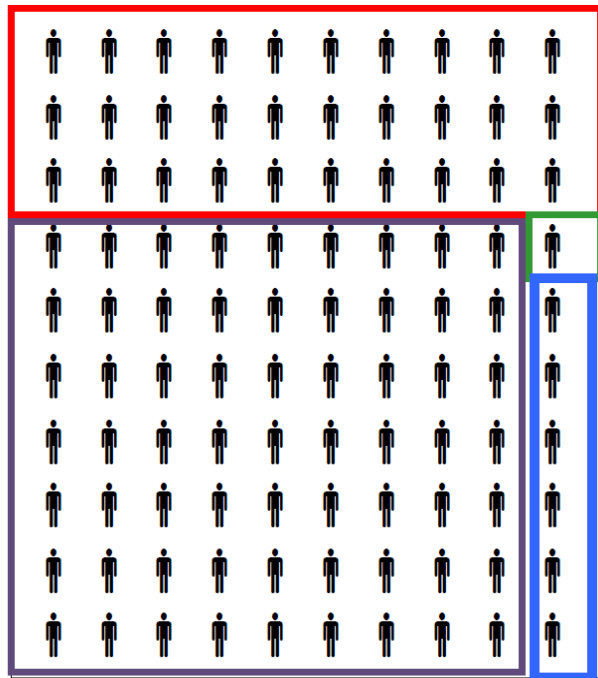


Le cancer du pancréas

traitement : « Besoins non satisfait »



Pas de dépistage validé dans la population générale



Tabac (RR : 2-3)

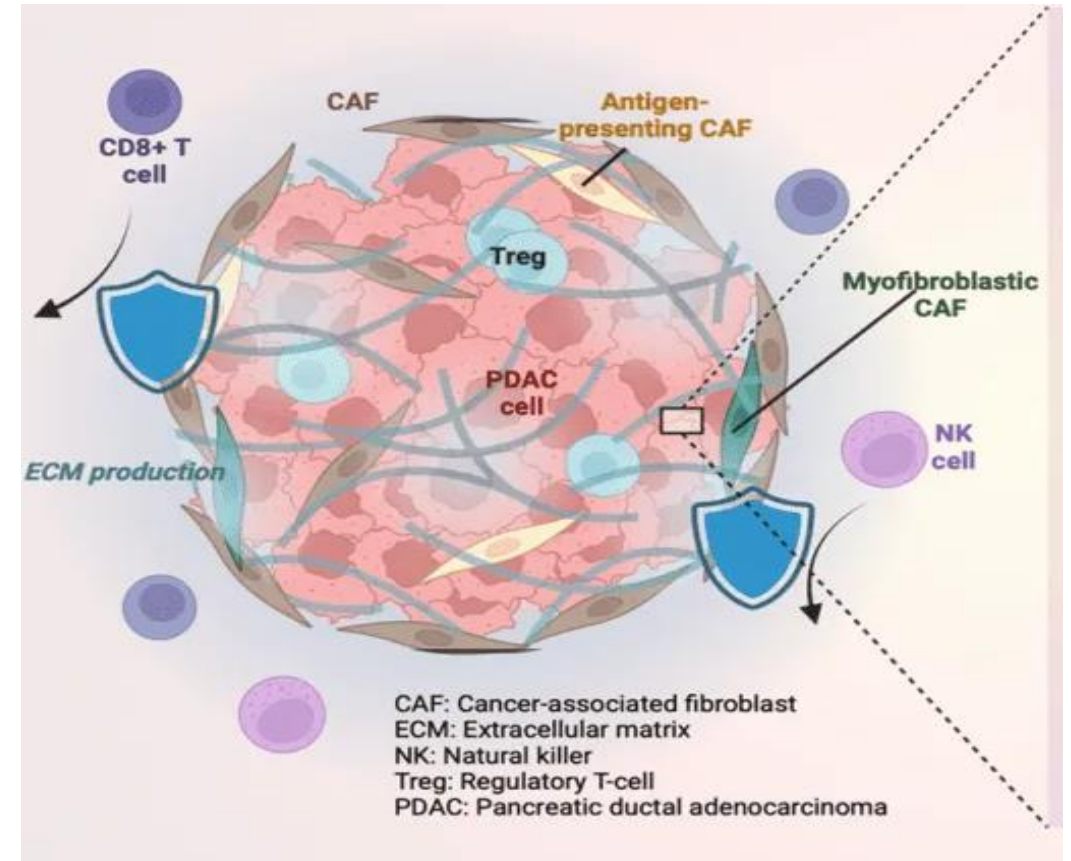
PC acquise : < 1% (RR : 5-20)

Cancers du pancréas héréditaires: 5-10%

- **syndromiques** (15-20%)
 - **Transmission AD (+++)**
 - mélanome (FAMMM) (p16 et CDKN2A)
 - sein – ovaire (BRCA 1, 2)
 - Lynch (MMR)
 - Peutz-Jeghers (STK11)
 - **Transmission AR**
 - PC héréditaire (PRSS1 ou SPINK1)
 - Mucoviscidose (CFTR)
- **non syndromiques: CaPaFa (85%)**

80% mutations RAS ?

Un microenvironnement tumoral complexe



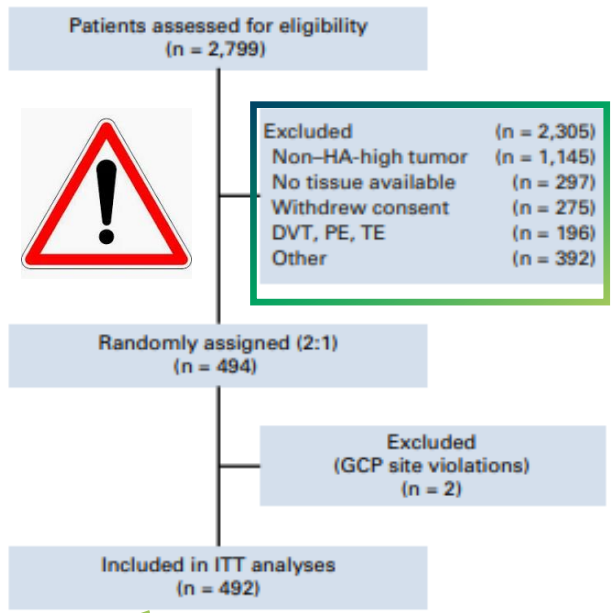
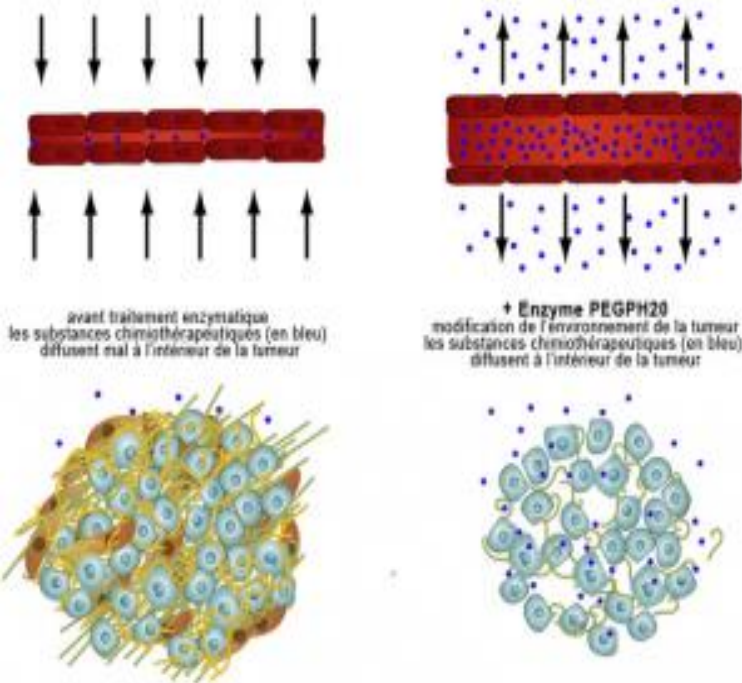
Une des explications du mauvais pronostic des ADK pancréatiques est l'importance du stroma tumoral.

Les traitements de demain

Action sur le microenvironnement tumoral via l'acide hyaluronique

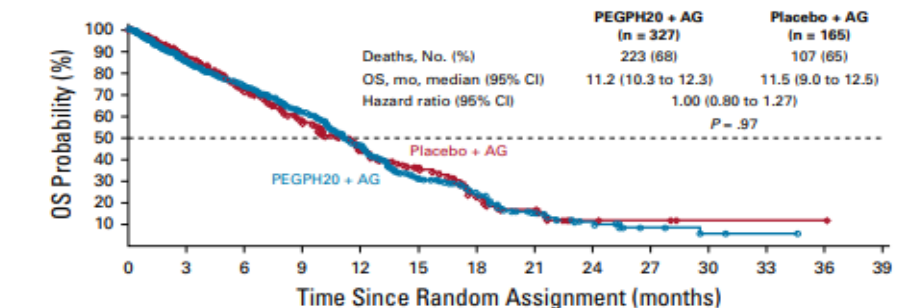
Un des composants de ce stroma est l'acide hyaluronique (HA) dont un taux élevé est corrélé avec un mauvais pronostic. Une hyaluronidase péguylée (PEGPH20) a été développée pour augmenter l'efficacité de la chimiothérapie

Randomized Phase III Trial of Pegvorhyaluronidase Alfa With Nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine for Patients With Hyaluronan-High Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma



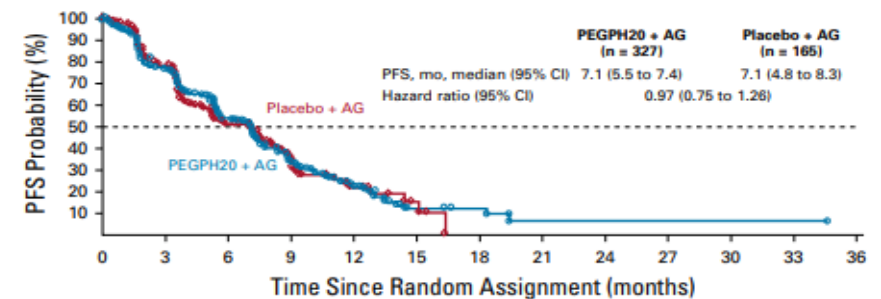
Gem + Nab-P + PEG20

Gem + Nab-P



at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
PH20 + AG	327	277	229	175	112	58	34	17	10	4	2	1	0	0
Placebo + AG	165	139	109	77	51	32	16	11	4	3	1	1	1	0



Van cutsem et al, JCO 2020

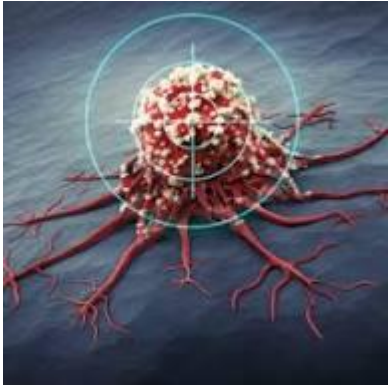
Les traitements de demain

Action sur les voies de signalisation – inhibiteur de RAS

Actu
2026

ORIGINAL ARTICLE

Daraxonrasib in Previously Treated Advanced RAS-Mutated Pancreatic Cancer

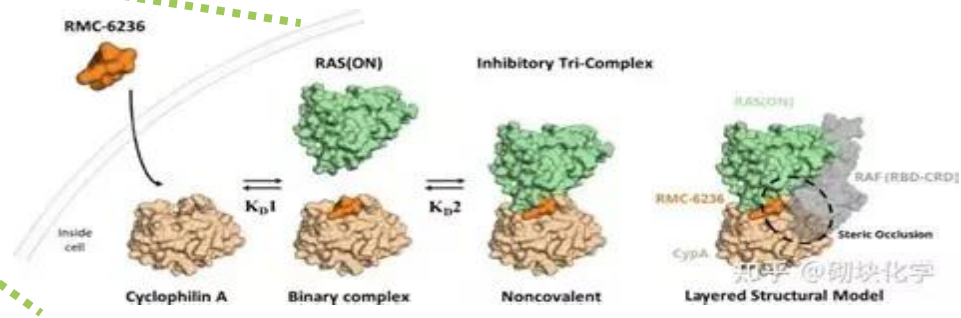
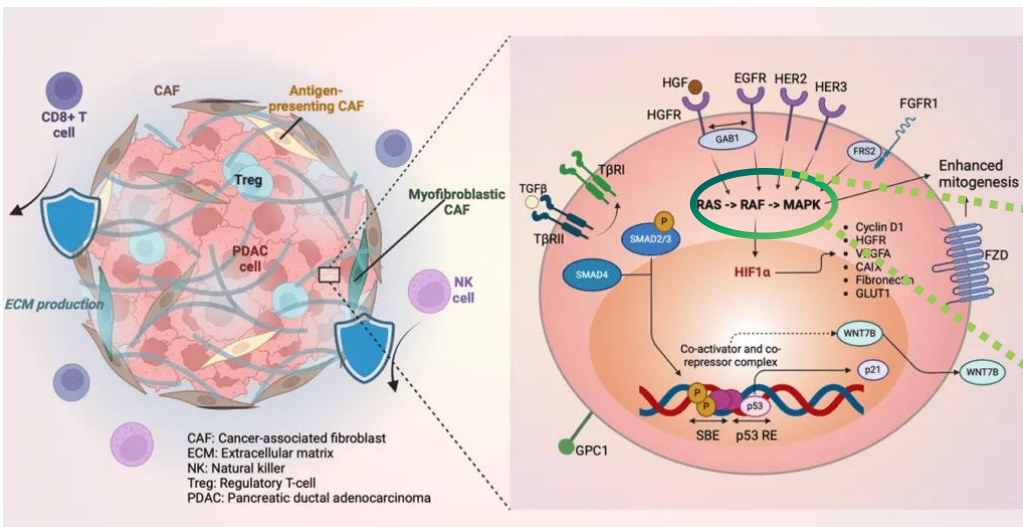


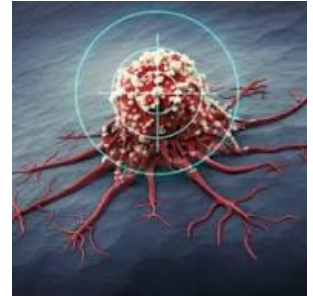
Inhibiteurs spécifiques KRAS G12C

Le développement d'inhibiteurs ciblant la mutation KRAS G12C a marqué un tournant, démontrant la faisabilité du ciblage direct de KRAS.

Nouvelles classes et approches innovantes

Des molécules spécifiques et **pan-RAS**, ainsi que des dégradeurs protéiques, sont en développement pour cibler différentes mutations KRAS.





Les traitements de demain

Action sur les voies de signalisation – inhibiteur de RAS

RASolute-302

AdénoK du pancréas métastatique : **DARAXONRASIB, inhibiteur pan RAS-ON en L2**

Actu
2026

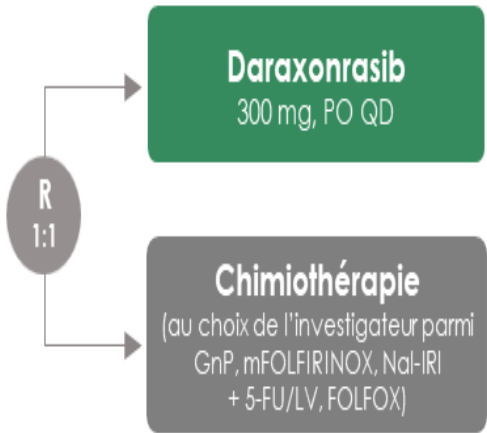
■ Daraxonrasib :

- ▶ Inhibiteur de la forme active de RAS (RAS-ON, driver oncologique) incluant les formes mutées G12, G13, Q61 et RAS WT
- ▶ Phase 1b/2 en L2 (B. Wolpin et al NEJM, mai 2026), N = 168 avec mutation activatrice RAS, en ≥ L2 :
 - poso retenue 300 mg/j,
 - en L2 : Tx de RO 29%, SSP médiane : **8,1 mois** et SG méd. : **15,6 mois**.

— Design :

Principaux critères d'éligibilité

- Adultes atteints d'un adénocarcinome pancréatique métastatique (mPDAC)
- Une ligne antérieure à base de fluoropyrimidine ou de gemcitabine en situation métastatique
- ECOG PS 0-1
- Statut mutationnel RAS tumoral documenté par test local



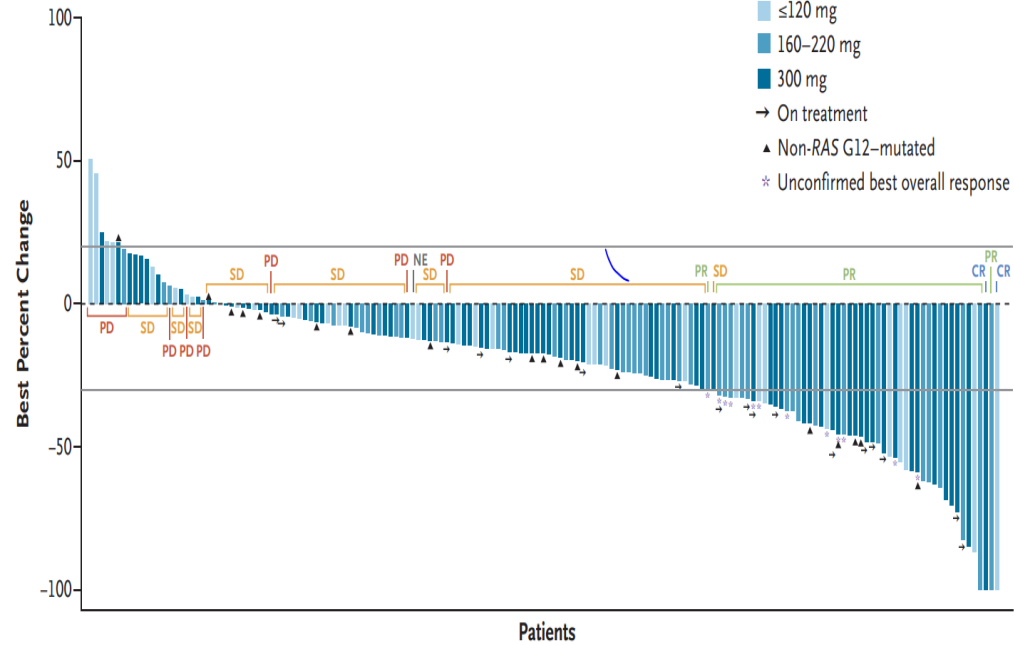
Critères primaires co-principaux :

- SG et SSP (population RAS G12)

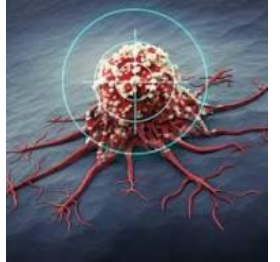
Critères secondaires clés :

- SG et SSP (population globale)
- TRO (populations RAS G12 et globale)
- Délai de détérioration dans les PROs (populations RAS G12 et globale)

Best Percent Change in Sum of Diameters in Target Tumor at Daily Doses of ≤300 mg as Second- or Later-Line Therapy



Facteurs de stratification : ECOG PS (0 vs 1), M+ au diag. (O vs N), métas foie (O vs N), mutation RAS (G12D-V vs autre G12 vs RAS G13-Q61-WT)



Les traitements de demain

Action sur les voies de signalisation – inhibiteur de RAS

Une nouvelle ère thérapeutique

Inhibiteurs KRAS G12C : sotorasib et adagrasib

Sotorasib et adagrasib montrent une activité antitumorale avec des taux de réponse allant de 20 à 50 % chez les patients avancés.

Mais **Efficacité modérée en monothérapie**

Inhibiteurs KRAS G12D : nouvelles perspectives cliniques

Cible mutationnelle KRAS G12D : La mutation KRAS G12D est la cible principale dans le PDAC en raison de sa forte prévalence et de l'absence de résidu cystéine exploitable.

Résultats cliniques prometteurs : Les essais de phase I avec INCB161734 montrent plus de 30 % de réponses objectives et un contrôle de maladie proche de 80 %.

Nouvelles approches thérapeutiques

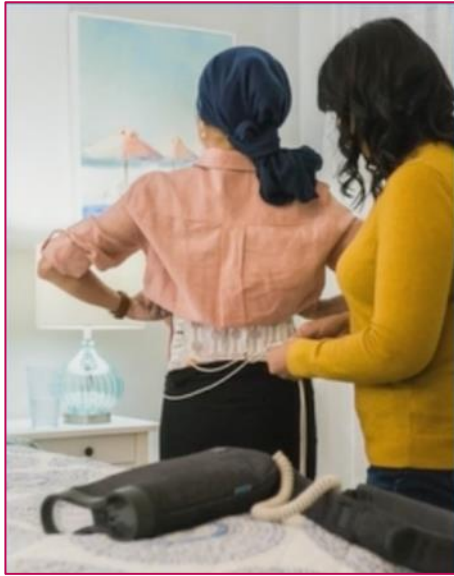
Les dégradants de KRAS G12D offrent une destruction protéique, promettant une inhibition plus durable de la signalisation RAS.

Pan RAS Inhibiteurs :

Objectif des inhibiteurs pan-RAS Ils ciblent plusieurs variants de RAS et la forme sauvage en inhibant la protéine active liée au GTP. (**Exemple le Daraxonrasib**)

Les traitements de demain

Action par des champs électriques – TFields



■ Tumor Treating Fields Therapy (TTFields) :

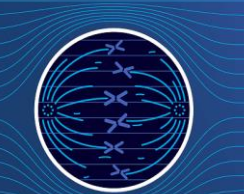
- ▶ Approche innovante utilisant des champs électriques délivrés sur les sites tumoraux via un appareil muni d'un générateur placé sur la peau du patient
- ▶ Les champs électriques exercent des forces physiques capables de détruire les cellules cancéreuses en agissant sur la division cellulaire et de générer une réponse immunitaire anti-tumorale

- Approuvé aux USA et en Europe dans plusieurs tumeurs (glioblastome, mésothéliome, cancer pulmonaire)
- Phase II PANOVA en association avec gemcitabine +/- Nab-Paclitaxel dans les ADK du pancréas (Rivera Pancreatology 2017)

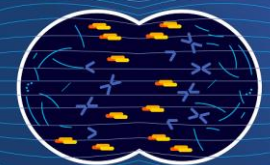
Mitose



Anaphase



Metaphase

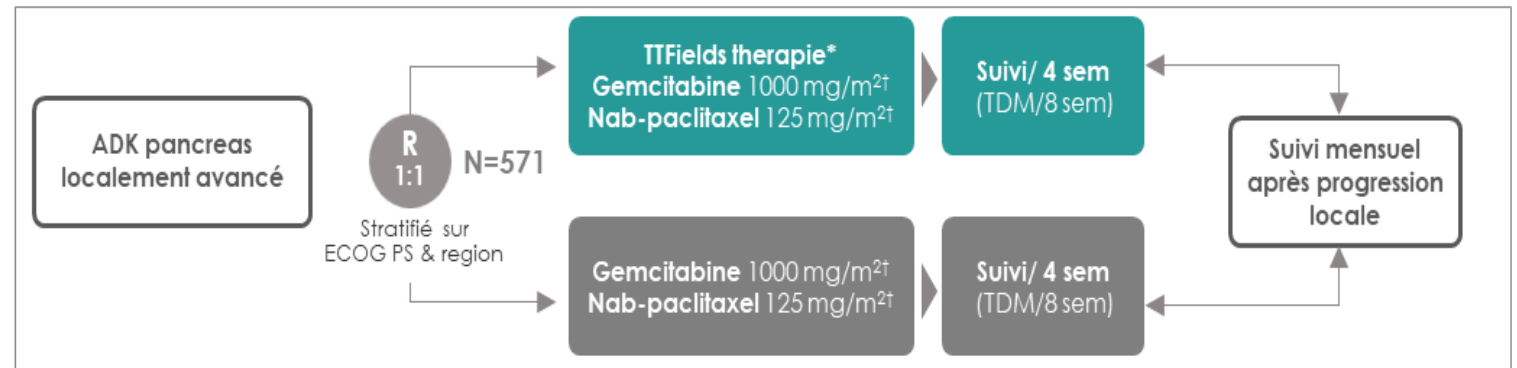


Les traitements de demain

Action par des champs électriques – TFields



PANOVA-3: champs électriques dans l'ADK du pancréas LA Schéma de l'étude



Critères d'inclusion

- Age ≥18 years
- ADK du pancréas non pré-traité, confirmé histologiquement
- Espérance de vie ≥23 mois
- ECOG PS 0-2

Key exclusion criteria

- Appareil électrique implanté au niveau du torse
- Allergies connues aux adhésifs médicaux, hydrogel ou chimiothérapie

Phase III internationale

198 sites dans 20 pays
(Amérique Nord et Sud, Europe, Asie)†
Inclusion : March 2018-March 2023

Data cut-off : October 16, 2024
Registration number : NCT03377491

Objectif principal

- Survie globale

Objectifs 2^{aires}

- SSP
- SSP locale
- Survie sans douleur
- Tx de RO
- Tolérance

Analyse post-hoc

- SSP à distance



*150kHz, 18h/day;

†On days 1, 8, and 15 of each 28-day cycle;

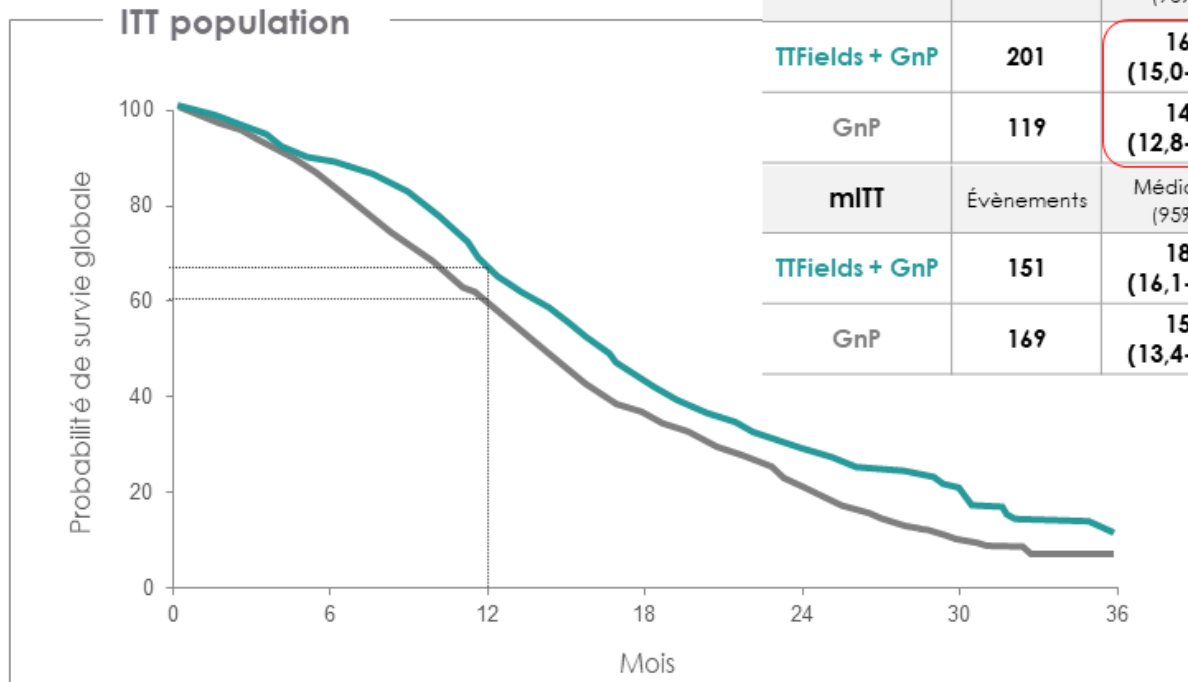
‡ US, Mexico, Brazil, Canada, Spain, Hungary, Czech Republic, France, Poland, Germany, Austria, Switzerland, Italy, Israel, Belgium, Croatia, China, South Africa



Les traitements de demain

Action par des champs électriques – TFields

Survie globale (objectif principal)



ITT	Évènements	SG médiane (95% CI)	P-valeur	HR (95% CI)	Taux de SG à 1 an, Médiane (95% CI)	P-valeur
TFields + GnP	201	16,2 (15,0-18,0)	0,039	0,82 (0,68-0,99)	68,1 (62,0-73,5)	0,029
GnP	119	14,2 (12,8-15,4)			60,2 (54,2-65,7)	
mITT	Évènements	Médian SG (95% CI)	P-valeur	HR (95% CI)	Taux de SG à 1 an, Médian (95% CI)	P-valeur
TFields + GnP	151	18,3 (16,1-20,0)	0,023	0,77 (0,62-0,97)	75,1 (68,3-80,6)	0,022
GnP	169	15,1 (13,4-17,0)			65,9 (59,0-72,0)	



Toxicités: Dermatite: 29,9%, Rash 25,9% Prurit 22,3%

Temps de portage: 18h/jour



Les traitements de demain

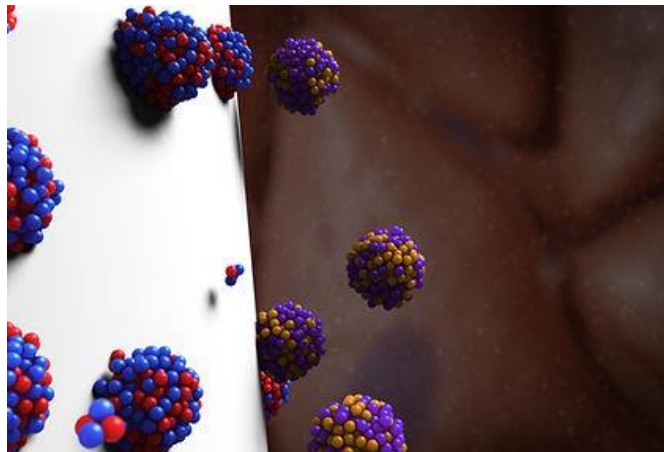
Action directe sur la tumeur

Essai Alfa tau

Alpha DaRT permet un traitement de radiothérapie hautement ciblé et efficace contre les tumeurs solides. **Directement insérées dans la tumeur**, les sources Alpha DaRT libèrent une dose d'énergie élevée sur une zone de quelques millimètres, permettant ainsi un traitement focalisé par rayonnement alpha qui préserve les tissus sains environnants.



AlphaTAU



La technologie Alpha DaRT

La technologie révolutionnaire Alpha DaRT utilise le rayonnement alpha pour traiter le cancer. La DaRT (radiothérapie par diffusion d'émetteurs alpha) traite les tumeurs solides grâce à des sources radioactives interstitielles qui libèrent en continu des atomes émetteurs alpha à courte durée de vie dans la tumeur.



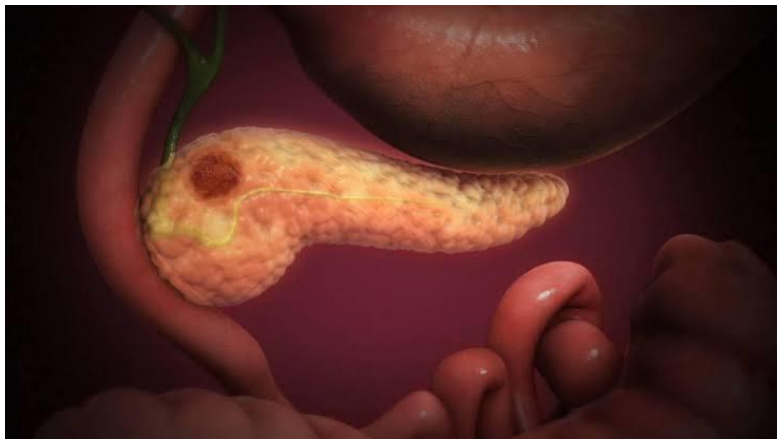
Les traitements de demain

Action directe sur la tumeur – Alfa Tau DaRT

Essai Alfa tau

Principaux critères d'éligibilité de l'essai :

- avoir un adénocarcinome pancréatique non métastatique
- tumeur non résécable < 50 mm
- Contrôlée par chimiothérapie (avoir reçu entre 8 et 12 cycles de FOLFIRINOX)



Le cancer du pancréas

Vaccinothérapie

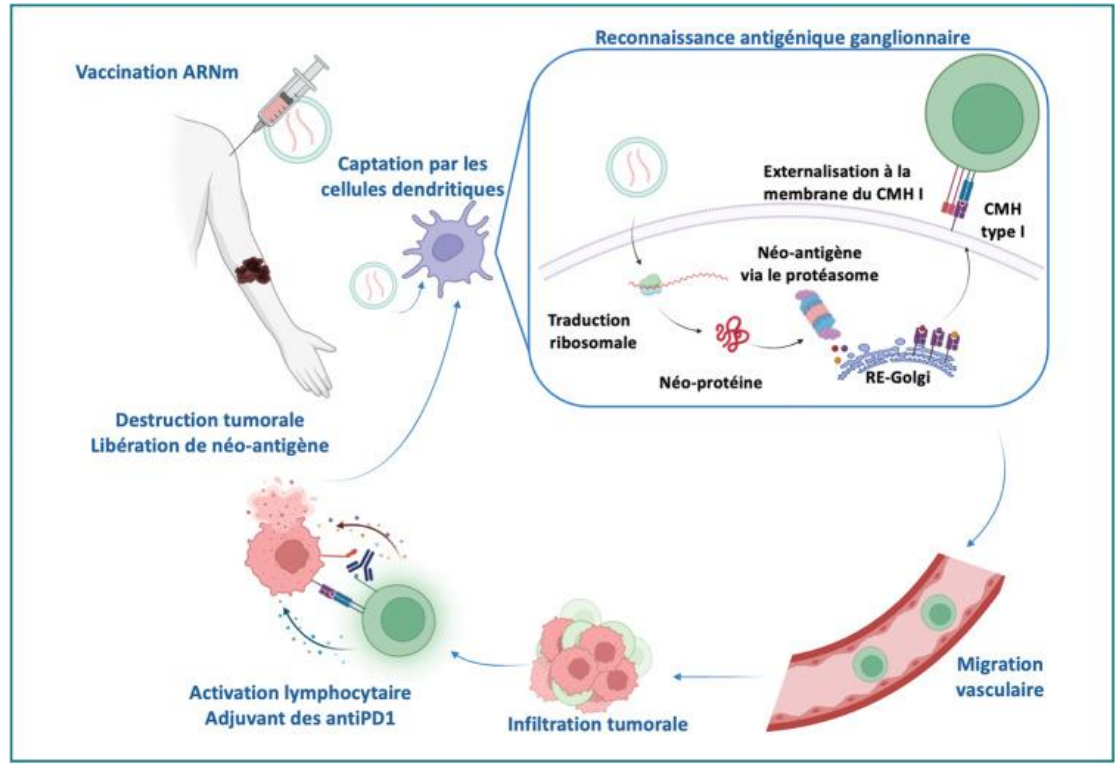
- Stratégie d'immunothérapie active
- Objectif : stimuler une réponse T anti-tumorale
 - Contexte : tumeur peu immunogène (PDAC)

Principaux types de vaccins

- Vaccins à cellules tumorales (GVAX)
- Vaccins ARN messenger personnalisés
 - Vaccins à peptides (KRAS muté)

Données cliniques et perspectives

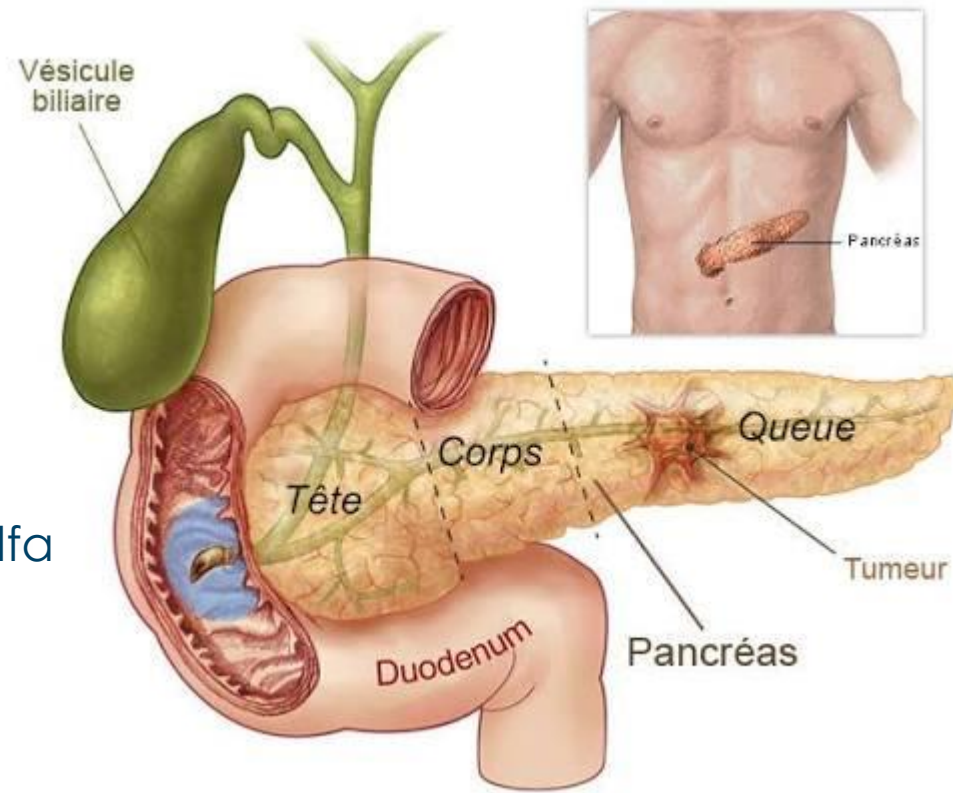
- Résultats encore modestes en monothérapie
- Signaux encourageants en combinaison (immunothérapie)
 - Essais récents : vaccins personnalisés ARNm montrant induction de LT spécifiques
 - Perspectives : traitement adjuvant / néoadjuvant



Les traitements de demain

Thérapie ciblée
Inhibiteur de RAS spécifique
Inhibiteur pan RAS +/- Chimio

Irradiation Radium émetteur Alfa
(forme localisée et contrôlée)



Nouvelle chimiothérapie

Electrostimulation (TTFIELDS)

Vaccin en adjuvant
(peut être mais sûrement pas seul)