



L'adénocarcinome pancréatique non métastatique : place de la chirurgie de première intention

 **Antonio SA CUNHA**

 Centre hépatobiliaire, Hôpital Paul Brousse - Groupe Hospitalier Sud - 12 Avenue Paul Vaillant Couturier 94800 Villejuif
 antonio.sacunha@aphp.fr

Introduction

En France, le taux incidence de l'adénocarcinome du pancréas (ADKP) est en augmentation continue depuis 1990 (+ 2,7 % par an chez l'homme et 3,8 % chez la femme entre 1990 et 2018), avec 14 000 nouveaux cas en 2017. Les progrès réalisés, ces dernières années, n'ont que peu modifié le pronostic de l'ADKP.

Le traitement de référence des formes résécables repose sur l'association de la chirurgie et d'une chimiothérapie adjuvante. La réalisation d'un traitement adjuvant permet d'améliorer la survie globale et sans récurrence (1, 2).

Cependant au moment du diagnostic, la grande majorité des ADKP sont non résécables du fait de l'existence d'une extension métastatique (hépatique le plus souvent) et/ou d'une extension locorégionale (ganglionnaire et vasculaire) (3).

Le bilan d'imagerie a pour objectif d'éliminer une extension à distance et d'apprécier les rapports de la tumeur avec les structures vasculaires (Veine porte, veine mésentérique supérieure, artère mésentérique supérieure, artère hépatique, tronc coeliaque). Dans les formes non métastatiques, l'analyse précise des rapports vasculaires de la tumeur permet d'identifier les formes résécables pour lesquelles la chirurgie de première intention demeure le standard.

L'objectif de la chirurgie de l'ADKP est une exérèse R0 avec la morbi-mortalité la plus faible possible. La chimiothérapie adjuvante doit être réalisée chez tous les malades, indépendamment du statut N0/N+ et R0/R1 (2). Cependant celle-ci est souvent non

réalisée en raison des suites des pancréatectomies (morbidité élevée, altération de l'état général).

Ce texte traite du bilan préopératoire, de la classification des ADKP non métastatiques en fonction des rapports vasculaires, des indications chirurgicales et du traitement adjuvant.

Bilan préopératoire

Une fois le diagnostic ADKP fait, le bilan préopératoire d'un ADKP comporte un bilan d'opérabilité et de résécabilité. Les objectifs de ce bilan sont d'éliminer les contre-indications opératoires :

- Un risque opératoire élevé (état général du malade, dénutrition, comorbidités) ;
- La présence d'une maladie métastatique (métastases hépatiques, carcinose péritonéale).

Une fois les contre-indications éliminées, le bilan de résécabilité a pour objectif d'apprécier l'extension locorégionale (vaisseaux, organes adjacents) afin d'identifier les malades chez lesquels une résection R0 est possible.

Quel bilan pour évaluer la résécabilité ?

Le bilan de résécabilité doit être récent, un délai supérieur à 3 ou 4 semaines entre l'examen et l'intervention augmente le risque de trouver une contre-indication à la résection lors de la laparotomie.⁴

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les critères de qualité du bilan préopératoire
- Connaître la définition d'une tumeur résécable d'emblée, *borderline* ou localement avancée
- Connaître les indications et les modalités du traitement adjuvant

LIENS D'INTÉRÊT

Consultant expert : Merck, Baxter
 Cours, formations : Celgene, Merck, Roche
 Invitation à des congrès : Eumédica, BIOMUP, Servier

MOTS-CLÉS

Adénocarcinome du pancréas, chirurgie, chimiothérapie

ABRÉVIATIONS

ADKP : Adénocarcinome du pancréas
 TDM : Tomodensitométrie
 AMS : Artère mésentérique supérieure
 TC : Tronc coeliaque
 AHC : Artère hépatique commune
 VMS : Veine mésentérique supérieure
 VP : Veine porte

La réalisation du bilan imagerie et son interprétation doivent être standardisées. L'évaluation définitive de la résecabilité doit être réalisée lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire en présence d'oncologues, radiologues et chirurgiens.

La tomodensitométrie (TDM) et l'IRM sont les deux examens de première intention pour le bilan diagnostique et d'extension. Leur efficacité pour évaluer la résecabilité est similaire (5, 6). La TDM, en raison d'une meilleure accessibilité, est l'examen le plus utilisé en France.

Si la lésion n'est pas visible au TDM (tumeur < 2 cm ou isodense au parenchyme pancréatique), l'IRM ou l'échoendoscopie peuvent être réalisées en deuxième intention.

L'IRM hépatique permet de détecter des métastases hépatiques chez 10 % des malades avec une TDM normale, permettant ainsi d'éviter une laparotomie inutile (7).

Les protocoles de TDM et IRM pour l'évaluation de la résecabilité des ADKP sont maintenant bien standardisés (5, 6).

Le protocole de TDM recommandé est un examen biphasique par angiocanner multidetecteur :

- avec épaisseur de coupes submillimétriques (0,5 - 1 mm)
- phase parenchymateuse pancréatique (40 à 50 secondes après l'administration intraveineuse de contraste)
- phase veineuse portale, environ 65 à 70 secondes après l'administration de produit de contraste.

Pour compléter l'acquisition d'images, le post-traitement va consister en l'optimisation des reconstructions MIP (Maximum Intensité Projection) pour l'étude vasculaire.

Quels renseignements doit comporter le compte-rendu radiologique ?

Le compte-rendu de la TDM doit être standardisé afin d'évaluer la résecabilité et de faciliter la décision thérapeutique (5).

L'évaluation morphologique doit renseigner :

- La taille, le caractère hypo, iso ou hyperdense, la localisation (tête, uncus, corps, queue) de la tumeur.
- Les modifications de calibre, l'obstruction, la sténose de la voie biliaire et du canal de Wirsung.
- L'anatomie artérielle (existence d'une variante anatomique, artère hépatique droite).
- L'existence d'une sténose athéromateuse ostiale ou la présence d'un ligament arqué (Tronc cœliaque).
- La présence ou non d'un contact artériel, le degré du contact artériel (< 180° vs ≥ 180°), la présence ou non d'une disparité de calibre ou d'une irrégularité.
- La présence ou non d'un contact veineux (veine porte, veine mésentérique supérieure, confluent spléno-mésaraïque), le degré du contact veineux (< 180° vs ≥ 180°),

la présence ou non d'une disparité de calibre, d'une irrégularité, d'une thrombose.

- L'existence ou non d'une atteinte extra-pancréatique (métastases hépatiques, carcinose péritonéale, ascite, adénopathies suspectes et leur localisation, envahissement d'organes de voisinage).

Enfin le compte-rendu morphologique doit comporter une conclusion faisant une synthèse du bilan morphologique.

Classification des ADKP non métastatiques (figures 1 et 2)

Les ADKP du pancréas non métastatiques sont classés en fonction des rapports vasculaires identifiés à l'issue du bilan morphologique.

Différentes classifications ont été proposées, actuellement celle qui est la plus utilisée est celle du NCCN (8) :

Un ADKP est jugé résecable en l'absence d'atteinte vasculaire (artérielle et veineuse) ou en présence d'une atteinte veineuse < 180° sans irrégularité du calibre veineux. Pour ce type de tumeurs une chirurgie de première intention doit être proposée (9, 10).

Un ADKP est classé *borderline* en présence :

- d'une atteinte veineuse < 180° avec irrégularité du calibre veineux ;
- ou d'une atteinte veineuse ≥ 180° ;
- et/ou d'une atteinte artérielle < 180° (AMS, TC) ;

Figure 1

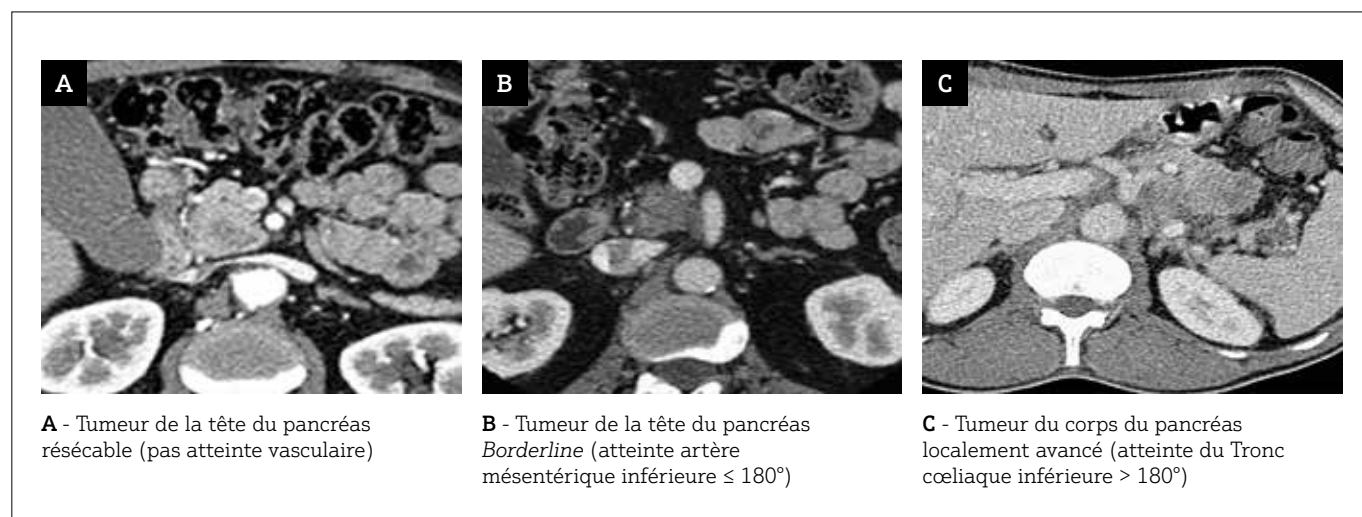


Figure 2 : Classification NCCN des adénocarcinomes du pancréas non métastatique

Contact vasculaire (NCCN)

	Résécable	Borderline	Localement avancé
VMS/VP	Absent Ou < 180° sans irrégularité veineuse	< 180° avec irrégularité veineuse ≥ 180°	Thrombose Atteinte des veines jéjunales
AMS	Absent	< 180°	≥180°
AHC	Absent	Court restructurable	Non restructurable
TC	Absent	< 180°	≥180°

VMS/VP : veine mésentérique supérieure

AMS : artère mésentérique supérieure

TC : Tronc cœliaque

AHC : artère hépatique commune

- et/ou d'une atteinte artérielle courte, restructurable de l'artère hépatique commune.

Il s'agit dans ce cas de tumeurs potentiellement résécables mais avec un risque très élevé de résection R1. Les recommandations actuelles sont de proposer un traitement d'induction (Chimiothérapie +/- Radiochimiothérapie). Un nouveau bilan morphologique, réalisé à l'issue de ce traitement d'induction, permettra de juger de la réponse et de proposer une chirurgie aux patients répondeurs (9, 10).

Enfin un ADK du pancréas est classé localement avancé en présence :

d'une thrombose veineuse non restructurable et/ou d'une atteinte des premières veines jéjunales ;

et/ou d'une atteinte artérielle ≥ 180° (AMS, TC) ;

et/ou d'une atteinte AHC non restructurable.

Le traitement des ADK localement avancés repose sur la chimiothérapie, la probabilité d'avoir une chirurgie secondaire est ici de l'ordre de 10 % (9, 10).

À noter que, pour un ADK du pancréas gauche, la présence d'une atteinte de la veine et/ou de l'artère spléniques, et ce quel que soit le degré d'envahissement, ne sont pas des critères de non-résécabilité. Ces patients sont candidats à une chirurgie de première intention.

Principes et objectifs de la chirurgie d'un ADKP

Le traitement des ADKP résécables associe une exérèse chirurgicale à une chimiothérapie adjuvante. L'objectif de la chirurgie est une exérèse R0, avec une morbi-mortalité la plus faible possible pour permettre aux malades de recevoir la chimiothérapie adjuvante (9, 10).

La duodéno pancréatectomie céphalique est l'intervention de référence des ADK de la tête du pancréas. Le curage ganglionnaire inclus les relais 5, 6, 8a, 12b1, 12b2, 12c, 13a, 13b, 14a, 14b, 17a, et 17b et doit comporter au minimum 15 ganglions (11).

Elle doit comporter la résection de la lame rétroporte mettant à nu le bord droit de l'artère mésentérique supérieure (9, 10).

Pour les ADK du pancréas gauche, l'intervention recommandée est la spléno pancréatectomie gauche. Le curage ganglionnaire inclus les relais 10,11,18 (9, 10).

L'encrage de la pièce opératoire est conseillé pour permettre une analyse anatomopathologique précise des limites chirurgicales (12).

Chimiothérapie adjuvante

La chirurgie demeure le seul traitement offrant une chance de guérison pour les malades ayant un adénocarcinome du pancréas résécable. Cependant la survie à 5 ans après chirurgie seule est d'environ 10 % (1, 2).

Une chimiothérapie adjuvante à base de gemcitabine ou de fluoropyridine améliore de manière significative la survie globale et sans récurrence (1, 2).

Dans l'étude de phase III CONKO 001, les patients ont été randomisés pour recevoir de la gemcitabine (1 000 mg/m² J1, J8, J14/4 sem. x 6) ou une simple surveillance. Cette étude concluait à une amélioration significative de la survie sans récurrence (13,4 mois versus 6,9 mois, p < 0,001) et de la survie globale (22,8 versus 20,2 mois, p = 0,005) dans le groupe des malades ayant reçu la gemcitabine en adjuvant. Dans cette étude, le bénéfice de survie était présent dans tous les sous-groupes de malades, en particulier N0/N+ et R0/R1 (2).

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/m² 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) (13).

L'essai ESPAC 4 a randomisé les patients entre gemcitabine (1 000 mg/m² J1, J8, J14/4 sem. x 6) seule ou associée à de la capecitabine (1 660 mg/m² oral, pendant 21 jours suivi de 7 jours d'arrêt). Le critère principal était la survie globale. La médiane de survie globale était de 28 mois (95 % CI 23,5-31,5) dans le groupe gemcitabine plus capecitabine versus 25,5 mois (22,7-27,9) dans le groupe gemcitabine seule (hazard ratio 0,82 [95 % CI 0,68-0,98], p= 0,032) (14). Les résultats de cette étude ont

été très critiqués en particulier en raison de l'absence de différence de survie sans récurrence (15).

L'essai PRODIGE 24 a montré que comparé à la gemcitabine, le FOLFIRINOX modifié (pas de bolus et dose réduite d'irinotecan) augmentait la médiane de survie sans récurrence (21,6 versus 12,8 mois, HR : 0,58, $p < 0,0001$) et de survie globale (54,4 versus 35 mois. HR: 0,64, $p = 0,003$) chez les patients ayant un statut ECOG PS 0-1. Ce bénéfice de survie était retrouvé dans tous les sous-groupes de patients (16).

Enfin les résultats de l'essai AFACT ont été présentés à l'ASCO en 2019, comparant la gemcitabine seule ou associée au nab-placitaxel (125 mg/m² J1-8-15 / 28j). Le critère principal était la survie sans récurrence. Cette étude est négative sur son critère principal, avec une médiane de survie sans récurrence 19,4 vs 18,8 mois HR : 0,88 [0,729-1,063] $p = 0,1824$, respectivement dans le bras avec et sans nab-placitaxel (17).

Après exérèse d'un ADKP, une chimiothérapie adjuvante est recommandée chez tous les malades.

Le FOLFIRINOX modifié est le nouveau standard thérapeutique pour les patients en bon état général (ECOG PS 0-1).

Pour les malades avec un ECOG PS > 1, une chimiothérapie par gemcitabine ou fluoropyrimidine est recommandée (9).

Quelle que soit la chimiothérapie, la réalisation du traitement adjuvant complet est plus importante que le délai entre la chirurgie et le début de la chimiothérapie (dans les 3 mois) (18).

Conclusion

L'examen de première intention pour le bilan diagnostique et d'extension d'un ADKP est la TDM dont le protocole de réalisation et l'interprétation doivent être standardisés. Chez les malades non métastatiques, l'analyse des rapports vasculaires permet de déterminer les tumeurs résécables, *borderline* et localement avancé. La chirurgie de première intention ne s'adresse qu'aux patients ayant une tumeur résécable à l'issue du bilan d'imagerie.

Après l'exérèse d'un ADKP, la chimiothérapie adjuvante doit être réalisée chez tous les malades car elle permet d'améliorer significativement la survie globale et sans récurrence.

Références

1. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, Almond J, Link K *et al.* European Study Group for Pancreatic C. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001;358:1576-85.
2. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K *et al.* Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 2013;310:1473-81.
3. Siegel RL, Miller KD *et Jemal A.* Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019 Jan;69(1):7-34.
4. Sanjeevi S, Ivanics T, Lundell L, Kartalis N, Andrén-Sandberg A *et al.* Impact of delay between imaging and treatment in patients with potentially curable pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2016
5. Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, Fishman EK, Hough DM *et al.* Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the society of abdominal radiology and the american pancreatic association. *Gastroenterology* 2014;146:291-304, e291.
6. Zins M, Matos C *et Cassinotto C.* Pancreatic Adenocarcinoma Staging in the Era of Preoperative Chemotherapy and Radiation Therapy. *Radiology.* 2018 May;287(2):374-390.
7. Marion-Audibert AM, Vullierme MP, Ronot M, Mabrut JY, Sauvanet A *et al.* Routine MRI With DWI Sequences to Detect Liver Metastases in Patients With Potentially Resectable Pancreatic Ductal Carcinoma and Normal Liver CT: A Prospective Multicenter Study. *AJR Am J Roentgenol.* 2018 Nov;211(5):W217-W225.
8. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Asbun H, Bain A *et al.* Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2. 2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15:1028-61
9. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebèque A, Burtin P *et al.* Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26(Suppl 5), <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv295>, v56-68.
10. Neuzillet C, Gaujoux S, Williet N, Bachet JB, Bauguion L *et al.* Pancreatic cancer: French clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, AFC). *Dig Liver Dis.* 2018 Dec;50(12):1257-1271.
11. Tol JA, Gouma DJ, Bassi C, Dervenis C, Montorsi M *et al.* Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2014;156:591-600.
12. Delpero JR, Jeune F, Bachellier P, Regenet N, Le Treut YP *et al.* Prognostic value of resection margin involvement after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma: updates from a French prospective multicenter study. *Ann Surg* 2017;266:787-96
13. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D *et al.* Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:1073-81.
14. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW *et al.* Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:1011-24.
15. Conroy T, Gourgou S *et Malka D.* Traitement adjuvant du cancer du pancréas: CAP ou pas CAP? *Hépatogastro Oncologie Dig* 2017;24:532-8.
16. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC *et al.* FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Dec 20;379(25):2395-2406.
17. A. Margaret *et al.*, ASCO® 2019, Abs #4000
18. Valle JW, Palmer D, Jackson R, Cox T, Neoptolemos JP *et al.* Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC-3 study. *J Clin Oncol* 2014;32:504-12

5

Les cinq points forts

- La résecabilité d'un adénocarcinome du pancréas doit être évaluée en RCP avec un scanner pancréatique datant de moins de 4 semaines et réalisé selon un protocole standardisé.
- En l'absence de métastase à distance, l'analyse des rapports vasculaires de la tumeur, permet de déterminer la résecabilité de l'adénocarcinome du pancréas.
- Un adénocarcinome du pancréas est jugé résecable et opéré d'emblée en l'absence de contact vasculaire (artériel et veineux) ou si le contact veineux (veine porte- veine mésentérique supérieure) est inférieur à 180° et sans déformation de la paroi veineuse.
- En cas de doute sur la résecabilité (tumeur *borderline*), un traitement d'induction doit être proposé.
- La chimiothérapie adjuvante, idéalement par mFOLFIRINOX, améliore la survie globale et sans récidence des malades opérés d'un adénocarcinome du pancréas.