

Le Thésaurus est un travail collaboratif sous égide de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), du Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO) et de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE).

## Chapitre : 9

### Cancer du pancréas

Date de cette version :

**11/02/2011**

Date de dernière mise à jour à vérifier sur [www.tncd.org](http://www.tncd.org)

#### Mise en garde

Du fait de l'actualisation fréquente du TNCD, l'utilisation de ce document imprimé impose de **vérifier qu'une version plus récente** n'a pas été mise à disposition sur le site.

Si la date ci-dessus remonte à plus d'un an, ce document n'est certainement plus à jour et doit être remplacé par un nouveau.



## 9. Cancer du pancréas

**Responsable du chapitre** : Pr Thierry ANDRE Gr. Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, Bd de l'Hôpital, 75013 Paris, France

**Groupe de travail** (auteurs et relecteurs) : Voir le chapitre Pancréas dans la liste complète des auteurs du Thésaurus National de Cancérologie Digestive.

### 9.1. Introduction

Nous ne traiterons que du cancer du pancréas exocrine (adénocarcinome canalaire), excluant les autres tumeurs malignes du pancréas, notamment les ampullomes, les tumeurs endocrines et les cystadénocarcinomes qui posent des problèmes différents. Ce travail repose sur l'extraction à partir de la base de données Medline interrogée en septembre 2010 des essais randomisés, méta-analyses, conférences de consensus et recommandations de pratique clinique avec les mots-clés « pancreatic adenocarcinoma », sans limitation de date ni de langue. Les présentes recommandations ont été gradées selon le niveau des preuves disponibles dans la littérature, ou en cas de preuves insuffisantes selon l'avis d'experts. Les essais cliniques accessibles en France ont été cherchés par interrogation de la base de données des essais thérapeutiques en cours en France de l'INCA [1].

#### 9.1.1. La classification TNM

La classification TNM (AJCC 2009, 7ème version) [3]

##### **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 coeliaque ni l'artère mésentérique supérieure.

T4 : tumeur étendue au tronc coeliaque 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 N0M0

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.

## **9.1.2. Cancers du pancréas familiaux**

Comme pour la plupart des tumeurs solides, une susceptibilité génétique est en cause dans environ 5 % des cas d'adénocarcinomes pancréatiques. Schématiquement, on distingue 2 groupes.

- Dans le premier groupe, (syndrome génétique déterminé), on retient les syndromes des cancers du sein et de l'ovaire familiaux (mutation du gène BRCA2), mélanome familial multiple (CDKN2A/p16), Peutz-Jeghers (STK11/LKB1), pancréatite chronique héréditaire (PRSS1), syndrome de Lynch (MLH1, MSH2, MSH3) ou encore syndrome de Li-Fraumeni (TP53). Une mutation germinale du gène BRCA2 ou CDKN2A/p16 est associée à un risque de cancer pancréatique de l'ordre de 5 %-15 %, s'il y a déjà eu un cancer du pancréas dans la famille. En cas de pancréatite héréditaire (mutation PRSS1) le risque théorique cumulé de cancer du pancréas au cours de la vie atteint 40 % et il est majoré avec le tabagisme (x 80).
- Dans le second groupe, plus fréquent, (plusieurs cas de cancers du pancréas dans une famille : contexte d'agrégation familiale non syndromique) : le ratio d'incidence standardisé varie de 5 à 30 selon le nombre d'apparentés atteints. La recherche d'une mutation germinale est le plus souvent négative, sauf dans les familles comportant de nombreux cas. Ainsi, lorsqu'il existe trois apparentés atteints ou plus, la probabilité de trouver une mutation germinale du gène BRCA2 pourrait atteindre 15 %. En pratique, on considère que la survenue d'un cancer du pancréas chez au moins deux apparentés au premier degré doit faire évoquer une susceptibilité familiale. Une consultation génétique est alors recommandée. La recherche d'une mutation CDKN2A/p16 est souhaitable en première intention, puis, si elle est négative, une étude de BRCA 1 et 2 peut être proposée. Chez les apparentés appartenant à une famille à risque, une stratégie de surveillance peut être envisagée pour détecter des lésions pré-cancéreuses opérables [29].

## **9.2. Explorations préthérapeutiques**

### **9.2.1. La suspicion de cancer**

Dans les cancers de la tête du pancréas, le diagnostic peut être suspecté avec une grande économie de moyens. En effet, chez un malade qui a un ictère cholestatique (ictère cutanéomuqueux, décoloration des selles, avec ou sans prurit), souvent une altération de l'état général, la palpation d'une grosse vésicule fait évoquer le diagnostic de cancer du pancréas ou de cholangiocarcinome du bas cholédoque. En l'absence de grosse vésicule (une fois sur deux), l'échographie montrant une dilatation de l'ensemble des voies biliaires permet de différencier un cancer du pancréas d'un cancer du hile. En l'absence d'ictère, dans les cancers du corps ou de la queue du pancréas, plus rarement ceux du crochet pancréatique, ce sont habituellement des douleurs qui amènent à faire une échographie. [4].

Si l'échographie ne montre pas bien le pancréas (20 % des cas) ou ne permet pas de voir la tumeur, le diagnostic radiologique repose sur le scanner spiralé avec injection ou l'écho-endoscopie (EE). Le scanner spiralé doit être préféré en première intention à l'écho-endoscopie car il n'est pas invasif et permet de mieux explorer la totalité de l'abdomen (en particulier le foie) à la recherche de métastases. Sa sensibilité est de 90 % pour le diagnostic de cancer du pancréas. Cependant, 20 % à 30 % des cancers du pancréas de diamètre inférieur ou égal à 20 mm sont méconnus par cet examen. Dans ce cas, une écho-endoscopie doit alors être réalisée car sa sensibilité ( $\geq 95$  %) est indépendante de la taille de la tumeur [5,6]. Entre les mains d'opérateurs performants, la normalité d'une écho-endoscopie permet d'éliminer de manière quasi certaine le diagnostic de cancer du pancréas. L'angio-IRM avec séquence ultra-rapide est une alternative au scanner spiralé [8]. L'intérêt de la scintigraphie au FDG (TEP scanner) n'est pour l'instant démontré ni dans le diagnostic initial ni dans le bilan de résecabilité. Sa spécificité pour différencier une tumeur d'un foyer inflammatoire de pancréatite chronique est très variable suivant les études (53 % à 93 %) [9]. Sa sensibilité est insuffisante pour le diagnostic de carcinose péritonéale ou de petites métastases [7]. La place du TEP scanner reste à valider. L'apport de l'IRM de diffusion dans le bilan préopératoire est actuellement en cours d'évaluation (en France, protocole PANDA).

### **9.2.2. Le diagnostic d'extension métastatique**

La recherche de métastases, outre l'examen clinique, repose sur le scanner thoraco-abdomino-pelvien en coupes fines. La laparoscopie peut être utilisée pour dépister des métastases péritonéales ou hépatiques de petite taille non visualisées par l'imagerie. Sa rentabilité est d'autant plus importante que l'imagerie préopératoire a été limitée, notamment si il n'y a pas eu d'écho-endoscopie. Quand l'imagerie a compris un scanner thoraco-abdomino-pelvien spiralé et une écho-endoscopie, la laparoscopie met en évidence dans 13 % des cas une cause de non résecabilité [10]. Lors de la laparotomie, 25 % de tumeurs de la tête et jusqu'à 50 % des tumeurs

corporéo-caudales jugées potentiellement résécables par le bilan d'imagerie sont non résécables [10,69,70].

### **9.2.3. La preuve du cancer**

Un diagnostic histologique doit être obtenu lorsqu'un traitement non chirurgical est envisagé, car 10 % des tumeurs malignes du pancréas ne sont pas exocrines et toutes les tumeurs du pancréas ne sont pas malignes.

Si le bilan préopératoire conclue que la tumeur est résécable et en absence de contre-indication opératoire il est préférable de ne pas réaliser de biopsie (sauf si on envisage un traitement néoadjuvant dans le cadre d'un protocole) afin d'éviter la morbidité du geste et le risque théorique de dissémination sur le trajet de l'aiguille.

Lors de l'opération, le diagnostic histologique est obtenu par l'examen anatomo-pathologique de la pièce d'exérèse ou de prélèvements à distance en cas de lésion non résécable (ganglion, nodules de carcinose, métastase hépatique, éventuellement biopsie trans-duodénales pour la tête du pancréas).

En cas de tumeur non résécable ou métastatique ou en cas de tumeur jugée résécable mais avec un fort doute diagnostique avec, par exemple, un nodule de pancréatite ou une pancréatite pseudo-tumorale (CA19.9 normal, état général conservé), un prélèvement à but diagnostique devra être réalisé. S'il existe une ascite accessible ou des métastases hépatiques, une ponction d'ascite avec cytologie ou une ponction biopsie hépatique à l'aiguille fine sous contrôle radiologique (échographie ou scanner) doivent être proposées en première intention car elles ne nécessitent pas d'anesthésie générale [11].

Une biopsie négative n'élimine pas le diagnostic de cancer et une 2ème tentative de biopsie doit être proposée avant d'envisager une surveillance. Une ponction sous échoendoscopie pourra alors être privilégiée (VPN plus élevée).

## **9.3. Critère d'opérabilité et de résécabilité**

Trois questions doivent être posées : A) existe-il des contre-indications opératoires ? B) la tumeur est-elle résécable ? C) si la tumeur n'est pas résécable lors du bilan pré-opératoire, le traitement de l'ictère doit-il être chirurgical ou endoscopique ?

### **9.3.1. Les contre-indications opératoires**

Il y a deux ordres de contre-indications opératoires. Ce sont : 1) une probabilité de mortalité post-opératoire supérieure à 10 %. C'est le cas s'il existe une défaillance viscérale (cardiaque, pulmonaire, rénale, cirrhose prouvée avec signe d'hypertension portale...) [4] ; 2) la présence de métastases viscérales ou de carcinose péritonéale, compte tenu d'une probabilité de durée médiane de survie de 3 à 6 mois. La laparoscopie, en permettant la détection des métastases péritonéales

ou de petites métastases hépatiques non détectées par le bilan d'imagerie (10 %-15 % des cas), peut réduire le nombre de laparotomies inutiles [10].

### **9.3.2. Bilan de résecabilité**

Il ne doit être réalisé qu'en l'absence de contre-indication opératoire (terrain) et si le bilan d'extension métastatique est négatif. Les extensions locorégionales, vasculaires ou ganglionnaires à distance, constituent les 3 éléments principaux à prendre en compte pour la résecabilité. Si le patient a reçu un traitement néoadjuvant, une réévaluation de la résecabilité devra être effectuée.

L'extension vasculaire : toutes les extensions vasculaires ne sont pas synonymes de non résecabilité : l'artère splénique, la veine mésentérique supérieure, ou la veine porte peuvent parfois être réséquées au cours d'une DPC [4]. En revanche, un envahissement de l'artère mésentérique supérieure, de l'artère hépatique ou du tronc cœliaque contre-indique formellement une résection. L'envahissement de l'artère hépatique est une contre-indication pour la majorité des équipes. Il en est de même d'un envahissement de la veine mésentérique supérieure ou de la veine porte s'il intéresse plus de la moitié de l'axe veineux, si la partie proximale de la veine mésentérique supérieure est concernée (convergences des veines jéjunales et iléocoliques) ou s'il existe des signes manifestes d'hypertension portale segmentaire (cavernome péri-portal, par exemple). Le degré d'envahissement des vaisseaux est assez souvent difficile à déterminer. Il doit être discuté en R.C.P. par oncologues/gastroentérologues, radiologues et chirurgiens expérimentés en pathologie pancréato-biliaire tumorale [4].

L'extension ganglionnaire : l'extension métastatique des ganglions de la loge pancréatique (à proximité de la tumeur) n'est pas un critère de non résecabilité à visée curative. En effet, en cas d'envahissement ganglionnaire proximal, des survies prolongées ont été rapportées [4,35]. L'envahissement ganglionnaire est cependant un facteur pronostique indépendant de survie dans toutes les études multivariées [13]. En revanche, un envahissement ganglionnaire à distance documenté (hile hépatique, racine du mésentère, rétro-péritonéal ou inter-aortico-cave) est un critère de non résecabilité à visée curative car il équivaut en termes pronostiques à une situation métastatique.

Comme pour le diagnostic positif, le scanner spiralé est l'examen de première intention pour le bilan de résecabilité locorégionale. Les résultats sont excellents pour apprécier l'atteinte artérielle, moins bons pour l'envahissement veineux et médiocres pour celui des ganglions [14]. L'échoendoscopie est parfois utile chez les patients ayant une tumeur non métastatique paraissant résecable après scanner spiralé. Elle serait supérieure au scanner spiralé pour reconnaître une atteinte veineuse en cas de petite tumeur et détecter des adénopathies à distance [6]. En cas de doute sur l'extension vasculaire ou ganglionnaire, la dissection chirurgicale avec réalisation de biopsies extemporanées reste le moyen le plus sûr pour juger de la résecabilité de la lésion.

L'extension fréquente à l'artère mésentérique supérieure est un argument pour l'abord premier de cette artère au cours des tentatives d'exérèse [13].

### **9.3.3. L'examen histologique de la pièce de résection**

Dans les séries de malades ayant eu une résection à visée curative, la positivité des marges de résection est un facteur pronostique indépendant de récurrence locale dans plusieurs études multivariées [13,17,18]. L'analyse histopathologique de la pièce opératoire doit être standardisée ; un nombre suffisant de ganglions examinés ( $\geq 10$ ) et l'étude des marges est indispensable. Lorsque les marges de résection sont saines, la résection est classée R0 ; lorsque les marges sont envahies, la résection est classée R1. Les marges étudiées sur les pièces de duodéno-pancréatectomie céphalique sont usuellement les marges pancréatique distale (tranche de section pancréatique), cholédocienne et gastrique ou duodénale, la marge pancréatique distale devant faire l'objet d'un examen extemporané afin d'étendre la pancréatectomie (nouvelle tranche de section en cas de positivité).

La marge pancréatique postérieure, à laquelle s'ajoutent les marges vasculaires avec la marge veineuse (lit de la veine mésentérique supérieure et de la veine porte) et la marge artérielle (derrière artère mésentérique supérieure) doivent être étudiées et constituent la marge rétro-péritonéale (MRP) [13]. La marge rétro-artérielle est la plus importante sur le plan histopronostique ; elle se définit par la lame tissulaire pancréatique et par le tissu cellulaire péri-pancréatique situé au contact du bord droit et de la face postérieure de l'artère mésentérique supérieure ; son examen histologique suppose que la résection du pancréas rétro-vasculaire ait été complète et que la pièce fraîche soit orientée, avec un « marquage » à l'encre de chine de la MRP, de la marge rétro-veineuse, de la marge rétro-artérielle et de la marge postérieure [17]. Il semble qu'en cas d'analyse protocolisée (encrage), 50 % à 80 % des pièces de résections ont des marges envahies [17,18].

L'envahissement histologique de la MRP est un facteur pronostique indépendant de la récurrence locale et de la survie dans plusieurs études multivariées [17,18]. L'envahissement de la MRP et l'envahissement ganglionnaire sont les deux facteurs dont le poids pronostique est le plus élevé. Une meilleure définition et une standardisation internationale d'analyse des marges permettront de mieux évaluer l'impact des traitements adjuvants en fonction du statut R0, R1 ou R2 des pièces de résections. Une clearance de 1,5 mm permet aujourd'hui de définir la marge de résection optimale [18].

## **9.4. Traitement**

### **9.4.1. Traitements chirurgicaux et prothèses**

#### **9.4.1.1. La résection**

La résection chirurgicale de la tumeur est le seul traitement à visée curative mais n'est réalisée que chez 20 % des malades. Dans les cancers qui s'accompagnent d'adénopathies juxta-tumorales, le taux de survie à 5 ans est de l'ordre de 5 % [4]. Dans les cancers avec adénopathies à distance de la tumeur ce taux est pratiquement nul.

#### **Etendue de la résection pancréatique ?**

Pour les cancers de la tête du pancréas, la duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC) est l'intervention de référence. La fréquence de l'envahissement de la tranche de section pancréatique, justifie d'en faire un examen anatomo-pathologique extemporané. Dans les cancers de la tête du pancréas, les indications de la pancréatectomie totale sont rares en pratique : la principale indication est la tumeur intra-canaulaire papillaire et mucineuse diffuse dégénérée. Les autres sont les foyers multiples ou l'existence d'un pancréas particulièrement friable (exceptionnel). Enfin, la pancréatectomie totale prophylactique, chez des patients issus de famille à très haut risque de cancer du pancréas et présentant des anomalies diffuses pancréatiques précancéreuses (pan-IN ou TIPMP) détectées par l'imagerie et un prélèvement à visée histologique, peut être discutée, de façon exceptionnelle, par une équipe expérimentée. La spléno-pancréatectomie gauche (SPG) est recommandée en cas de tumeur du corps ou de la queue du pancréas.

#### **Reconstruction : anastomose pancréatico gastrique ou pancréatico jéjunale ?**

Un essai a montré que ces anastomoses donnaient des résultats similaires. La qualité du parenchyme pancréatique et de l'anastomose compte plus que la partie du tube digestif à laquelle on anastomose le pancréas [4].

#### **Conservation pylorique ?**

L'intérêt de la conservation du pylore n'est pas démontré et un essai randomisé a montré qu'elle favorisait la stase gastrique prolongée [19].

#### **Quel curage ganglionnaire ?**

Deux essais randomisés [20,54] ont montré que la lymphadénectomie étendue, comportant un curage du pédicule hépatique, du tronc coeliaque, de l'artère mésentérique supérieure (AMS), et de l'espace rétro- péritonéal en regard du bloc duodéno-pancréatique (aortico-cave), n'améliorait pas la survie, malgré un bénéfice pour les stades III observé dans l'un des deux essais [20], et des médianes de survie supérieures pour le groupe « lymphadénectomie étendue » dans l'étude publiée par le groupe de Baltimore (38 mois versus 28 mois, avec des survies actuarielles à 3 ans comparables : 36 % versus 38 %) [54]. La réactualisation des résultats de cette étude met en évidence une tendance à l'amélioration en faveur de la lymphadénectomie étendue de la survie globale à 5 ans (29 vs 13 % ;  $p = 0,13$ ) explicable par une plus faible incidence de l'envahissement microscopique des marges après lymphadénectomie étendue vs chirurgie standard (5 vs 21 % ;  $p = 0,002$ ) [56].

#### **Faut-il faire un drainage biliaire préopératoire ?**



En 2010 une étude randomisée de non-infériorité de la chirurgie d'emblée (DPC) par rapport à un drainage de 4 à 6 semaines préopératoire (par CPRE, voire trans-pariétal si échec) a montré sur 196 malades (94 malades dans le groupe chirurgie immédiate et 102 dans le groupe drainage préopératoire) que le drainage préopératoire entraînait significativement plus de complications sévères et globales et plus de réadmissions que si le malade était opéré d'emblée [33]. Le drainage biliaire préopératoire n'est donc pas recommandé (grade de recommandation A) en l'absence de traitement néo-adjuvant et cas particuliers (angiocholite, long délai avant l'intervention, bilirubine  $\geq 350$  micromol/l ( $\geq 150$  mg/l) et/ou patient symptomatique, ex prurit) [23-24]. Dans le cas d'un traitement néo-adjuvant la pose de prothèse métallique courte est à privilégier à la pose de prothèse plastique pour limiter les complications infectieuses liées à l'obstruction ou à la migration précoce.

### **Résultats de la résection**

La mortalité post-opératoire après DPC est inférieure à 2 % dans les centres spécialisés [4]. Ailleurs, elle est de 8 % à 12 % [4,21]. La morbidité élevée de l'intervention empêche souvent le traitement adjuvant (20 à 30 %). En 1991, date du précédent rapport de l'Association Française de Chirurgie (AFC), après résection d'un adénocarcinome du pancréas [4] la médiane de survie était de 11 mois et la survie actuarielle à 3 ans était de 20 % (11 % à 5 ans). Le rapport 2010 de l'AFC a été consacré aux résultats des résections des adénocarcinomes (1670 patients résequés en France entre 2004 et 2009) [35]. La mortalité postopératoire globale était de 3,3 %, alors qu'elle était de 9 % en 1991. Bien que le pronostic reste mauvais, la médiane de survie après résection observée dans ce rapport était de 27 mois (IC : 24,5 – 30,6), la survie actuarielle à 3 ans était de 42 % (IC : 38-45) et la survie sans récurrence à 3 ans, de 25 %. Les survies actuarielles observées après DPC (1325 malades) et SPG (271 malades) étaient respectivement de 41 % et 44 % à 3 ans. La survie après SPG était meilleure que celle observée après DPC, et c'est probablement la fréquence significativement supérieure de l'atteinte ganglionnaire observée pour les tumeurs de la tête pancréatique résequées par DPC explique ce fait. Le poids pronostique des tumeurs T4, plus fréquentes dans le groupe des résections pancréatiques gauches, est probablement moindre que celui du statut ganglionnaire. Une résection veineuse mésentérico-portale a été pratiquée chez 346 patients au cours de la DPC pour adénocarcinome. Il est classique de considérer que l'envahissement de moins de l'hémi-circonférence droite de l'axe veineux autorise la résection. Les données du rapport 2010 ont montré que : lorsque la résection veineuse nécessitait une résection segmentaire > 2 cm, la survie globale était significativement diminuée ; elle était cependant de 20 % à 3 ans ce qui justifie ces résections. Ce rapport montre le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante [35].

**Y a-t-il parfois possibilité d'une résection « secondaire », en cas de tumeur initialement jugée à la limite de la résecabilité (« borderline ») ou de tumeur « localement avancée » non métastatique ?**

Chez quelques malades sélectionnés, les taux de résections « secondaires » varient beaucoup dans la littérature selon les critères de « non-résécabilité » retenus au moment du diagnostic (1 % à 30 %) [62,39,41].

Le bénéfice de ces résections secondaires, proposées aux seuls patients dont la tumeur régresse ou reste stable sous l'effet du traitement néoadjuvant, par rapport à la poursuite du seul traitement médical, reste à établir en intention de traiter. Le rapport 2010, qui a été l'occasion de faire le point de l'expérience française sur ce sujet souvent considéré comme « marginal », a montré que pour les tumeurs dites « borderline », la survie actuarielle à 3 ans des malades qui pouvaient avoir une résection secondaire était de 44 %, ce qui est comparable à la survie des malades qui avaient eu une résection d'emblée [35]. Quelques tumeurs « localement avancées » non métastatiques peuvent aussi faire l'objet d'une exérèse « secondaire » avec un espoir de survie prolongée (17 % à 3 ans dans le rapport 2010). [35]. Il faut à nouveau insister sur l'importance de la concertation pluridisciplinaire dans ces situations où la décision opératoire est difficile.

#### **9.4.1.1.1. Références**

Duodéno-pancréatectomie céphalique pour tumeur de la tête du pancréas (*niveau de la recommandation : grade A*) ou spléno-pancréatectomie gauche en cas de tumeur du corps ou de la queue (*niveau de la recommandation : grade B*) sans lymphadenectomie étendue.

La lymphadénectomie étendue n'est pas recommandée : deux études contrôlées ont montré l'absence de bénéfice en terme de survie, en revanche la résection du pancréas rétro-artérielle (marge rétro-artérielle = lame tissulaire pancréatique et tissu celluleux péri-pancréatique situé au contact du bord droit et de la face postérieure de l'artère mésentérique supérieure) est fortement conseillée (*avis d'expert*) : a) ce qui nécessite au cours de l'exérèse duodéno-pancréatique, l'ouverture de la gaine de l'artère mésentérique supérieure au niveau de son bord droit ; b) ce qui permet l'analyse pathologique de la marge rétro-péritonéale.

#### **9.4.1.2. Les cancers non résécables**

Les cancers non résécables de la tête du pancréas font discuter le choix du traitement palliatif : chirurgical ou non. Plusieurs essais ont montré que la chirurgie entraînait une mortalité supérieure aux traitements non chirurgicaux, mais moins de récurrence de l'ictère [4]. Un essai a montré qu'une gastro-jéjunostomie de principe mettait à l'abri des conséquences d'une sténose duodénale, qui survient dans 15 % à 20 % des cas [25]. La meilleure dérivation biliaire est l'anastomose cholédoco-duodénale, plus simple à réaliser et aussi efficace que l'anastomose cholédoco-jéjunale [34].

Les prothèses biliaires et duodénales sont une alternative à la chirurgie palliative. Pour la sténose biliaire il est préférable, quand un doute diagnostique existe, de mettre en place une prothèse plastique qui pourra être retirée en cas de lésion bénigne (pancréatite). Si son maintien prévisible

est supérieur à 3 mois, l'utilisation de prothèses métalliques est souhaitable, car leur délai médian d'obstruction est plus long. Aucune étude ne permet de trancher actuellement sur l'avantage des prothèses métalliques couvertes par rapport aux non couvertes. S'il existe une sténose duodénale, la mise en place d'une prothèse duodénale est réalisable dans environ 90 % des cas par les équipes expérimentées. Ces prothèses permettent, plus de 8 fois sur 10, de maintenir une alimentation orale jusqu'au décès du patient [26]. Avant la mise en place de la prothèse duodénale, il faut s'assurer de l'absence d'obstacle biliaire à drainer en priorité, en raison des difficultés engendrées par la prothèse duodénale lors d'un drainage biliaire ultérieur.

Pour le choix entre endoscopie et chirurgie: peu d'études randomisées (3) permettent de répondre à cette question, et une méta-analyse est disponible [22]. Dans cette méta-analyse (2436 patients), la mise en place endoscopique de prothèse plastique (3 études) était associée à un taux plus faible de complications (RR 0,60), mais un taux plus élevé de récurrence de l'obstruction (RR 18,6) que la dérivation chirurgicale. La mise en place endoscopique de prothèse métallique (7 études) était associée à une réduction significative du risque de ré-obstruction à 4 mois (RR 0,44), ou avant le décès (RR 0,52), mais sans supériorité en termes de succès technique, de mortalité ou de complication [22]. Ces données sont néanmoins anciennes et basées sur la pose de prothèses plastiques. L'utilisation systématique de prothèses métalliques, couvertes ou non, a modifié considérablement l'approche en faisant passer la moyenne de temps d'obstruction des prothèses de moins de 3 mois (prothèses plastiques) à plus de 6 mois (prothèses métalliques). L'expertise du centre pour l'une ou (et) l'autre de ces approches est essentielle pour le choix.

#### **9.4.1.2.1. Références**

Absence de références.

#### **9.4.1.2.2. Options**

En cas d'ictère, pour une tumeur non résécable, double dérivation chirurgicale ou endoprothèse(s) biliaire métallique. Pour les patients avec une estimation de durée de vie supérieure ou égale à 6 mois (absence de métastase viscérale et absence de carcinose) une double dérivation chirurgicale (avec une éventuelle alcoolisation cœliaque à visée antalgique) peut être discutée [28,57,22]. Pour les patients avec une estimation de durée de vie inférieure à 6 mois, un traitement endoscopique des obstructions biliaire ou duodénale par prothèse(s) métallique(s) est préférable (*avis d'expert*).

### **9.4.2. Chimiothérapie et radiothérapie**

#### **9.4.2.1. Traitement adjuvant**

L'association de radiothérapie et de chimiothérapie (RT-CT) avec du 5-FU n'est plus un standard thérapeutique en France, depuis la publication de l'essai ESPAC1 [31,32].

L'essai ESPAC 1 a montré que la RT-CT (5FU) était délétère et que la chimiothérapie seule par 5-FU et acide folinique (AF) selon le schéma de la Mayo améliorait significativement la survie globale (SG) (19,7 vs 14 mois ;  $p = 0,0005$ ). Les résultats définitifs de l'essai et ne portant que sur les patients inclus dans le plan factoriel 2X2 (survie à 5 ans : 21 % dans le bras chimiothérapie vs 8 % dans le bras sans chimiothérapie ;  $p = 0,009$ ), confirment ce bénéfice [31,32].

Une méta-analyse publiée en 2005 concluait à l'efficacité de l'administration d'une chimiothérapie en situation adjuvante dans le cancer du pancréas [59]. Cette même méta-analyse ne montrait pas de bénéfice en termes de SG de l'association RT-CT.

L'Essai randomisé de phase II EORTC-FFCD 03-04 a comparé gemcitabine (4 cycles) vs gemcitabine (2 cycles) puis radiothérapie continue 50,4 Gy avec gemcitabine hebdomadaire pendant les 5 semaines de radiothérapie [16]. La médiane de survie sans rechute (SSR) était de 12 mois dans le bras expérimental vs. 11 mois dans le bras contrôle ( $p = 0,6$ ) avec une médiane de SG de 24 mois dans les 2 bras.

Dans l'essai du RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) de phase III, les patients étaient randomisés après chirurgie entre deux bras : 1) 5FU en perfusion continue suivie d'une association RT-CT (50,4 Gy avec 5FU) puis 5FU en perfusion continue ; 2) gemcitabine (schéma hebdomadaire) suivie de la même association RT-CT puis gemcitabine. Pour l'ensemble des patients, les médianes de SG et de SSR ne différaient pas selon les traitements. [73].

Pour les patients avec cancer de la tête, la médiane de SG était de 20,5 mois (gemcitabine) versus 16,9 mois (5-FU) ( $P = 0,09$ ).

Dans l'étude de phase III CONKO 001, les patients ont été randomisés pour recevoir de la gemcitabine (1 000 mg/m<sup>2</sup> J1, J8, J14/4 sem. x 6) ou une simple surveillance. Le critère principal d'évaluation était la survie sans récurrence (SSR). La SSR dans le bras avec gemcitabine (13,4 mois) était supérieure à celle du bras surveillance seule (6,9 mois) ;  $p < 0,001$ . La médiane de SG était de 22,1 mois dans le bras avec gemcitabine et de 20,2 mois dans le bras contrôle ( $p < 0,06$ ) avec une SG estimée à 3 ans de 34 % vs 20,5 % respectivement [38].

Les résultats de cette étude avec un suivi plus long ont été rapportés à l'ASCO en 2008 [12]. La gemcitabine améliorait significativement la médiane de SG vs observation (22,8 versus 20,2 mois,  $p = 0,005$ ) et le nombre de patients survivants à 3 et 5 ans qui était de 36,5 % et 21,0 % avec la gemcitabine vs. 19,5 % et 9,0 % pour le bras observation, respectivement.

La conclusion de cette étude est que la gemcitabine pendant 6 mois améliore la SSR et la SG des patients ayant eu une résection complète d'un adénocarcinome du pancréas [38,12].

L'essai ESPAC 3 a randomisé les patients entre 5-FU et AF (schéma de la Mayo clinic (6 cycles) et gemcitabine (1 000 mg/m<sup>2</sup> J1, J8, J14/4 sem. x 6). Le critère principal était la SG. La médiane de SG était de 23 mois dans le bras 5FU/AF et de 23,6 mois (95 % CI, 21,4-26,4) dans le bras gemcitabine ( $p = 0,39$ ). Un événement indésirable grave était noté chez 14 % des patients du bras 5FU/AF versus 7,5 % ceux du bras gemcitabine ( $P < 0,001$ ) [31].

#### **9.4.2.1.1. Références**

Chimiothérapie adjuvante par 6 cycles de gemcitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> en 30 min J1, J8, J15 ; J1 = J28) (*niveau de la recommandation : grade A*).

#### **9.4.2.1.2. Options**

- Chimiothérapie adjuvante par 5-FU et acide folinique [31,32,59] (6 cycles selon le schéma FU/FOL de la Mayo Clinic ) (*niveau de la recommandation : grade A*).
- Chimiothérapie adjuvante par 12 cycles de LV5FU2 simplifié en remplacement du FUFOL Mayo Clinic (*niveau de la recommandation : avis d'experts*).
- En cas de marge positive (résection R1 ou R2), une association radiochimiothérapie (50,4 gy avec 5-FU en perfusion continue ou capécitabine) peut se discuter après une phase de chimiothérapie (gemcitabine ou 5-FU/AF) (*niveau de la recommandation : avis d'expert*).

#### **9.4.2.1.3. Essais cliniques en cours en France**

- European Study Group For Pancreatic Cancer – Trial 4 (ESPAC 4). Phase III, internationale (coordinateur international : J Neoptolemos) comparant association gemcitabine- capécitabine vs gemcitabine chez des patients opérés d'un adénocarcinome du pancréas R0 ou R1 (Promoteur GERCOR pour la France, coordinateurs en France : P Hammel pour le GERCOR et F Lacaine pour le groupe FRENCH)
- FFCO 1004 (étude labélisée PRODIGE, ouverture 1er trimestre 2011) Pharmacogénétique de la gemcitabine : étude de l'impact du polymorphisme génétique de la cytidine deaminase (cda) sur la toxicité et l'efficacité thérapeutique chez les patients ayant un adénocarcinome pancréatique réséqué (Coordinateur : L Dahan). Etude non randomisée, multicentrique (190 patients) chez lesquels 2 tubes de sang devront être prélevés.

#### **9.4.2.2. Traitement néoadjuvant**

Chez les patients dont le cancer du pancréas est a priori résécable, une RT-CT néoadjuvante d'induction a été proposée dans plusieurs essais de phase II [36]. Cette approche ne peut aujourd'hui être proposée à titre de référence, et ne doit s'envisager que dans le cadre d'un essai thérapeutique.

#### **9.4.2.3. Cancer non résécable**

Pour les patients avec adénocarcinome du pancréas non résécable, le traitement des symptômes est le principal objectif thérapeutique. La prise en charge de la douleur avec traitement antalgique adapté (utilisation de dérivés morphiniques et de co-antalgiques à doses suffisantes, évaluation

régulière par échelle visuelle analogique, recours à des équipes spécialisées dans le traitement de la douleur, alcoolisation coeliaque), le support nutritionnel et la prise en charge d'un syndrome anxio-dépressif sont indispensables. L'intervention des équipes transversales de soins palliatifs et soin de support, pour la prise en charge des douleurs est souvent indispensable. La chimiothérapie et la radiothérapie peuvent contribuer à diminuer les douleurs et améliorer la qualité de vie [48]. Il existe chez ces patients un risque majeur de thrombose veineuse, l'incidence variant de 17 à 57 % dans la littérature [58]. Les héparines de bas poids moléculaire prescrites en prophylactique pendant les 3 premiers mois d'une chimiothérapie pour maladie avancée diminuent l'incidence de survenue d'évènements thromboemboliques veineux symptomatiques (de 10 à 3 %), sans modification de la survie sans progression, ni de la survie globale [58].

#### **9.4.2.3.1. Cancer localement avancé (non métastatique et non résécable)**

Pour les tumeurs non métastatiques jugées non résécables, la réévaluation après RT-CT et/ou une chimiothérapie permet parfois une résection secondaire (de 1 à 30 % selon les critères de non résécabilité retenus au moment du diagnostic) [45,62,39,41,35].

L'étude de phase III FFCD-SFRO 2000-01 a montré qu'une chimiothérapie par gemcitabine en monothérapie faisait mieux qu'une association de RT-CT (5FU et cisplatine) suivie de gemcitabine [61]. La médiane de SG était de 14,5 mois pour les patients traités par gemcitabine monothérapie vs 8 mois pour les patients traités par cette association RT-CT ( $p = 0,014$ ).

Une étude rétrospective (non randomisée) a étudié des patients avec un cancer localement avancé du pancréas. En l'absence de progression ou d'altération majeure de l'état général après 6 cycles de chimiothérapie, ces patients étaient traités soit par une RT-CT avec du 5FU continu soit par la poursuite de la même chimiothérapie (choix libre des investigateurs, défini par centre). Les médianes de SG étaient de 15 mois dans le groupe RT-CT et de 11,7 mois dans le groupe poursuite de la chimiothérapie ( $p = 0,0009$ ). Ces résultats suggèrent que si la tumeur est contrôlée par une chimiothérapie première, une RT-CT pourrait allonger la survie de ces patients par rapport à la poursuite de la chimiothérapie seule [60]. Une autre étude rétrospective selon une méthodologie proche de l'étude sus-citée trouve des données similaires [71].

Le programme français Standards, Options, et Recommandations a effectué une revue systématique de la littérature (Medline) pour évaluer le rôle de la radiothérapie dans les adénocarcinomes du pancréas localement avancés. La radiochimiothérapie augmente la survie globale quand on la compare aux meilleurs soins palliatifs (niveau de la recommandation : grade C) ou avec une radiothérapie exclusive (niveau de la recommandation : grade B), mais est plus toxique (niveau de la recommandation : grade B). La radiochimiothérapie n'est pas supérieure à la chimiothérapie en termes de survie globale (niveau de la recommandation : grade B) mais augmente la toxicité (niveau de la recommandation : grade A). Le 5FU reste la chimiothérapie de référence en association avec la radiothérapie (niveau de la recommandation : grade B). Une

chimiothérapie d'induction avant une association radiochimiothérapie augmente la survie globale (*niveau de la recommandation : grade C*). La conclusion de cette revue est qu'il n'existe pas de standard pour le cancer localement avancé mais deux options de traitement : une chimiothérapie à base de gemcitabine et/ou une association radiochimiothérapie (avec fluoropyrimidines). Une chimiothérapie suivie d'une association radiochimiothérapie est une stratégie prometteuse évaluée dans l'étude LAP07 pour sélectionner les patients sans progression précoce de la maladie métastatique. [60].

#### **9.4.2.3.1.1. Références**

Chimiothérapie comme pour les cancers du pancréas métastatiques (*niveau de la recommandation : grade A*).

#### **9.4.2.3.1.2. Options**

Association de gemcitabine avec un sel de platine (GEMOX ou gemcitabine-cisplatine) pour les patients avec un indice de performance 0 [65] (Absence de consensus sur ce point entre les membres des groupes de travail), dans le but de discuter d'une résection secondaire quand tumeur border line [53,63,64,65].

Chimiothérapie suivie d'association radiochimiothérapie (dose entre 50 et 60 Gy en association avec du 5FU) en l'absence de progression sous chimiothérapie [60,15] (*niveau de la recommandation : grade C*).

#### **9.4.2.3.1.3. Essais cliniques en cours en France**

Etude de phase III intergroupe pour les adénocarcinomes du pancréas localement avancés non métastatiques (LAP 07/PRODIGE 8).

Plan factoriel posant deux questions : 1) supériorité ou non de la radiochimiothérapie chez les patients ayant une tumeur contrôlée après 4 mois de chimiothérapie versus poursuite de la même chimiothérapie ; 2) apport ou non de l'erlotinib. Schéma de l'étude : 1ère randomisation : gemcitabine vs gemcitabine + erlotinib et 2<sup>ème</sup> randomisation chez les patients non progressifs après 4 mois de chimiothérapie : radiochimiothérapie avec capécitabine vs poursuite de la chimiothérapie déterminée par la randomisation 1 (Coordinateur P Hammel, intergroupe GERCOR-PRODIGE et international, promotion GERCOR).

#### **9.4.2.3.2. Cancer métastatique**

##### **9.4.2.3.2.1. Première ligne**

Pour les patients ayant un cancer du pancréas métastatique, la chimiothérapie, bien que modérément efficace, a démontré un effet palliatif [47-48]. Dans l'étude randomisée de Burris

pour des patients avec cancer du pancréas avancé, un traitement hebdomadaire par 5FU (600 mg/m<sup>2</sup> en bolus) a été comparé à un traitement par gemcitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 30 min, 7 semaines sur 8 puis 3 semaines sur 4 = schéma de Burris) [48]. Les résultats des traitements par 5FU vs gemcitabine ont été respectivement : bénéfice clinique : 4,8 et 24 % (p = 0,0022) ; médianes de SG : 4,4 et 5,6 mois ; taux de survie à un an : 2 et 18 % (p = 0,0025). Cette étude a permis à la gemcitabine d'obtenir son AMM en Europe.

Une étude de phase III a évalué l'association gemcitabine et l'oxaliplatine (GEMOX) vs gemcitabine selon le schéma de Burris. Les résultats ont confirmé la bonne tolérance et l'efficacité du GEMOX en termes de survie sans progression (SSP) et de bénéfice clinique. La différence de SG n'était pas statistiquement significative : 7,1 vs 9,0 mois (p = 0,13) [53]. Une autre étude de phase III a montré que l'association gemcitabine et cisplatine vs gemcitabine seule améliorait la SSP (4,6 vs 2,5 mois ; p = 0,016) mais pas la SG [63]. L'essai ECOG E6201 a comparé la gemcitabine selon le schéma de Burris à la gemcitabine 1500 mg/m<sup>2</sup> en 150 minutes (FDR ou Fixed Dose Rate 10 mg/m<sup>2</sup>/minute selon le schéma dit « Tempero » [49] à l'association GEMOX [64]. Les médianes de SG ont été respectivement de 4,9 mois, 6 mois et 5,9 mois. La différence entre GEMOX et gemcitabine selon le schéma de Burris n'était pas significative (p = 0,07). La différence entre gemcitabine FDR et gemcitabine Burris n'était pas non plus significative (p = 0,06). Une méta-analyse concluait à une supériorité en terme de survie globale de l'association gemcitabine + sels de platine (oxaliplatine ou cisplatine) vs. gemcitabine monothérapie (8,3 mois versus 6,7 mois, p = 0,0031) [65]. Cette supériorité est vraie pour les patients en bon état général OMS 0 ou 1.

Une étude de phase III a comparé chez 569 patients la gemcitabine à l'association gemcitabine + erlotinib, un inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGFr [55]. L'augmentation de la SG avec l'association était significative mais faible (6,2 mois vs 5,9 mois; p = 0,038). La toxicité grade 3-4 attribuée à l'erlotinib était acceptable (rash : 6 %, diarrhée : 7 %, vs 1 % et 2 % dans le bras gemcitabine seule, respectivement). La SSP était significativement plus longue avec l'erlotinib (p = 0,004). Les autres toxicités n'étaient pas différentes.

L'efficacité du traitement en termes de contrôle de la maladie et de SG était corrélée à la survenue d'une toxicité cutanée. La médiane de survie globale pour les patients avec rash grade 0,1 ou ≥ 2 était respectivement de 5,3, 5,8 et 10,5 mois. La corrélation entre intensité du rash et contrôle tumoral a été confirmée dans une étude ultérieure [30]. L'agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) a donné à la fin de l'année 2006 son AMM à l'erlotinib en association avec la gemcitabine en Europe pour l'adénocarcinome du pancréas métastatique, mais en France la commission de transparence n'a pas accordé le remboursement de l'erlotinib dans cette indication.

Un essai randomisé de phase III a comparé l'association gemcitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> en 30 minutes à J1 une fois par semaine, 3/4 semaines) et capécitabine (1600 mg/m<sup>2</sup> J1-J21) vs gemcitabine



seule chez 533 malades (tumeur métastatique : 70 %) [66]. Les survies médianes (7,1 mois vs 6,2 mois,  $p = 0,08$ ) et à un an (14 % vs 8 %) n'étaient pas statistiquement différentes. La toxicité hématologique grade 3-4 était plus élevée dans le bras GEM-CAP.

Dans un autre essai randomisé, la gemcitabine a été comparée à l'association gemcitabine et capécitabine (GEM-CAP) [67]. La SG médiane n'était pas différente (8,4 mois avec GEM-CAP vs 7,3 mois avec gemcitabine seule ( $p = 0,314$ )) sans différence de qualité de vie.

Un essai randomisé de phase III a comparé la gemcitabine hebdomadaire au schéma LV5FU2-cisplatine avec cross over à progression [27]. Les survies médianes n'étaient pas statistiquement différentes (8 mois vs 6,6 mois,  $p = 0,85$ ). La toxicité hématologique grade 3-4 était plus élevée chez les patients recevant le schéma LV5FU2-cisplatine en première ligne.

Les associations gemcitabine-bevacizumab [74] et gemcitabine-cetuximab [75] n'ont pas démontré leur supériorité par rapport à la gemcitabine en monothérapie. L'association gemcitabine-bevacizumab-erlotinib [74] n'a pas démontré sa supériorité par rapport à l'association gemcitabine-erlotinib [30].

Les résultats d'un essai multicentrique de phase III (PRODIGE 4/ACCORD 11) ont été présentés à l'ASCO en 2010 par T Conroy [28]. Cet essai a comparé le schéma FOLFIRINOX (association d'oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup>, d'irinotécan 180 mg/m<sup>2</sup>, d'AF 400 mg/m<sup>2</sup> et de 5FU bolus 400 mg/m<sup>2</sup> suivi de 5FU en perfusion continue sur 46 h 2,4g/m<sup>2</sup>) à la gemcitabine (schéma de Burris) chez des patients atteints d'un cancer du pancréas métastatique avec un état général conservé (PS 0 ou 1), sans pathologie coronarienne et ayant une bilirubine normale ou subnormale (< 1,5 fois la normale). Trois cent quarante-deux patients ont été randomisés avec interruption des inclusions après l'analyse intermédiaire en raison de la positivité des résultats concernant l'objectif principal (survie globale). Les toxicités de grade 3/4 par patients étaient dans les bras FOLFIRINOX/gemcitabine : diarrhée 11,4/1,2 %, nausée 12/5, 3 %, vomissement 14,5/8, 3 %, fatigue 23,6/17, 8 %, neutropénie 45,7/21 % et neutropénie fébrile 5,4/1,2 %. Les taux de réponses confirmées étaient (FOLFIRINOX/gemcitabine) 31,6 % et 9,4 % ( $p = 0,0001$ ). La SSP médiane était 6,4/3,3 mois ( $p < 0,001$ ) et la SG était 11,1/6,8 mois (HR = 0,57; 95 % CI = 0,45-0,73;  $p < 0,001$ ). Le schéma FOLFIRINOX est la première association de chimiothérapie sans gemcitabine ayant montré une amélioration significative de la SG en comparaison à la gemcitabine en monothérapie. La toxicité de cette combinaison paraissait gérable.

#### 9.4.2.3.2.1.1. Références

**Gemcitabine** 1000 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 30 min à J1 toutes les semaines, 7 semaines/8 puis 3 semaines/4 (schéma de Burris) [48,64] (*niveau de la recommandation : grade A*).

**Gemcitabine** 1000 mg/m<sup>2</sup> en 30 minutes à J1 une fois par semaine et erlotinib (100 mg par jour) [55] (*niveau de la recommandation : grade B*). AMM de l'erlotinib uniquement pour les patients métastatiques : la commission de transparence n'a pas accordé le remboursement de l'erlotinib

dans cette indication, malgré la positivité statistique de l'étude gemcitabine + erlotinib vs gemcitabine [55].

**FOLFIRINOX** : association d'oxaliplatine (85 mg/m<sup>2</sup>), d'irinotécan (180 mg/m<sup>2</sup>, d'acide folinique (400 mg/ m<sup>2</sup>) et de 5FU bolus (400 mg/ m<sup>2</sup>) suivie de 5FU en perfusion continue sur 46h (2,4g/m<sup>2</sup>). Ce traitement doit être réservé aux patients OMS 0 ou 1, sans pathologie coronarienne et ayant une bilirubine normale ou subnormale (< 1,5 fois la normale) : (niveau de la recommandation : grade A car publication acceptée dans New England Journal of Medecine dont les références sont en attente : ahead of print).

Pas de chimiothérapie et traitement symptomatique si le patient est âgé ou en mauvais état général (OMS 3-4) (*niveau de la recommandation : grade C*).

#### **9.4.2.3.2.1.2. Options**

Gemcitabine en monothérapie (1500 mg/m<sup>2</sup> 3 semaines sur 4 avec un rythme d'administration de 10 mg/m<sup>2</sup>/minute (FDR ou Fixed Dose Rate= schéma de Tempero) [49,64], en étant vigilant sur l'hémato-toxicité (*niveau de la recommandation : avis d'expert*).

#### **9.4.2.3.2.1.3. Essais cliniques en cours en France**

Pas d'essais académiques.

#### **9.4.2.3.2.2. Deuxième ligne**

Il n'y a pas de standard thérapeutique dans cette situation autre que des soins purement symptomatiques. La chimiothérapie peut être discutée chez les patients en bon état général, et préférentiellement dans le cadre d'un essai thérapeutique. Quand dans un essai thérapeutique pour patients avec adénocarcinome du pancréas métastatique, deux lignes de chimiothérapie sont programmées, 61% peuvent recevoir une deuxième ligne [27]. Une étude de phase III, présentée (ASCO 2005) a étudié l'oxaliplatine en 2ème ligne de chimiothérapie palliative pour le cancer du pancréas [68]. Elle comparait une chimiothérapie de type OFF (5FU 2g/m<sup>2</sup> 24 h/AF 200 mg/m<sup>2</sup> 30 min à J1, J8, J15, J22 avec oxaliplatine 85mg/m<sup>2</sup> en 2 h à J1, J8 et J 22 avec J1 = J42) à un traitement purement symptomatique après échec de la gemcitabine. Cent soixante-cinq patients étaient prévus, mais l'étude a été close après l'inclusion de 46 patients. La médiane de survie a été de 21 semaines (à partir de la randomisation) dans le bras versus 10 semaines dans le bras purement symptomatique (p = 0,0077). Une autre étude de phase III non encore publiée (168 patients), chez des patients avec adénocarcinome du pancréas avancé progressif sous gemcitabine a montré que la même association OFF était supérieure à l'association 5-FU et AF (survie globale : 26 semaines versus 13 semaines p = 0,014), [40]. Les schémas FOLFOX4 (phase II) [72] et LV5FU2-CDDP [27] ont fait l'objet de résultats encourageants dans la même situation.

#### **9.4.2.3.2.2.1. Références**

Pas de traitements de référence.

#### **9.4.2.3.2.2.2. Options**

Chimiothérapie par une association d'acide folinique, de 5FU et sel de platine : OFF : (*niveau de la recommandation : grade B* car abstract en attendant la publication qui le fera passer en grade A), FOLFOX (*niveau de la recommandation : avis d'expert*) ou LV5FU-cisplatine (*niveau de la recommandation : avis d'expert*).

#### **9.4.2.3.2.2.3. Essais cliniques en cours en France**

Pas d'essai ouvert à ce jour.

### **9.5. Surveillance**

- Après traitement à visée curative (résection chirurgicale) : examen clinique tous les 3 à 6 mois. Les examens paracliniques (échographie abdominale + radio de thorax ou scanner thoraco-abdomino-pelvien, bilan biologique dont dosage du CA19.9) seront demandés soit en fonction des symptômes, soit systématiquement tous les 6 mois (pas de consensus)
- Après traitement palliatif : les examens paracliniques seront demandés en fonction des symptômes ou selon les protocoles dans les essais thérapeutiques et/ou pour évaluer l'efficacité d'un traitement par radiothérapie et/ou chimiothérapie.

### **9.6. Traitement des récurrences après chirurgie**

- Rechute locale : traitement identique à celui des tumeurs localement évoluées non résécables (une rechute locale est exceptionnellement résécable)
- Rechute métastatique : traitement identique à celui des tumeurs d'emblée métastatiques. Quelques survies prolongées ont été rapportées par l'étude récente de l'Association Française de Chirurgie après exérèse de métastase(s) hépatique(s) isolée(s) et métachrone(s) d'adénocarcinome pancréatique (cas très sélectionnés avec un intervalle long entre l'exérèse de la lésion primitive et celle de la métastase) [37].

### **9.7. Remerciements**

Nous remercions les membres du groupe de relecture composé de O Brun, T Conroy, JP Fouchart, D Goéré, E Sobkeng-Goufack, M Ducreux, S Lagarde, P Maingon, B Meunier, F Paye, J Provencal, A Sa Cunha, C Silvain, E Touboul.

## Références bibliographiques

1. [www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/registre-des-essais-cliniques](http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/registre-des-essais-cliniques)
2. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, et al; European Study Group for Pancreatic Cancer. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010 Sep 8;304(10):1073-81.
3. Exocrine and endocrine pancreas. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 241-9
4. Huguier M, Mason N. Treatment of cancer of the exocrine pancreas. *Am J Surg* 1999;177:257-65.
5. Palazzo L, Roseau G, Gayet B, Vilgrain V, Belghiti J, Fékété F et al. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma. Results of a prospective study with comparison to ultrasonography and CT scan. *Endoscopy* 1993 ; 25 : 143-50.
6. Legmann P, Vignaux O, Dousset B, Baraza AJ, Palazzo L, Dumontier I et al. Pancreatic tumors : comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. *Am J Roentgenol (AJR)* 1998 : 170 : 1315-22.
7. Wray CJ, Ahmad SA, Matthews JB, Lowy AM. Surgery for pancreatic cancer : recent controversies and current practice. *Gastroenterology* 2005; 128: 1626-41.
8. Gallix BP. Magnetic resonance imaging of the pancreas: value and limits. *Gastroenterol Clin Biol*. 2003;27 (5 Suppl):B57-62.
9. Pery C, Meurette G, Ansquer C, Frampas E, Regenat N. Role and limitations of (18)F-FDG positron emission tomography (PET) in the management of patients with pancreatic lesions. *J Gastroenterol*. 2010 Jul 16. [Epub ahead of print]
10. Maire F, Sauvanet A, Trivin F, Hammel P, O'Toole D, Palazzo L, et al.. Staging of pancreatic head adenocarcinoma with spiral CT and endoscopic ultrasonography: an indirect evaluation of the usefulness of laparoscopy. *Pancreatol*. 2004;4:436-40.
11. Voss M, Hammel P, Molas G, Palazzo L, Dancour A, O'Toole D, et al. Diagnostic value of endoscopic ultrasound fine needle aspiration in the diagnosis of solid pancreatic masses. *Gut* 2000 ; 46 : 244-9.
12. Neuhaus P, Riess H, Post S, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K et al. CONKO-001; Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients with resected pancreatic cancer (PC). *J Clin Oncol* 26:15s, 2008 (suppl; abstr 4504)
13. Moutardier V, Giovannini M, Magnin V, Viret F, Lelong B, Delpero JR. How to improve treatment of resectable pancreatic adenocarcinomas? Surgical resection, histopathological examination, adjuvant therapies. *Gastroenterol Clin Biol* 2004.;28:1083-91.
14. Furhrman GM, Charnsangavej C, Abbruzzese JL, Cleary KR, Martin RG, Fenoglio CJ, et al. Thin-section, contrast-enhanced computed tomography accurately predicts the resectability of malignant pancreatic neoplasms. *Am J Surg* 1994, 167: 104-13
15. Huguier F, Girard N, Guerche CS, Hennequin C, Mornex F, Azria D. Chemoradiotherapy in the management of locally advanced pancreatic carcinoma: a qualitative systematic review. *J Clin Oncol*. 2009 May 1;27(13):2269-77
16. Van Laethem JL, Hammel P, Mornex F, Azria D, Van Tienhoven G, Vergauwe et al. Adjuvant Gemcitabine Alone Versus Gemcitabine-Based Chemoradiotherapy After Curative Resection for Pancreatic Cancer: A Randomized EORTC-40013-22012/FFCD-9203/GERCOR Phase II Study. *J Clin Oncol* 2010;28:4450-4456.
17. Pingpank JF, Hoffman JP, Ross EA, Cooper HS, Meropol NJ, Freedman G, et al. BL. Effect of preoperative chemoradiotherapy on surgical margin status of resected adenocarcinoma of the head of the pancreas. *J Gastrointest Surg*. 2001, 5 : 121-30.
18. Chang DK, Johns AL, Merrett ND, Gill AJ, Colvin EK, Scarlett CJ, et al. Margin clearance and outcome in resected pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2009 10;27(17):2855-62
19. Lin PW, Lin YJ. Prospective randomized comparison between pylorus-preserving and standard pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 1999;86:603-7.

20. Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, Mosca F, Pederzoli P, Pasquali C, et al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Ann Surg* 1998, 228 :508-517.
21. Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, Goodney PP, Wennberg DE, Lucas FL. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med* 2003 27;349:2117-27.
22. Moss AC, Morris E, Leyden J, Mac Mathuna P. Malignant distal biliary obstruction: a systematic review and meta-analysis of endoscopic and surgical bypass results. *Cochrane Database Syst Rev. Cancer Treat Rev* 2007;33(2):213\_21
23. Heslin MJ, Brooks AD, Hochwald SN, Harrison LE, Blumgart LH, Brennan MF. A preoperative biliary stent is associated with increased complications after pancreatoduodenectomy. *Arch Surg.* 1998 ;133:149-54.
24. A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice. A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice. *Ann Surg.* 2002 ;236:17-27. Review.
25. Lillemoen KD, Cameron JL, Hardacre JM, Sohn TA, Sauter PK, Coleman JA et al. Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer ? A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1999;230:322-30.
26. Maire F, Hammel P, Ponsot P, Aubert A, O'Toole D, Hentic O, et al. Long-term outcome of biliary and duodenal stents in palliative treatment of patients with unresectable adenocarcinoma of the head of pancreas. *Am J Gastroenterol* 2006;101:735-42
27. Dahan L, Bonnetain F, Ychou M, Mitry E, Gasmil M, Raoul JL, et al. Fédération Francophone de Cancérologie Digestive. Combination 5-fluorouracil, folinic acid and cisplatin (LV5FU2-CDDP) followed by gemcitabine or the reverse sequence in metastatic pancreatic cancer: final results of a randomized strategic phase III trial (FFCD 0301) ; *Gut.* 2010 Nov;59(11):1527-34
28. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Ducreux M, Bouche O, Guimbaud V, et al. Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX (F: 5FU/leucovorin [LV], irinotecan [I], and oxaliplatin [O]) versus gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA): Preplanned interim analysis results of the PRODIGE 4/ACCORD 11 trial. *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 4010)
29. Brand RE, Lerch MM, Rubinstein WS, Neoptolemos JP, Whitcomb DC, Hruban RH, et al. Advances in counselling and surveillance of patients at risk for pancreatic cancer. Participants of the Fourth International Symposium of Inherited Diseases of the Pancreas. *Gut* 2007;10:1460-9
30. Van Cutsem E, Vervenne WL, Bennouna J, Humblet Y, Gill S, Van Laethem JL, et al. Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2009 ;27(13):2231-7
31. Neoptolemos JP, Dunn JA, Moffit D, Berger H, Lacaine F, Link K et al. ESPAC-1: a european, randomized study to assess the roles of adjuvant chemotherapy (5-FU+ folinic Acid) and adjuvant chemoradiation in resectable pancreatic cancer. *Lancet* 2001 ;358 :1576-85.
32. J.P. Neoptolemos, D.D. Stocken, H Fries, C. Bassi, J.A. Dunn, H Hickey, H. Beger, L. Fernandez-Cruz, C. Dervernis, F. Lacaine, M. Falconi, P. Pederzoli, A. Pap, D. Spooner, D.J. Kerr, M. Büchler, for the European Study Group for Pancreatic Cancer. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1200-1210
33. Van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med* 2010 ;362 :129-37
34. Lacaine F. Chirurgie palliative et de dérivation. In Lacaine F et Sauvanet A. *Chirurgie du pancréas et de la rate.* Elsevier-Masson. Paris, 2009. pp 78-84
35. Delperro JR, Paye F, Bachellier Ph, Boher JM. Cancer du Pancréas. Monographies de l'Association Française de Chirurgie. Rapport présenté au 112e Congrès français de chirurgie. Paris, 6-8 octobre 2010. Wolters Kluwer France, 2010
36. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Büschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med.* 2010 20;7(4):e1000267

37. Adam R, Chiche L, Aloia T, Elias D, Salmon R, Rivoire M, et al. Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine metastases : analysis of 1452 patients and development of prognostic model. *Ann Surg* 2006; 244(4):524-35
38. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert k, Langrehr J, Ridwelski K et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007 ;297(3):267-77.
39. Turinni O, Viret F, Moureau Zabotto L, Guiramand J, Moutardier V, Lelong B et al. Neoadjuvant chemotherapy for initially locally advanced head pancreatic adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35:1306-11
40. Pelzer U, Kubica K, Stieler J, Schwaner I, Heil G, Gorner M et al. A randomized trial in patients with gemcitabine refractory pancreatic cancer. Final results of the CONKO 003 study. *J Clin Oncol* 26:13s, 2008\_ (suppl; abstr 4508)
41. Katz MH, Wang H, Fleming JB, Sun CC, Hwang RF, Wolf RA et al. Long term survival after multidisciplinary management of resected pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009;16: 836-47
42. Ammori JB, Colletti LM, Zalupski MM, Eckhauser FE, Greenson JK, Dimick J et al. Surgical resection following radiation therapy with concurrent gemcitabine in patients with previously unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *J Gastrointest Surg*. 2003;7:766-72.
43. Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, Jacobsson G, Sellstrom H, Enander LK et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996;7:593-600.
44. Burris HA3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer : a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403-13.
45. Tempero M, Plunkett W, Ruiz Van Haperen V, Hainsworth J, Hochster H, Lenzi R et al. Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine: thirty-minute infusion and fixed dose rate infusion in patients3402with pancreatic adenocarcinoma.. *J Clin Oncol*. 21: 3402-8, 2003
46. Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, de Braud F, André T, et al. GemOx (Gemcitabine + Oxaliplatin) versus Gem (Gemcitabine) in non resectable pancreatic adenocarcinoma : final results of the GERCOR /GISCAD Intergroup Phase III. *J Clin Oncol* 2005 20;23:3509-16.
47. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sohn TA, Campbell KA, Sauter PK, Coleman J, Abrams RA, Hruban RH. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg*. 2002, 236, 355-66.
48. Moore MJ, Golstein D, Hamm J, A. Figer, J. Hecht, S. Gallinger et al. Erlotinib improve survival when added to gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma. A phase III trial. The National Cancer of Canada Clinical Trials Group (NCI-CTG). *J Clin Oncol* 2007 20;25:1960-6.
49. Riall TS, Cameron JL, Lillemoe KD, Campbell KA, Sauter PK, Coleman J, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma--part 3: update on 5-year survival. *J Gastrointest Surg*. 2005;9(9):1191-204; discussion 1204-6.
50. Luque de Leon E, Tsiotos GG, Balsiger B, Barnwell J, Burgart LJ, Sarr MG. Staging laparoscopy for pancreatic cancer should be used to select the best means of palliation and not only to maximize the resectability rate. *J Gastrointest Surg* 1999 ; 3 : 111-7.
51. Pancreatic cancer and thrombosis. Highlights from the "2010 ASCO Annual Meeting". Chicago, IL, USA. June 4-8, 2010. Shah MM, Saif MW. *JOP*. 2010 Jul 5;11(4):331-3. Review
52. Stocken DD, Buchler MW, Dervenis C, Bassi C, Jeekel H, Klinkenbijn JH, and al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2005 Apr 25;92(8):1372-81.
53. Huguet F, Andre T, Hammel P, Artru P, Balosso J, Selle F, et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma. An analysis of 181 patients enrolled in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol*. 2007 20;25(3):326-31

54. Chauffert B, F Mornex, F Bonnetain, JP Triboulet, O Bouche, E Mitry et al. Phase III comparing initial chemotherapy (intermittent cisplatin and infusional 5FU) followed by gemcitabine alone in patients with locally advanced non metastatic pancreatic cancer : a FFCD-SFRO study. *Proc Am Clin Oncol* 2006;24:180s (abstr 4008).
55. Sa Cunha A, Rault A, Laurent C, Adhoute X, Vendrely V, Bellanne G, Brunet R, et al. Surgical resection after radiochemotherapy in patients with unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *J Am Coll Surg.* 2005 Sep;201(3):359-65.
56. Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler M, Gonnermann M, Schonekas A, Rost H et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2006 ; 20:3946-52.
57. Poplin E, Feng Y, Berlin J, Rothenberg ML, Hochster H, Mitchell E, et al.. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2009 10;27(23):3778-85.
58. Heinemann V, Boeck S, Hinke A, Labianca R, Louvet C. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer.* 2008 28;8:82.
59. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W, et al Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2009 27:5513-8.
60. Bernhard J, Dietrich D, Scheithauer W, Gerber D, Bodoky G, Ruhstaller T, et al. Clinical benefit and quality of life in patients with advanced pancreatic cancer receiving gemcitabine plus capecitabine versus gemcitabine alone: a randomized multicenter phase III clinical trial--SAKK 44/00-CECOG/PAN.1.3.001. *J Clin Oncol.* 2008;26(22):3695-701
61. Oettle H, Pelzer U, Stieler J, Hilbig A, Roll L, Schwaner I, et al. Oxaliplatin/folinic acid/5-fluorouracil [24h] (OFF) plus best supportive care versus best supportive care alone (BSC) in second-line therapy of gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *Proc Am Clin Oncol* 2005; 23:3158s (abstr 4031).
62. Jimenez RE, Warshaw AL, Rattner DW, Willett CG, McGrath D, Fernandez-del Castillo C. Impact of laparoscopic staging in the treatment of pancreatic cancer. *Arch Surg.* 2000;135(4):409-14; discussion 414-5.
63. Barreiro CJ, Lillemoe KD, Koniaris LG, Sohn TA, Yeo CJ, Coleman J, Fishman EK, Cameron JL. Diagnostic laparoscopy for periampullary and pancreatic cancer: what is the true benefit? *J Gastrointest Surg.* 2002;6(1):75-81.
64. Krishnan S, Rana V, Janjan NA, Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Das P et al. Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy. *Cancer.* 2007;110(1):47-55.
65. Gebbia V, Maiello E, Giuliani F, Borsellino N, Caruso M, Di Maggio G et al, Second-line chemotherapy in advanced pancreatic carcinoma: a multicenter survey of the Gruppo Oncologico Italia Meridionale on the activity and safety of the FOLFOX4 regimen in clinical practice. *Ann Oncol.* 2007;18 Suppl 6:vi124-7.
66. Regine WF, Winter KA, Abrams RA, Safran H, Hoffman JP, Konski A et al.: Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299 (9): 1019-26.
67. Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, Oraefo E, Schrag H, Hurvitz h et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of gemcitabine (G) plus bevacizumab (B) versus Gemcitabine plus placebo in pts with advanced pancreatic cancer (PC): phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB). *J Clin Oncol.* 2010;28(22):3617-22
68. Philip PA, Benedetti J, Corless CL, Wong R, O'Reilly EM, Flynn PJ, et al. Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S0205. *J Clin Oncol.* 2010 Aug 1;28(22):3605-10.