


# Prise en charge de l'adénocarcinome de l'ampoule de Vater

 **Vincent HAUTEFEUILLE**

 Service d'Hépatogastroentérologie et Cancérologie Digestive, 1 place du Pr Christian-Cabrol CHU Amiens Picardie – 80054 AMIENS (France)

 [hautefeuille.vincent@chu-amiens.fr](mailto:hautefeuille.vincent@chu-amiens.fr)

## OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître l'épidémiologie, les caractéristiques histo-moléculaires et la classification TNM
- Connaître le bilan pré-thérapeutique
- Connaître la prise en charge thérapeutique des formes localisées
- Connaître la prise en charge thérapeutique des formes métastatiques

## LIENS D'INTÉRÊTS

AdAcAp ; Amgen ; Deciphera ; Esteve ; Ipsen ; Merck ; Novartis ; Pierre Fabre ; Servier.

## MOTS-CLÉS

Adénocarcinome de l'ampoule ; Chirurgie ; Chimiothérapie.

## ABRÉVIATIONS

ADKa : adénocarcinome de l'ampoule  
 BP : biliopancréatique  
 dMMR : déficient mismatch repair  
 DPC : duodéno pancréatectomie céphalique  
 EE : écho-endoscopie  
 INT : intestinal  
 MSI : instabilité microsatellite  
 TDM : tomodensitométrie  
 mSG : médiane de survie globale  
 mSSR : médiane de survie sans récurrence

## Introduction

Les adénocarcinomes de l'ampoule de Vater (ADKa) sont des tumeurs rares dont la prise en charge est complexe, de par leur localisation anatomique et la confluence de 3 *epithelia* différents (duodéal, biliaire et pancréatique) et de la difficulté de parfois séparer les ADKa des lésions duodénales périampullaires, biliaires ou pancréatiques.

Il ne sera abordé dans ce chapitre que les lésions carcino-mateuses, les lésions bénignes (adénomes), neuroendocrines ou GIST ne seront pas traitées ici.

## Terminologie

**Le terme d'ampullome ne doit plus être utilisé** car source d'imprécisions entre les lésions bénignes et les lésions dégénérées. Ainsi, de la même manière qu'on ne parle pas de « polypome colique » bénin ou dégénéré mais d'adénome et d'adénocarcinome colique, les termes **d'adénome ampullaire et d'adénocarcinome ampullaire doivent s'imposer**, comme le propose le TNCD [1].

## Épidémiologie

En France, les données du registre bourguignon montraient que les ADKa étaient diagnostiqués à un âge médian de 71 ans avec un taux d'incidence annuel de 0,83 pour 100 000 personnes pour les hommes contre 0,75 pour les femmes [2].

Les ADKa peuvent être sporadiques ou syndromiques : la polypose adénomateuse familiale (associant de multiples adénomes coliques et parfois des adénocarcinomes, des adénomes duodénaux, une polypose glandulokystique fundique +/- adénomateuse antrale) est le syndrome de prédisposition le plus fréquent avec des adénomes ampullaires souvent infracentimétriques et peu évolutifs mais qui peuvent évoluer au-delà d'un centimètre en adénocarcinome et qui justifient une surveillance régulière. Dans de plus rares cas, on peut retrouver des ADKa dans les polyposes de phénotype atténué et le syndrome de Lynch.

## Caractéristiques histo-moléculaires des ADKa

Au plan histologique, la détermination du sous type histologique n'est pas toujours aisée. On distingue les sous-types suivants : intestinal (INT) représentant 29,5 % des ADKa, biliopancréatique (BP) avec 40,5 % des patients, les 30,0 % restants étant les phénotypes mixte (8,6 %) et indéterminés (21,4 %). En pratique, seule l'identification du sous type INT semble d'intérêt et les sous-types biliopancréatique, mixte et indéterminés peuvent être regroupés car de pronostic assez similaire en termes de récurrence. Dans la cohorte française de la FFCD qui a inclus 389 patients, la médiane de survie sans récurrence (mSSR) du type INT n'était pas atteinte alors qu'elle était de 36,9 mois pour le groupe non-INT ( $p < 0,002$ ) [3].

Comme souvent en anatomopathologie, la morphologie de l'adénocarcinome est fondamentale et facilite le diagnostic de sous-type INT lorsque l'adénocarcinome est lieberkühnien. Quand la morphologie n'est pas informative, le pathologiste peut s'aider de l'immunohistochimie (notamment des cytokératine 7 et 20, de CDX2 +/- de MUC1 si disponible) pour caractériser l'ADKa. Il semble utile de rechercher une instabilité microsatellite par immunohistochimie (déficience d'expression des protéines MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2 du système de réparation MMR pour les mésappariements de l'ADN) et/ou biologie moléculaire (phénotype MSI-High), présente dans 2-18 % des ADKa, particulièrement dans le sous-groupe INT car le taux d'ADKa dMMR/MSI y semble plus élevé, de l'ordre de 20 %.

La différenciation est également un facteur pronostic majeur et doit systématiquement être précisée : les mSSR étaient de 43,8 mois pour le sous-groupe bien différencié, 27,8 mois pour le sous-groupe moyennement différencié et de seulement 7,6 mois pour le sous-groupe peu différencié au sein de la population de patients inclus dans la cohorte de la FFCD [3].

## Classification TNM des ADKa

La classification TNM des ADKa a été modifiée en 2017 et il faut utiliser la 8<sup>e</sup> version de la classification AJCC. Elle est détaillée dans le tableau 1a, de même que les stades découlant de la classification TNM (tableau 1b). Elle permet notamment de s'affranchir de la classification asiatique d0/d1/d2 qui ne doit plus être utilisée.

En synthèse, un ADKa ayant un développement uniquement muqueux sera classé : pT1a (anciennement sm- ou d0), un ADKa avec envahissement de la sous-muqueuse (anciennement sm+ ou d1) sera classé pT1b. Les stades T2 et T3 sont classiques pour les cancers du tube digestif, le stade T4 étant comme dans les adénocarcinomes pancréatiques réservé aux contacts vasculaires qui pourraient contre-indiquer une chirurgie et qui nécessite donc l'avis d'une équipe chirurgicale habituée à discuter la résectabilité.

**Tableau 1a : Classification TNM-UICC-AJCC (8<sup>e</sup> édition 2017) des cancers de l'ampoule**

T	Critères
Tx	Non évaluable
T0	Pas de tumeur primitive
Tis	Carcinome <i>in situ</i> / dysplasie de haut grade
T1a	Tumeur limitée à l'ampoule de Vater ou au sphincter d'Oddi
T1b	Tumeur dépassant le sphincter d'Oddi (invasion péri-sphinctérienne) et/ou envahissant la sous-muqueuse du duodénum
T2	Tumeur envahissant la musculature ( <i>muscularis propria</i> ) du duodénum
T3	Tumeur envahissant le pancréas
T3a	Envahissement $\leq$ 5 mm dans le pancréas
T3b	Envahissement $>$ 5 mm dans le pancréas, ou envahissant le tissu péri-pancréatique ou la séreuse duodénale mais sans extension à l'axe coelique ou à l'artère mésentérique supérieure
T4	Atteinte du tronc coelique, de l'artère mésentérique supérieure et/ou de l'artère hépatique commune
N	
Nx	Non évaluable
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	1 à 3 métastases ganglionnaires régionales
N2	$\geq$ 4 métastases ganglionnaires régionales
M	
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastase(s) à distance

**Tableau 1b : Stades pronostiques de l'AJCC (8<sup>e</sup> édition 2017) des cancers de l'ampoule**

Stades	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b-T2	N0	M0
IIA	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
IIIA	T1a-T1b-T2-T3	N1	M0
IIB	Tout T	N2	M0
IV	T4	Tout N	M1
	Tout T	Tout N	M1

## Bilan pré-thérapeutique

La pierre angulaire du bilan préopératoire repose sur la recherche de contacts vasculaires ou l'envahissement d'organes adjacents; la recherche de métastases ainsi que sur le bilan d'opérabilité.

Une tomographie thoraco-abdomino-pelvienne est indispensable avant toute discussion thérapeutique. Elle permettra d'éliminer des lésions secondaires à distance

et de déterminer des contre-indications vasculaires (tronc porte, vaisseaux mésentériques, artère hépatique, variantes anatomiques) ainsi que la présence d'un ligament arqué nécessitant une prise en charge spécifique. La chirurgie pour l'ADKa étant habituellement une duodéno pancréatectomie céphalique (DPC), une IRM hépatique à la recherche de métastases hépatiques est également recommandée à l'instar des cancers du pancréas.

La place de l'écho-endoscopie (EE) préopératoire n'est pas claire. Alors qu'elle est indispensable dans la prise en charge des adénomes ou dans les rares cas de discussion d'ampullectomie endoscopique pour ADKa, ses performances pour le diagnostic du stade T et plus encore du stade N ne sont pas très bonnes hors centre « expert ». En effet, les sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative pour le stade T1 vs. autres dans la cohorte FFCD était de 68 %, 87 %, 53 % et 93 %, respectivement, avec une précision de 84 %. Pour prédire le pT2 vs. les autres stades, les valeurs étaient de 58 %, 75 %, 56 % et 75 %, avec une précision de 68 %. Pour le stade N, la concordance des examens morphologiques semble encore moins bonne pour l'écho-endoscopie comme pour le scanner, de 64 % et 68 % respectivement, et ces examens ont une spécificité assez médiocre (38 % pour l'écho-endoscopie et 39 % pour la tomодensitométrie [4]. Lorsqu'on couple les deux modalités pour l'évaluation du statut N, les résultats ne sont pas meilleurs avec une concordance de 65 % et un coefficient kappa de 0,30 (IC 95 % : 0,19-0,40). En synthèse, les grosses adénopathies sont bien identifiées par les examens d'imagerie, mais il existe de petites métastases ganglionnaires mal identifiées par l'imagerie conventionnelle et finalement seule la chirurgie permettra un staging correct de l'envahissement ganglionnaire.

Enfin, la coloscopie n'est pas systématique et doit bien sûr être proposée lorsqu'une forme familiale est suspectée (atteinte digestive haute évocatrice de PAF, âge jeune, phénotype dMMR/MSI) ou lorsqu'il y a une indication habituelle de coloscopie (antécédent familial de polype ou de cancer du côlon, signe d'alarme colique habituel), les études sur la co-occurrence de polypes coliques en cas d'adénome ou d'ADKa étant discordantes. Deux études européennes ne semblent néanmoins pas identifier de sur-risque colique dans cette situation.

## Prise en charge thérapeutique des formes localisées

### Traitement de la tumeur primitive

Le traitement de référence des ADKa localisés est la chirurgie. Dès le stade pT1b, le risque ganglionnaire augmente de l'ordre de 25 % [5] et impose donc une DPC.

Les choses semblent moins claires pour les ADKa pT1a. Le dogme était jusqu'alors de considérer le risque ganglionnaire de ces cancers comme quasi nul. De nouvelles données issues de la cohorte de la FFCD semblent faire vaciller cette affirmation. En effet, le groupe pT1a (n=24) présentait un risque ganglionnaire de 13 % (données non publiées). Il semble donc licite de discuter aussi une DPC pour ces patients afin de pouvoir faire un curage ganglionnaire de qualité. Une analyse

plus poussée de ces ADKa pT1a à la recherche de facteurs associés à un envahissement N+ est prévue dans la cohorte (ADKa peu différencié, phénotype BP, présence d'un budding, etc.). Ainsi, la place d'une ampullectomie endoscopique (qui va être rediscutée dans le groupe de travail du TNCD du chapitre « Tumeurs de l'ampoule ») pourrait être réservée aux patients non opérables sans critère histologique défavorable et pour lequel la balance bénéfice-risque en comparaison à la DPC est défavorable.

### Chimiothérapie adjuvante

Après la chirurgie, la question de la chimiothérapie adjuvante se pose. Les données disponibles pour répondre à cette question sont majoritairement rétrospectives et de qualité moyenne. Il semble se détacher tout de même un bénéfice pour les ADKa de mauvais pronostic. Les facteurs à considérer sont la différenciation tumorale (notamment les formes peu différenciées), le statut T (principalement les tumeurs T3 ou T4) et le statut N (notamment les ADKa N+). Les deux seules études prospectives randomisées sont difficiles d'interprétation car elles n'incluaient pas que des ADKa. ESPAC3 a inclus 428 patients avec adénocarcinome périampullaire dont 297 ADKa et retrouvait une médiane de survie globale (mSG) de 40,6 mois dans le bras surveillance, 57,8 mois dans le bras 5FU bolus J1-J5, et 70,8 mois dans le bras gemcitabine avec un HR significatif à 0,7 pour la gemcitabine vs. surveillance (IC 95 % 0,51-0,97, p= 0,03) et une tendance non significative pour le 5FU avec un HR à 0,79 [6]. L'étude ASCOT a, elle, comparé le S1 (une fluoropyrimidine orale uniquement disponible en Asie) vs. surveillance et l'analyse du sous-groupe des 73 ADKa retrouvait une tendance non significative pour la survie globale (HR= 0,49, p= NS) et la survie sans récurrence (HR= 0,69, p= NS) en faveur du S-1 [7]. Pour ces raisons, une monochimiothérapie adjuvante a été proposée en référence dans le TNCD. Néanmoins, le TNCD propose en option de réaliser une polychimiothérapie, qui semble plus efficace, mais sur des données rétrospectives.

Récemment, la cohorte prospective non randomisée de la FFCD a analysé les facteurs associés à la récurrence. En analyse multivariée, un ADKa de stade III correspondant à un ADKa pT4 ou pN+ (HR= 2,86 avec un IC 95 % : [1,89;4,17], p<0,0001), un ADKa de morphologie peu différenciée (HR= 2,51 avec un IC 95 % : [1,42;4,43], p= 0,002) et un phénotype non intestinal (HR= 1,58 avec un IC 95 % : [1,00;2,49], p= 0,052) étaient associés à une survie sans récurrence plus courte [3].

Sur ces critères, un score pronostique simple a été défini, résumé dans le tableau 2. Les données de survies sont représentées dans la figure 1 : les ADKa à bas risque (score 0-2) avaient une mSSR non atteinte, les ADKa à risque intermédiaire (score 3-5) une mSSR de 73,1 mois et les ADKa à haut risque (score 6-7) une mSSR de 13,1 mois.

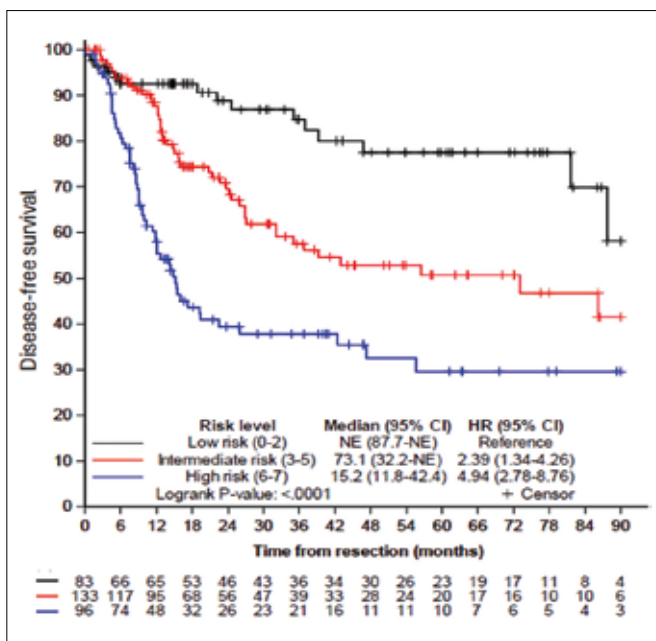
Là encore, la chimiothérapie semble surtout utile pour les ADKa à haut risque et peut être discutée pour les formes à risque intermédiaire (figure 2).

Dans la version du TNCD actuellement en ligne (2023), la chimiothérapie n'était pas recommandée pour les ADKa pT1-T2N0. Pour les ADKa à plus haut risque, c'est-à-dire les ADKa pT3-T4 ou les pN+ ou les formes peu différenciées ou R1, une polychimiothérapie est proposée. Le schéma de chimiothérapie d'une durée de 6 mois est choisi empiriquement au vu de l'absence de preuves formelles : il est

Tableau 2 : Score pronostic issu de la cohorte FFCD AC proposé par Roth *et al.*

Variables		Coefficient of variable in multivariable analysis mDFS (n=312)	Score weighting
Tumor stage	Stage I-II	Ref	0
	Stage III	2.507	3
Tumor grade	Low	Ref	0
	Intermediate	1.275	1
	High	2.281	2
Tumor subtype	Intestinal	Ref	0
	Non-intestinal	2.057	2

Figure 1 : Survie sans récurrence par groupe de risque après chirurgie



proposé un FOLFOX pour les formes INT et un mFOLFIRINOX pour les formes non-INT. À noter que l'essai FFCD PRODIGE 98 – AMPIRINOX est ouvert et comparera une monochimiothérapie (capécitabine ou gemcitabine au choix de l'investigateur) à une polychimiothérapie (mFOLFIRINOX) pour les ADKa  $\geq$  pT2N0.

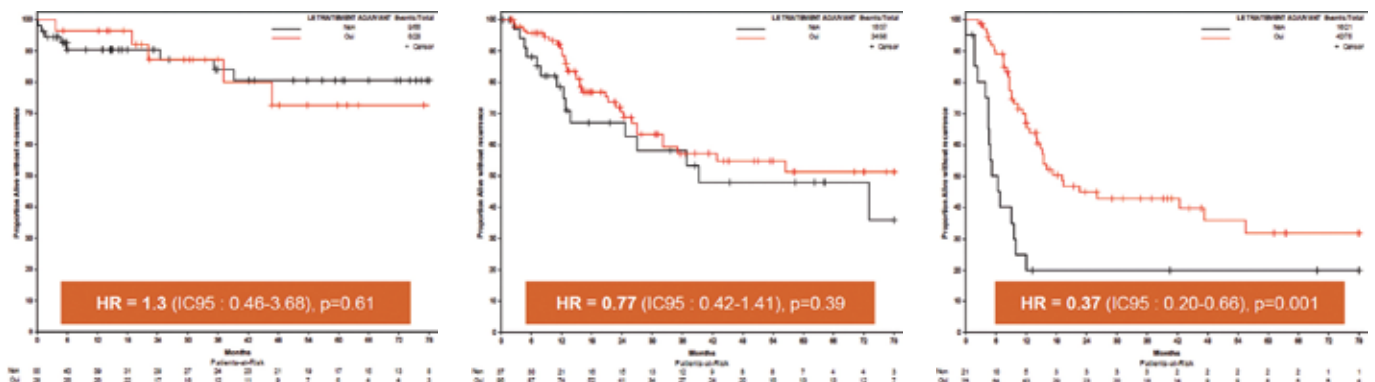
## Prise en charge thérapeutique des formes métastatiques

Le niveau de preuve est encore plus faible dans les formes métastatiques. Deux petites séries prospectives publiées par Overman *et al* en 2009 avait inclus 25 patients dont 12 ADKa et montrait avec un schéma CAPOX (capécitabine 750 mg/m<sup>2</sup>/12h J1-J14 + oxaliplatine 130 mg/m<sup>2</sup> à J1, J21=J1) un taux de réponse objective de l'ordre de 40 %. Une deuxième petite cohorte du même auteur [8-9] rapporte un taux de réponse objective de 43 % avec adjonction de bevacizumab.

Au vu du très faible niveau de preuve, aucun régime de chimiothérapie n'est donc suffisamment étudié en 1<sup>re</sup> ligne métastatique pour être recommandé. Néanmoins, comme stipulé dans le TNCD, on peut raisonnablement proposer comme option une chimiothérapie à base de 5FU +/- oxaliplatine +/- irinotecan pour les ADKa de phénotype INT et une chimiothérapie de type FOLFIRINOX ou GEMCIS ou gemcitabine en cas de phénotype non-INT. Au-delà de la deuxième ligne, il n'y a pas de référence également. La présence d'une instabilité microsatellite peut faire discuter une immunothérapie au vu des données d'efficacité dans les adénocarcinomes digestifs non colorectaux [10], surtout présente dans les ADKa de phénotype INT. D'autres altérations moléculaires (tableau 3) peuvent être recherchées, même si le screening moléculaire avec séquençage en NGS des ADKa ne retrouve que peu d'altérations moléculaires ciblables : environ 10-15 % d'amplification de *Her2*, 47 % de mutation *RAS* mais très peu de mutation *RAS* p.G12C, des mutations *BRAF* mais qui ne sont pas p.V600E...

En synthèse, le choix du régime de chimiothérapie est assez empirique. L'analyse de la cohorte prospective « Adénocarcinome ampullaire » de la FFCD aidera à préciser l'efficacité de ces traitements en 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> ligne et pourrait permettre, faute de données randomisées, de mieux choisir le régime de chimiothérapie. Les résultats de cette étude seront présentés lors des JFHOD 2026 (Vo Quang E *et al* – CO151 – Session Nouveautés thérapeutiques dans le cancer du pancréas et des voies biliaires) [12].

Figure 2 : Impact de la chimiothérapie adjuvante sur la récurrence par sous-groupe de risque du score FFCD AC



**Tableau 3 : Altérations moléculaires des adénocarcinomes de l'ampoule de Vater**

Altération moléculaire	Publication	n	Détail
<b>Her2</b>	Perkins G - Br J Cancer 2019	91	1 Her2 3+ et amplification ERBB2, et 4 Her2 2+
	Wong W - Cancer 2019	44	11%
	Hechtman JF - Mod Pathol 2015	32	amplification de Her2 chez 13%
	Yachida S - Cancer Cell 2016	172	12% (surtout ADKa INT)
<b>FGFR</b>	Gingras MC - Cancer Cell 2016	98	environ 5%
	Perkins G - Br J Cancer 2019	91	1 mutation FGFR2
<b>NTRK</b>	Wong W - Cancer 2019	45	5% (une fusion, une mutation)
	Wong W - Cancer 2019	44	1 fusion
<b>RAS</b>	Perkins G - Br J Cancer 2019	91	47% (dont 1 G12C)
	Wong W - Cancer 2019	45	53%
	Hechtman JF - Mod Pathol 2015	32	47%
	Yachida S - Cancer Cell 2016	60	48%
<b>BRAF</b>	Perkins G - Br J Cancer 2019	91	8% (aucune V600E)
	Wong W - Cancer 2019	44	11%
<b>BRCA</b>	Wong W - Cancer 2019	44	11%
	Pinto P - PloS One 2016		14%

## Conclusion

La prise en charge des adénocarcinomes de l'ampoule est complexe car elle regroupe des tumeurs très hétérogènes. La détermination des caractéristiques histologiques (notamment morphotype INT vs. non-INT, différenciation) est difficile mais semble de plus en plus indispensable pour stratifier le risque de récidive et discuter la chimiothérapie. Le choix du schéma adéquat devrait être plus facile à l'issue de l'étude FFCD PRODIGE 98 – AMPIRINOX. Vu la rareté de ces cancers, il semble impératif de proposer à un patient opéré d'un ADKa l'inclusion dans cet essai randomisé. Enfin, de nouvelles études sur les protocoles de chimiothérapie en situation métastatique semblent également indispensables.

## Références

1. Hautefeuille V, Turpin A, Williet N, Napoléon B, Dupré A, Huguet F, *et al.* Ampullary tumors: French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (TNCD, SNFGE, FFCD, UNICANCER, GERCOR, SFCD, SFED, ACHBT, AFC, SFRO, RENAPE, SNFCP, AFEF, SFP, SFR). *Dig Liver Dis* 2024;56:1452-1460
2. Rostain F, Hamza S, Drouillard A, Faivre J, Bouvier AM, Lepage C. Trends in incidence and management of cancer of the ampulla of Vater. *World J Gastroenterol* 2014;29:10144-50
3. Roth G, Pellat A, Piessen G, Le Malicot K, Schwartz L, Gallois C, *et al.* A simple prognostic score to predict recurrence after pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinoma: results from the French prospective FFCD-AC cohort. *ESMO Op* 2024;12:103988
4. Pellat A, Manfredi S, Truant S, Roth G, Le Malicot K, Bouché O, *et al.* *Gastrointest Endosc* 2025 (in press)
5. Kim SJ, An S, Kang HJ, Kim JY, Yang MA, Lee JH, *et al.* Validation of the eighth edition of the American Joint Committee on Cancer staging system for ampulla of Vater cancer – Surgery 2018;163:1071-1079
6. Neoptolemos J, Moore M, Cox T, Valle J, Palmer D, McDonauld A, *et al.* Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA* 2012;308:147-56
7. Nakashi K, Ikeda M, Konishi M, *et al.* Adjuvant S-1 compared with observation in resected biliary tract cancer (JCOG1202, ASCOT): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;401:195-203
8. Overman M *et al.* Phase II study of capecitabine and oxaliplatin for advanced adenocarcinoma of the small bowel and ampulla of Vater. *J Clin Oncol* 2009;27:2598-603
9. Overman M *et al.* Bevacizumab combined with capecitabine and oxaliplatin in patients with advanced adenocarcinoma of the small bowel or ampulla of vater: A single-center, openlabel, phase 2 study. *Cancer* 2017;123:1011-1017
10. Perkins G, Svrcek M, Bouchet-Doumenq C, Voron T, Colussi O, Debove C, *et al.* Can we classify ampullary tumours better? Clinical, pathological and molecular features. Results of an AGEO study– Br J Cancer 2019;120:697-702
11. Moreau M, Alouani E, Flecchia C, Falcoz A, Gallois C, Auclin E, *et al.* A multicenter study evaluating efficacy of immune checkpoint inhibitors in advanced non-colorectal digestive cancers with microsatellite instability. *Eur J Cancer* 2024;202:114033
12. Vo Quang E, Hautefeuille V, Bouché O, Le Malicot K, Tougeron D, Piessen G, *et al.* Caractéristiques et facteurs pronostiques des adénocarcinomes ampullaires métastatiques : résultats sur 108 patients issus de la cohorte multicentrique FFCD AC– CO151 – JFHOD 2026, Paris

# 5

## Les cinq points forts

- Le terme d'ampullome est à bannir, au profit de ceux d'adénome et d'adénocarcinome de l'ampoule.
- Le bilan préthérapeutique (échoendoscopie, scanner) ne permet pas d'identifier correctement l'envahissement ganglionnaire.
- En sus des stades T et N, la différenciation, le phénotype (intestinal ou non intestinal) sont des éléments importants et doivent être précisés dans le compte rendu d'anatomopathologie.
- La chimiothérapie adjuvante semble surtout utile pour les formes de plus mauvais pronostic.
- Au stade métastatique, aucun traitement ne peut être privilégié, néanmoins une bi-chimiothérapie à base de sels de platine semble une option raisonnable.