

Suivi longitudinal de l'ADN libre circulant de patients opérés d'un adénocarcinome canalaire pancréatique : PANCREAS-CGE

1^{er} décembre 2023

Andréa Witz





Liens d'intérêts

- Aucun

Cancer du pancréas et ADN libre circulant

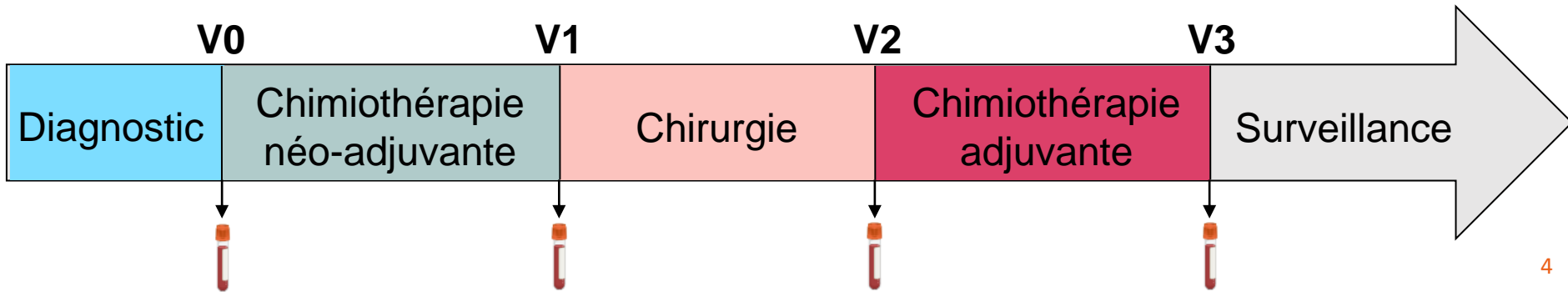
- ADN libre circulant (cfDNA) :
 - Biomarqueur sanguin tumoral, non invasif et spécifique
- Exemples d'utilisation dans l'adénocarcinome canalaire pancréatique (PDAC):
 - Mutation *KRAS* : si détectée avant la chirurgie = mauvais pronostic
(Hadano *et al.*, 2016)
 - Si détection du cfDNA après chirurgie = risque de rechute élevé
→ traitement adjuvant recommandé (Jiang *et al.*, 2020)

Cohorte PANCREAS-CGE

→ Stratégie envisagée :

- Réponse à la chimiothérapie néoadjuvante
- Suivi du traitement (chirurgie et chimiothérapie adjuvante)
- Prédiction des rechutes moléculaires

• Time-line :

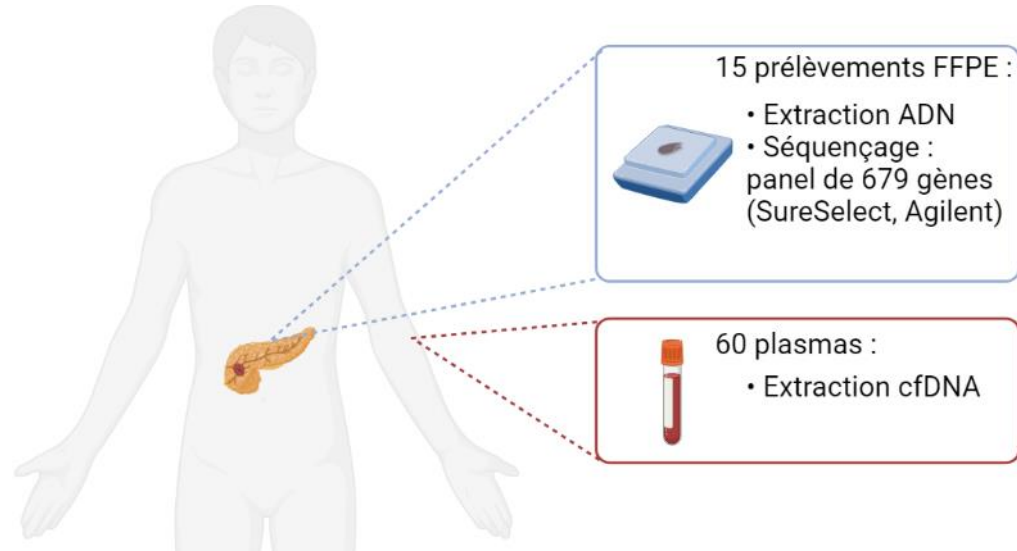


Projet

- Exploration génomique des cancers du pancréas : évaluation de la biopsie liquide comme outil de mesure de l'évolution clonale et de l'hétérogénéité

- Objectifs :

- Caractérisation des tumeurs de 15 patients inclus dans la cohorte PANCREAS-CGE



- Évaluer l'intérêt de la concentration plasmatique en cfDNA dans l'évaluation de la réponse au traitement ou de la rechute

Description des 15 patients

- 9 femmes ; 6 hommes
- Âge moyen : 70 ans
- Antécédent familial de cancer du pancréas : 3/15 (20 %)

Chimiothérapie	Nombre (%)
<u>Néoadjuvante :</u>	13/15
• FOLFIRINOX, FOLFOXIRI	10 (66,7)
• FOLFOX	3 (20)

Progression au suivi	Nombre (%)
• Oui	10 (66,7)
• Dont métastases	7 (70)
• Non	5 (33,3)

Caractérisation des tumeurs (FFPE)

- Mutations pathogéniques retrouvées dans les gènes d'intérêt :

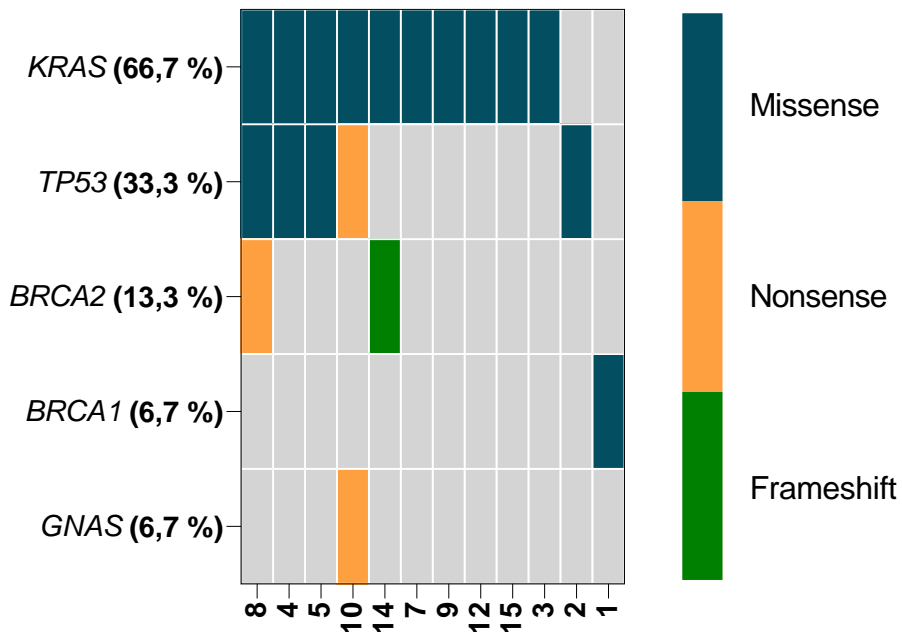


Figure 1 : OncoPrint des gènes avec le plus grand nombre de mutations dans les 15 prélèvements FFPE et le type de mutation correspondante. TOP5 des gènes les plus représentés.

- Distribution des mutations du gène *KRAS* :

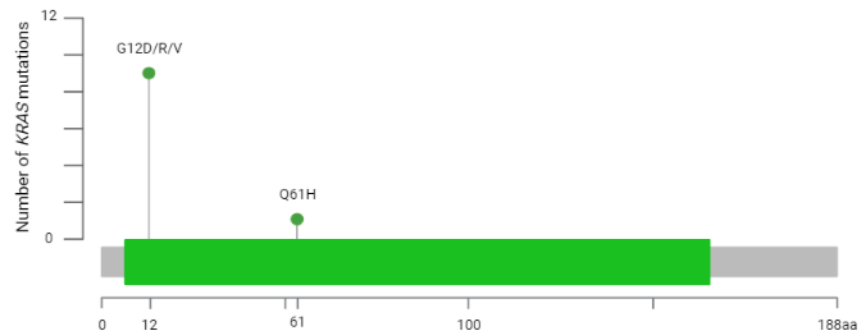
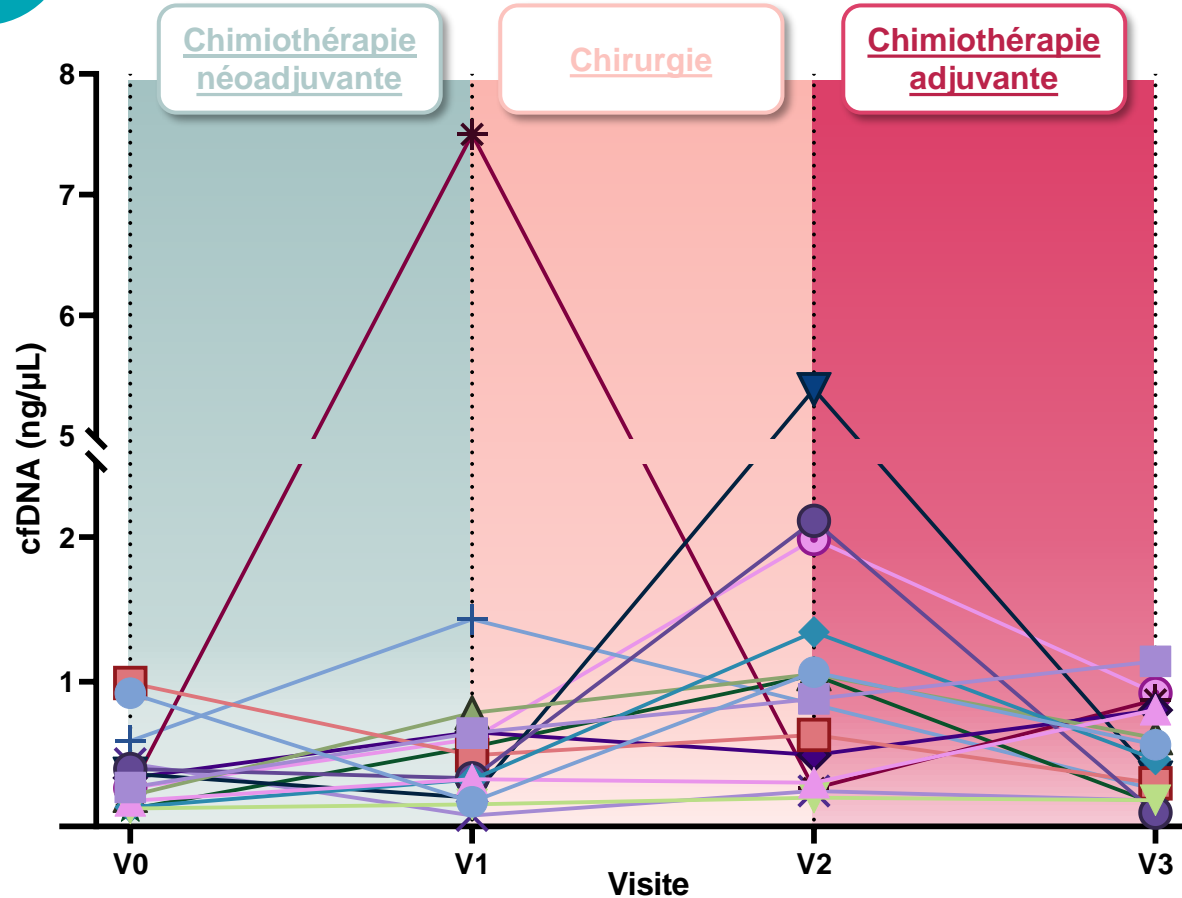


Figure 2 : Distribution des mutations *KRAS* identifiées dans les 15 prélèvements FFPE. aa : acide aminé

Suivi longitudinal du cfDNA



- En moyenne : concentrations comprises entre 0,05 et 1 ng/μL
- Cas atypique : radio-chimiothérapie néoadjuvante

Figure 3 : Concentration en cfDNA (ng/μL) selon le type de visite.

Survie en fonction du cfDNA

- Définition d'une concentration seuil : 2 groupes (**low/high** cfDNA)
- Impact d'une concentration faible (**low**) ou élevée (**high**) en cfDNA sur la **survie globale** :
- **A baseline (V0) :**
 - Cut-off : 0,33 ng/μL
- **Après chirurgie (V2) :**
 - Cut-off : 1,05 ng/μL

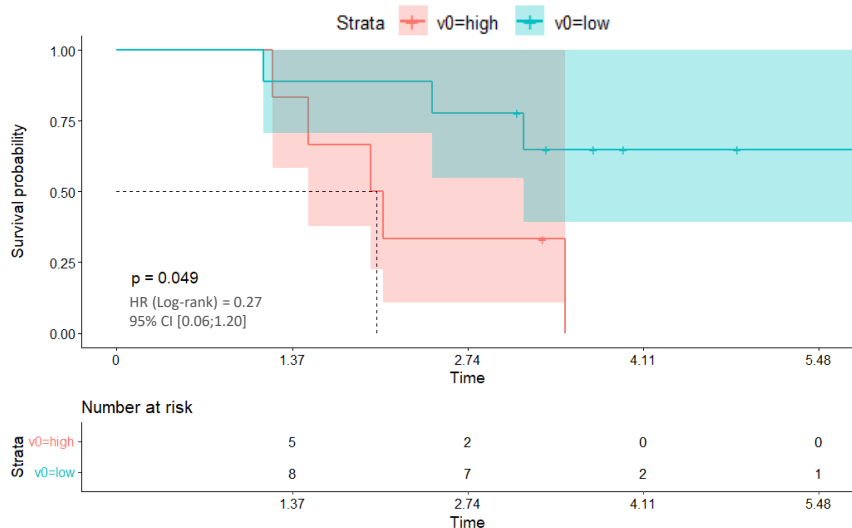


Figure 6 : Estimation Kaplan-Meier de la survie globale en fonction de la concentration en cfDNA à l'inclusion (V0).

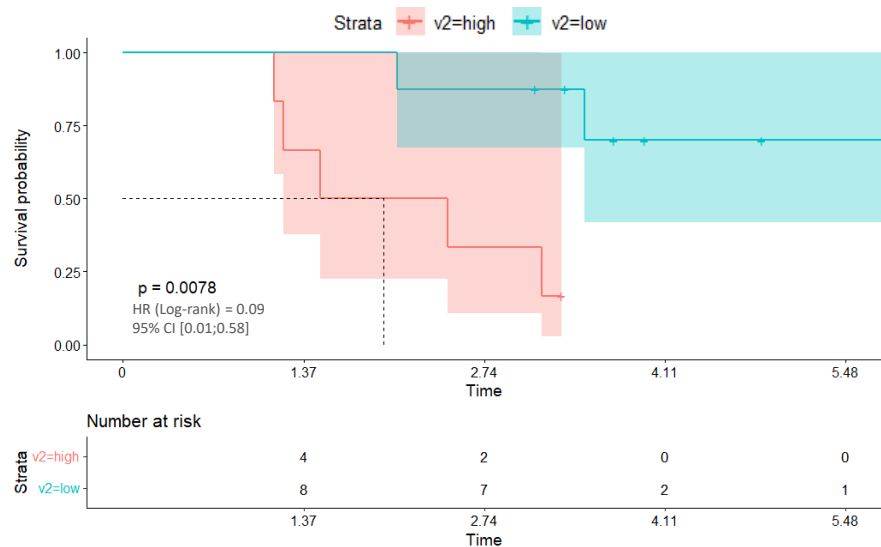
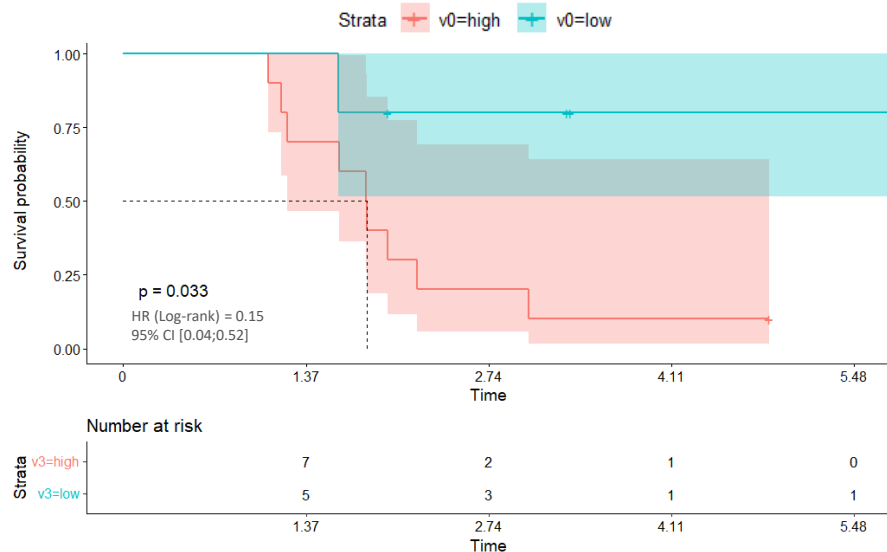


Figure 7 : Estimation Kaplan-Meier de la survie globale en fonction de la concentration en cfDNA en postopératoire (V2).

Survie en fonction du cfDNA

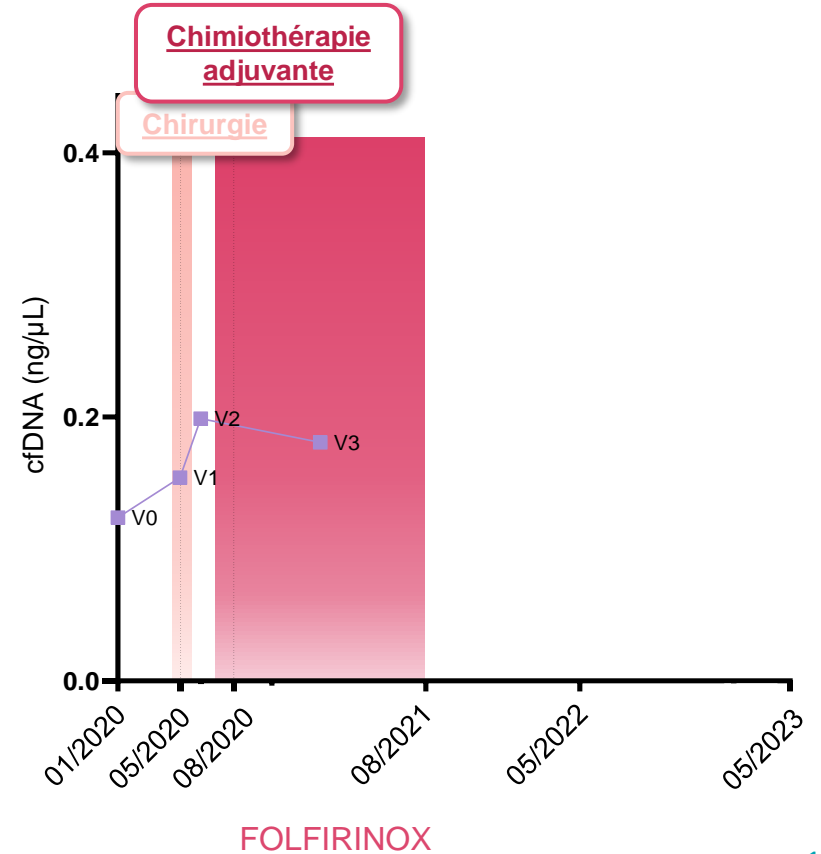
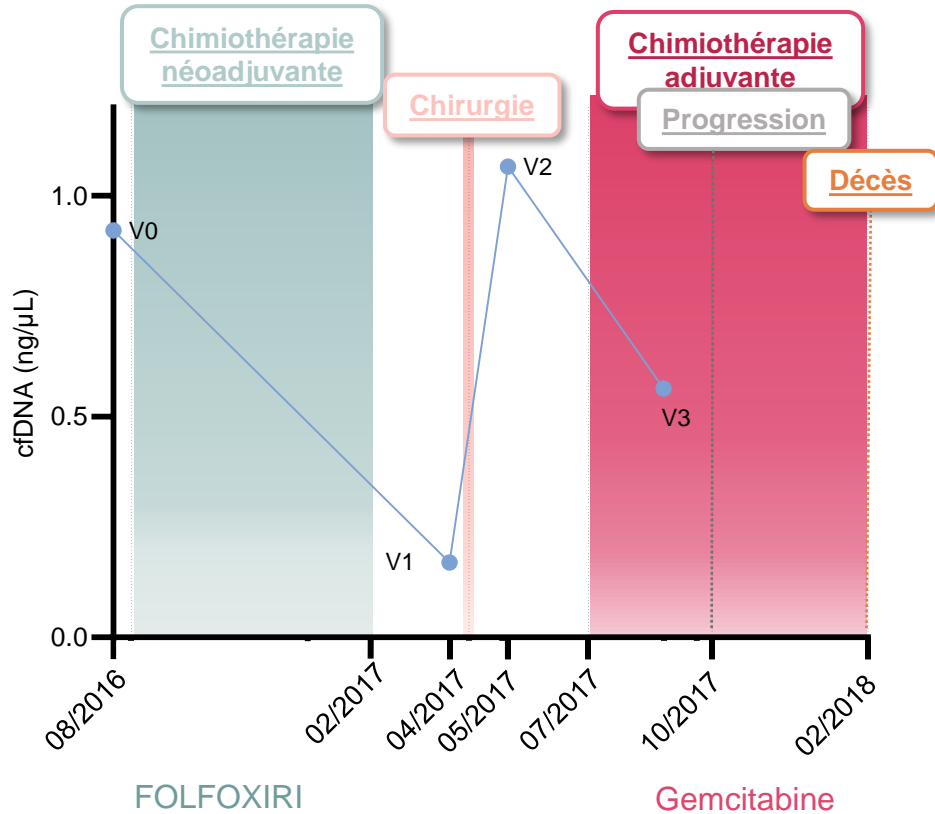
- Impact d'une concentration faible (low) ou élevée (high) en cfDNA sur la survie sans maladie :
- **Au suivi (V3) :**
 - Cut-off : 0,26 ng/ μ L



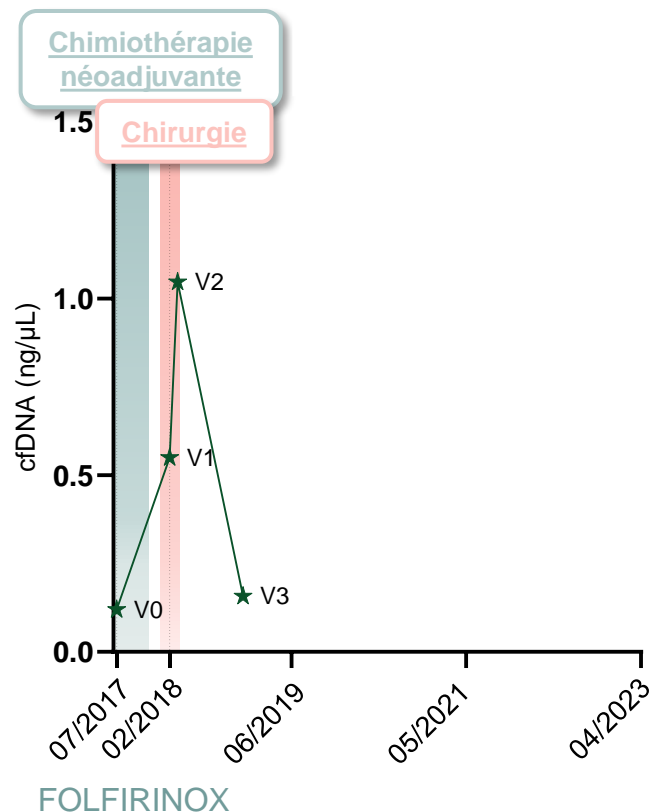
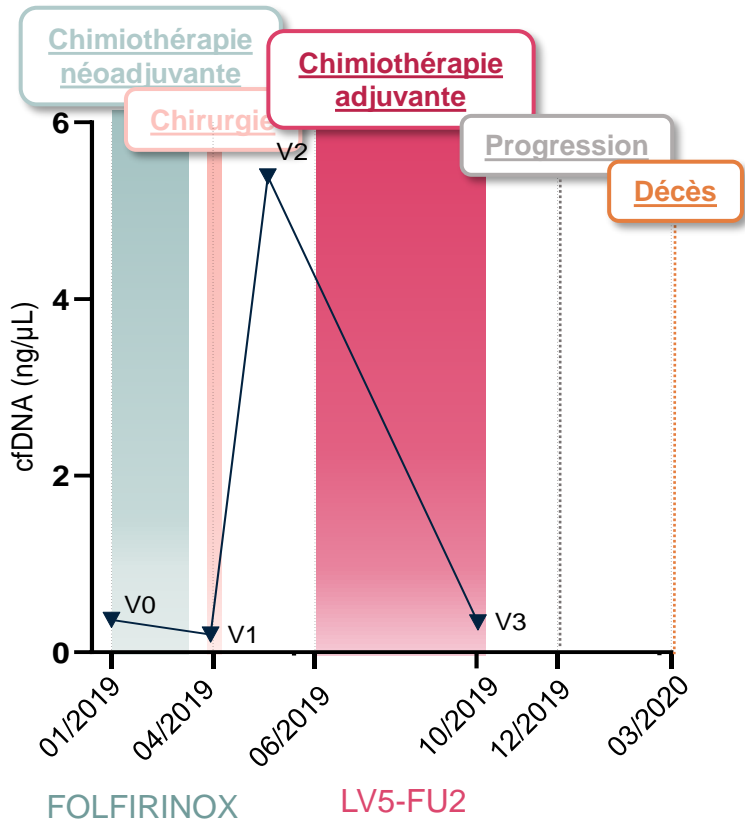
Limites :

- A confirmer sur une plus grande cohorte

Exemples de suivi



Exemples de suivi



Perspectives

- Validation du cut-off pour chaque temps de prélèvement avec les 110 patients de la cohorte PANCREAS-CGE
- Séquençage des 60 cfDNA :
 - Utilisation d'un panel ciblé :

<i>KRAS</i>	<i>TP53</i>	<i>SMAD4</i>	<i>CDKN2A</i>	<i>GNAS</i>
<i>ATM</i>	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>PALB2</i>	<i>RAD50/51B/C/D</i>
<i>ERBB2</i>	<i>PIK3CA</i>	<i>BRAF</i>	<i>CCND2</i>	<i>EGFR</i>

- Objectif : évaluer l'intérêt du suivi des clones et sous clones tumoraux majoritaires pour prédire une rechute

Groupe PANCREAS-CGE

CHRU de Besançon : Pr Bruno HEYD, Pr Christophe BORG, Dr Francine FEIN, Dr Christelle D'ENGREMONT, Dr Anne-Claire DUPONT-GOSSART;

CHU de Strasbourg : Pr Philippe BACHELLIER, Dr Pietro ADDEO, Dr François FAITOT ;

CHRU de Nancy : Pr Ahmet AYAV ;

CHU Robert Debré : Pr Olivier BOUCHE, Dr Sophie DEGUELTE, Dr Tullio PIARDI ;

Centre Paul Strauss : Pr Patrick DUFOUR ;

CGFL : Pr François GHIRINGHELLI ;

CHU de Dijon : Pr Patrick RAT, Pr Sylvain MANFREDI ;

HNFC : Dr Serge FRATTE



Merci pour votre attention !



unicancer



Unité de Médecine de précision et intelligence artificielle

CNRS UMR 7039 CRAN, Université de Lorraine, Institut de Cancérologie de Lorraine

