

22 novembre 2016

**THÈSE**

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**Qualification en hépato-gastro-entérologie.**

**Corrélation entre O<sup>6</sup>-méthylguanine-ADN méthyltransférase (MGMT) et p53 à la réponse clinique dans l'adénocarcinome pancréatique métastatique traité par FOLFIRINOX**

**VITELLIUS Carole**

Née le 10 mars 1987 à Paris XIV

Sous la direction de M. CAROLI-BOSC François Xavier

Membres du jury

Pr CALES Paul | Président

Pr CAROLI-BOSC François-Xavier | Directeur

Pr ROUSSELET Marie-Christine | Membre

Pr BOURSIER Jérôme | Membre

Dr LUET Dominique | Membre

# + INTRODUCTION

## ■ Cancer du pancréas

- 10<sup>ème</sup> rang des cancers en terme de fréquence dans le monde
- En France en 2012:
  - 11662 nouveaux cas
  - Taux d'incidence annuel : 9,5 /100000 chez homme et 6,3/100000 chez la femme
  - Incidence en augmentation
- Rapport homme/femme = 1,48
- Entre 60 et 70 ans
- Histologie
  - 80% adénocarcinome canalaire
  - tumeurs neuroendocrines
  - Tumeurs kystiques



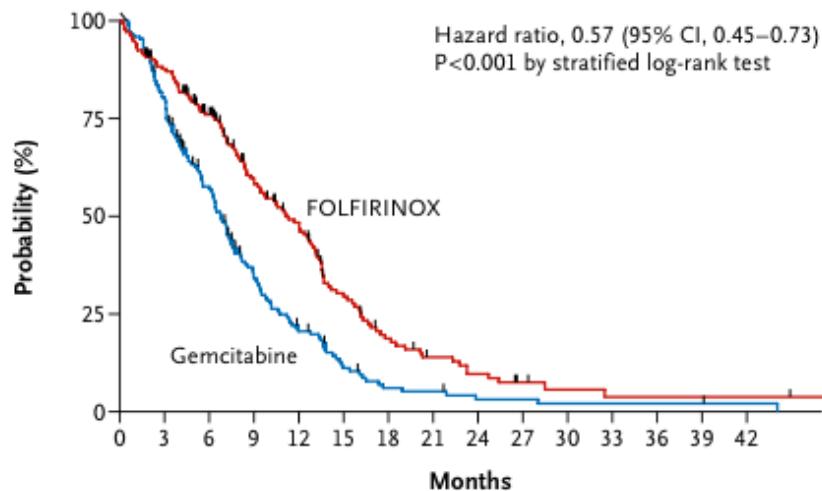
# Pronostic

- Cancer du pancréas :
  - 4ème cause de mortalité par cancer en France
  - 9600 décès en 2012
- Pronostic :
  - <5% à 5 ans
  - après chirurgie : taux de survie : 10-30% à 5 ans
- Traitement de référence
  - adjuvant : gemcitabine 6 mois
  - localement avancé : chimiothérapie +/- radiochimiothérapie
  - métastatique : FOLFIRINOX



# Adénocarcinome pancréatique métastatique

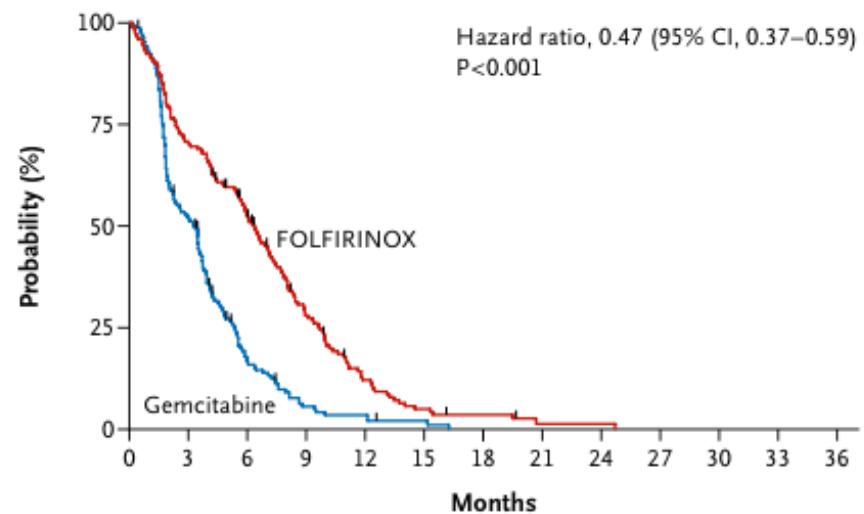
A Overall Survival



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

B Progression-free Survival



No. at Risk

Gemcitabine	171	88	26	8	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FOLFIRINOX	171	121	85	42	17	7	4	1	0	0	0	0	0	0	0

FOLFIRINOX = standard thérapeutique

Survie globale = 11,1 mois vs 6,8 mois

Survie sans progression = 6,4 mois vs 3,3 mois

# + Effets secondaires

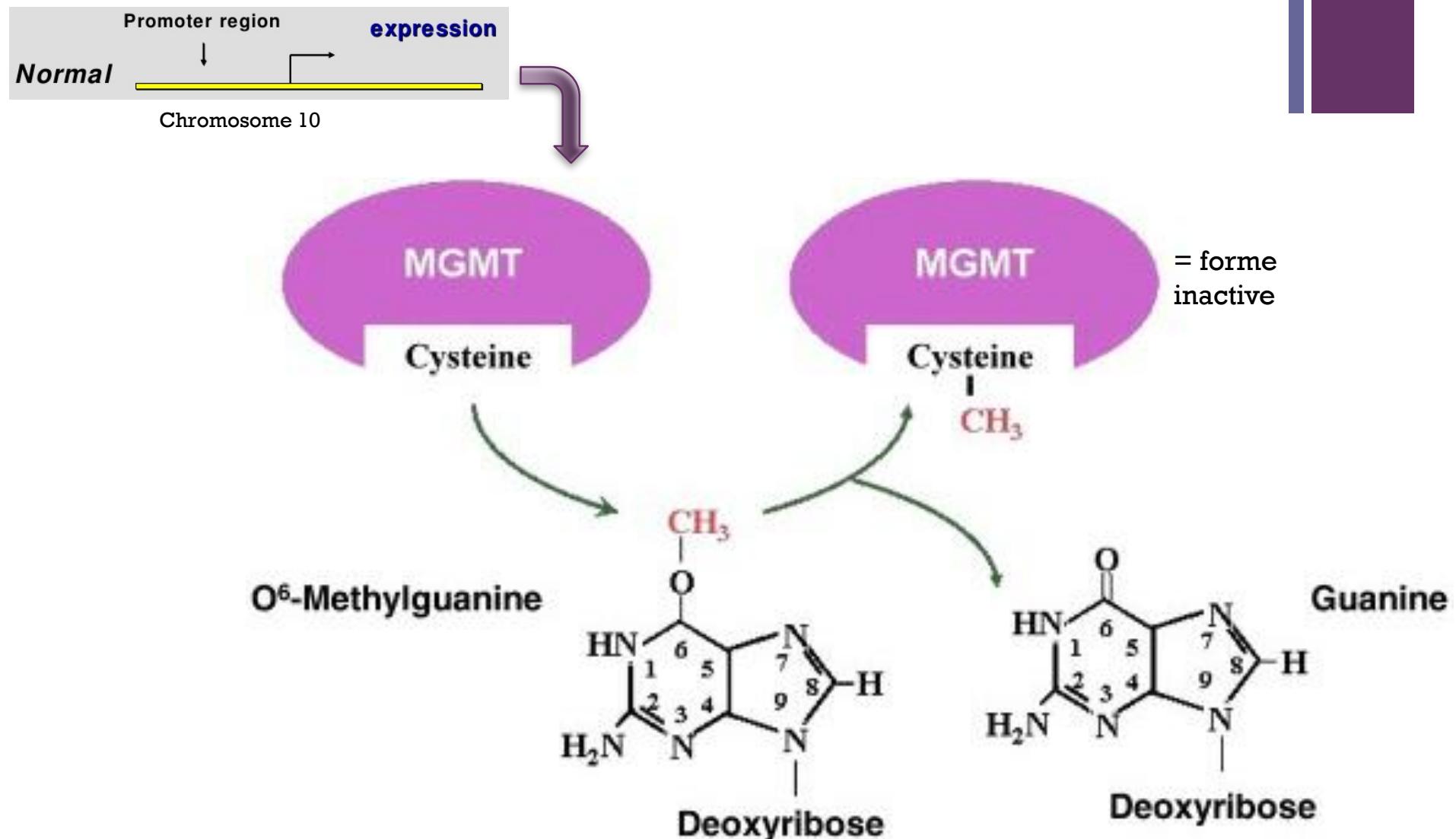
**Table 3. Most Common Grade 3 or 4 Adverse Events Occurring in More Than 5% of Patients in the Safety Population.\***

Event	FOLFIRINOX (N=171)	Gemcitabine (N=171)	P Value
	<i>no. of patients/total no. (%)</i>		
<b>Hematologic</b>			
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
<b>Nonhematologic</b>			
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

\* Events listed are those that occurred in more than 5% of patients in either group. NS denotes not significant.

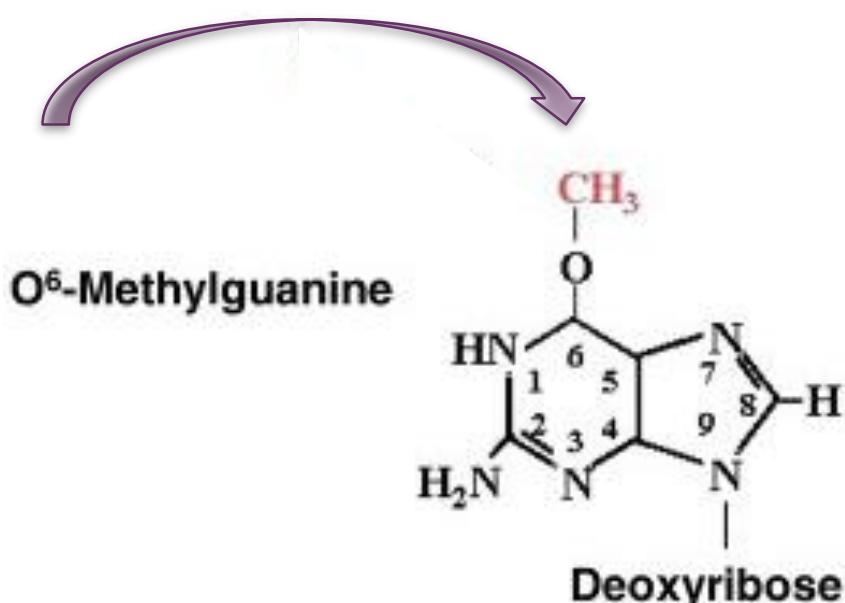
Conroy T et al, NEJM, 2011

# + MGMT rôle

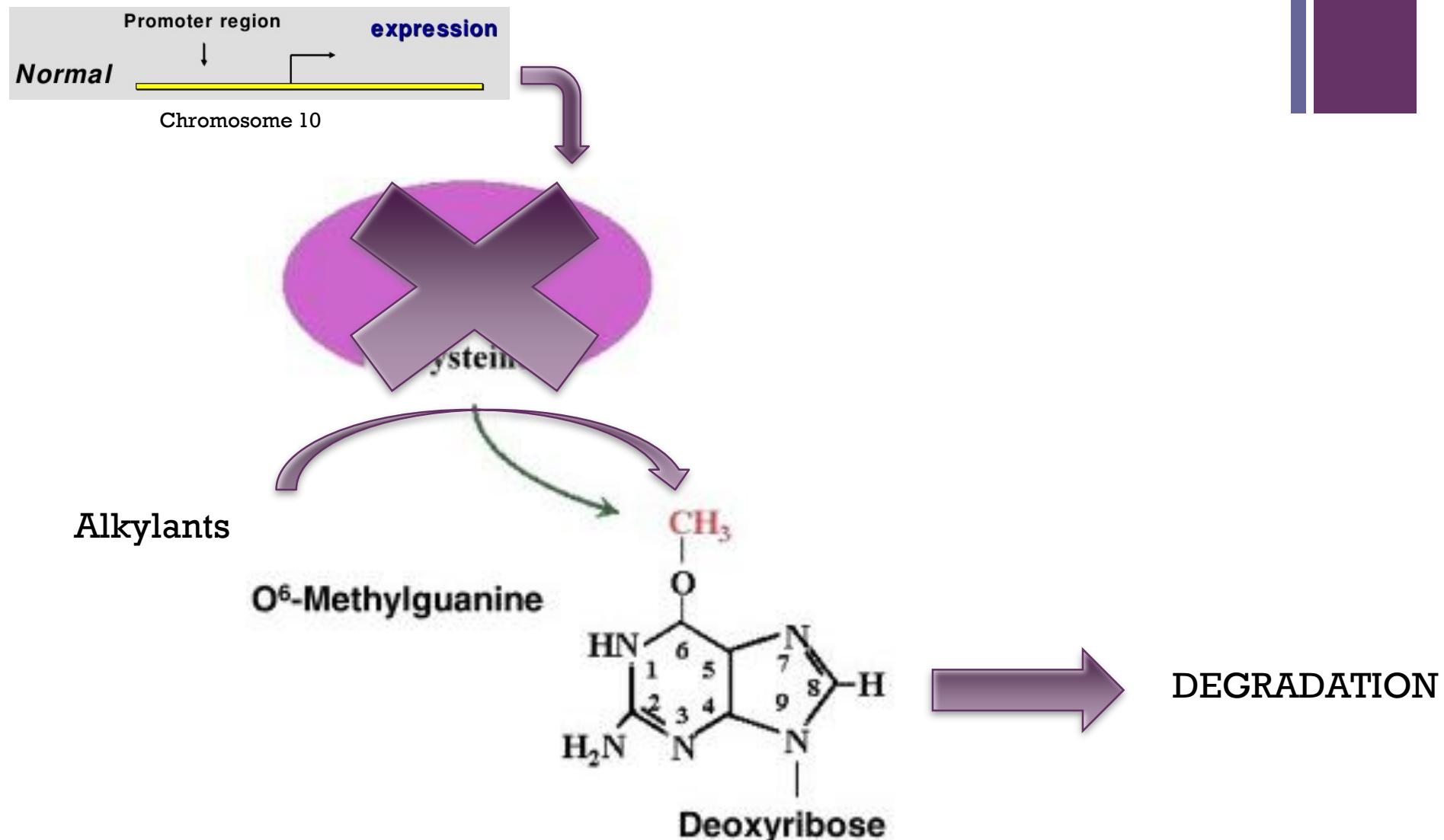


# + MGMT rôle

Alkylants  
O<sup>6</sup>-Methylguanine

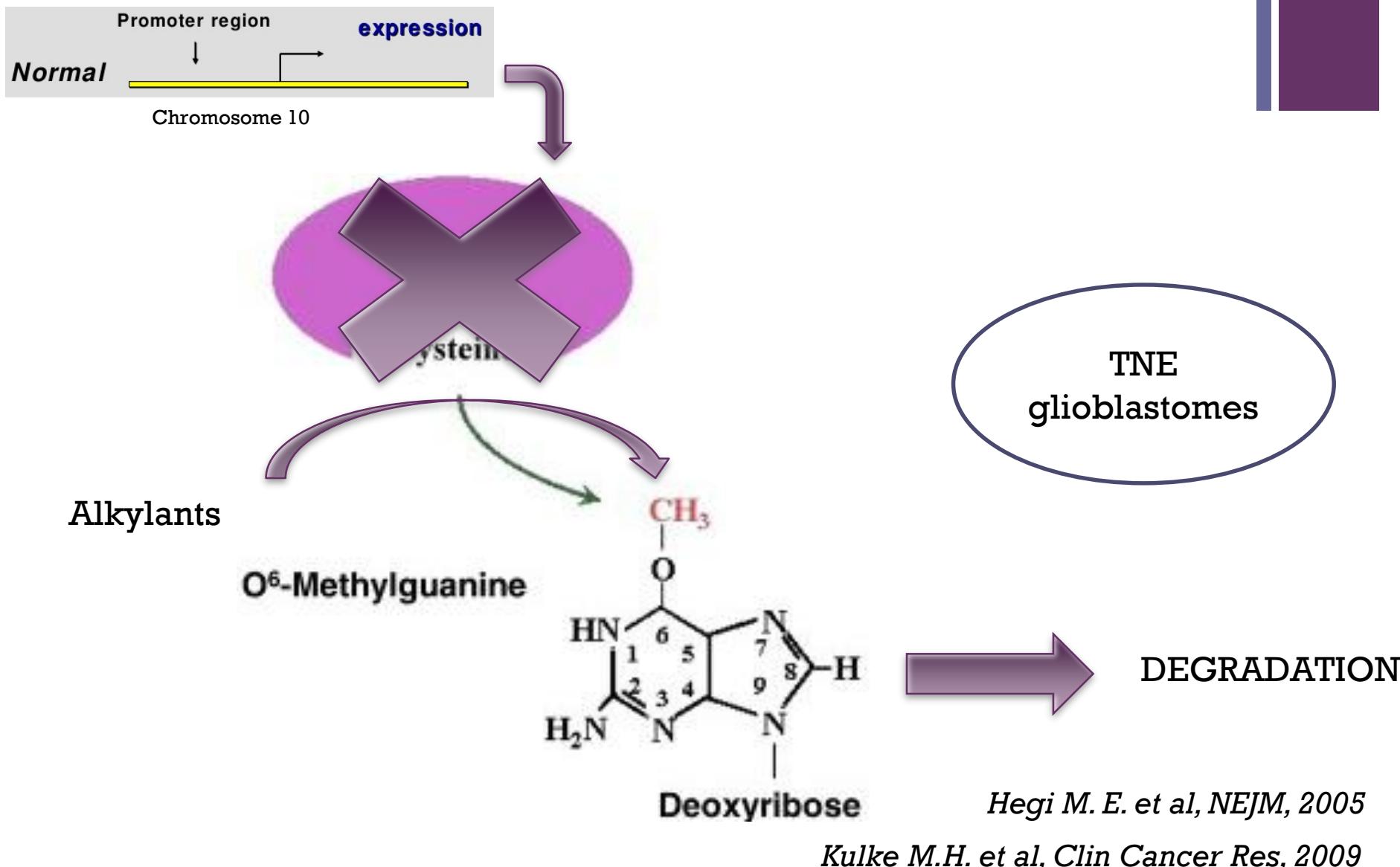


# + MGMT rôle

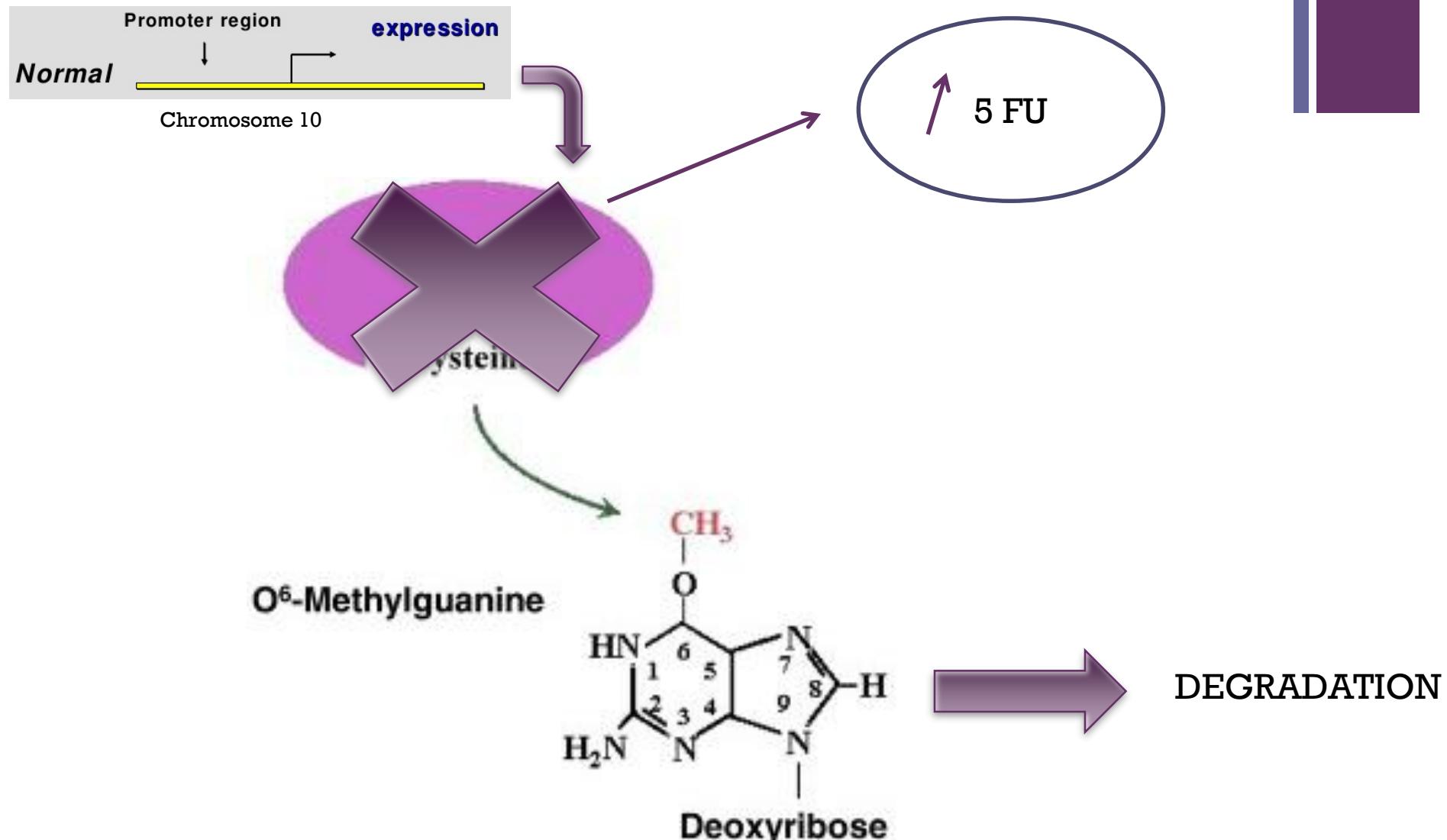


# + MGMT rôle

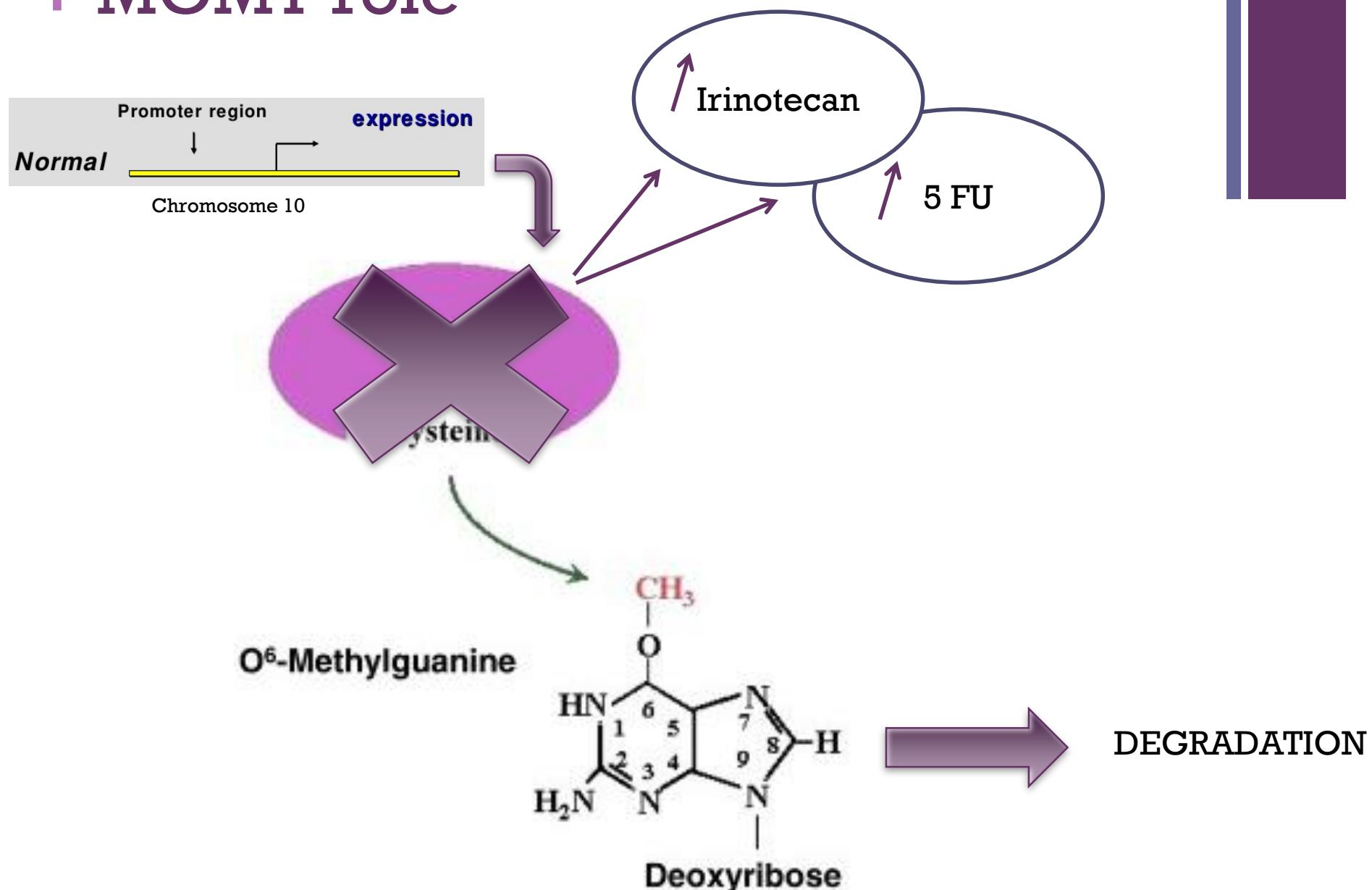
9



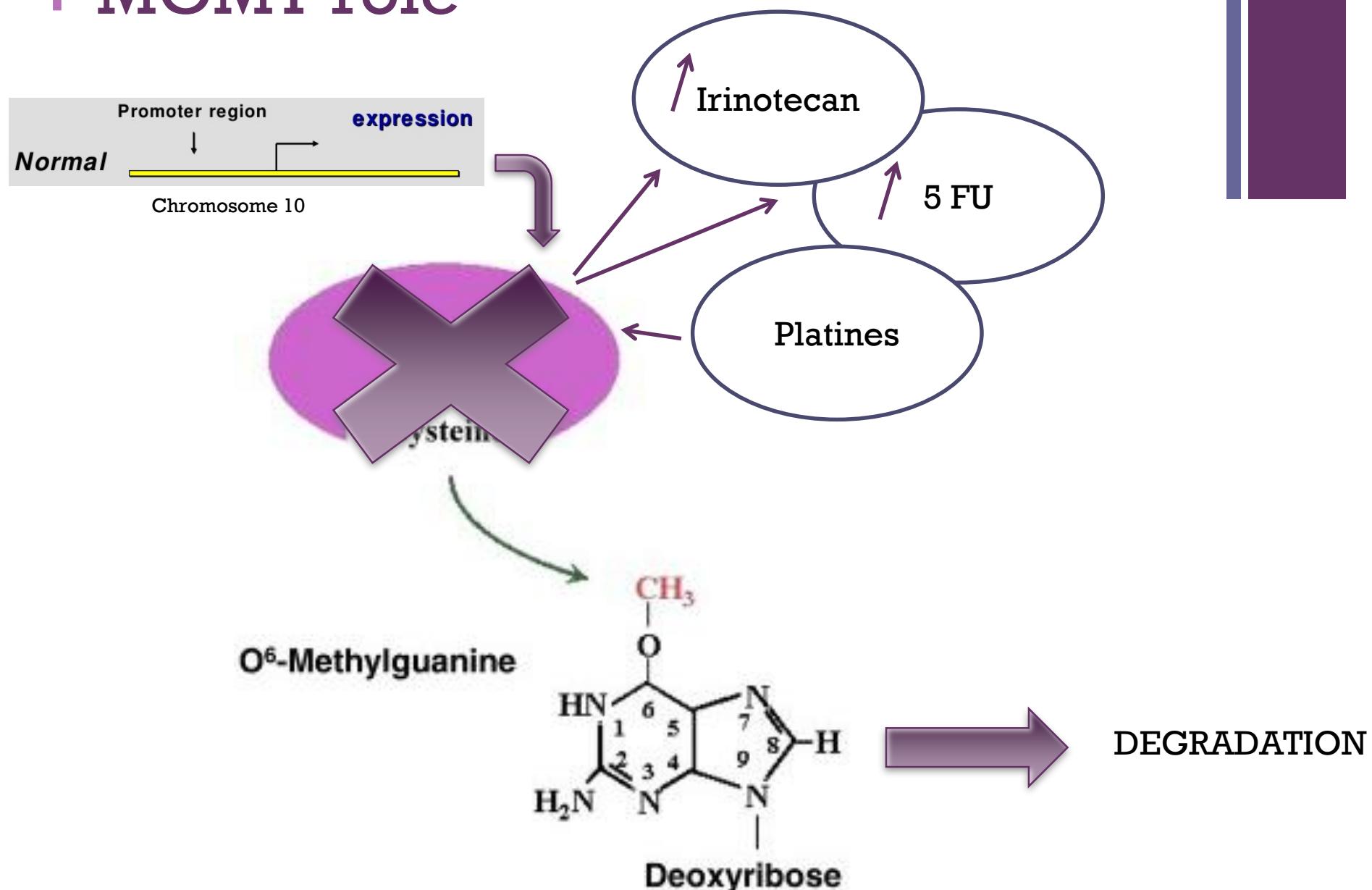
# + MGMT rôle



# + MGMT rôle



# + MGMT rôle



# + OBJECTIFS de l'étude

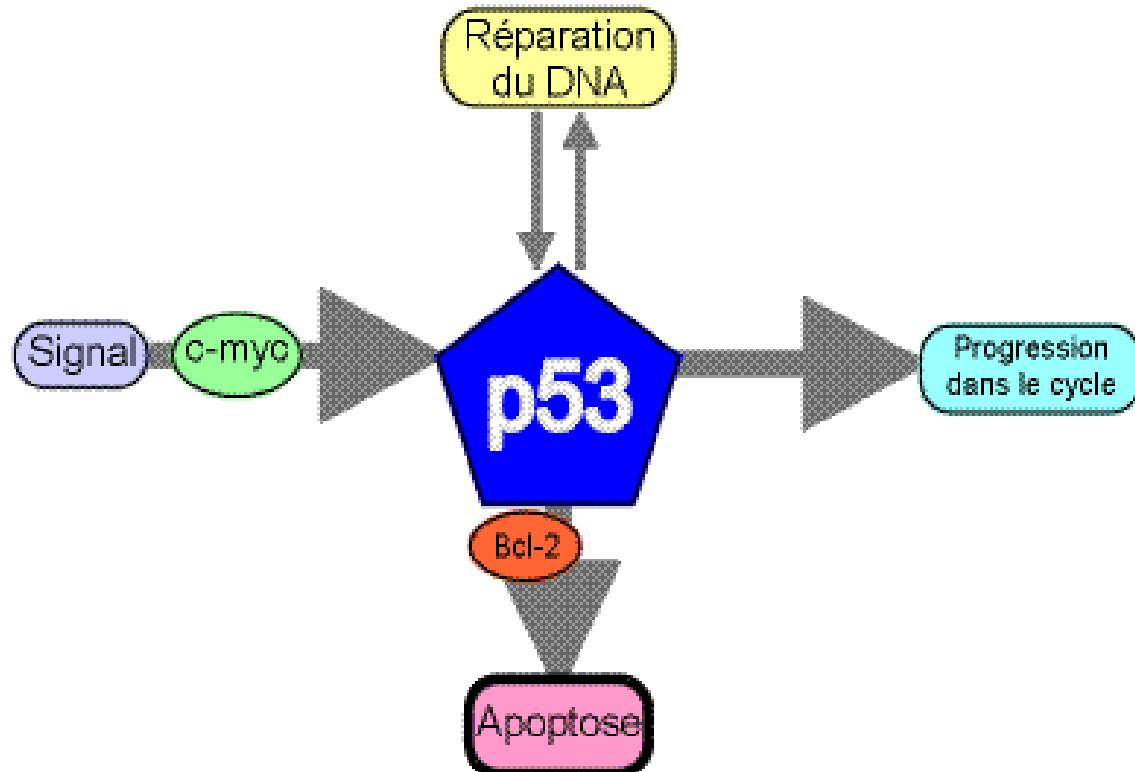
=> Déterminer la prévalence du statut MGMT

=> Rôle de MGMT

- la réponse au traitement
- la survie

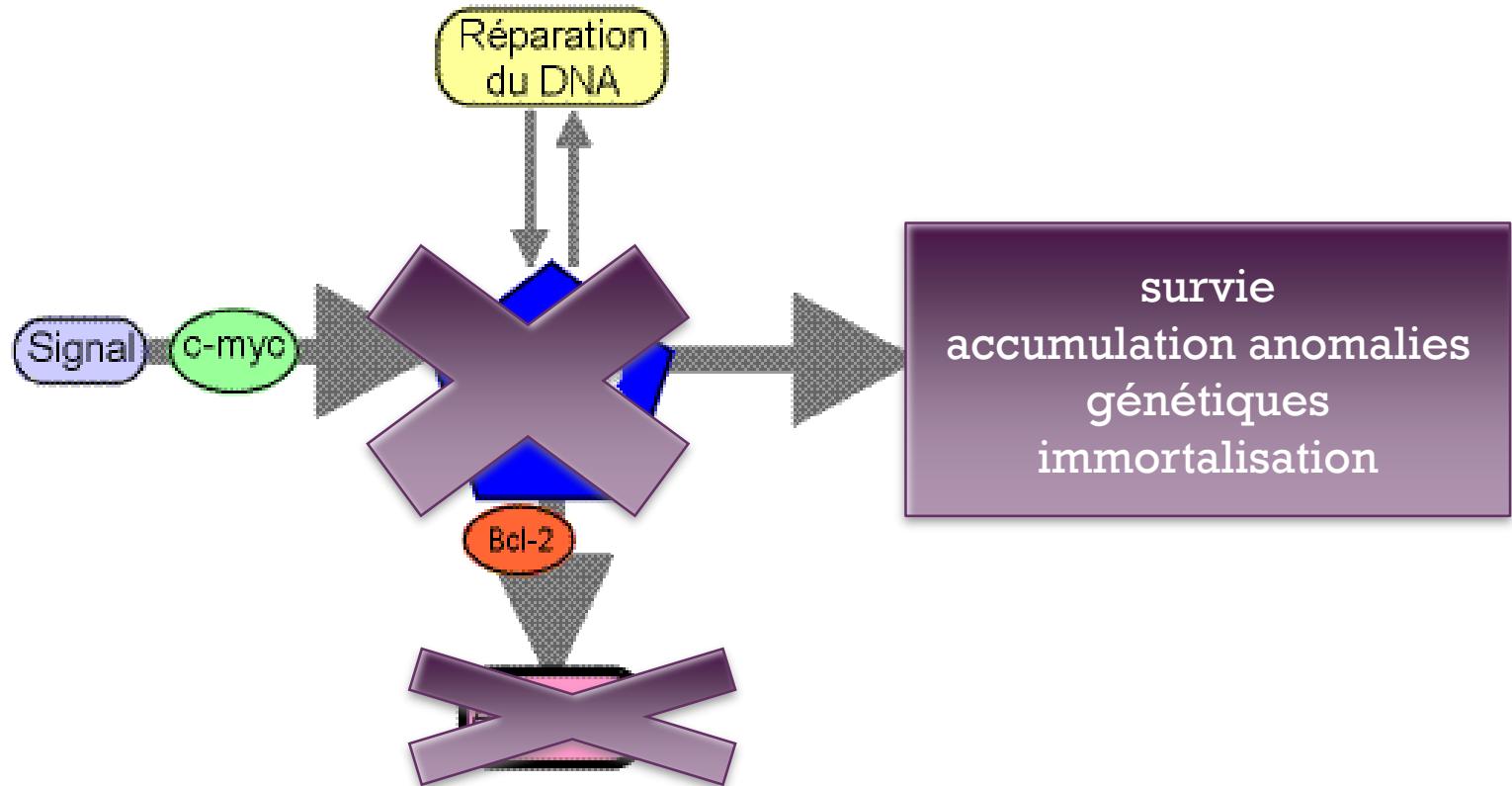


# Protéine p53

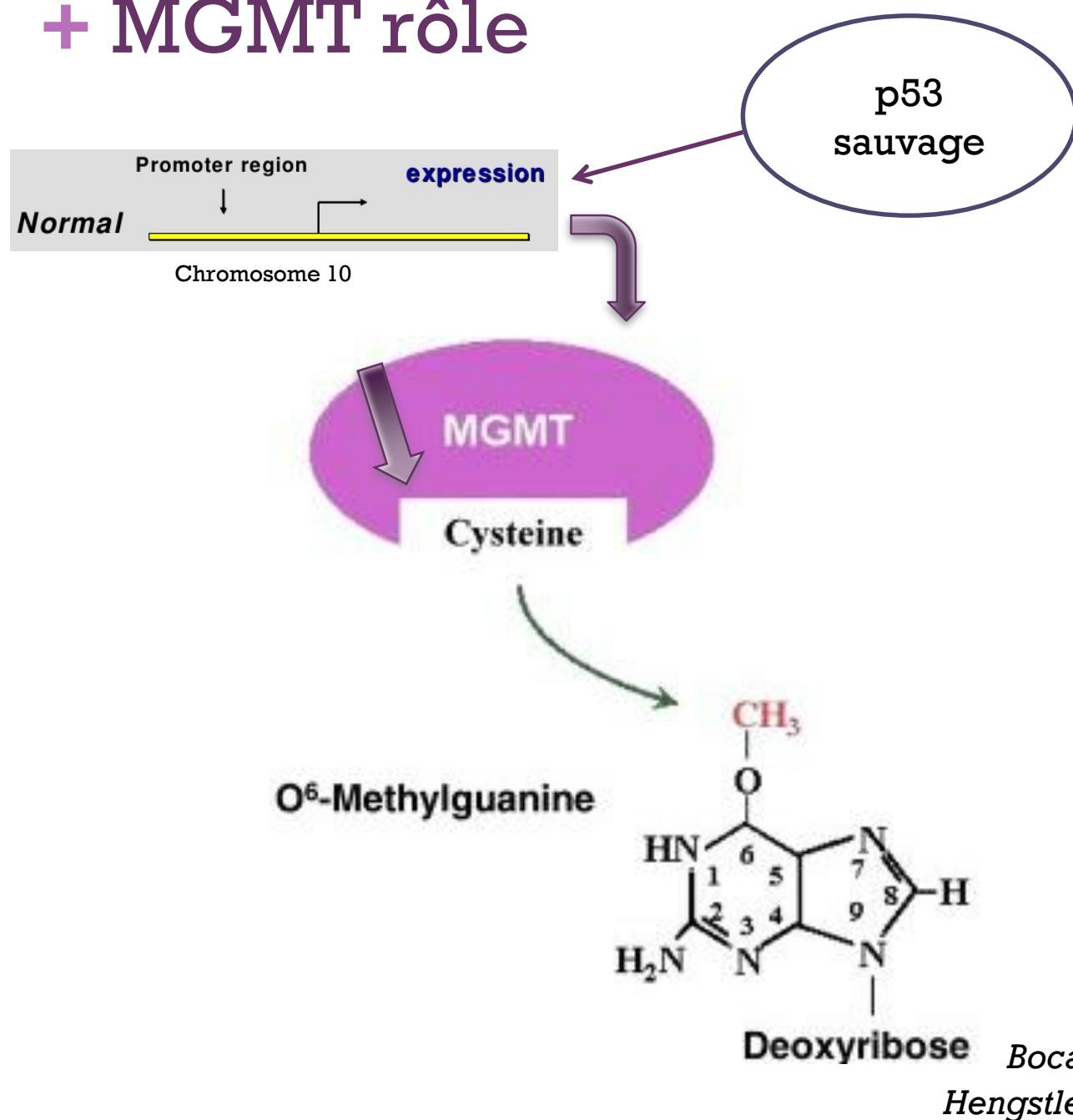




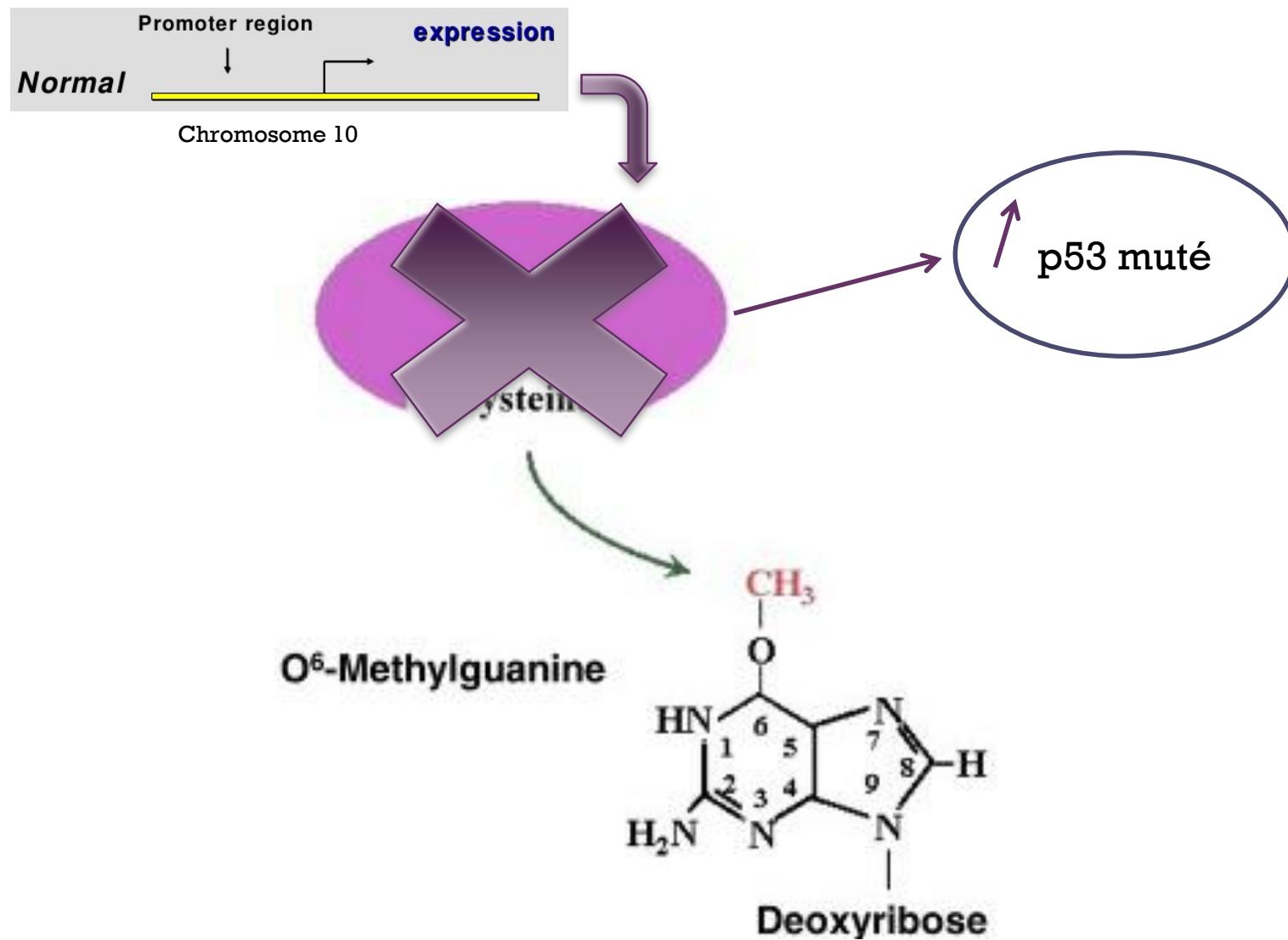
# Protéine p53



# + MGMT rôle



# + MGMT rôle



# + OBJECTIFS de l'étude

=> Déterminer la prévalence du statut MGMT

=> Rôle de p53 et MGMT

- la réponse au traitement
- la survie

- Patients <70 ans
- OMS 1
- adénocarcinome pancréatique métastatique
- 1<sup>ère</sup> ligne : FOLFIRINOX



# MATERIELS ET METHODES

## ■ Critères inclusion:

- >18 ans
- Adénocarcinome pancréatique confirmé histologiquement
- Cibles métastatiques mesurables
- Traitement par FOLFIRINOX en 1ere ligne
- OMS 0 ou 1
- Espérance de vie > 3mois

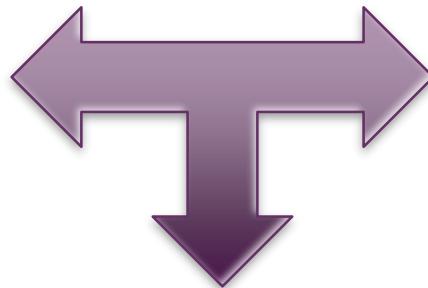
# + Evaluation clinico-radiologique

## ■ Recueil clinique

- Age au diagnostic
- Nombre de cycles de FOLFIRINOX
- Dose reçue de chimiothérapie
- Date de progression
- Date de décès
- ...

## ■ Imagerie

- Evaluation après 6<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup> cycle
- Critères RECIST 1.1 :
  - Réponse complète
  - Stabilité de la maladie
  - Maladie progressive



**SURVIE GLOBALE  
SURVIE SANS PROGRESSION**

# +

# Immunohistochimie

## ■ Statut MGMT :

Positif : pourcentage de marquage des noyaux des cellules cancéreuses > 35%

# +

# Immunohistochimie

## ■ Statut MGMT :

Positif : pourcentage de marquage des noyaux des cellules cancéreuses > 35%

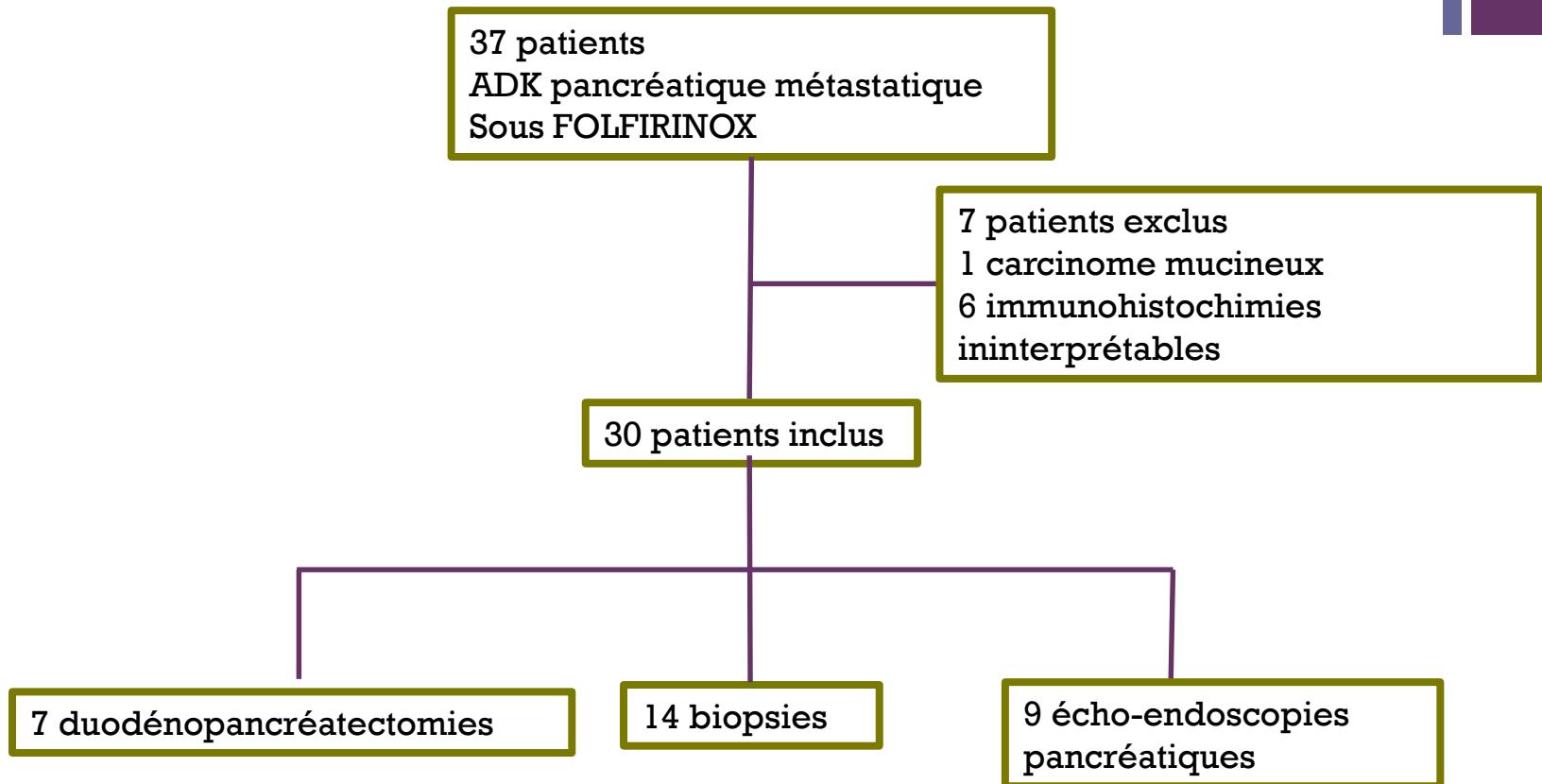
Surexpression p53

## ■ Statut p53 :

- 0 = négatif (marquage des noyaux des cellules cancéreuses entre 0 et 30%)
- 1 = faible (de 30 à 60%)
- 2 = modérée (de 60 à 90%)
- 3 = diffuse (> 90%)



# RESULTATS



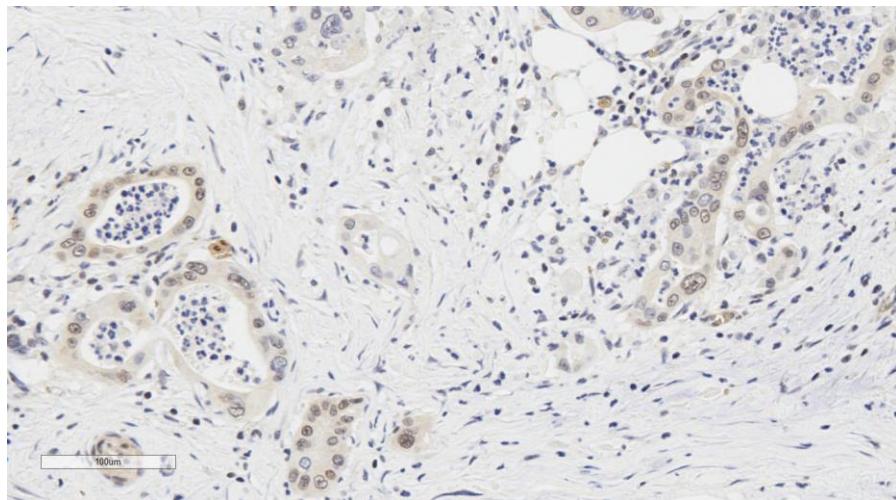
# + Caractéristiques des patients

Characteristics	
Age au diagnostic (années)	65,3 (45,6-76)
Genre	Rapport=1,73
<b>Homme</b>	n=19 (63,3%)
<b>Femme</b>	n=11 (36,7%)
Localisation tumeur pancréatique	
<b>Tête</b>	n=24 (80,0%)
<b>Corps</b>	n=3 (10,0%)
<b>Queue</b>	n=1 (3,3%)
Nombre de sites métastatiques	
<b>Mediane</b>	n=1
<b>Ecart</b>	1-4
Localisation des sites métastatiques	
<b>Foie</b>	n=23 (76,6%)
<b>Poumons</b>	n=8 (26,7%)
<b>Ganglions</b>	n=5 (16,7%)
<b>Peritone</b>	n=3 (10,0%)
<b>Autre</b>	
Nombre median de cycles de chimiothérapie	12 (3-16)
Intensité de doses recues médiane	
<b>Fluorouracile</b>	85,0%
<b>Irinotecan</b>	80,0%
<b>Oxaliplatine</b>	76,0%
Chimiothérapie autre	
<b>Oui</b>	n=7 (23,3%)
<b>Non</b>	n=23 (76,7%)



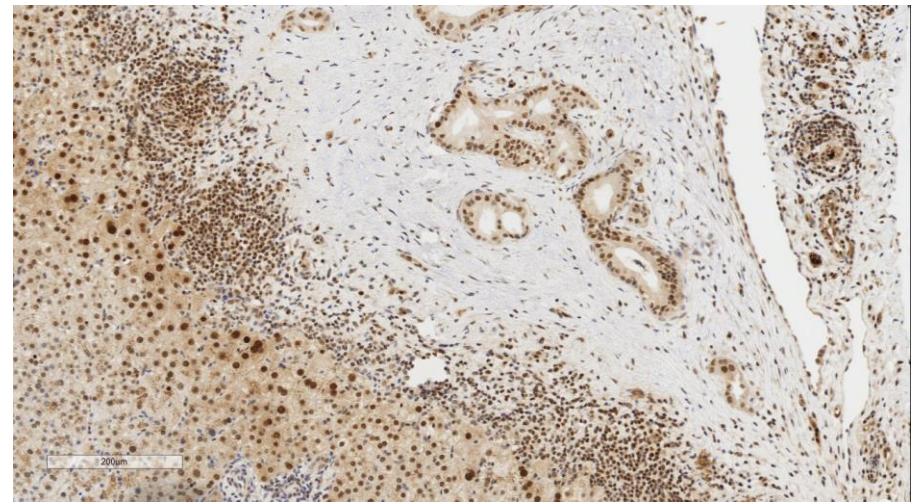
# Statut MGMT

MGMT négatif



Duodénopancréatectomie céphalique

MGMT positif

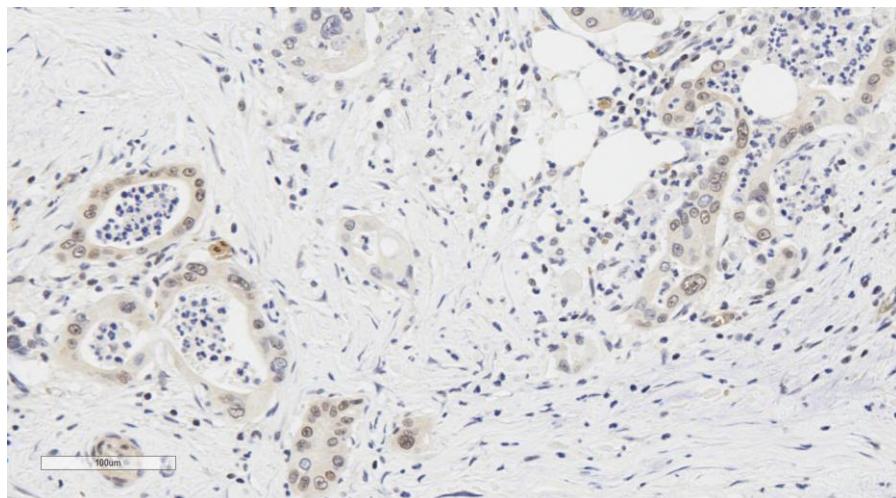


Métastase hépatique



# Statut MGMT

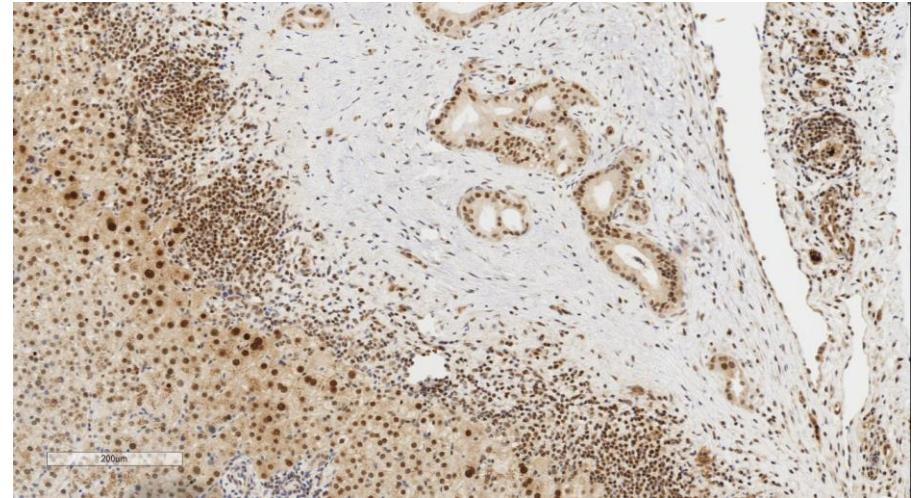
MGMT négatif



Duodénopancréatectomie céphalique

23,3 %

MGMT positif



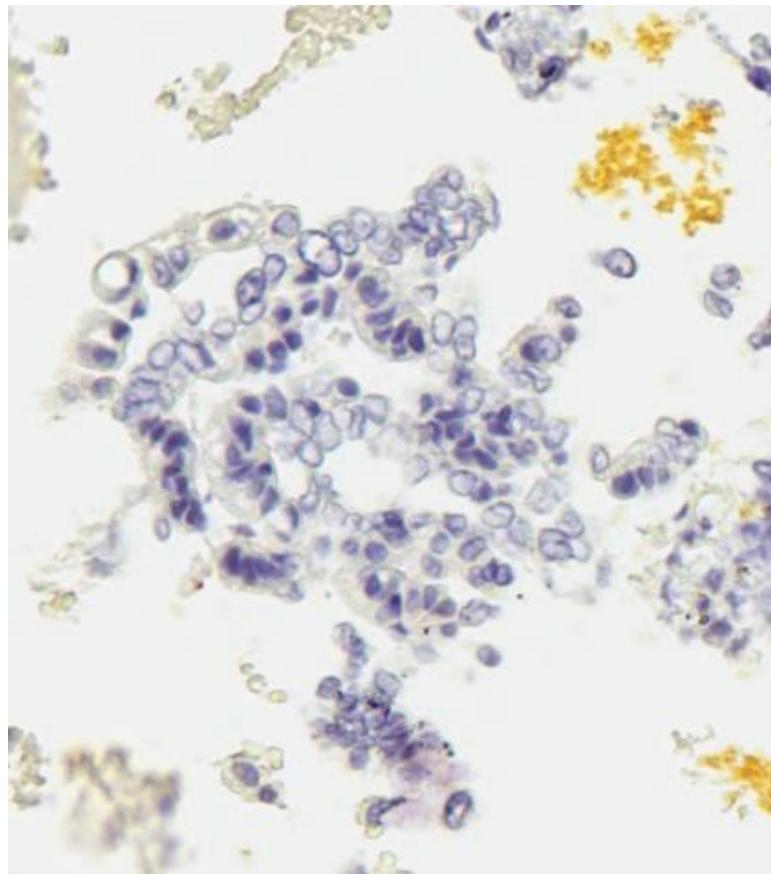
Métastase hépatique

76,7 %



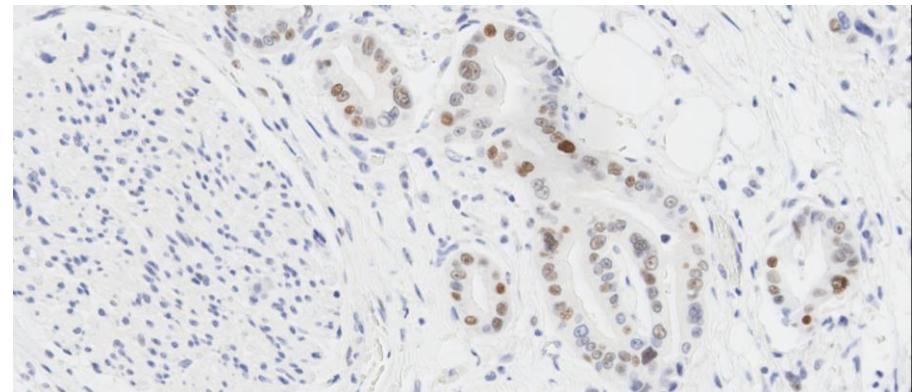
# Statut p53

Marquage absent : score 0



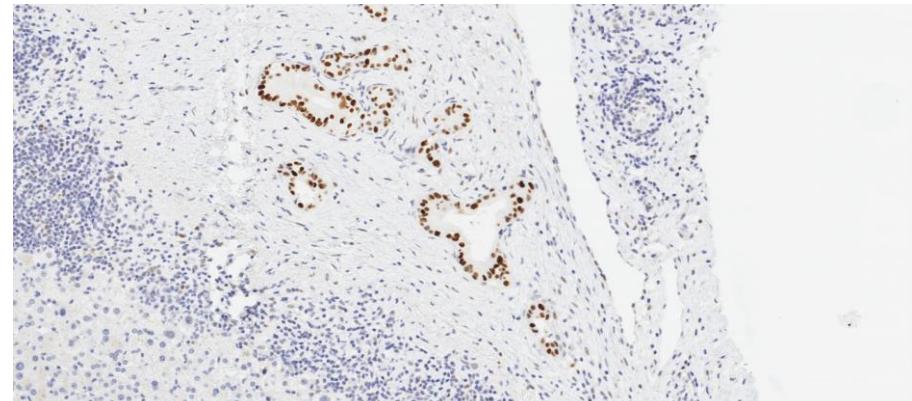
*Cytoponction pancréatique*

Marquage faible : score 1



*Duodénopancréatectomie céphalique*

Marquage diffus : score 3

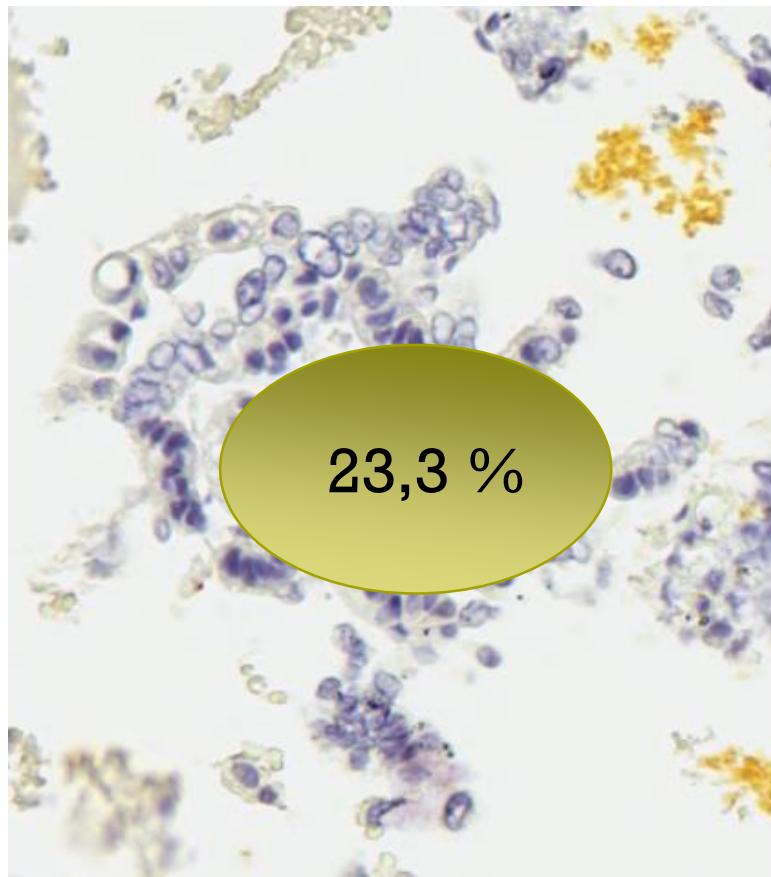


*Métastase hépatique*



# Statut p53

Marquage absent : score 0

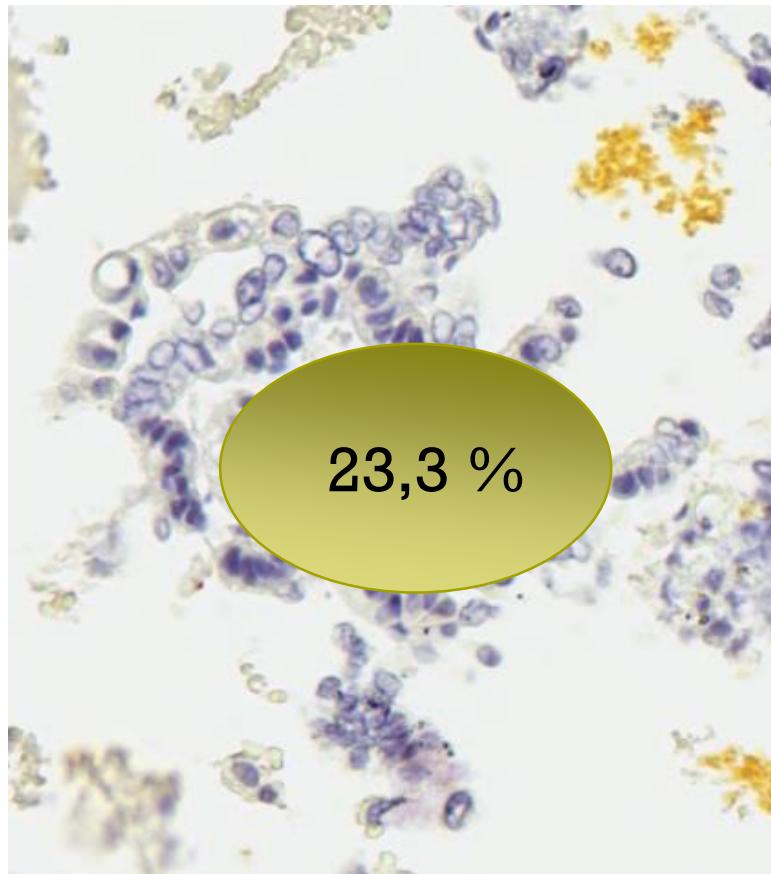


*Cytoponction pancréatique*



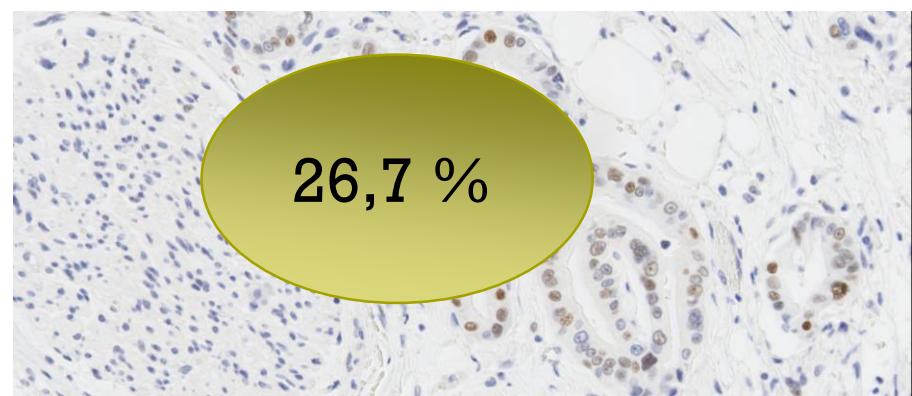
# Statut p53

Marquage absent : score 0



*Cytoponction pancréatique*

Marquage faible : score 1

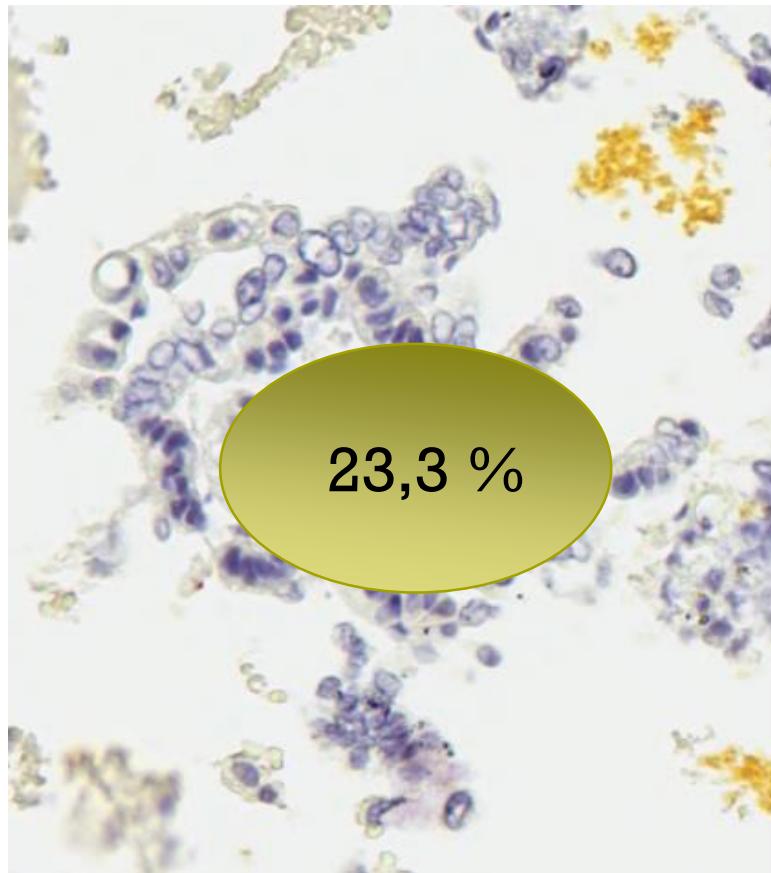


*Duodénopancréatectomie céphalique*



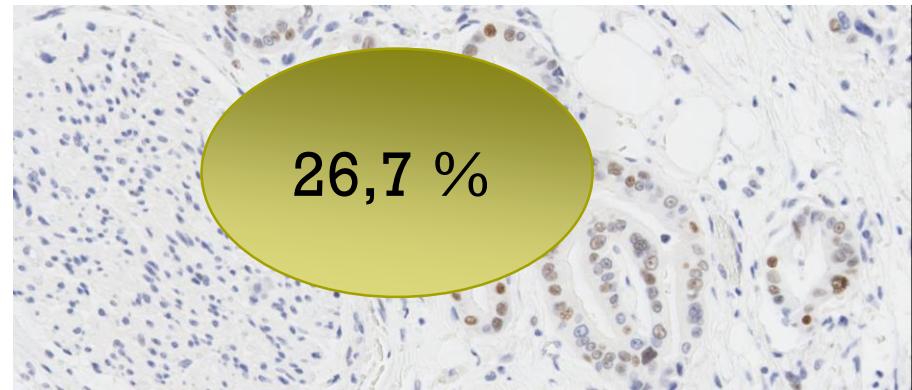
# Statut p53

Marquage absent : score 0



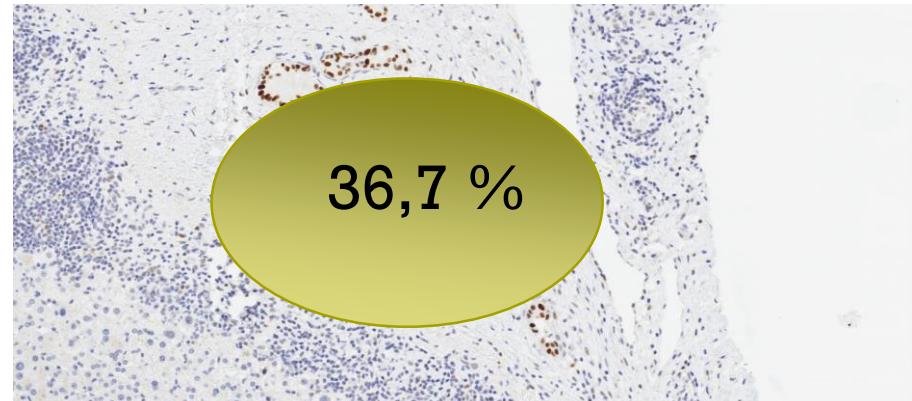
*Cytoponction pancréatique*

Marquage faible : score 1



*Duodénopancréatectomie céphalique*

Marquage diffus : score 3



*Métastase hépatique*

# + Réponse thérapeutique

Variable	MGMT -	MGMT +	p
<u>Après 6 cycles</u>			0,836
n	7	23	
Réponse complète Ou partielle	1 (14,3%)	7 (30,4%)	
Maladie stable	5 (71,4%)	12 (52,2%)	
Maladie progressive	1 (14,3%)	4 (17,4%)	
<u>Après 12 cycles</u>			0,4348
n	7	21	
Réponse complète Ou partielle	1 (14,3%)	5 (23,8%)	
Maladie stable	5 (71,4%)	7 (33,3%)	
Maladie progressive	0 (0 %)	4 (19,1%)	
Non évaluable	1 (14,3%)	5 (23,8%)	

# + Réponse thérapeutique

Variable	MGMT -	MGMT +	p	P53 0/1	P53 2/3	p
<u>Après 6 cycles</u>			0,836			0,78
n	7	23		15	15	
Réponse complète Ou partielle	1 (14,3%)	7 (30,4%)		3 (20%)	5 (33,3%)	
Maladie stable	5 (71,4%)	12 (52,2%)		9 (60%)	8 (53,3%)	
Maladie progressive	1 (14,3%)	4 (17,4%)		3 (20%)	2 (13,3%)	
<u>Après 12 cycles</u>			0,4348			0,949
n	7	21		15	13	
Réponse complète Ou partielle	1 (14,3%)	5 (23,8%)		3 (20%)	3 (23,1%)	
Maladie stable	5 (71,4%)	7 (33,3%)		6 (40%)	6 (46,2%)	
Maladie progressive	0 (0 %)	4 (19,1%)		2 (13,3%)	2 (15,4%)	
Non évaluable	1 (14,3%)	5 (23,8%)		4 (26,7%)	2 (15,4%)	

# + Réponse thérapeutique

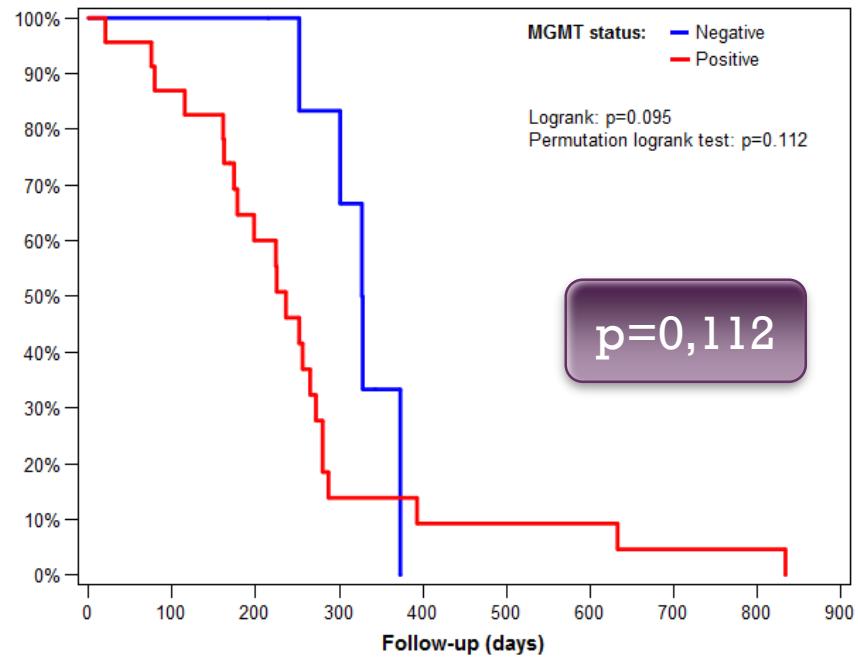
Variable	MGMT -	MGMT +	p	P53 0/1	P53 2/3	p
<u>Après 6 cycles</u>			0,836			0,78
n	7	23		15	15	
Réponse complète Ou partielle	1 (14,3%)	7 (30,4%)		3 (20%)	5 (33,3%)	
Maladie stable	5 (71,4%)	12 (52,2%)		9 (60%)	8 (53,3%)	
Maladie progressive	1 (14,3%)	4 (17,4%)		3 (20%)	2 (13,3%)	
<u>Après 12 cycles</u>			0,4348			0,949
n	7	21		15	13	
Réponse complète Ou partielle	1 (14,3%)	5 (23,8%)		3 (20%)	3 (23,1%)	
Maladie stable	5 (71,4%)	7 (33,3%)		6 (40%)	6 (46,2%)	
Maladie progressive	0 (0 %)	4 (19,1%)		2 (13,3%)	2 (15,4%)	
Non évaluable	1 (14,3%)	5 (23,8%)		4 (26,7%)	2 (15,4%)	

Pas de différence significative dans la réponse au traitement à C6 ou C12 selon le statut MGMT ou l'expression tumorale de p53



# Statut MGMT

## SURVIE SANS PROGRESSION



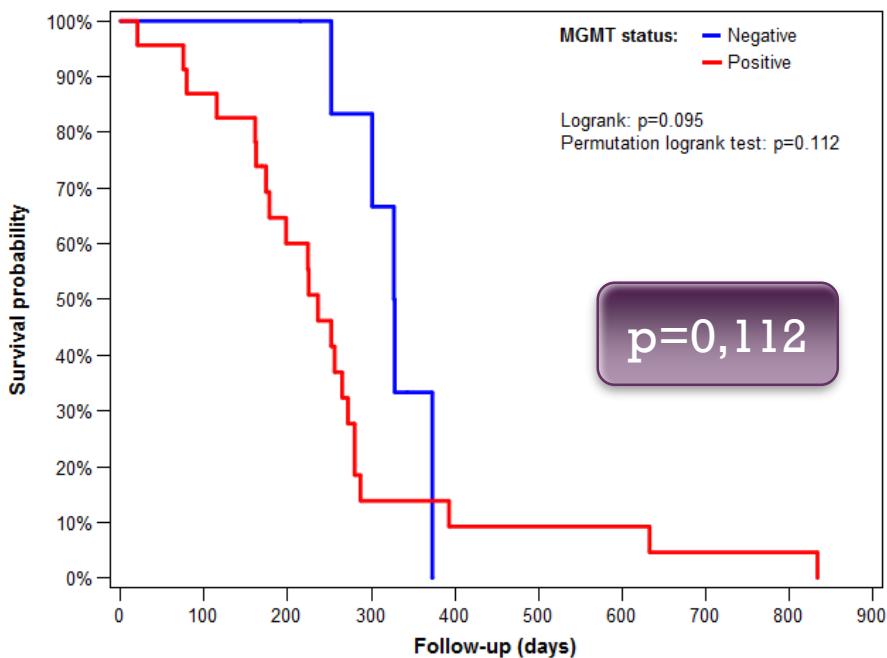
MGMT + : 257,0 +/- 38,2 jours

MGMT - : 325,7 +/- 19,1 jours



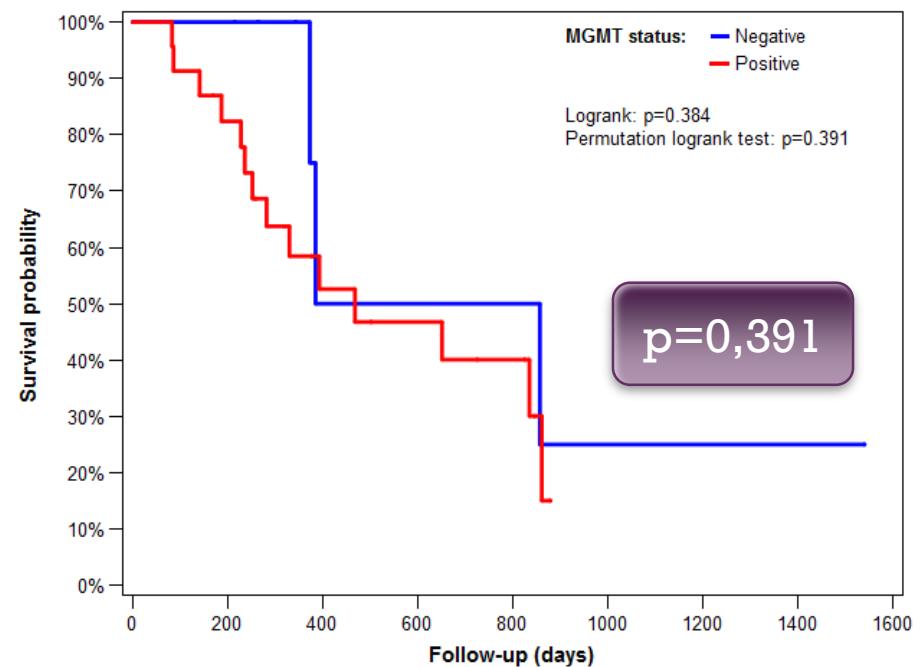
# Statut MGMT

SURVIE SANS PROGRESSION



MGMT + : 257,0 +/- 38,2 jours  
MGMT - : 325,7 +/- 19,1 jours

SURVIE GLOBALE

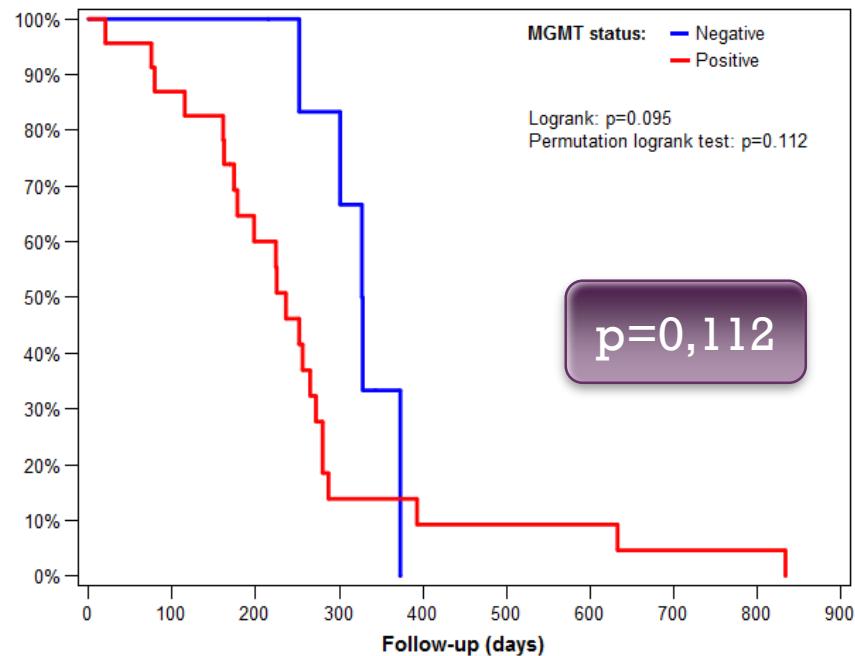


MGMT + : 522,3 +/- 68,9 jours  
MGMT - : 618,0 +/- 146,4 jours



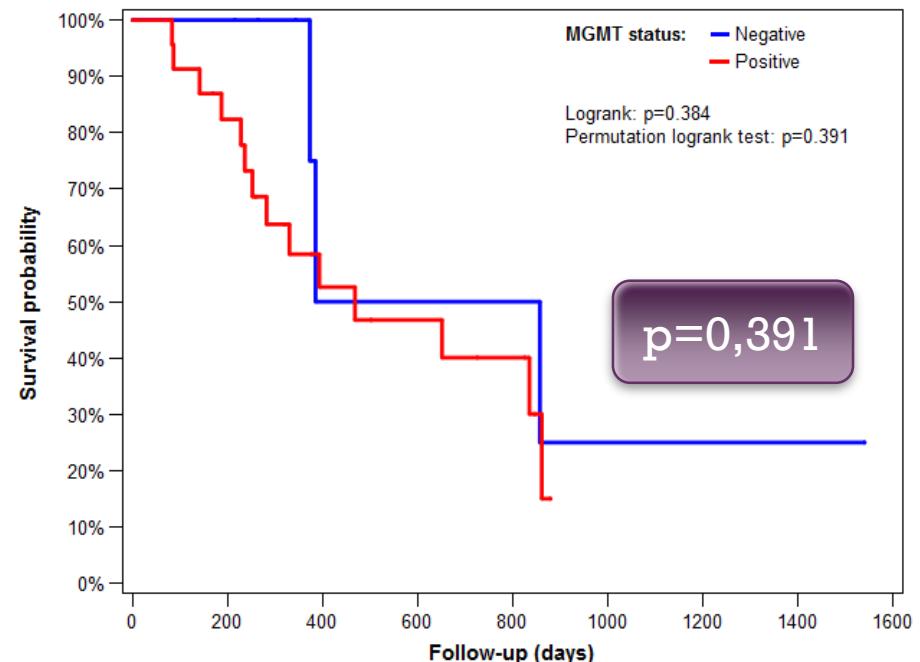
# Statut MGMT

SURVIE SANS PROGRESSION



MGMT + : 257,0 +/- 38,2 jours  
 MGMT - : 325,7 +/- 19,1 jours

SURVIE GLOBALE



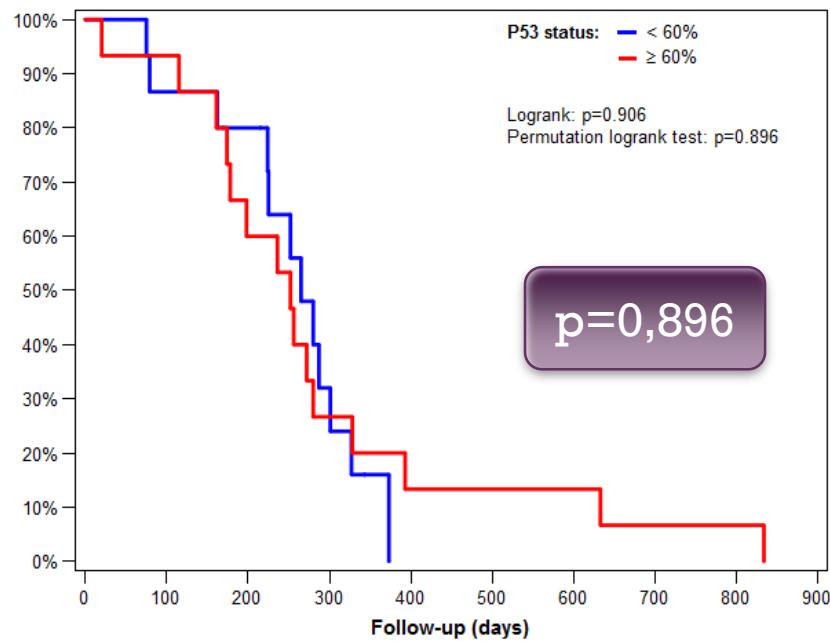
MGMT + : 522,3 +/- 68,9 jours  
 MGMT - : 618,0 +/- 146,4 jours

Pas de corrélation entre le statut MGMT et la survie globale ou sans progression



# Statut p53

## SURVIE SANS PROGRESSION



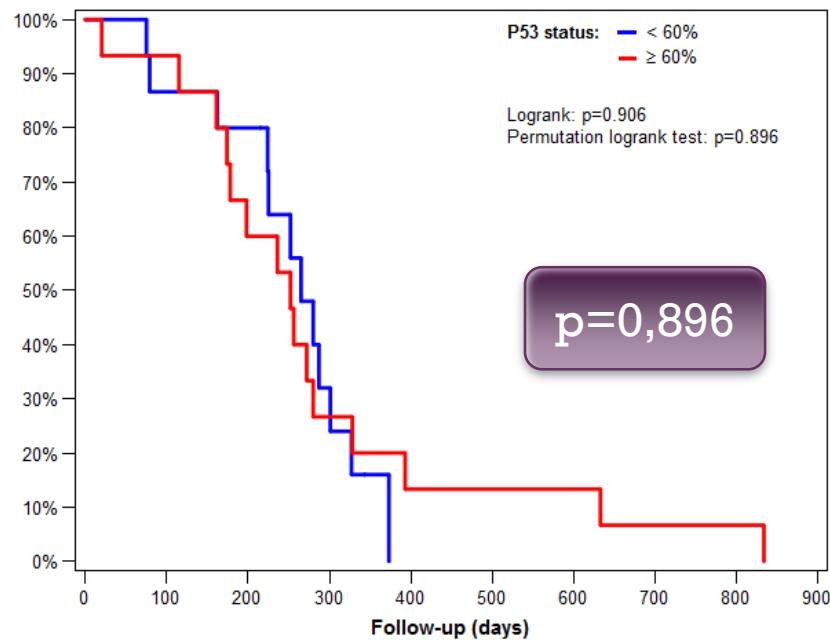
p53<60% : 253,6 +/- 24,6 jours

P53 >60% : 288,7 +/- 52,8 jours



# Statut p53

## SURVIE SANS PROGRESSION



p53<60% : 253,6 +/- 24,6 jours

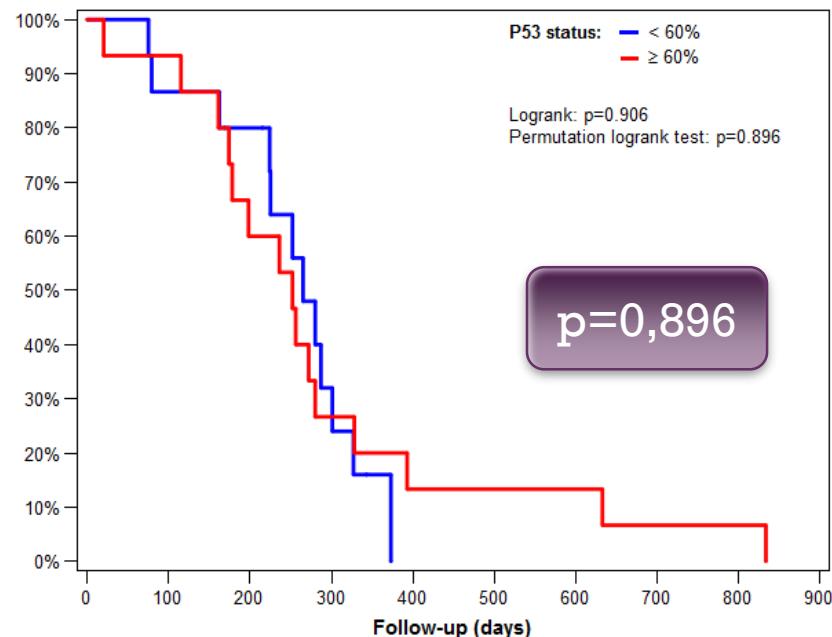
P53 >60% : 288,7 +/- 52,8 jours

Pas de corrélation entre l'expression p53 et la survie sans progression



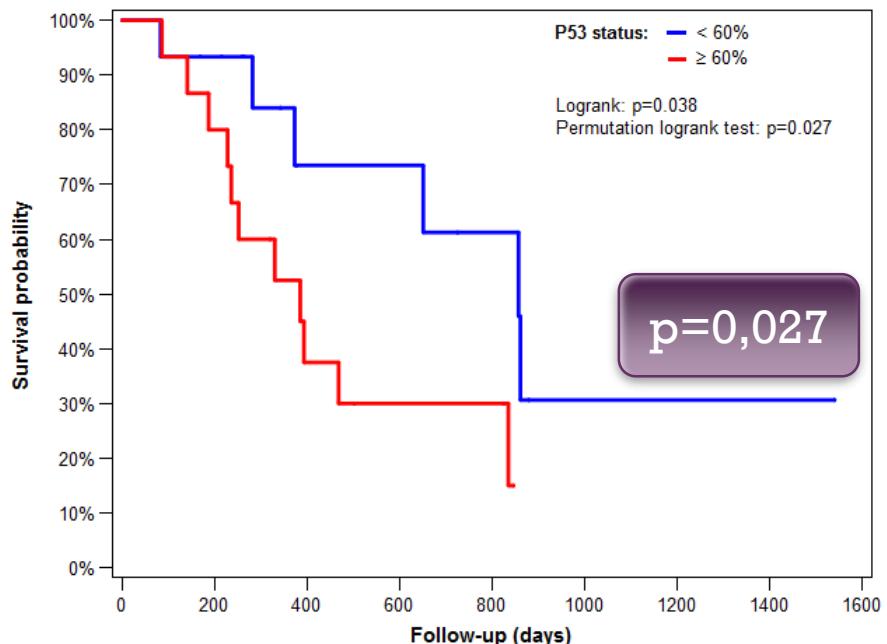
# Statut p53

SURVIE SANS PROGRESSION



p53<60% : 253,6 +/- 24,6 jours  
 P53 >60% : 288,7 +/- 52,8 jours

SURVIE GLOBALE



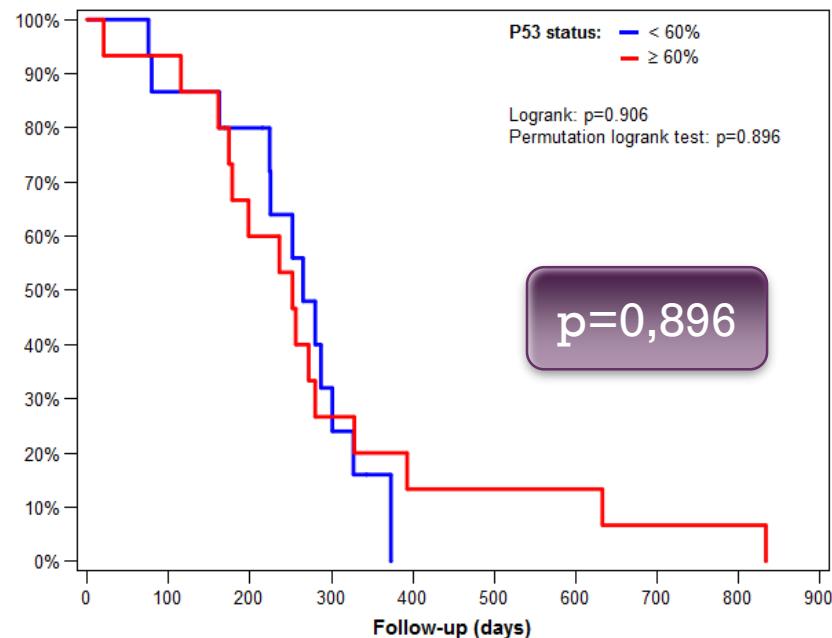
p53<60% : 677,5 +/- 85,3 jours  
 P53 >60% : 444 +/- 75,9 jours

Pas de corrélation entre l'expression p53 et la survie sans progression



# Statut p53

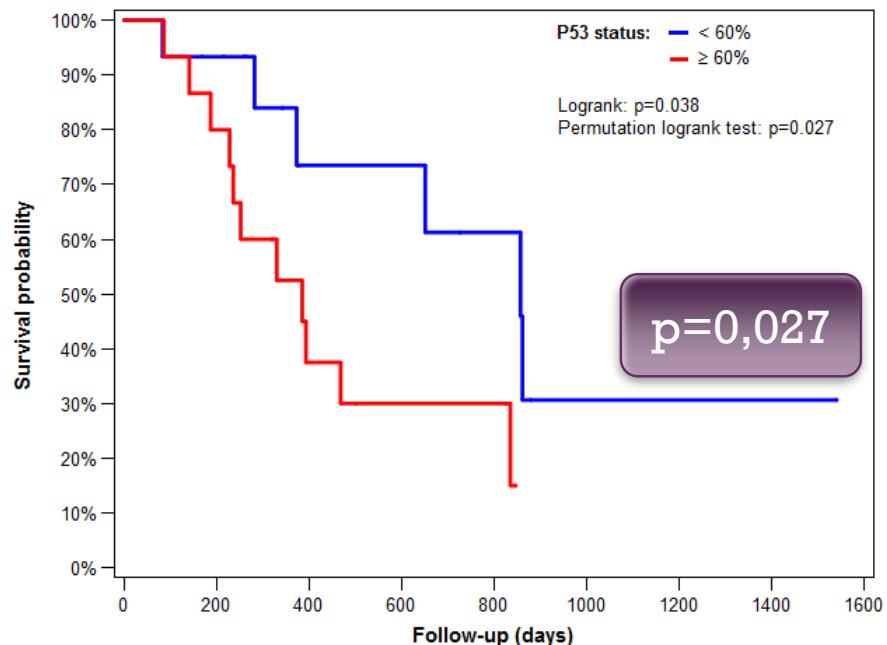
SURVIE SANS PROGRESSION



p53<60% : 253,6 +/- 24,6 jours  
P53 >60% : 288,7 +/- 52,8 jours

Pas de corrélation entre l'expression p53 et la survie sans progression

SURVIE GLOBALE



p53<60% : 677,5 +/- 85,3 jours  
P53 >60% : 444 +/- 75,9 jours

Corrélation positive avec la survie globale



# Corrélation statut MGMT et p53

		Statut P53		Total
		0-1	2-3	
Statut MGMT				
	MGMT -	Fréquence	6	1
		Pctage en ligne	85.7%	14.3%
MGMT +		Pctage en colonne	40.0%	6.7%
		Fréquence	9	14
		Pctage en ligne	39.1%	60.9%
Total		Pctage en colonne	60.0%	93.3%
	Fréquence	15	15	30

p=0,08

Corrélation positive entre l'expression de p53 et le statut MGMT



# CONCLUSIONS

## ■ Statut MGMT

- Perte d'expression chez 23,3% des ADK pancréatiques métastatiques
- Non corrélé
  - À la survie
  - à la réponse clinique



# CONCLUSIONS

## ■ Statut MGMT

- Perte d'expression chez 23,3% des ADK pancréatiques métastatiques
- Non corrélé
  - À la survie
  - à la réponse clinique

## ■ Statut p53

- Surexpression chez 50% des patients
- Non corrélé
  - À la survie sans progression
  - à la réponse clinique
- **Corrélation positive avec la survie globale**



# CONCLUSIONS

## ■ Statut MGMT

- Perte d'expression chez 23,3% des ADK pancréatiques métastatiques
- Non corrélé
  - À la survie
  - à la réponse clinique

## ■ Statut p53

- Surexpression chez 50% des patients
- Non corrélé
  - À la survie sans progression
  - à la réponse clinique
- **Corrélation positive avec la survie globale**

## ■ Corrélation positive entre le statut MGMT et p53



# LIMITES

- Etude du statut méthylé du promoteur du gène MGMT

*Mason S. and McDonald K, J. Cancer Res Clin Oncol, 2012*

- Statut immunohistochimique de p53 étudié
  - Fonctionnalité de la protéine
  - Ne reflète pas la présence d'une mutation ou non
- Faible effectif, manque de puissance
- Fiabilité de l'immunohistologie des écho-endoscopies
- Lien MGMT et p53 non clair

*Bocange D. et al, Anticancer Res, 2009*

*Rolhion C. et al, Int J Cancer, 1999*

MERCI DE VOTRE  
ATTENTION

# + Statut MGMT

	<b>MGMT –</b> <b>n=7</b>	<b>MGMT +</b> <b>n=23</b>
chimiothérapie autre n=7	n=4 (57,1%)	n=3 (13,0%)
Echo-endoscopie n=9	n=0 (0,0%)	n=9 (39,1%)
Biopsie n=14	n=3 (42,9%)	n=11 (47,8%)
Chirurgie curative n=7	n=4 (57,1%)	n=3 (13,0%)

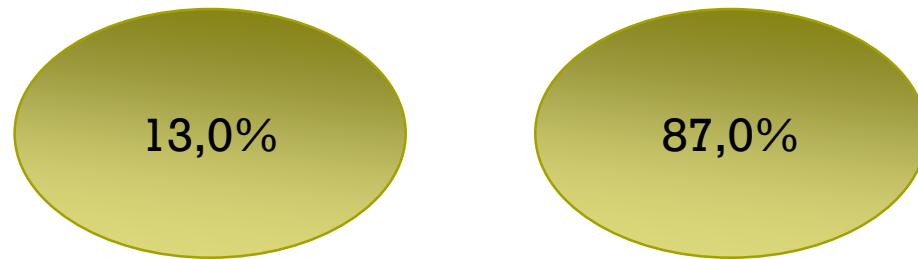


# Statut p53

	<b>p53 : 0 n=7</b>	<b>p53 : 1 n=8</b>	<b>p53 : 2 n=4</b>	<b>p53 : 3 n=11</b>
Chimiothérapie autre n=7	n=3 (42,9%)	n=2 (25,0%)	n=0 (0,0%)	n=2 (18,2%)
Echo- endoscopie n=9	n=2 (28,6%)	n=1 (12,5%)	n=1 (25,0%)	n=5 (41,7%)
Biopsie n=14	n=2 (28,6%)	n=5 (62,5%)	n=3 (75,0%)	n=4 (36,4%)
Chirurgie curative n=7	n=3 (42,9%)	n=2 (25,0%)	n=0 (0,0%)	n=2 (18,2%)

# + Statut MGMT exclusion 7 patients opérés

	<b>MGMT -</b> <b>n=3</b>	<b>MGMT +</b> <b>n=20</b>
Echo-endoscopie n=9	n=0 (0,0%)	n=9 (45,0%)
Biopsie n=14	n=3 (100,0%)	n=11 (55,0%)



Après exclusion des patients opérés : résultats de corrélation ininterprétables car seulement 3 patients MGMT -



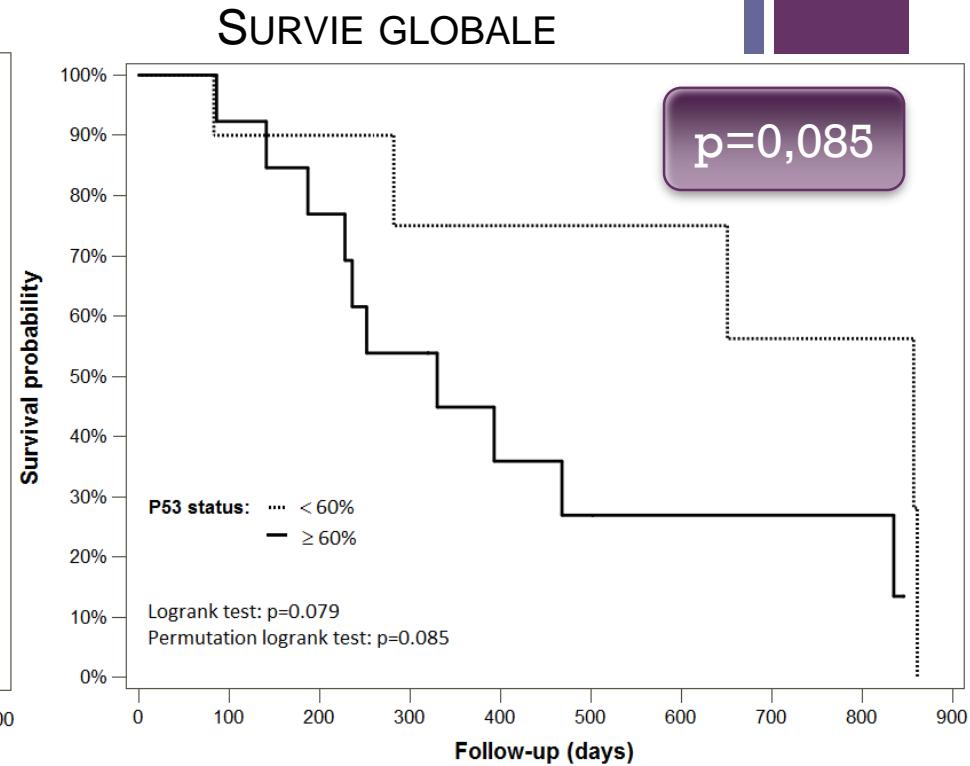
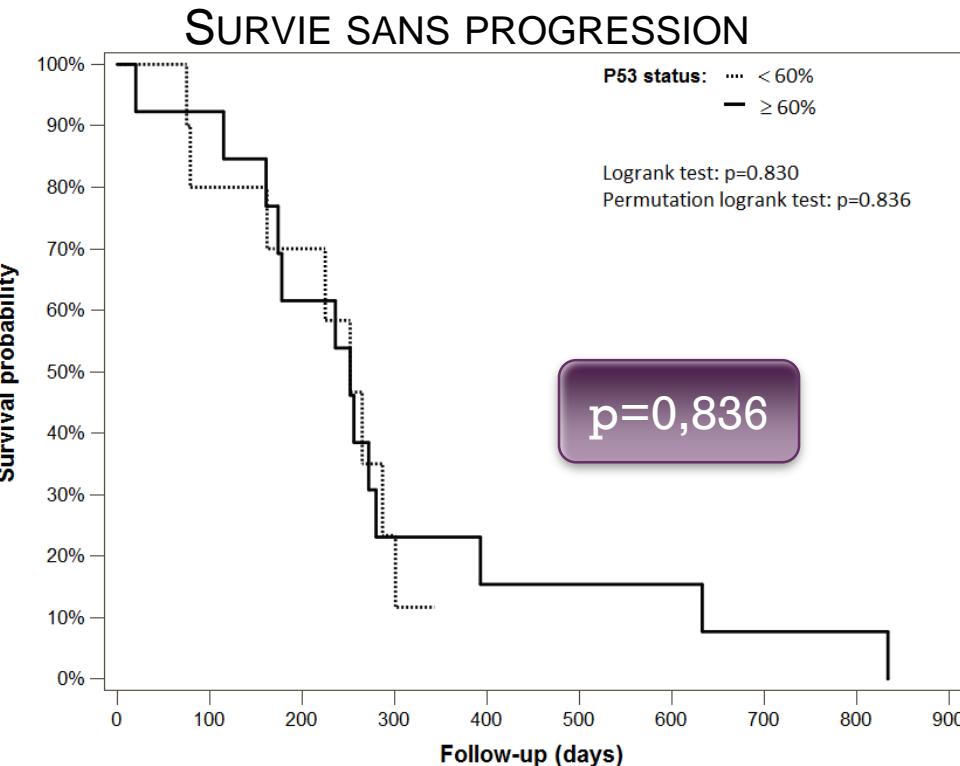
# Statut p53

	<b>p53 : 0 n=4</b>	<b>p53 : 1 n=6</b>	<b>p53 : 2 n=4</b>	<b>p53 : 3 n=9</b>
Echo-endoscopie n=9	n=2 (50,0%)	n=1 (16,7%)	n=1 (25,0%)	n=5 (55,6%)
Biopsie n=14	n=2 (50,0%)	n=5 (83,3%)	n=3 (75,0%)	n=4 (44,4%)

43,5%

56,5%

# + Statut p53 après exclusion des 7 patients opérés

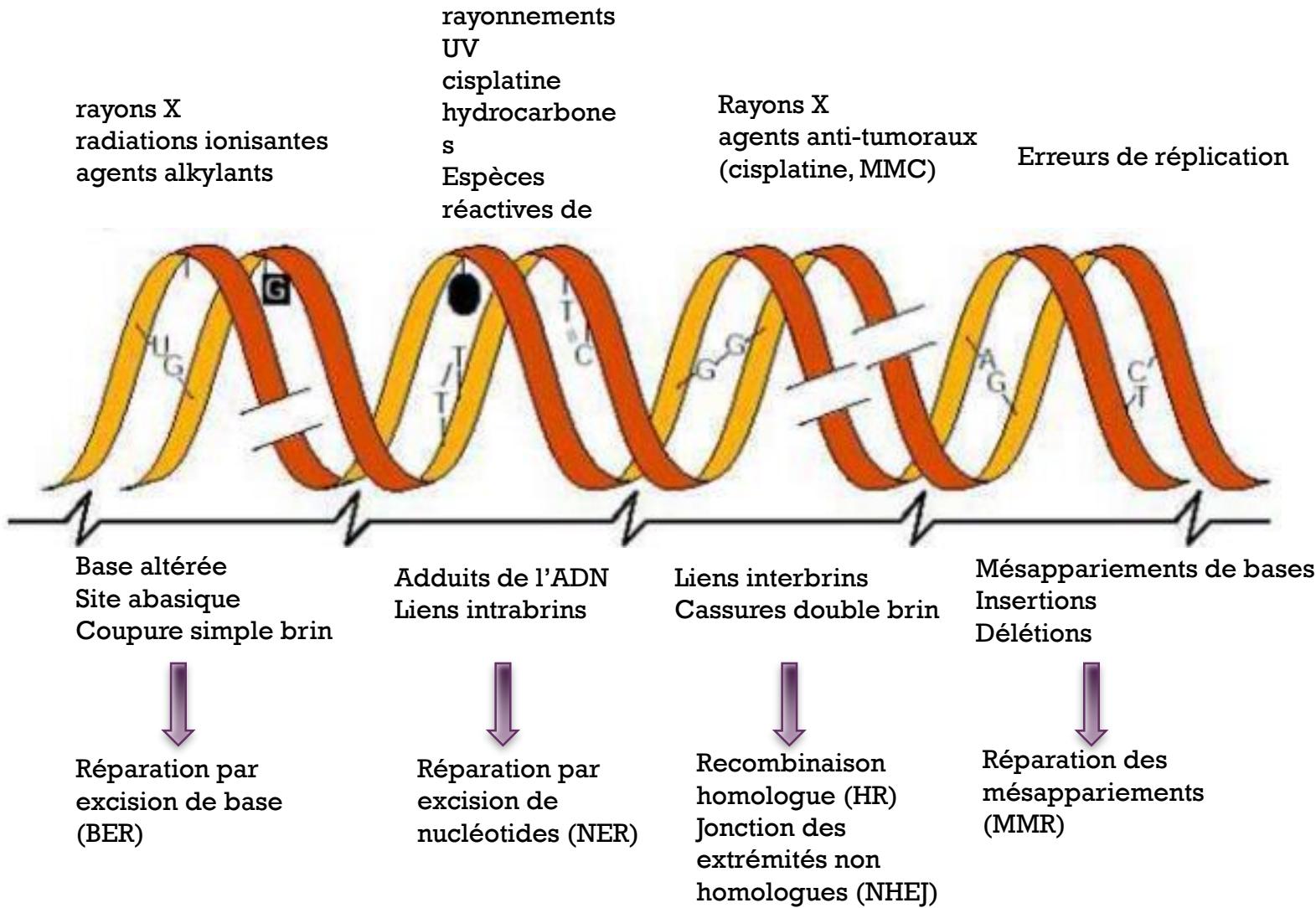


Pas de corrélation entre l'expression p53 et la survie sans progression

Pas de corrélation avec la survie globale

# Système de réparation ADN

## Dommages de l'ADN



Processus de réparation