

Facteurs de risque de l'adénocarcinome pancréatique

Introduction

Le cancer pancréatique représente la cinquième cause de décès par cancer dans les pays occidentaux et son incidence est en augmentation [1]. Elle est actuellement de 6 à 10 pour 100 000 habitants en Europe, aux USA et au Japon (incidence du cancer du côlon entre 35 et 40 pour 100 000 en France). Il s'agit dans plus de 90% des cas d'un adénocarcinome. Le mauvais pronostic (survie à 5 ans inférieure à 3,5%) est dû en partie à l'absence de facteurs de risque très spécifiques interdisant une prévention efficace, un diagnostic tardif en raison de signes cliniques de début absents ou non spécifiques, une invasion tumorale rapide par voie lymphatique et nerveuse, et l'absence de marqueurs biologiques précoces disponibles en pratique clinique quotidienne [2]. Le seul traitement curatif du cancer pancréatique est la chirurgie. Celle-ci ne peut être instituée à visée curative que dans 10 à 15% des cas. Parmi ces patients, seulement 5% à 10% sont en vie à cinq ans. Les autres patients relèvent d'un traitement palliatif médical ou chirurgical et parmi eux la survie médiane n'excède pas 6 à 8 mois [2, 3, 4]. A l'heure actuelle, les voies de recherche pour améliorer le pronostic du cancer pancréatique sont :

- une meilleure connaissance de la carcinogenèse avec analyse des al-

térations génétiques et du comportement biologique des cellules cancéreuses pancréatiques à la recherche de marqueurs ou de cibles utiles au diagnostic précoce ou au traitement ;

- le développement d'un traitement néo-adjuvant ou adjuvant efficace, applicable respectivement avant et après chirurgie dans le but de réduire le risque de récurrence de la maladie ;
- l'obtention de protocoles thérapeutiques en situation palliative pour améliorer encore le confort du malade et allonger la survie ;
- une meilleure connaissance et un meilleur diagnostic des lésions précancéreuses et des situations à risque pour l'adénocarcinome pancréatique dont une tentative de description est faite ici.

Facteurs environnementaux et maladies favorisantes

Un certain nombre de facteurs ont été recherchés à partir d'études épidémiologiques de type : études de cohortes (études de l'apparition de cancers chez des sujets exposés ou non à un facteur de risque) ou études cas-témoins (qui comparent des sujets atteints de cancer à des sujets témoins vis-à-vis



L. BUSCAIL
(Toulouse)

de l'exposition à un facteur de risque). On définit à partir de ces études un risque relatif de cancer qui traduit le rapport du risque entre un groupe exposé et un groupe non exposé. Si le risque relatif est égal à 2, on a observé, pour l'exposition considérée, un doublement du nombre d'effets attendus. En revanche, pour un risque relatif égal à 1, on n'a pas observé d'augmentation du risque parmi la population étudiée.

Facteurs nutritionnels

Le risque de cancer pancréatique est lié au développement socio-économique et industriel comme en témoigne l'incidence élevée dans les pays occidentaux. Dans ce contexte, un régime hypercalorique, un état d'obésité et un défaut d'exercice physique sont corrélés à une augmentation d'incidence de l'adénocarcinome pancréatique. En revanche, la surconsommation de café ou d'alcool n'a pas été incriminée [5, 6].

Rôle du tabac

Le risque relatif d'adénocarcinome pancréatique est augmenté en cas de sur-consommation tabagique (en particulier au cours de formes héréditaires) avec un risque relatif de 2,2 [7].

Tirés à part : Louis Buscail, Service de Gastroentérologie et Nutrition, CHU Rangueil, 1, avenue Jean Poulhès, TSA 50032, 31059 Toulouse Cedex 9.

On peut en déduire certaines règles simples mais finalement communes à certains cancers notamment digestifs : ne pas fumer, manger de façon modérée et équilibrée et faire de l'exercice physique.

Environnement

Certains toxiques industriels ont été incriminés tels que hydrocarbures aromatiques polycycliques ou les insecticides organochlorés et seraient associés à 5% des cancers pancréatiques [1].

Adénocarcinome pancréatique et diabète

Au moment du diagnostic de cancer du pancréas, entre 40 et 60% des patients ont un diabète : le problème posé est celui de « diabète cause ou conséquence ».

Certaines études ont considéré le diabète comme un symptôme précoce du cancer pancréatique. Le diabète peut en effet précéder de quelques mois les premiers signes spécifiques et le diagnostic d'adénocarcinome [8]. Un facteur d'insulino-résistance périphérique sécrété par les cellules tumorales serait impliqué dans ces cas. Il est donc un fait qu'en l'absence d'obésité et d'antécédents familiaux ou personnels de diabète, le diagnostic d'adénocarcinome est à suspecter en cas de diabète tardif (l'adénocarcinome pancréatique ne représenterait toutefois que 5% des cas de diabètes tardifs) [9].

D'un autre côté, une méta-analyse de l'ensemble des séries publiées fait état d'un sur-risque d'adénocarcinome en cas de diabète ancien (> 10 ans d'évolution) (risque relatif entre 1,6 et 2,8). La physiopathologie n'est pas connue mais le risque relatif est augmenté [10].

Facteurs familiaux

Syndrome du cancer familial

Selon les pays et les équipes, le cancer pancréatique familial est défini comme l'existence de deux ou trois cas de

cancer pancréatique chez des parents au premier degré. La transmission se fait sur le mode autosomique dominant. Le gène n'est pas connu et l'attitude pratique de détection n'est pas codifiée avec des recommandations allant de la « pancréatectomie prophylactique » à l'échoendoscopie annuelle.

Autres cancers à caractère héréditaire

Certains syndromes de cancer familial comportent aussi un risque de cancer pancréatique : le syndrome Peutz-Jeghers est un syndrome rare. C'est une maladie familiale à transmission autosomique dominante avec forte pénétrance du gène *STK11* porté par le chromosome 19p13.3. Il s'agit d'une polypose qui peut être diffuse à tout le tube digestif mais prédomine généralement sur l'intestin grêle à type d'hamartome. La dégénérescence est exceptionnelle. Cependant, un patient qui a un syndrome de Peutz-Jeghers a un risque accru de 18 fois de développer un cancer digestif ou extra-digestif intéressant le pancréas, le sein, les ovaires, le poumon.

Le syndrome HNPCC et celui d'Ataxie-télangectasies constituent des situations à risque de cancer du pancréas de même que le syndrome FAMM (Familial Atypical Multiple Mole Melanoma) et les familles de cancers du sein avec mutation du gène *BRCA2*.

Lésions pancréatiques pré-cancéreuses

Filiation dysplasie – cancer

La carcinogenèse pancréatique est de plus en plus connue et passe tout comme le côlon par des lésions pré-cancéreuses allant de l'hyperplasie papillaire canalaire, hyperplasie avec dysplasie, puis le cancer in situ jusqu'à l'adénocarcinome invasif (lésions dites « Pan IN » pour « pancreatic intra-epithelial neoplasia »). On y retrouve

des anomalies génétiques classiques du cancer pancréatique allant d'une mutation précoce de l'oncogène *k-ras*, puis des gènes suppresseurs de tumeur *p16*, *p53* et enfin *DPC4* à un stade plus tardif. Ces lésions pré-cancéreuses et ces anomalies génétiques sont présentes dans des lésions prédisposant au cancer pancréatique. Leur mise en évidence est difficile compte tenu de la difficulté d'accès du tissu pancréatique, avec de surcroît, l'absence de « signes cliniques précoces spécifiques » du cancer pancréatique.

Les TIPMP

Les tumeurs intra-canalaire mucineuses et papillaires du pancréas (TIPMP) sont des tumeurs sécrétant du mucus. Elles intéressent soit l'épithélium du canal pancréatique principal soit celui des canaux secondaires (30%) ou les deux (70%). Elles se manifestent dans 40 à 60% des cas par une pancréatite aiguë, plus rarement par des douleurs abdominales, un ictère, une diarrhée ou un diabète. Actuellement, depuis les progrès de l'imagerie, 30% au moins des TIPMP sont de découverte fortuite. Le diagnostic peut se faire grâce à la tomодensitométrie, mais aussi l'échoendoscopie, la CP-IRM voire la CPRE. Ces examens montrent une rupture de calibre, et des dilatations des canaux secondaires sous forme d'images kystiques de petite taille, communiquant avec le système canalaire pancréatique principal, contenant parfois du matériel intra-canalaire ou des lacunes correspondant à du mucus. Ces lésions sont initialement bénignes mais ont un potentiel dégénératif. Ce potentiel varie en fonction de la localisation et schématiquement les TIPMP touchant les canaux secondaires ont un risque de dégénérescence de 15% à 5 ans alors que ce risque avoisine 50% à 5 ans pour celles touchant à la fois les canaux secondaires et principal. L'exérèse chirurgicale est donc recommandée si le terrain le permet. Le pronostic des formes dégénérées est meilleur que celui de l'adénocarcinome classique sauf si l'invasion extra-pancréatique est importante.

Les cystadénomes mucineux

Parmi les tumeurs kystiques du pancréas, les cystadénomes mucineux ont un risque de dégénérescence estimé à 50%. Il s'agit de lésions unikystiques et macrokystiques. Un taux de marqueurs tumoraux (ACE, CA19-9) est élevé dans le liquide kystique, ce liquide pouvant être prélevé sous échographie en pré-opératoire pour confirmer le diagnostic. En effet, l'exérèse est de mise dans ce type de lésion. Les tumeurs pseudo-solides et papillaires ont aussi un potentiel dégénératif, ce sont des lésions avec un double contingent solide et kystique volontiers rencontrées chez la femme jeune. L'exérèse chirurgicale est également la règle.

La pancréatite chronique calcifiante

Même s'il existe des facteurs dits « confondants » comme le tabac et l'alcool, la pancréatite chronique calcifiante (PCC) est un facteur de risque du cancer pancréatique (risque relatif de 1,8 à 2 à dix ans) [1, 13-14]. Ce risque serait plus fréquent au cours de la pancréatite chronique héréditaire, ce risque augmentant avec l'âge [15] et en cas de transmission par le père. Le risque cumulé de développer un adénocarcinome sur pancréatite chronique, quelle que soit l'étiologie, est de 4% à 25 ans d'évolution. La physiopathologie n'est pas totalement connue mais on met en évidence les mêmes anomalies canalaire (hyperplasie papillaire, Pan IN) et génétiques qu'au cours du cancer (k-ras, P16, DPC4), sans que l'on puisse incriminer de façon formelle l'inflammation, le tabac ou l'alcool [16].

Qui et comment surveiller ?

Les tumeurs pancréatiques

En ce qui concerne les cystadénomes mucineux, l'exérèse est en général proposée. Il existe toutefois 10% des cystadénomes séreux (qui eux ne dé-

gèrent pas) qui se présentent sous forme macrokystique et la ponction avec analyse du liquide de ponction est alors utile au diagnostic différentiel [17]. En cas de risque chirurgical, la discussion peut se faire sur l'existence ou non de « signes morphologiques péjoratifs » prédictifs de dégénérescence (TDM et échographie) tels que l'épaississement tissulaire pariétal du kyste, les adénopathies, l'envahissement des structures anatomiques voisines.

Pour ce qui est des TIPMP, la chirurgie est théoriquement indiquée compte tenu du risque de dégénérescence et ce, d'autant plus que la tumeur est symptomatique. Le débat est actuellement centré sur « la surveillance armée » des formes atteignant uniquement les canaux secondaires dont le potentiel dégénératif est moindre. On pourra donc s'attacher à des « critères morphologiques de suspicion de dégénérescence » tels que nodules tissulaires de la paroi des kystes, kyste supérieur à 3 cm de diamètre, adénopathies et envahissement des structures anatomiques voisines [18]. Toutefois, l'histoire naturelle de ces lésions n'étant pas connue, cette surveillance devra se faire dans le cadre d'études prospectives sans perte de vue des patients. Pour ce qui est des autres TIPMP, l'exérèse est de mise si le terrain le permet avec une bonne analyse extemporanée pour fixer les limites de l'exérèse. La surveillance post-opératoire est importante (surtout s'il y a des foyers de dysplasies). Elle doit être clinique mais aussi morphologique (TDM, CP-IRM et/ou échographie).

Pancréatite chronique

L'adénocarcinome pancréatique ne concernerait que 5% des patients atteints de pancréatite chronique. Une attitude systématique de dépistage chez les patients atteints de pancréatite chronique n'est pas à l'heure actuelle justifiée. Il s'agit de surcroît d'un problème difficile puisque le cancer peut emprunter la symptomatologie de la pancréatite chronique comme la douleur, l'amaigrissement ou l'ictère. Le diagnostic se pose en pratique devant une « forme pseudo tumorale » de pan-

créatite chronique. Malgré la tentative de description des critères morphologiques radiologiques ou échographiques prédictifs de l'un ou l'autre des diagnostics, ce type de problème est difficile à résoudre [19]. De plus, il n'existe pas de marqueurs sériques fiables pouvant établir ce diagnostic différentiel. La recherche de la mutation de l'oncogène *k-ras* dans le suc pancréatique prélevé au cours de la CPRE ou de la cytoponction sous échographie est toujours en évaluation avec la recherche de nouveaux marqueurs. En pratique, on s'attachera à des signes cliniques tels que la reprise des douleurs et un amaigrissement chez un patient ayant une pancréatite chronique (volontiers sévère) non douloureuse depuis quelques années. L'ictère avec prurit (absent classiquement en cas de pancréatite chronique) est également suspect. La cytoponction pancréatique volontiers répétée peut régler certains problèmes de diagnostic différentiel. Elle fait place de plus en plus à la chirurgie d'exérèse avec analyse anatomo-pathologique qui reste difficile dans ce contexte pathologique et anatomique.

Le cancer familial

Il n'y a pas de recommandations clairement établies dans le suivi des personnes appartenant à une famille à risque (ni même des autres formes associées à des syndromes de cancer familial) et en l'absence de gène identifié, le dépistage est impossible. L'échographie serait l'examen le plus fiable pour examiner au mieux la glande pancréatique mais l'âge et la fréquence de réalisation ne sont pas connus (une TDM abdominale avec coupes fines pancréatiques pourrait être une alternative non validée actuellement).

Situations pratiques courantes

La pancréatite aiguë idiopathique, volontiers récurrente, soulève le problème de la microlithiase biliaire. Néanmoins se pose le problème de petites lésions tumorales dont le diagnostic est difficile par l'imagerie de la phase aiguë d'une pancréatite. Ceci

soulève l'intérêt d'un bilan morphologique à distance (en particulier l'échoendoscopie) pour ne pas «laisser passer» un petit adénocarcinome ou une TIPMP résécable à un stade utile [20].

Il est licite devant un cas diabète récent chez un sujet de plus de 50 ans ou ayant des antécédents familiaux de diabète de réaliser une scanographie abdominale avec coupes fines pancréatiques. On doit aussi réaliser un exploration pancréatique chez un patient diabétique avec des symptômes abdominaux ou une perte de poids.

Conclusion

Les situations à risques d'adénocarcinome pancréatique restent donc pour résumer : les antécédents de diabète, la présence d'une pancréatite chronique évoluant depuis plus de 15 ans, les tumeurs mucineuses de type cystadénome mucineux ou TIPMP. L'imagerie doit être mise en œuvre dès qu'un doute clinique existe tel qu'un diabète récent avec troubles digestifs ou amaigrissement, une pancréatite aiguë idiopathique volontiers récidivante. Cette imagerie doit être de haute qualité, la ponction dirigée pouvant lever certains doutes *in fine*. Il est toutefois difficile de faire un diagnostic précoce à l'heure actuelle en l'absence de marqueurs sériques du cancer pancréatique et de situations cliniques spécifiques en début d'évolution. Néanmoins, les tumeurs bénignes à risque doivent être négligées : c'est la seule voie pragmatique de traitement précoce du cancer pancréatique.

RÉFÉRENCES

1. Corcos O, Ruzsniwski P. Epidémiologie et facteurs de risque de l'adéno carcinome pancréatique. In Traité de Pancréatologie Clinique, P Lévy, P. Ruzsniwski et A. Sauvanet edit, 2005 Flammarion, Paris pp 156-160.
2. Warshaw, AL, Fernandez-del-Castillo, C. Pancreatic carcinoma. N Eng J Med 1992; 326: 455-65.
3. Buscail L, Pagès P, Berthelémy P, Fourtanier F, Frexinos J, Escourrou J. Role of EUS in the management of pancreatic and ampullary carcinoma: a prospective study assessing resectability and prognosis. Gastrointest Endosc 1999; 50: 34-4.
4. Escourrou J, Pagès P, Moreau J, Buscail L. Pronostic du cancer du pancréas. Gastroenterol Clin Biol 2001; 25 (2 Pt 2): C30-3.
5. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Environmental factors and risk of pancreatic cancer. Pancreatology 2003; 3: 1-7.
6. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WE, Colditz GA, Stampfer MJ, Fuchs CS. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. JAMA 2001; 286: 921-9.
7. Silverman DT, Dunn JA, Hoover RN. Cigarette smoking and pancreas cancer: a case-control study based on direct interviews. J Natl Cancer Inst 1994; 56: 1510-16.
8. Gullo L, Pezzilli R, Morselli-Labate AM. Diabetes and the risk of pancreatic cancer. Italian Pancreatic Cancer Study Group. N Engl J Med 1994; 331: 81-4.
9. Damiano J, Bordier L, Le Berre JP. Should pancreas imaging be recommended in patients over 50 years when diabetes is discovered because of acute symptoms? Diabetes Metab 2004; 3: 203-7.
10. Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. JAMA 1995; 273: 1605-9.
11. Lévy P, Ruzsniwski P, Bernades P. Histoire naturelle de la pancréatite chronique alcoolique. Gastroenterol Clin Biol 2000; 24: 725-41.
12. Talamini G, Falconi M, Bassi C, et al. Incidence of cancer in the course of chronic pancreatitis. Am J Gastroenterol 1999; 94: 1253-60.
13. Karlson BM, Ekblom A, Josefsson S, McLaughlin JK, Fraumeni JF Jr, Nyren O. The risk of pancreatic cancer following pancreatitis: an association due to confounding? Gastroenterology 1997; 113: 587-92.
14. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. N Engl J Med 1993; 328: 1433-7.
15. Whitcomb DC, Applebaum S, Martin SP. Hereditary pancreatitis and pancreatic carcinoma. Ann N Y Acad Sci 1999; 880: 201-9.
16. Costentin L, Pagès P, Bouisson M, Berthelémy P, Buscail L, Escourrou J, Pradayrol L, Vaysse N. Frequent deletion of tumor suppressor genes in pure pancreatic juice from patients with tumoral or non-tumoral pancreatic diseases. Pancreatology 2002; 2: 17-25.
17. Buscail L, Faure P, Bourmet B, Escourrou J. Interventional Endoscopic ultrasound for pancreatic disease. Pancreatology, 2006; 6: 7-16.
18. Maire F, Hammel P, Terris B. Prognosis of malignant intra-ductal papillary mucinous tumours of the pancreas after surgical resection. Comparison with pancreatic ductal adenocarcinoma Gut 2002; 5: 717-22.
19. Buscail L. Diagnostic et prise en charge de la pancréatite chronique. Presse Med 2001; 30: 921-9.
20. Escourrou J, Buscail L. Quelles investigations devant une probable pancréatite NonA NonB ? Gastroenterol Clin Biol 2001; 25(1 Suppl): 1S28-33.