

Cancer du pancréas

... Par M. A. Zoubiri / A. Bounedjar *

INTRODUCTION

L'adénocarcinome du pancréas (AP) est l'une des principales causes de décès par cancer, en Occident]. En 2014, il a été responsable de 82 300 décès, en Europe et 46 000 aux États-Unis. On estime qu'en 2030, l'AP sera la seconde cause de mortalité par cancer. Contrairement à de nombreux cancers, le pronostic du cancer du pancréas demeure très limité et a peu évolué, au cours des dernières décennies. En conséquence, étant, en termes de fréquence, le neuvième cancer diagnostiqué, seulement, il constitue la quatrième cause de décès, par cancer, dans notre pays.

Le cancer du pancréas exocrine, ou adénocarcinome canalaire pancréatique, représente 90% des formes de cancer du pancréas. Le diagnostic est, souvent, tardif. Au moment du diagnostic, 20% des patients sont atteints d'une tumeur jugée opérable, 30% d'une tumeur localement évoluée inopérable, et 50% d'une maladie métastatique. Après exérèse chirurgicale, suivie de chimiothérapie, la durée médiane de survie des patients est de 12 à 20 mois, en raison de la fréquence des récurrences et la survie à 5 ans est de 20%.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Épidémiologie descriptive: L'incidence annuelle du cancer du pancréas, en Algérie, est estimée à 4.8 nouveaux cas par 100 000 habitants (taux standardisé, données 2015), avec une incidence plus élevée chez l'homme que chez la femme (sex-ratio 1.8 homme /1 femme). Le pic de fréquence est à l'âge de 75 ans.

- **Répartition géographique:** La France et l'Afrique du nord sont des zones à prévalence intermédiaire. L'Amérique et l'Europe du nord sont des régions à forte prévalence.

Épidémiologie analytique: Les principaux facteurs de risque d'adénocarcinome pancréatique sont le tabac, l'impact du régime alimentaire, notamment la présence d'une obésité, le diabète, la pancréatite chronique non génétique et une prédisposition familiale est en cause, dans **5 à 10%** des cas (*Tableau*).

Facteurs de risque	RR*
Pancréatite chronique	2 à 10
Alcoolisme	3 à 5
Tabagisme	2 à 3
Obésité	2 à 4
Régime hypercalorique	3 à 6
Diabète: au moment du Dc, 40 à 60% des patients ont un diabète (diabète, cause ou conséquence)	3
Exposition professionnelle (hydrocarbures, métaux, insecticides)	/
Facteurs familiaux et génétiques (syndrome de Peutz Jeghers, Lynch II)	/
Lésion précancéreuse (cystadénome mucineux du pancréas)	/

Tableau: Les facteurs de risque du cancer du pancréas, selon le RR*

*Risque relatif

Dépistage: Le dépistage de sujets à haut risque d'adénocarcinome pancréatique, grâce à des examens d'imagerie, comme l'écho-endoscopie et le scanner, peut conduire à découvrir et à traiter des lésions pancréatiques pré-néoplasiques, le plus souvent asymptomatiques.

... Ces lésions pancréatiques sont, en majorité, des tumeurs intra-canales papillaires et mucineuses du pancréas des canaux secondaires, non invasives et résécables ...

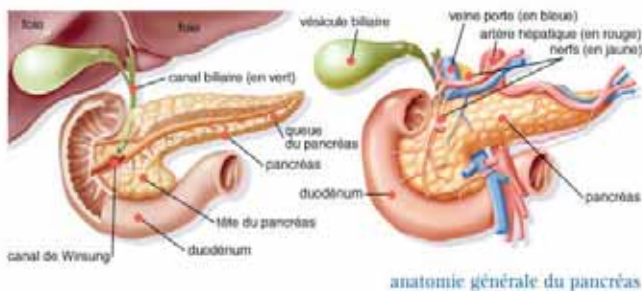
Des aspects de pancréatite chronique sont très fréquents chez les sujets à risque et directement corrélés à une atrophie parenchymateuse multifocale lobulo-centrique, secondaire à la néoplasie pancréatique intra-épithéliale.

Des études prospectives multicentriques sont indispensables, pour savoir si le dépistage et le traitement de ces lésions pancréatiques précoces entraîneront une baisse de l'incidence de l'adénocarcinome pancréatique et de la mortalité, chez les sujets à haut risque.

RAPPEL ANATOMIQUE: (Schéma)

Le pancréas est une glande à la forme d'une poire mesurant 15 cm de long, situé en arrière de l'estomac, composé de 3 parties: tête, corps et queue. Il assure une double fonction:

- **Endocrine:** par un faible nombre de cellules groupées en amas (îlots de Langerhans), qui secrètent l'insuline (cel β) glucagon (cel α), afin de réguler la glycémie.
- **Exocrine:** la plupart des cellules pancréatiques libèrent des enzymes formant le suc qui circule dans le canal pancréatique, pour atteindre le duodénum et qui vont permettre la digestion des matières grasses, glucides et protéines contenues dans les aliments.

**ANATOMOPATHOLOGIE**

Macroscopie: Il s'agit, macroscopiquement, de tumeurs encéphaloïdes, parfois molles friables et grisâtres. Des remaniements nécrotiques et hémorragiques, plus ou moins importants, peuvent être observés.

Il existe des formes kystiques: rares, sauf erreur diagnostic. Des formes squirrhueuses plus fréquentes, avec un pancréas mal limité, induré blanc-jaunâtre et des calcifications.

Microscopie: Il s'agit d'un ADK, dans 95% des cas, réalisant différents types histologiques:

- Cystadénocarcinome mucineux (meilleur pronostic)
- Carcinome intra-ductulaire mucineux.
- ADK acinaire; papillaire; tubulaire.
- ADK à cel en bague à chaton.
- Cystadénocarcinome muco-sécrétant (bon pronostic).
- Autres: Tumeur neuroendocrine (TNE), carcinome épidermoïde, lymphome, métastases d'un autre cancer (rein, sein, mélanome).

DIAGNOSTIC POSITIF DE L'ADÉNOCARCINOME PANCRÉATIQUE**A. Clinique**

Les symptômes dépendent de la localisation de la tumeur. Pour les tumeurs de la tête du pancréas, les trois signes les plus fréquents sont:

- **l'ictère**, il s'agit d'un ictère rétionnel, progressif, habituellement sans rémission, sans fièvre. Un prurit est, souvent, présent. En cas d'ictère, l'examen clinique peut noter une vésicule tendue et volumineuse, des lésions cutanées de grattage;
- **la douleur**, de siège épigastrique, dite "**solaire**", transfixiante, progressive, insomniaque, devenant de plus en plus intense et nécessitant, rapidement, la mise sous morphiniques. Cette douleur est absente au début de l'évolu-

tion et traduit, quand elle survient, un envahissement local important;

- **l'altération de l'état général**, marquée par un amaigrissement massif (parfois, plusieurs dizaines de kilos), rapide (**2-3 mois**).

L'association de ces trois symptômes n'est présente que dans un peu plus d'un tiers des cas, au moment du diagnostic.

Parfois, les symptômes sont atypiques: l'ictère peut être associé à une angiocholite (fièvre, frissons, septicémie); la douleur peut manquer, ou se résumer à une irradiation dorsale, suggérant une affection rhumatologique.

Dans moins de **10% des cas**, l'adénocarcinome se révèle par une pancréatite aiguë.

Les adénocarcinomes de la partie gauche du pancréas sont plus rares et révélés, à un stade plus tardif, par un syndrome douloureux traduisant un envahissement de la région coeliale, ou du rétro-péritoine.

Des métastases hépatiques peuvent être présentes d'emblée et sont, parfois, révélatrices. L'apparition ou l'aggravation d'un diabète, chez un homme de plus de 40 ans, doit, toujours, faire évoquer un adénocarcinome du pancréas.

L'adénocarcinome du pancréas favorise les phénomènes thrombotiques. Une thrombophlébite spontanée (c'est-à-dire apparaissant en dehors d'un contexte favorisante) doit faire évoquer un adénocarcinome pancréatique.

Une dépression est, souvent, associée. Elle précède l'annonce du diagnostic et parfois, est, même, le premier symptôme.

B. Biologie

Le dosage de la lipasémie n'a aucun intérêt. Le dosage du **CA 19.9** a un intérêt d'orientation et de suivi (l'évaluation de la réponse thérapeutique et la détection des récurrences), car ce marqueur n'est ni sensible (en particulier, dans les petites tumeurs), ni spécifique; car, il peut s'élever, en cas de cancer d'un autre organe digestif, ou ovarien et même, dans certaines affections bénignes (élévation induite par toute cholestase, par le diabète).

Le bilan biologique doit chercher une cholestase (dosage de la gamma-GT et de la phosphatase alcaline) et un diabète.

C. Imagerie

Le bilan débute, généralement, par une échographie, dont les performances sont opérateur-dépendantes, mais peuvent être proches de celle du scanner. Elle est moins performante en cas de surcharge pondérale, ou pour les lésions de la queue du pancréas.

Le scanner, avec injection de produit de contraste, est l'examen de référence, pour le diagnostic positif et le bilan d'extension.

Il cherche: (*fig. 1. 2*)

- **des signes directs**, avec une masse hypo-dense, mal limitée, parfois difficile à repérer, quand elle mesure moins de **2 cm**;
- **des signes indirects**, avec une dilatation de la voie biliaire, ou du canal pancréatique, en amont de la tumeur. Ces signes indirects sont, surtout, importants, lorsque la tumeur est de petite taille, ou iso-dense (**10%** des cas).

Le scanner permet, également, le bilan d'extension et apporte des informations sur la résecabilité de la tumeur, en cherchant

des signes d'envahissement vasculaire; en particulier, artériel (tronc coélique, artère mésentérique supérieure, hépatique), veineux (veine porte, mésentérique supérieure), rétro-péritonéal, ou des métastases hépatiques, ou ganglionnaires.



Figure 1 : Scanner (temps veineux porte) avec tumeur sténosante, à la jonction entre la veine mésentérique supérieure et la veine porte, résécable.

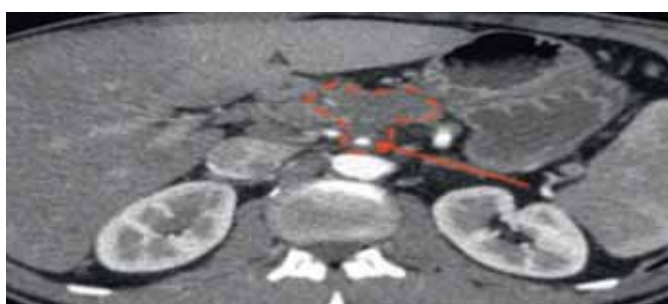


Figure 2 : Scanner (temps artériel) avec tumeur du corps du pancréas, avec envahissement circonférentiel de l'artère mésentérique supérieure.

L'écho-endoscopie est utile en cas de doute du scanner sur une image focale, ou de petite tumeur pancréatique < 2 cm. Elle permet d'obtenir un prélèvement histologique, en guidant une aiguille à ponction, dans la masse tumorale.

D. Confirmation histologique

La confirmation histologique est indispensable, avant tout traitement par radio, ou chimiothérapie; c'est-à-dire, dans tous les cas de tumeur non-résécable (plus de 80% des cas), ou en cas de traitement néo-adjuvant (avant un éventuel geste chirurgical).

Elle peut être obtenue avec un risque faible (<2%), sous contrôle échographique, scanographique, ou écho-endoscopique, en biopsiant le site primitif, ou les métastases hépatiques éventuelles.

L'écho-endoscopie doit être préférée, en l'absence de métastase hépatique. La sensibilité est bonne, proche de 80%; mais, la valeur prédictive négative est assez faible, ce qui conduit à répéter le prélèvement, en cas de négativité initiale.

BILAN D'EXTENSION

Comme pour la plupart des cancers, le bilan d'extension évalue, d'une part, l'opérabilité du malade; d'autre part, la résécabilité de la tumeur.

Si l'âge physiologique, ou la présence de tares viscérales importantes, interdisent tout geste chirurgical, le bilan d'extension doit être réduit au minimum (scanner, pour évaluer la taille de la tumeur primitive et la présence de métastases hépatiques).

Lors du diagnostic de cancer du pancréas, **40%** des tumeurs sont localement avancées (c'est-à-dire que l'envahissement local interdit une résection chirurgicale) et **30%** sont, d'emblée, métastatiques. Finalement, moins de 20% des tumeurs sont résécables, en raison soit de l'extension tumorale, soit de la non-opérabilité du patient (âge, comorbidité).

Le bilan d'extension repose sur le scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste, qui est l'examen le plus performant pour l'extension locale, en particulier vasculaire, et à distance métastatique. L'écho-endoscopie n'est indiquée, dans ce cadre, qu'en cas de doute sur une extension vasculaire et surtout, ganglionnaire.

Cependant, **10%** des tumeurs, considérées comme résécables, sont associées à une carcinose péritonéale, indétectable en préopératoire et qui ne sera visualisée qu'au moment de l'intervention.

L'IRM abdominale est réalisée, en cas de doute sur la présence de métastases hépatiques; le TEP scan en cas de doute sur une lésion métastatique à la TDM.

Les autres examens seront demandés en fonction des signes d'appel.

La classification TNM

Tumeur (T):

Tx: renseignements insuffisants, pour classer la tumeur primitive;

Tis: carcinome in situ;

T1: tumeur limitée au pancréas, inférieure ou égale à **2 cm**, dans son plus grand diamètre;

T2: tumeur limitée au pancréas, supérieure à **2 cm**, dans son plus grand diamètre;

T3: tumeur s'étendant au-delà du pancréas, mais sans envahir le tronc coélique, ni l'artère mésentérique supérieure;

T4: tumeur étendue au tronc coélique, ou à l'artère mésentérique supérieure (tumeur primitive non résécable);

Adénopathies (N): L'examen d'au moins **10** ganglions est souhaitable.

Nx: renseignements insuffisants, pour classer les adénopathies régionales;

N0: pas de métastase ganglionnaire régionale;

N1: envahissement des ganglions lymphatiques régionaux;

Métastases viscérales (M):

M0: pas de métastase;

M1: présence de métastase(s) à distance;

Synthèse: les stades

Stade 0: Tis N0 M0;

Stade IA: T1, N0, M0;

Stade IB: T2, N0, M0;

Stade IIA: T3, N0, M0;

Stade IIB: T1-3, N1, M0;

Stade III: T4, tout N, M0;

Stade IV: M1, quel que soit T et N.

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

BILAN PRETHÉRAPEUTIQUE: Avant tout traitement, il faut d'abord procéder à:

- L'évaluation de l'état général (classification OMS);
- Demander un bilan nutritionnel: albuminémie, protidémie;
- Un examen cardiaque et respiratoire;
- Un bilan sanguin standard et bilan d'hémostase.

Pour les patients ictériques: **Vit K**

Mettre en route un anticoagulant (HBPM) à dose préventive, vu le risque de maladie thromboembolique élevé, associé au cancer du pancréas.

BUT DU TRAITEMENT

Vue la gravité du pronostic, le but est de:

- Obtenir la rémission la plus longue possible;
- Réduire le risque de complications et de séquelles thérapeutiques;
- Prévenir les complications liées à l'évolution de la maladie;
- Améliorer la qualité de vie du malade.

STRATÉGIETHÉRAPEUTIQUE

Même si la résection chirurgicale ne permet pas de bons taux de survie à **5 ans**, elle demeure la seule chance de survie prolongée.

A. Traitement à visée curative

Une duodéno-pancréatectomie céphalique est réalisée, en cas tumeur de la tête du pancréas et une spléno-pancréatectomie gauche, en cas de tumeur du pancréas gauche.

Il est, désormais, admis qu'une chimiothérapie adjuvante améliore l'espérance de vie des patients opérés.

De nombreux essais thérapeutiques portent sur la radiochimiothérapie néo-adjuvante, afin d'améliorer, d'une part, le taux de résection et surtout, la survie. Il n'y a pas d'attitude consensuelle admise, dans ce cadre.

B. Traitements palliatifs

La grande majorité des patients ne sont pas opérés (**80%**). Si leur état clinique le permet, ils doivent avoir une chimiothérapie, à laquelle **30 à 40%** des tumeurs répondent. La survie médiane, en cas de réponse tumorale, est proche de **18 mois**.

En cas d'obstacle biliaire, un traitement endoscopique, par prothèse biliaire, doit être effectué, avec une efficacité dans plus de **90%** des cas.

En cas de sténose duodénale, une prothèse métallique expansive peut être mise en place, par voie endoscopique, avec une réalimentation des patients, dans **80%** des cas.

Les indications des traitements chirurgicaux palliatifs (dérivation bilio-digestive, pour une sténose biliaire, ou gastro-entérostomie, pour une sténose duodénale) doivent être limitées au maximum, au profit de l'endoscopie.

La douleur doit être traitée par des antalgiques, dont le niveau, de **1 à 3**, doit être adapté à la sédation de la douleur. La pharmacopée actuelle permet une sédation satisfaisante, dans la majorité des cas.

Le bon contrôle de la douleur améliore le pronostic.

La prise en charge psychologique du malade et de sa famille est, aussi, essentielle.

MOYENS THÉRAPEUTIQUES

1. Chirurgie

Seul traitement curatif, envisagée après évaluation de la résécabilité tumorale et comorbidité du patient, le geste est fonction du siège de la tumeur.

- Duodéno-pancréatectomie céphalique: tumeur de la tête.
- Spléno-pancréatectomie caudale: tumeur du corps et queue.

Pancréatectomie totale, pour les formes multifocales (n'améliore pas la survie, complication nutritionnelle et métabolique difficile à équilibrer).

2. Radiothérapie (RTE)

RTE (45 à 50 gry) associée à la chimiothérapie, en néo-adjuvant, semble améliorer la survie, au prix d'une toxicité importante; la chirurgie sera réalisée 4 à 6 s. après; La RTE, en situation adjuvante, n'a pas de place.

La RTE exclusive peut être proposée, en cas de contre-indication à la chirurgie, ou à la chimiothérapie, pour les formes localement avancées non-métastatiques.

3. Chimiothérapie

Parmi tous les agents antimétaboliques testés, seuls ou en association, aucun n'a amélioré la survie; néanmoins, des résultats encourageants ont été, récemment, démontrés avec certains protocoles:

La Gemcitabine, le 5 Fluro-uracil, l'Oxaliplatine, le Cisplatine, la Capécitabine, le Nab-paclitaxel, utilisés en monothérapie, ou dans des protocoles de bithérapie; voire, des associations de plusieurs.

4. Thérapie ciblée

Erlotinib: inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur EGFR, en association avec la chimiothérapie (gemcitabine).

5. Traitement symptomatique, ou traitement de support

Un volet très important, dans la prise en charge de ce cancer, qui a pour but d'assurer le maximum de confort, pour les patients, par:

- Traitement de la douleur: selon 3 paliers de l'OMS;
- RTE antalgique;
- Neurolyse du plexus coeliaque, par infiltration transcutanée, ou peropératoire (alcool, phénol, ou corticoïde);
- Drainage biliaire par endo-prothèse, par dérivation chirurgicale, ou percutané (trans-hépatique);
- Rétablissement de l'état nutritionnel.

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Tumeur résécable non métastatique (stade I, II): 15%

- Chirurgie radicale, suivie, 4 à 6 semaines après, de chimiothérapie complémentaire adjuvante, type Gemcitabine, ou 5 Fluro-uracil (pendant 6 mois).

Tumeur non résécable non métastatique (stade III): 25%

- Faire TRT palliatif de l'ictère (drainage chirurgical, endoscopique, ou percutané).
- **Bon état général**: TRT néo-adjuvant (en vue d'une chirurgie, par la suite): radio-chimiothérapie concomitantes, ou chimiothérapie; puis, réévaluation de la possibilité chirurgicale et l'état général, pour faire résection; sinon, continuer.

- **État général altéré:** TRT symptomatique, plus ou moins chimiothérapie, en monothérapie.

Formes métastatiques: 60% (survie 3 à 6 mois).

- Traitement de support, notamment de l'ictère.
- Discuter la chimiothérapie, selon l'état général.
- Le standard reste la gemcitabine en monothérapie (RO 15%, survie médiane **6 mois**, améliore la qualité de vie).

PRONOSTIC

Il reste très mauvais, avec moins de 5% de survie globale à 5 ans.

En cas de résection, dite RO; c'est-à-dire, sans reliquat tumoral microscopique, la survie à 5 ans atteint 20 à 30%.

En l'absence de résection chirurgicale, la survie médiane est proche de 12 mois.

Ce taux assez faible est, cependant, en constante amélioration, en raison des progrès de la chimiothérapie.

CONCLUSION

Le cancer du pancréas est de pronostic très sombre, du fait du diagnostic très tardif et la chirurgie constitue le traitement de référence. Une prise en charge multidisciplinaire, associant les progrès de chaque spécialité impliquée, est nécessaire, pour espérer améliorer le pronostic, encore limité, du cancer du pancréas.

Les traitements oncologiques ont évolué au cours des dernières années, passant de l'absence de traitement adjuvant au développement de chimiothérapie plus puissante, qui sont utilisées de manière néo-adjuvante, dans une approche prometteuse. Aussi, les essais thérapeutiques en cours redonnent espoir ■

* **M. A. Zoubiri / A. Bounedjar,**
service d'oncologie médicale, CHU de Blida.