

Traitement du cancer du pancréas

Recommandations pour labellisation InCa 2019

Groupe de Travail :

Jean Baptiste BACHET (FFCD), Erwan BORIES (SFED), Emmanuel BUC (SFCD),
Christophe CASSINOTO (SIAD-SFR), Valerie CROISE-LAURENT (SIAD-SFR), Jerome CROS (SFP),
Laetitia DAHAN (FFCD), Christèle DE LA FOUCHARDIERE (SNFGE), Jean-Robert DELPERO (ACHBT),
Fadila FARSI (AFSOS), Stephane GARCIA (SFP), Florence HUGUET (FFCD),
Stephane KOCH (SFED), Alain LUCIANI (SIAD- SFR), Vinciane REBOURS (SNFGE),
Lilian SCHWARZ (SFCD), Jean-Pierre TASU (SIAD-SFR), Stéphanie TRUANT (ACHBT),
Véronique VENDRELY (FFCD), Marie-Pierre VULLIERME (SIAD-SFR), Mathilde WAGNER (SIAD-SFR),
Myriam WARTSKY (SFR & Société Française de Médecine Nucléaire), **Alain SAUVANET (ACHBT)**.

LIENS D'INTÉRÊT

(Alain Sauvanet : 3 dernières années)

- Elsevier (rédacteur)
- Mayoli Spindler (orateur symposium)
- Novartis (orateur symposium)

Objectifs pédagogiques :

- Connaitre les conditions d'un diagnostic précoce
- Connaitre les outils nécessaires au bilan d'extension et leur séquence
- Connaitre les modalités du traitement de l'ictère
- Connaitre :
 - la classification pré-thérapeutique : résécable, « borderline », localement avancé & métastatique
 - la séquence thérapeutique à adopter
 - les critères d'évaluation de la réponse thérapeutique (BL et LA)
 - le traitement adjuvant



Analyse de la littérature

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
Niveau 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance. Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés. Analyse de décision basée sur des études bien menées.	A Preuve scientifique établie.
Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance. Études comparatives non randomisées bien menées. Études de cohorte.	B Présomption scientifique.
Niveau 3 Études cas-témoins.	
Niveau 4 Études comparatives comportant des biais importants. Études rétrospectives. Séries de cas.	C Faible niveau de preuve.
Pas de données publiées	Accord d'experts

Epidémiologie

France 2017 : ± 14000 nouveaux cas

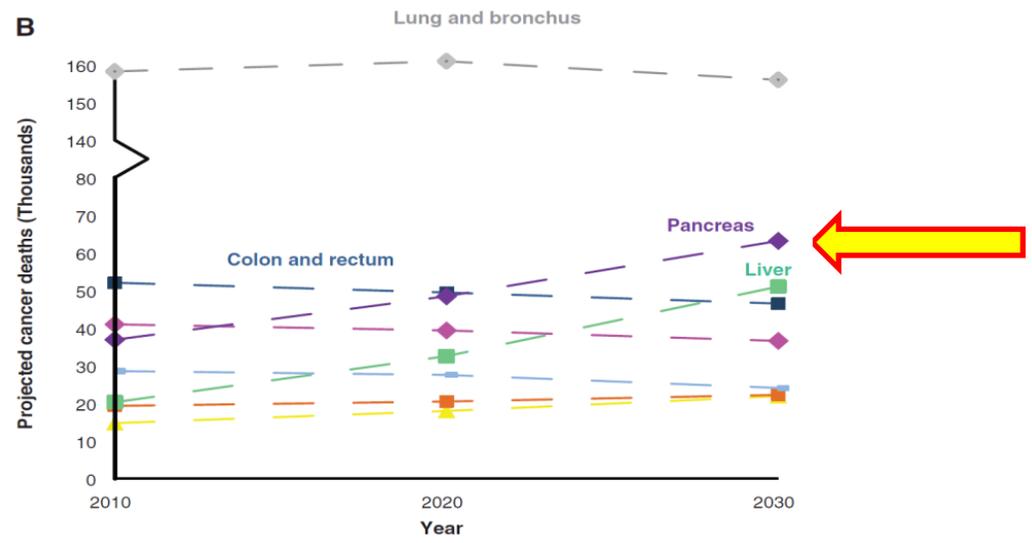
Évolution des taux standardisés¹ d'incidence et de mortalité du cancer du pancréas en France entre 1982 et 2012 par sexe

	1982	1992	2002	2012	Variation annuelle moyenne
Incidence					
Homme	4,8	6,3	7,9	9,6	2,3 % (2,1-2,6)
Femme	2,3	3,4	4,8	6,8	3,6 % (3,3-3,9)
Mortalité					
Homme	8,2	8,1	8,2	8,1	0 % (-0,3-0,2)
Femme	4	4,4	4,8	5,4	1 % (0,7-1,3)

Drouillard et al, Bull Cancer 2018

¹Pour 100 000 personnes années.

USA



Diagnostic positif (si possible précoce !)

Symptômes initiaux peu spécifiques (NP2-3) mais ...

- Asthénie, anorexie, perte de poids:
 - début de la maladie : ± 50 % des malades
 - au diagnostic : ± 85 % des malades.
- Douleurs : ± 80 % des patients au diagnostic
- Signes biliaires : ± 55 % des malades

Délai diagnostique médian : 1^{er} symptôme - diagnostic = 41 - 65 j. (+ précoce si: ictère, anorexie, ou patient inquiet)

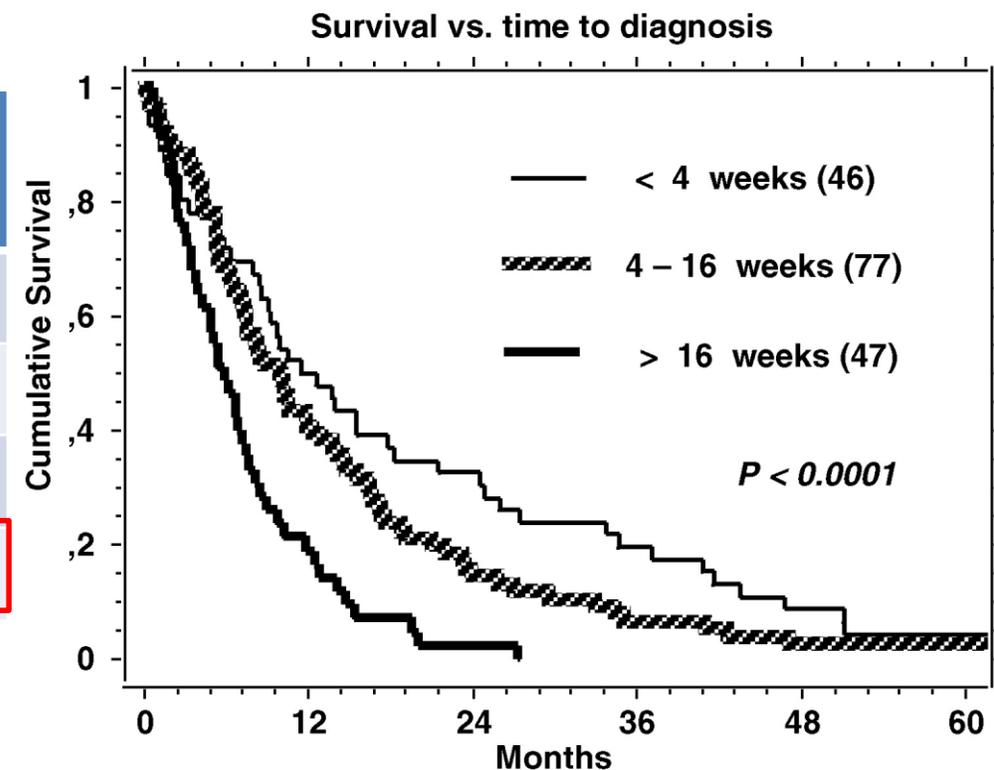
Diagnostic initial erroné = 30% (lithiase biliaire, RGO, maladie ulcéreuse, pancréatite)

Perte de temps : ± 25% des malades

Causes : symptômes minorés, traitement symptomatique, lenteur des explorations

Diagnostic positif (si possible précoce !)

Délai (en mois)	Diagnostic initial Erroné (n=98)	Diagnostic initial correct (n=215)	p
1 ^{er} symptôme- Diagnostic	4.2 (2.5, 8.6)	1.4 (0.9, 2.5)	<0.001
1er symptôme – 1 ^{ère} Cs	0.5 (0.2, 1.4)	0.7 (0.3, 1.4)	0.64
1 ^{ère} Cs - Diagnostic	3.5 (1.6, 6.3)	0.6 (0.3, 1.2)	<0.001
1 ^{ère} Cs – TDM ou IRM	1.1 (0.1, 2.9)	0.1 (0, 0.2)	<0.001



Diagnostic positif (si possible précoce !)

Echographie abdominale : NON !

TDM abdominale : OUI MAIS risque de méconnaître le diagnostic = 15% !

Prokesch, Radiology, 2002 ; Blouhos, Surgical Oncology 2015

Penser à l'ADCP et demander une TDM abdomino-pelvienne avec protocole spécifique : OUI

- demande d'examen explicite (« recherche tumeur pancréatique »)
- avant tout geste endoscopique (difficulté interprétation post-CPRE ou biopsie/EE) (Avis expert)
- protocole spécifique ++: coupes < 1mm, pas de contraste oral, acquisition multiphasique après injection de PdC veineux, reconstruction multiplanaires
- compte-rendu structuré ++
- précision diagnostique = 90-95%
- si masse pancréatique : compléter par TDM thoracique
- Si besoin, RCP « précoce » pour déterminer le projet thérapeutique :
 - comment traiter l'ictère ?
 - comment confirmer l'ADCP ?

Diagnostic positif (si possible précoce !)

Examens de 2^{ème} intention

Si lésion non visible en TDM (tumeur isodense, ou < 2 cm)

- IRM pancréatique (grade A) avant tout geste endoscopique: avis d'experts (AE)
- EE avec biopsie (grade A)

Dosage CA 19-9, glycémie : peu d'intérêt (grade C)

Confirmation histologique:

- Forme localisée : EE avec biopsies (grade C)
- Forme métastatique :
 - biopsie méta accessible (foie) (grade C)
 - sinon: EE + biopsie, biopsie pancréatique percutanée

Quand faut-il une preuve histologique ?

Formes opérables d'emblée :

- traitement néo-adjuvant (essai) = OUI
- Sinon décision en RCP :
 - Tableau clinico-biologique typique : NON
 - Si doute: OUI (éviter pancréatectomie abusive: risque 7-8%)

Gerritsen Ann Surg Oncol. 2014
Birnbau, Surgery 2017

Formes non opérables d'emblée : TOUJOURS

- Forme localisée (border-line ou localement avancée) : EE + biopsies
- Forme métastatique : biopsie méta (foie), sinon pancréas (EE, percutanée)

Technique biopsie sous échoendoscopie et lecture biopsie

Ponction à l'aiguille fine (FNA) = sensibilité \pm 90% et spécificité \pm 96% (NP3).

Techniques hybrides permettant une approche cytologique (monocouche ou cytobloc) et histologique sont recommandées. (Grade C)

Les aiguilles coupantes (FNB) permettent d'obtenir plus facilement (moins de passages) des prélèvements de bonne qualité, plus faciles à interpréter (architecture tissulaire) (NP3)

Si 1^{er} essai négatif, 2^{ème} tentative avec aiguille FNB (3 passages, si possible opérateur plus expérimenté et techniques optimisant les résultats: fanning, slow pull, élastométrie ou contraste) (Grade B).

Bilan d'extension

Au diagnostic: métastatique: 50%, localement avancé: 25%, borderline: 15%, résécable: 10-15%.

Outils:

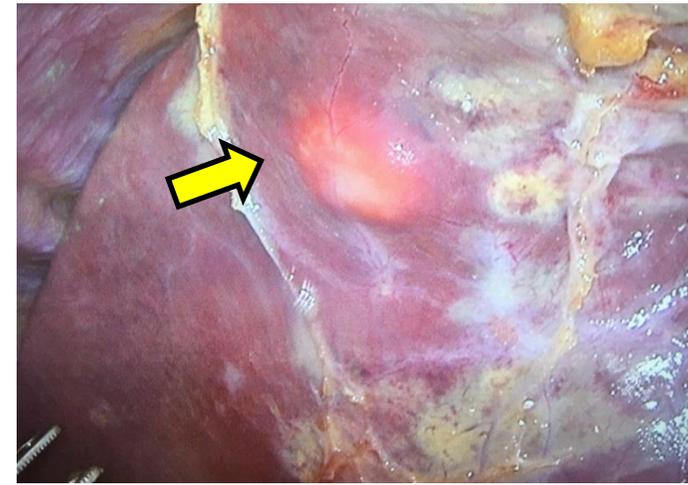
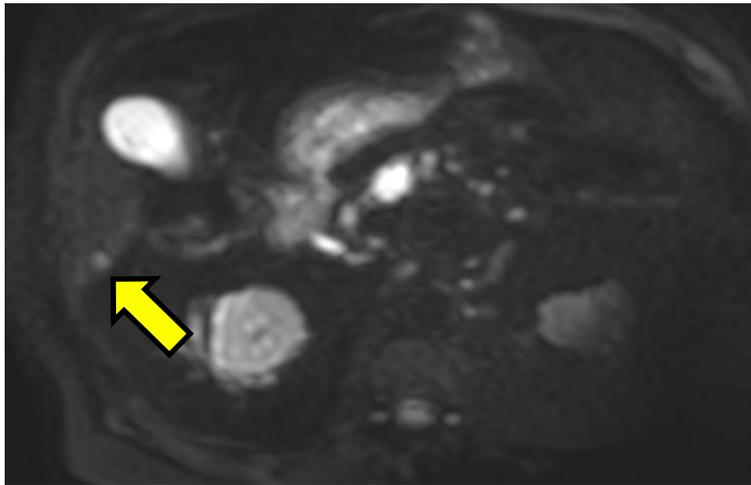
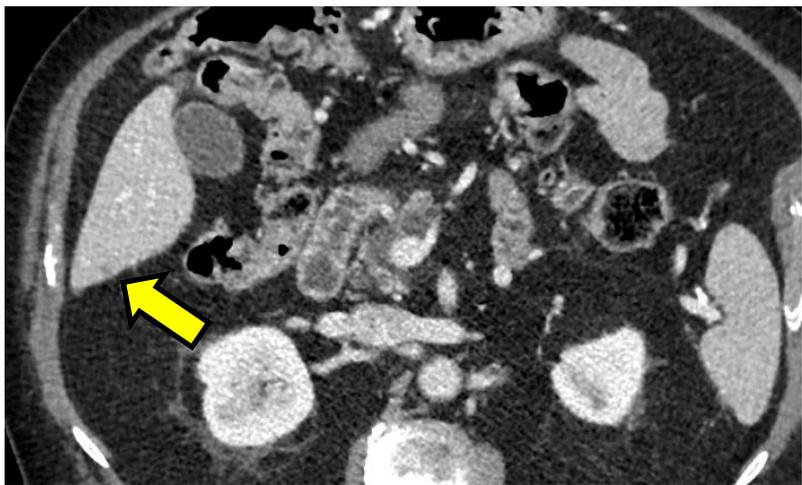
1) en 1ère intention

- TDM thoraco-abdominopelvienne dédiée +++ (grade C)
- CA 19-9 sérique : si > 100-160 UI/mL = suggère maladie métastatique (grade C)

2) en 2ème intention :

- **Pas de métas (TDM) + projet chirurgie: IRM hépatique (incluant diffusion+ADC)** (grade B)
- suspicion N2 (ganglions inter-aortico-cave , groupe n°16) : PET- 18 FDG (grade C)
- suspicion métastase foie, péritoine, (N2) : laparoscopie (grade C)
- si localement avancé: discuter PET- 18 FDG (apport évaluation réponse tumorale) (grade C)

Intérêt de l'IRM systématique (+ injection de PdC et séquences de diffusion+cartographie ADC)



118 malades étudiés prospectivement

Découverte de MH non vues sur TDM dédiée : 12 (10%)

Risque de faux + = 3 (3,4%): confirmation histologique chaque fois que possible

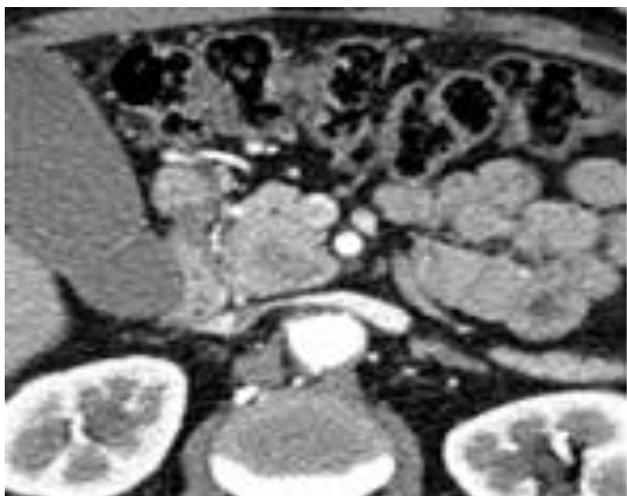
Marion Audibert Am J Roentgenol 2018 (NP3)

30% des lésions hépatiques non caractérisées par la TDM sont des métastases

Sélection préopératoire par TDM+IRM (vs TDM seule): ↓ incidence récidives hépatiques précoces

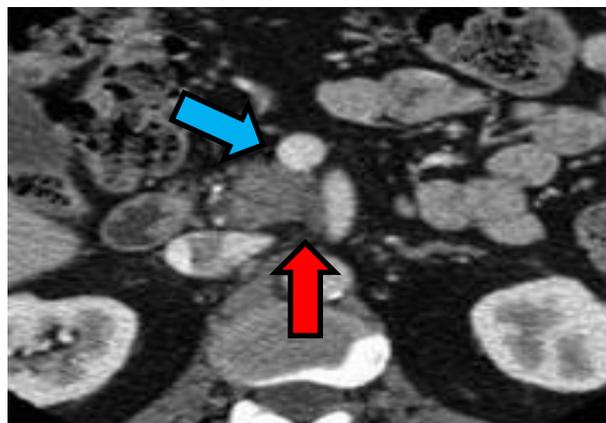
Kim Surgery 2017 (NP4)

Résécable



- Pas de métastases
- Pas d'extension *artérielle*
- Contact veineux (VMS-VP) absent, ou $\leq 180^\circ$ sans déformation

Résécabilité limite

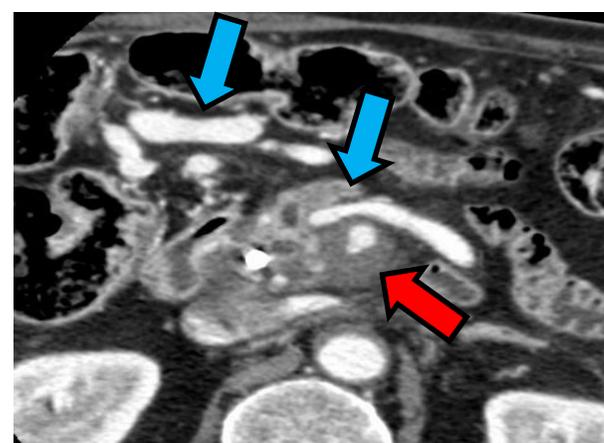


- Pas de métastases
- Extension veineuse « reconstructible »
- Contact artériel $\leq 180^\circ$

- Biologique: doute méta, CA 19-9 > 300-500 UI/mL

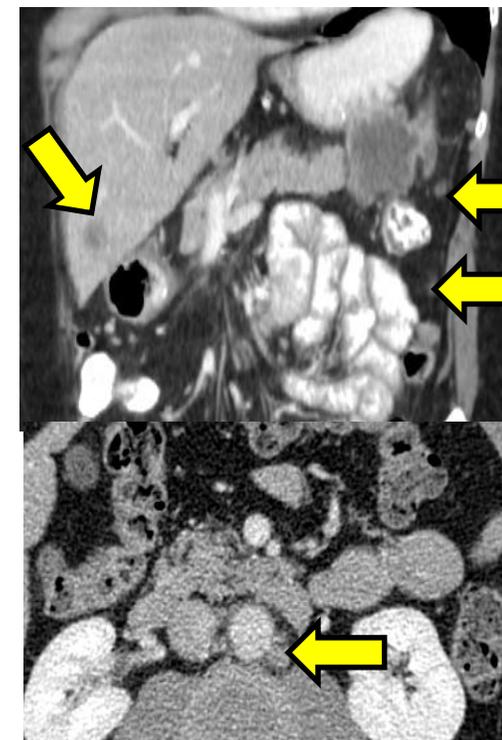
- Général: AEG

Localement avancé



- Pas de métastases
- Extension veineuse NON « reconstructible »
- Contact artériel $> 180^\circ$

Métastatique



- Foie : 70-80%
- Péritoine : 10-15%
- GG à distance: 10-15%
- Poumons: 3-5%
- Autres : 5%

Traitement de l'ictère

Indications	Résécable	Border-line / localement avancé	Métastatique
Indication	<ul style="list-style-type: none"> - bilirubine > 250 µmol/l - insuffisance rénale liée à l'ictère - prurit - renutrition, délai nécessaire - angiocholite (rare) 	<ul style="list-style-type: none"> - Bili > 1,5-3 X Normale selon molécule(s) utilisée(s) - prurit 	<ul style="list-style-type: none"> - Bili > 1,5-3 X Normale selon molécule(s) utilisée(s) - prurit

Grades : B,C et avis d'experts

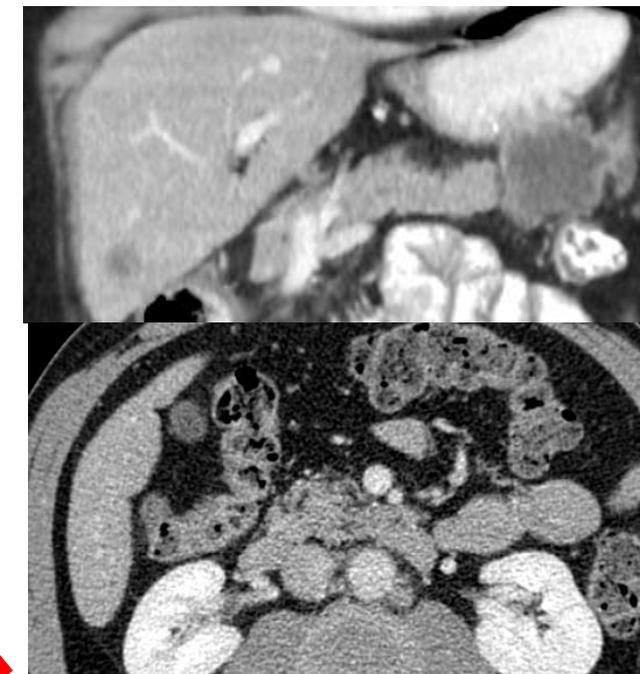
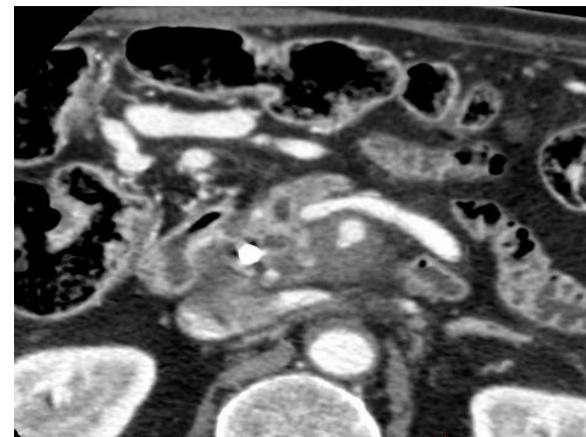
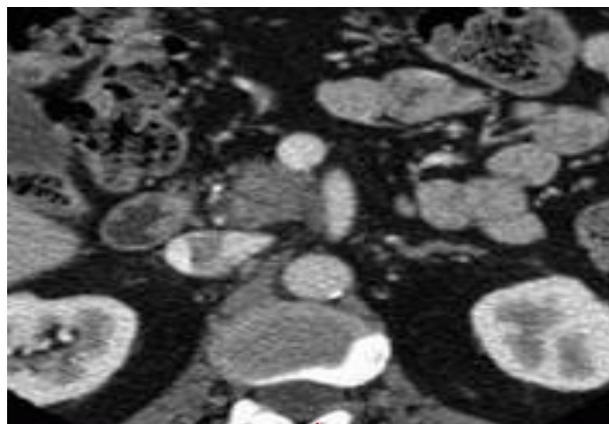
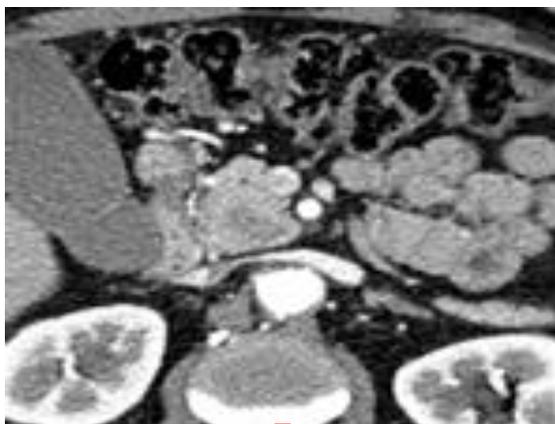
Classification pré-thérapeutique

Résécable

Résécabilité limite

Localement avancé

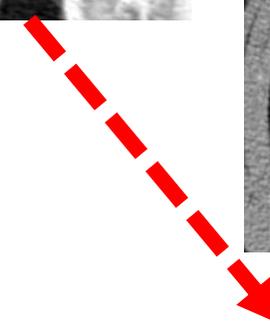
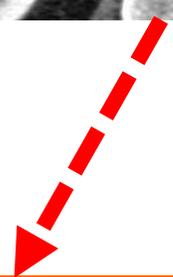
Métastatique



Résection curative



Traitement d'induction
± résection curative



Chimiothérapie
palliative



1) Formes résécables : Chirurgie

Laparoscopie

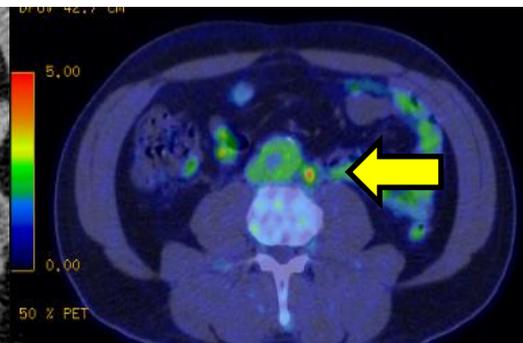
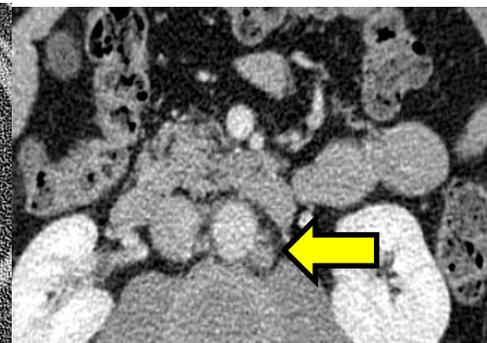
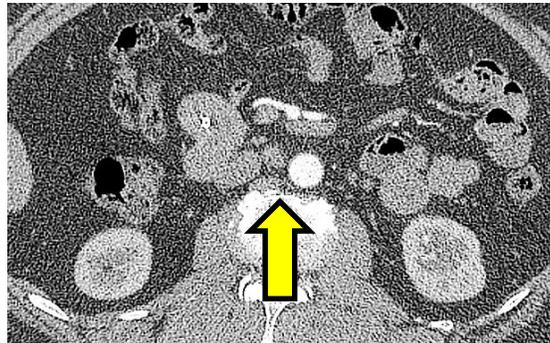
- | | |
|---|----------------------------------|
| - exploration (staging) systématique | non recommandée (gr. B) |
| - pour spléno pancréatectomie gauche (SPG) | recommandée, si faisable (gr. B) |
| - pour duodéno pancréatectomie céphalique (DPC) | non recommandée (gr. B) |

Curage

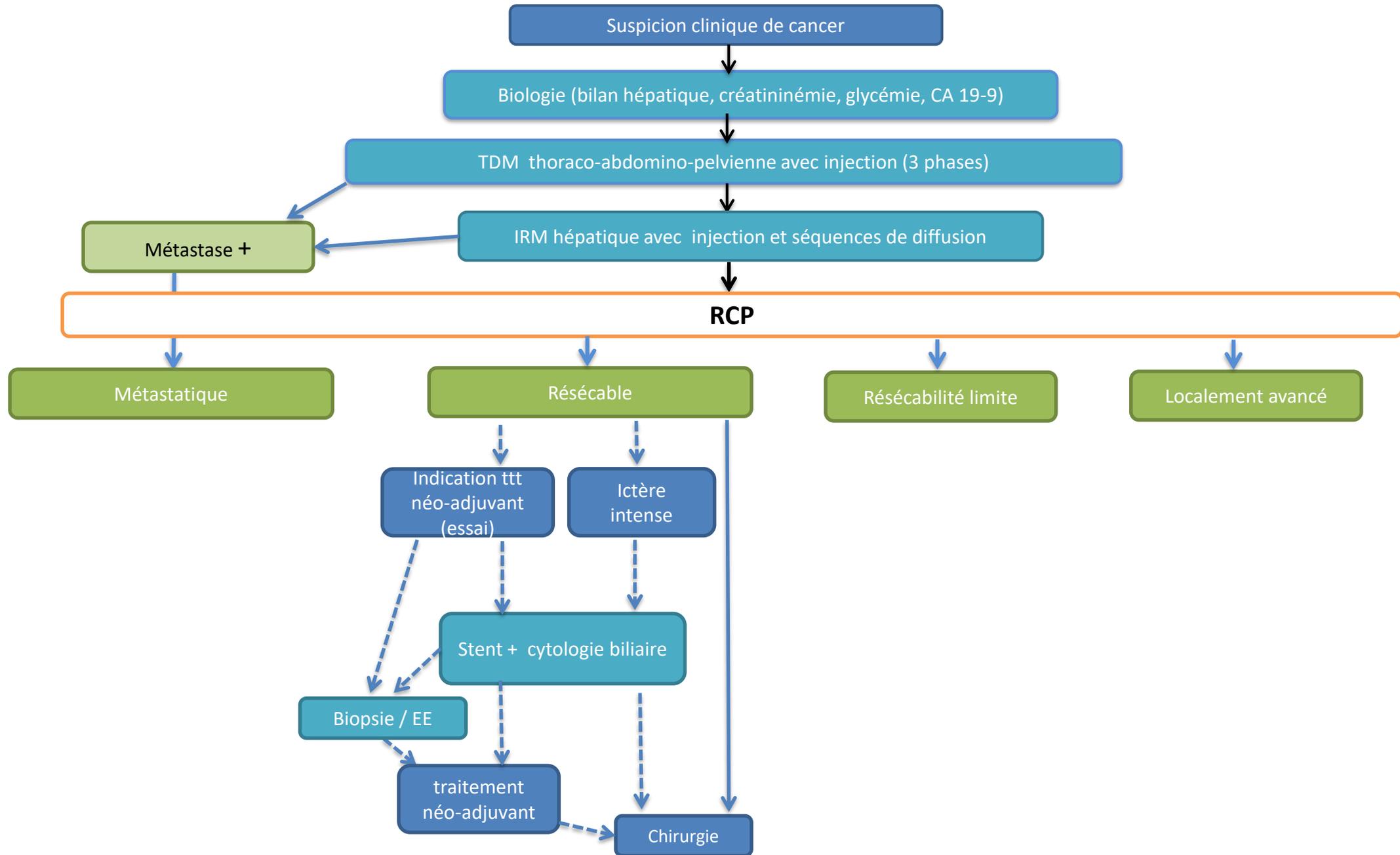
- | | |
|---|------------------------|
| - régional (homolatéral) | recommandé (gr. A) |
| - élargi (bilatéral + latéro-aortique) | non recommandé (gr. A) |
| - « picking » latéro-aortique (station 16) (N2) | recommandé (gr. C) |

Exérèse non recommandée (gr. C) si:

- ganglion N2 tumoral
- métastase hépatique
- carcinose péritonéale



1) Formes résécables : Chirurgie



1) Formes résécables : Traitement adjuvant

Chimiothérapie (CT) = recommandée (*versus* surveillance) quel que soit le stade (Grade A).

mFolfinox 6 mois = standard, si bon état général (OMS 0-1) et pas de contre-indication au 5FU ou irinotecan (Grade A).

Si tri-chimiothérapie impossible: mono-chimiothérapie par 5FU ou gemcitabine (efficacité = équivalente), ou association gemcitabine + capecitabine (Grade A).

R1 et R0 = même traitement (grade A) (si R1: pas de radiothérapie sauf essai)

Début CT adjuvante dans les 12 semaines postop. (Grade B); cette période peut être utile pour améliorer l'état général pour faciliter une durée totale de 6 mois de CT (Grade C).

Avant CT adjuvante, refaire TDM thoraco-abdominopelvien et dosage CA19-9 sérique (Av.Ex.).

2) Traitement : Tumeurs Border-line (ou LA + perspective chirurgie)

Chirurgie d'emblée non recommandée car risque élevé de marge positive (R1).

- Si *borderline* artériel, traitement d'induction recommandé *versus* résection immédiate (morbi-mortalité élevée et pas de bénéfice résection artérielle) (grade C).

- ***Si borderline* veineux, un traitement d'induction est recommandé même si la résection pancréatique et vasculaire est techniquement possible** (grade B).

En pratique (hors essai):

- Folfirinox 6-8 cures (grade C); sinon Gem-Abraxane ou Gemox (pas de consensus)
- puis radiochimiothérapie (non consensuel) (grade C).

2) Traitement : Tumeurs Border-line ou LA + perspective de résection

Evaluation résécabilité secondaire d'une tumeur borderline ou L.A.

Au minimum: TDM (Grade C) + IRM hépatique (avec diffusion), et CA 19-9 (Avis expert).

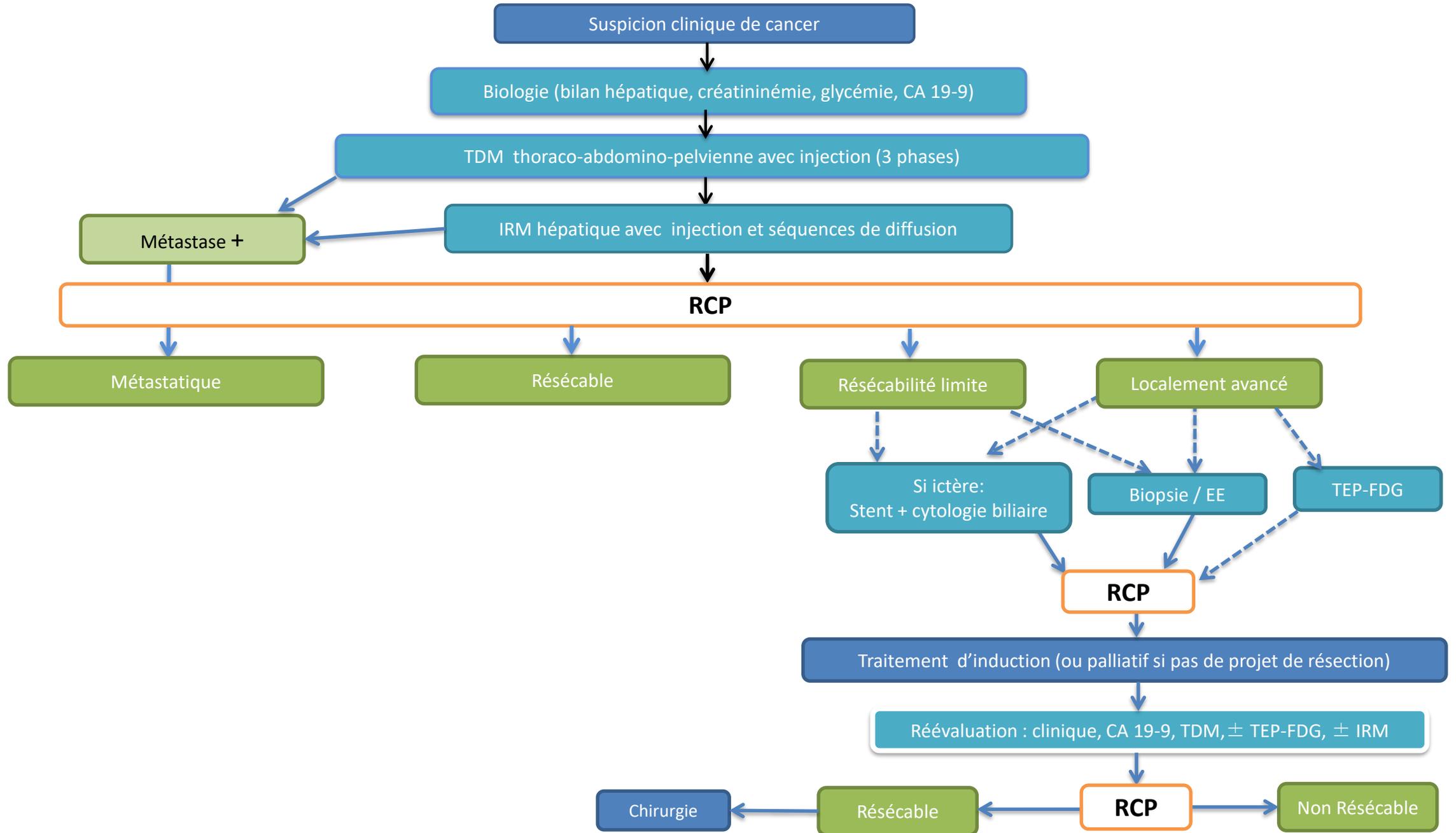
CA19-9 sérique : non recommandé comme critère isolé (Grade C).

TEP FDG: utile (si faite avant traitement) pour apprécier réponse tumorale (Grade C).

Exploration chirurgicale si absence de progression en TDM et taux de CA19-9 sérique bas initialement (< 10 N, sauf diabète décompensé ou d'obstruction biliaire) ou diminuant (> 50 %) sous traitement d'induction (Grade C).

Pas d'exploration chirurgicale si progression radiologique quelque soit son siège (Grade C).

2) Traitement : Tumeurs Border-line ou LA + perspective de résection



2) Résection tumeurs Border-line ou L.A. après traitement d'induction

- Exérèse non recommandée si incomplète (R2)
- Résection veineuse recommandée si résection R0 envisageable (atteinte latérale ou circonférentielle limitée) et pas d'occlusion veineuse et pas de contact artériel (grade B).

- Résection artérielle (grade C ou avis d'experts)

1) Tumeur céphalique

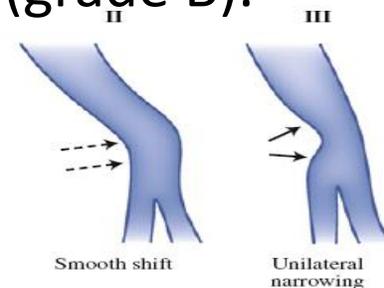
A mésentérique supérieure, Tronc coeliaque
 A hépatique, A Hépatique droite

non recommandée
 possible sous conditions

2) Tumeur corporéo-caudale

A mésentérique supérieure
 Tronc coeliaque

non recommandée
 possible sous conditions



- CT adjuvante après traitement d'induction puis Chirurgie : pas de recommandation possible !!

4) Cancer localement avancé : si pas de chirurgie

Chimiothérapie systémique recommandée, si possible folfirinox (Grade C).

Chimioradiothérapie = option en traitement de clôture après 3- 6 mois de CT d'induction si pas d'évolution métastatique, pour améliorer contrôle local et ↑ temps sans traitement (grade A).

Radiothérapie:

- doit être sensibilisée par 5FU ou capécitabine concomitante (grade A)
- si contre-indication à capécitabine, option = gemcitabine hebdomadaire si bon EG (grade A).

Radiothérapie : 50 à 54 Gy, volume limité à la tumeur, en technique conformationnelle (3D ou avec modulation d'intensité), prenant en compte les mouvements du pancréas (Grade B).

5) Traitement des formes métastatiques : 1ère ligne

Bon état général (PS 0-1) < 75 ans sans comorbidité cardio-vasculaire, ni ictère = CT par folfirinox ou gemcitabine-nabpaclitaxel est recommandée (grade A).

Mauvais état général (PS 2) ou > 75 ans = gemcitabine, ou gemcitabine + nabpaclitaxel (grade A).

Si cholestase (bilirubine totale > 1,5 X Nle) = optimisation du drainage biliaire, puis schéma de CT à doses adaptées (Grade C).

Si AEG important (PS 3) = prise en charge palliative seule, sans chimiothérapie (avis d'experts).

Une monochimiothérapie de maintenance par 5FU (LV5FU2 ou capecitabine) peut être recommandée chez les patients ayant reçu 4 à 6 mois de folfirinox (Grade B).

5) Traitement des formes métastatiques : 2^{ème} ligne

Traitement de 2^{ème} ligne = recommandé si bon EG (PS 0-1), après GEM en 1^{ère} ligne (grade A).

Après progression sous GEM :

1) association de 5FU + oxaliplatine est recommandée si patient en bon EG (OMS 0-1).

Le schéma OFF (Oxaliplatine, acide folinique et 5-Fluorouracile) est supérieur au 5FU en monothérapie (Grade A) à l'inverse du schéma FOLFOX 6 qui est inférieur (grade B).

2) l'association 5FU-leucovorine-Irinotecan nanoliposomal est recommandée chez les patients en bon état général (PS 0-1) (grade A) (mais problème d'accès en France)

3) le folfirinox n'est pas recommandé (sauf essai) (grade C).

Après progression sous folfirinox = 2^{ème} ligne à base de gemcitabine si bon EG (PS 0-1) (grade C).

JFHOD

2019

obésité



PALAIS DES
CONGRÈS DE PARIS

21/24 MARS



POINTS FORTS