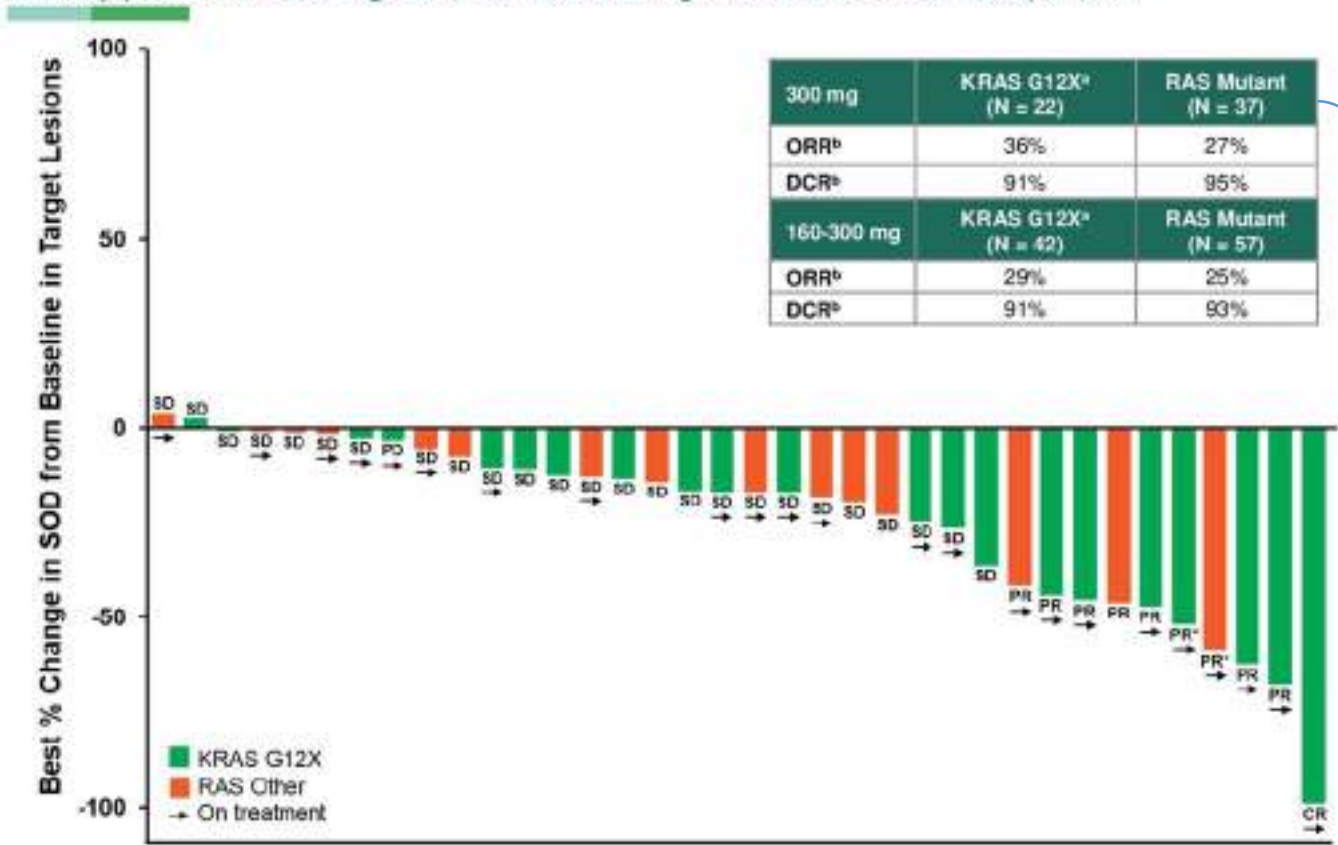
RAS Genotypes Among Patients with PDAC 160-300 mg (N=127)





Daraxonrasib Best Response in Patients with 2L PDAC

Efficacy plotted for 300 mg, data for 160-300 mg shown in table for comparison

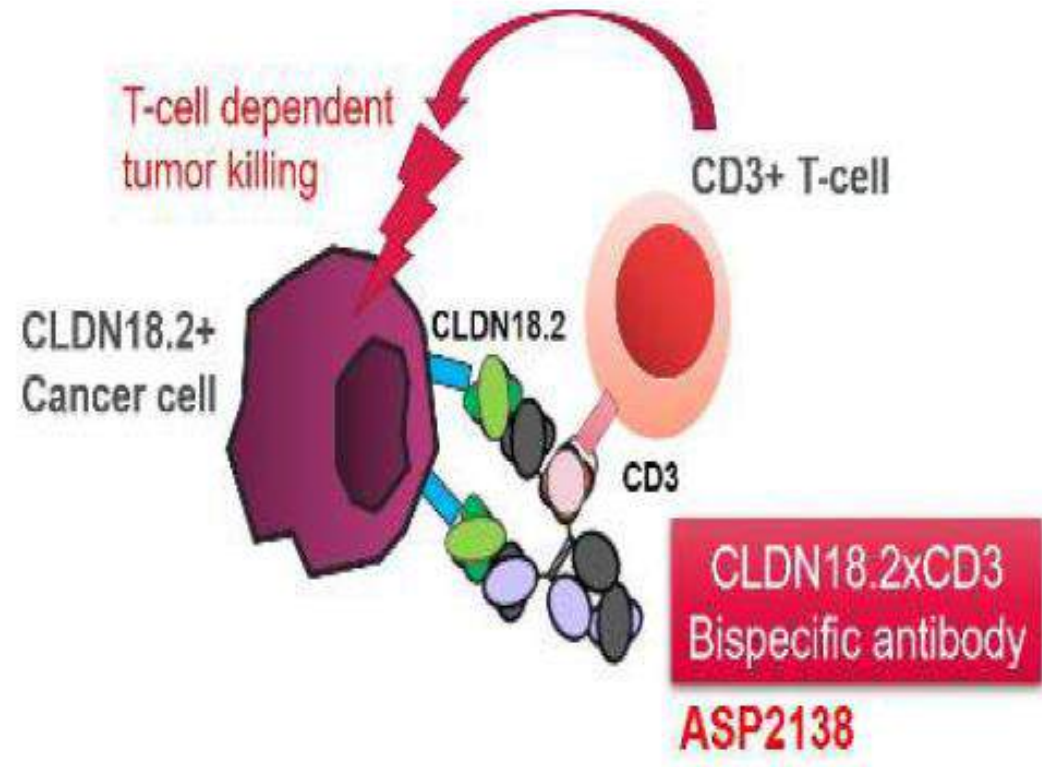


HRAS, NRAS MT ou KRAS non G12



Ciblage de CLDN18.2

- CLDN18.2 présente sur plus de 50% des cancers du pancréas
- ASP 2138: anticorps bispécifique anti CD3 et anti CLDN18.2
- Essai ASTELLAS 2138 CL 0101



Conclusion





- Donc à la question: faut-il traiter au-delà de 75 ans un cancer du pancréas?

Je réponds oui car:

- Cancer au pronostic spontané extrêmement sombre
- Cancer dont l'incidence augmente nettement et de façon continue (population vieillissante)
- La trichimiothérapie n'est pas moins efficace chez les patients de plus de 65 ans dans 2 essais de phase 3 et est tolérable chez les sujets âgés sous réserve de l'accompagner de soins de support optimaux

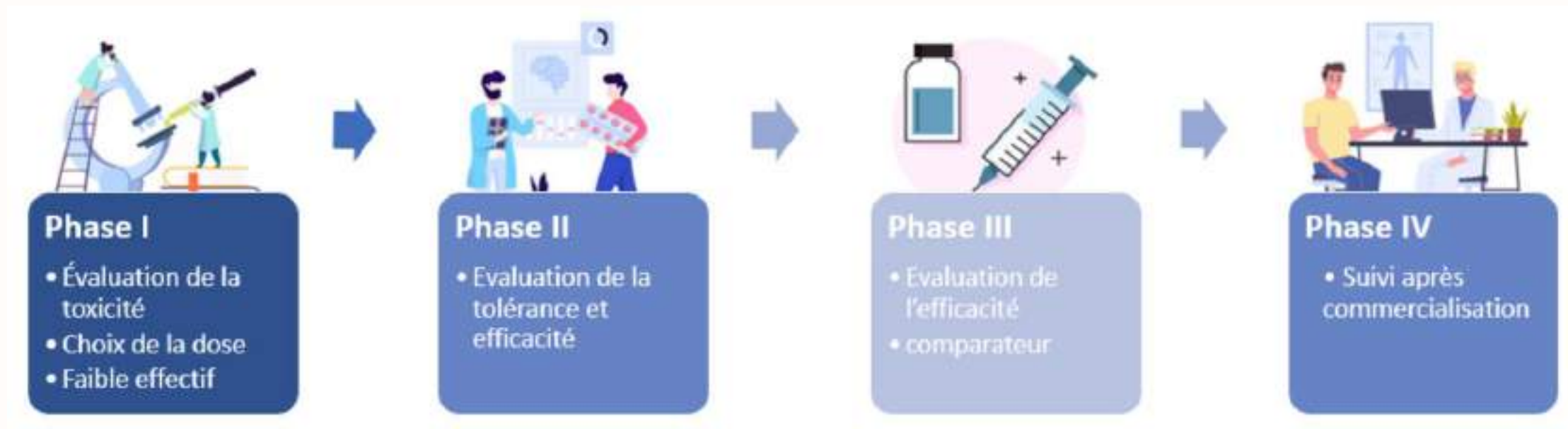


- Mais il faut aussi:
 - lutter contre les facteurs de risque évitables que sont le surpoids/l'obésité et le tabagisme





- proposer à ces patients de plus de 75 ans l'accès à l'innovation thérapeutique





Et garder l'espoir de thérapies plus efficaces et moins toxiques

Merci de votre attention

sandrine.hiret@ico.unicancer.fr

