

Cancer du pancréas : du bilan de résecabilité au traitement palliatif

CAS
CLINIQUE

Pascal HAMMEL

Fédération Médico-Chirurgicale d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Beaujon, 100 Boulevard Leclerc, 92118 Clichy Cedex.

Observation

Un homme âgé de 50 ans était hospitalisé pour le bilan et le traitement d'une masse de la tête du pancréas révélée par un ictère et un amaigrissement de 12 kg en 2 mois. Il n'avait pas d'antécédent particulier en dehors d'un tabagisme (50 paquets-années). A l'arrivée dans le service, il se plaignait de douleurs pancréatiques pour lesquelles il prenait six comprimés d'Efféalgan codéiné® par jour. Il n'y avait pas de vomissement et le transit était normal. L'examen physique était sans particularité en dehors de l'ictère. La numération formule sanguine était normale. La bilirubinémie était à 380 µmoles/L (valeur supérieure de la normale (N) < 17 µmoles/L). La gamma-GT était à 15 N et les phosphatases alcalines à 6,5 N. L'antigène carcino-embryonnaire était à 2 N et le CA 19-9 à 14 N. A l'échographie trans-pariétale, on trouvait une tumeur hypoéchogène de la partie haute de la tête du pancréas mesurant 3 cm de diamètre et une dilatation des voies biliaires intra et extra-hépatiques. Sur la scanographie, cette lésion paraissait englober l'artère gastro-duodénale et venait au contact de l'artère hépatique commune. Il n'y avait pas de métastase hépatique ou pulmonaire, ni d'ascite.

Question 1 : A ce stade du diagnostic, que proposez-vous pour compléter les explorations ? (plusieurs réponses possibles)

1. Echoendoscopie
2. Artériographie
3. Biopsie pancréatique écho-guidée
4. Laparoscopie

Réponse : 1

Une exérèse à visée curative n'est possible que dans 10 % à 20 % des adénocarcinomes céphaliques. Dans les autres cas, il existe habituellement une dissémination métastatique ou une extension loco-régionale contre-indiquant l'exérèse. Chez ce malade, en l'absence d'extension métastatique de cette tumeur à l'imagerie, la question de la résecabilité reste ouverte. Cependant, il existe un doute quant à l'envahissement vasculaire. L'envahissement veineux de l'axe mésentérico-porte est plus fréquent que l'envahissement artériel. En l'absence d'une obstruction complète ou d'un cavernome péri-pancréatique, une résection veineuse peut être réalisée en même temps que la pancréatectomie. Elle ne semble pas augmenter la mortalité de l'intervention ni diminuer la survie à distance [1]. En revanche, l'envahissement artériel (tronc coeliaque, artère hépatique, artère mésentérique supérieure) constitue une contre-indication

formelle à la réalisation d'une duodéno pancréatectomie céphalique. Les performances de la scanographie en mode spiralé sont très bonnes pour affirmer l'atteinte vasculaire des cancers du pancréas [1]. Elle semble supérieure à l'échoendoscopie pour déterminer un envahissement artériel en termes de sensibilité (85 % - 100 % versus 95 % - 100 %) et de spécificité (95 % - 100 % versus 62 % - 92 %). Néanmoins, la sensibilité de l'échoendoscopie semble un peu supérieure à la scanographie pour prédire un envahissement de l'axe veineux mésentérico-porte (95 % vs 85 %) lorsque certains critères sont présents (rétrécissement du calibre de la veine ou thrombose). En revanche, en cas de simple contact entre la tumeur et la veine, aucun examen d'imagerie ne permet d'affirmer un envahissement ; ce diagnostic est très difficile voire impossible, même en per-opératoire, imposant une résection veineuse de principe. Quant à l'artériographie, elle n'a actuellement plus d'utilité pour le bilan d'extension vasculaire des cancers du pancréas. La scanographie avec reconstruction vasculaire peut renseigner le chirurgien sur l'intégrité du réseau artériel chez les malades athéromateux, ou sur la présence d'un ligament arqué. L'intérêt de la laparoscopie a diminué depuis l'avènement de la scanographie spiralée et de l'échoendoscopie. Elle est négative dans plus de 85 % des cas lorsqu'un bilan d'imagerie performant, comprenant ces deux examens interprétés par des opérateurs entraînés, ne montre pas de contre-indication opératoire. Si un tel bilan d'imagerie n'est pas réalisable, une laparoscopie paraît alors justifiée. Elle est peu rentable pour le diagnostic d'un envahissement vasculaire qui ne peut être affirmé qu'après décollement du bloc duodéno-pancréatique.

La biopsie pancréatique ne doit être réalisée que pour obtenir une preuve histologique d'un cancer à l'évidence inextirpable, avant de débiter un traitement palliatif ou dans les rares cas de doute diagnostique (par exemple, avec une pancréatite inflammatoire).

Question 2 : Quelle attitude thérapeutique envisagez-vous ? (une réponse)

1. Chimiothérapie systémique
2. Radio-chimiothérapie adjuvante
3. Mise en place d'une prothèse biliaire par voie endoscopique
4. Laparotomie pour tentative d'exérèse de la tumeur

Réponse : 4

Il n'existe donc pas de contre indication formelle à tenter une exérèse chirurgicale de la tumeur pour les raisons citées précédemment. La mise en place préopératoire d'une prothèse biliaire ou métallique par voie endoscopique n'était pas envisa-

gée en l'absence d'angiocholite. L'utilité d'un drainage biliaire pré-opératoire systématique n'est par ailleurs pas clairement démontrée [2]. La chimiothérapie systémique ne paraissait pas justifiée en l'absence de contre-indication formelle à tenter une résection tumorale. L'utilité de la radio-chimiothérapie néo-adjuvante chez les malades ayant un adénocarcinome du pancréas résecable est actuellement à l'étude [3, 4]. Les avantages théoriques de cette approche sont les suivants : a) plus grande sensibilité des cellules tumorales en pré-opératoire ; b) diminution du taux de récurrence liée à l'envahissement du rétro-péritoine ; c) et surtout, sélection pour une chirurgie différée de malades n'ayant pas une tumeur d'évolution rapidement métastatique. En l'absence d'efficacité démontrée à l'heure actuelle, un tel traitement néo-adjuvant ne doit être proposé que dans le cadre d'un essai thérapeutique (exemple : essai FFCD-SFRO 9704 de phase II testant une radio-chimiothérapie pré-opératoire avec 5-FU et cisplatine). Concernant le malade de cette observation, la présence d'un ictère contre-indiquait un tel traitement.

Suite de l'observation

Une laparotomie était réalisée. Il n'existait pas de carcinose péritonéale ni de métastases hépatiques visibles à l'exploration de la cavité abdominale. En revanche, après exposition de l'artère hépatique commune, on palpait un nodule adhérent à son bord inférieur sur 2 cm environ. L'examen histologique extemporané de ce nodule permettait de conclure à un adénocarcinome peu différencié. Le chirurgien renonçait à la duodéno-pancréatectomie céphalique et réalisait une anastomose bilio-digestive. Les suites opératoires étaient simples et l'ictère régressait. Le CA 19-9 contrôlé après normalisation de la bilirubine était à 5N. Une chimiothérapie était débutée après mise en place d'une chambre implantable. Elle consistait en une association gemcitabine (800 mg/m² en 80 min), 5-FU en continu (1000 mg/m² en 22 h) et acide folinique (400 mg/m² en 2 h) dans le cadre d'un essai thérapeutique de phase II [5]. En début de traitement, les douleurs pancréatiques n'étaient pas suffisamment calmées par la prise quotidienne de 8 comprimés d'Efféalgan codéiné® (score de 3 sur une échelle visuelle analogique ou EVA).

Question 3 : Quel traitement antalgique pouvez-vous proposer sachant que le malade pèse 60 kg ? (plusieurs réponses possibles)

1. Sulfate de morphine par voie sous-cutanée, à la dose de 10 mg toutes les 8 h
2. Sulfate de morphine à libération prolongée (Moscontin®, Skénan®) 30 mg matin et soir
3. Morphine par voie intra-veineuse 5 mg/h
4. Patch de fentanyl (Durogésic®) 25 µg/h tous les 3 jours
5. Hydromorphone (Sophidone®) 4 mg matin et soir

Réponses : 2, 4, 5

Chez ce malade ayant des douleurs chroniques ne cédant pas avec un antalgique de niveau II, l'administration d'un dérivé morphinique de niveau III était justifiée. L'administration de morphine par voie sous-cutanée toutes les 8 heures était inadaptée, la demi-vie de la molécule étant de 4 heures. La deuxième proposition était exacte, la dose initiale recommandée d'un traitement morphinique *per os* étant de 1 mg/kg. L'adminis-

tration intra-veineuse de morphine est inadaptée pour deux raisons : a) elle est réservée aux malades ayant des douleurs très intenses (EVA > 7) ou mal calmées par les dérivés morphiniques oraux à doses élevées. Les doses de Durogésic® et de Sophidone® proposées ici correspondent à 60 mg de morphine orale par jour (1 mg/kg) et sont donc convenables. Concernant le Durogésic®, il paraît souhaitable d'avoir préalablement estimé la posologie utile avec des morphiniques à demi-vie plus courte. Il faut également prévoir des interdoses de morphine orale à libération rapide (Sévrédol® ou Actiskénan®), à une posologie égale à 1/6 de la dose totale journalière, soit un comprimé à 10 mg toutes les 4 h si besoin. La dose de fond est ensuite adaptée en fonction du suivi des scores d'EVA et du nombre d'interdoses nécessaires la veille. En pratique, lorsque la dose initiale du dérivé morphinique est insuffisante (besoin de plusieurs interdoses quotidiennes), elle doit être augmentée d'emblée de 30 % à 50 % le lendemain. Le tableau I résume les principales caractéristiques des dérivés morphiniques disponibles. Enfin, une alcoolisation cœliaque aurait pu être discutée, mais son efficacité à long terme ne semble pas supérieure à un traitement antalgique administré par voie orale [5] (tableau I).

Suite de l'observation

Après 6 cures de chimiothérapie, le malade était hospitalisé pour des vomissements post-prandiaux évoluant depuis une semaine, avec amaigrissement de 2 kg. Son état général était bien conservé et l'index de Karnofski était à 80 %. Le CA 19-9 était à 9 N. L'endoscopie digestive haute et le transit baryté duodénal montraient une sténose ulcérée et serrée de D2. L'examen anatomo-pathologique des biopsies de cette sténose confirmait qu'il s'agissait d'un envahissement du duodénum par la tumeur pancréatique. L'échographie notait une augmentation de taille de la tumeur, mais il n'y avait pas de métastases hépatiques ni d'ascite.

Question 4 : Quel(s) traitement(s) proposez-vous ? (plusieurs réponses possibles)

1. Corticothérapie (1 mg/kg) par voie intra-veineuse
2. Mise en place d'une prothèse métallique sous contrôle endoscopique
3. Dérivation gastro-jéjunale chirurgicale
4. Changement du type de chimiothérapie après levée de l'obstacle duodénal
5. Arrêt définitif de la chimiothérapie

Réponses : 2, 3, 4

L'apparition d'une sténose duodénale complique 10 % à 15 % des adénocarcinomes du pancréas. Elle résulte soit d'un envahissement du cadre duodénal par une tumeur de la tête du pancréas (comme dans cette observation) ou de l'angle duodéno-jéjunal par une tumeur de la queue du pancréas, soit d'une carcinose péritonéale. La corticothérapie par voie intra-veineuse est surtout utile en cas de carcinose péritonéale compliquée d'occlusion [7]. Dans le cas présent, la réalisation d'une dérivation digestive était indiquée. Les modalités de la dérivation (voie endoscopique ou chirurgicale) pouvaient être discutées. L'efficacité des prothèses métalliques implantées par voie endoscopique ou radiologique est démontrée : une reprise de l'alimentation orale jusqu'au décès est possible plus de 8 fois sur 10 [8]. Les échecs sont liés à un mauvais positionnement de la (ou des)

Tableau I. – Rappel des principales caractéristiques des dérivés morphiniques.
Principal features of morphine derivatives.

Spécialité	Présentations	Délai d'action	Durée d'action	Délivrance
<i>Sulfate morphine</i>				
Morphine	IV ou SC	20 à 30 min	4 h	7 j
Sévrédo [®]	cp 10, 20 mg	< 1 h	4 h	14 j
Actiskénan [®]	cp 5, 10, 20, 30 mg			
Moscontin [®]	cp 10, 30, 60, 100 et 200 mg	> 4 h	12 h	28 j
Skénan [®]	cp 10, 30, 60, 100 et 200 mg	> 4 h	12 h	28 j
Kapanol [®]	cp 20, 50 et 1000 mg	> 8 h	24 h	28 j
<i>Fentanyl</i>				
Durogésic [®]	patches 25, 50, 75 et 100 mcg/h	12 h	72 h	28 j (en 2 fois)
<i>Hydromorphone</i>				
Sophidone [®]	cp 4, 8, 16 et 32 mg	> 4 h	72 h	28 j
Equivalences (quantité journalière)				
Morphine orale	Morphine SC	Morphine IV	Fentanyl patch	Hydromorphone
60 mg	30 mg	20 mg	25 mcg/h	8 mg
120 mg	60 mg	40 mg	50 mcg/h	16 mg
180 mg	90 mg	60 mg	75 mcg/h	24 mg

prothèse(s) ne couvrant pas entièrement la sténose, ou à l'existence de sténoses d'aval en rapport avec une carcinose péritonéale méconnue. Les incidents à type de perforation ou de migration sont très rares [9].

Chez ce malade n'ayant pas de signes évidents de carcinose péritonéale, on pouvait également envisager une dérivation chirurgicale. Rétrospectivement, on pouvait discuter l'intérêt d'une dérivation digestive prophylactique au moment de la première intervention. Les arguments à l'encontre de cette stratégie sont les suivants : a) chez un malade asymptomatique, ce geste peut déterminer une gastroparésie parfois prolongée, dans 10 % des cas environ ; b) plus de 80 % des malades ne développent pas de sténose duodénale au cours de l'évolution de leur cancer du pancréas. Par conséquent, en cas de cancer évolué, cette dérivation a moins d'intérêt car la survie des malades est plus courte. Ainsi, dans une série chirurgicale concernant principalement des malades ayant un cancer métastatique, une sténose digestive ne survenait que dans 2 % des cas au cours de l'évolution [10]. *A contrario*, l'allongement de la survie des malades avec les nouvelles modalités de chimiothérapie pourrait plaider en faveur d'une double dérivation chirurgicale initiale, susceptible d'éviter les poses itératives de prothèses biliaires ou digestives. Dans un travail rétrospectif sur 93 malades atteints de cancer du pancréas, nous avons montré que le tiers d'entre eux avait pu recevoir une seconde ligne de chimiothérapie, la survie médiane après son début étant de 9 mois [11]. Une étude randomisée récente portant sur 87 malades opérés pour un adénocarcinome jugé irrésécable a montré que la réalisation d'une dérivation digestive prophylactique prévient la survenue d'une sténose symptomatique dans le groupe traité par rapport au groupe témoin (0 % vs 19 %), avec une durée de séjour identique (8 jours) [12].

Suite de l'observation

Le malade était traité par mise en place d'une prothèse duodénale métallique de calibre 16 mm et pouvait reprendre une alimentation orale 24 h après. Une chimiothérapie de deuxième

ligne était débutée qui consistait en des cures bi-mensuelles de 5-FU (400 mg/m² en bolus puis 600 mg/m² en 22h), acide folinique (200 mg/m²) et cisplatine (50 mg/m²) à J2. Après 6 cures, le malade était asymptomatique et la masse pancréatique était à peine visible sur la scanographie de contrôle. Le traitement antalgique était interrompu. Le CA 19-9 était à 2N sans cholestase. La chimiothérapie était poursuivie mais après la quatorzième cure, les douleurs pancréatiques réapparaissent, associées à un amaigrissement de 6 kg. L'index de Karnofsky était à 60 %. Il n'y avait pas de vomissements. La scanographie montrait une progression de la tumeur pancréatique et l'apparition de 3 métastases hépatiques.

Question 5 : Quelle attitude proposez-vous dans cette situation ? (une réponse)

1. Radiothérapie
2. Mise en place d'une nouvelle prothèse duodénale
3. Troisième ligne de chimiothérapie
4. Arrêt de la chimiothérapie et traitement symptomatique

Réponse : 4

Un an après le diagnostic du cancer pancréatique, il existait une progression métastatique. Les trois molécules ayant une efficacité modeste mais démontrée (5-FU, gemcitabine et cisplatine) avaient été utilisées. L'association LV5FU2-cisplatine avait été temporairement efficace, permettant d'obtenir une réponse objective. Cette optimisation de l'administration du 5-FU et du cisplatine a remis en valeur l'utilité de ces « vieilles » molécules peu coûteuses dans le traitement du cancer du pancréas [13]. D'autres molécules ont été testées en phase II (docétaxel, irinotécan, capécitabine...) et pourraient s'avérer intéressantes [14, 15].

La dégradation de l'état général du malade était liée à l'évolution tumorale. L'absence de vomissements laissait suppo-

ser que la prothèse duodénale restait perméable et qu'il n'était pas nécessaire de la contrôler par endoscopie ou transit baryté. Une radiothérapie paraissait inutile à ce stade d'évolution du cancer, les douleurs pouvant être calmées par l'administration orale de dérivés morphiniques.

RÉFÉRENCES

- Maire F, Sauvanet A, Ruszniewski P. Cancer du pancréas exocrine. In : Bernades P, Belghiti J, eds. Pathologie du pancréas exocrine. Paris, Doin, 2001:23-47.
- Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Pitt HA, Lillemoe KD. Do preoperative biliary stents increase postpancreaticoduodenectomy complications? *J Gastrointest Surg* 2000;4:258-67.
- Spitz FR, Abbruzzese JL, Lee JE, Pisters PW, Lowy AM, Fenoglio CJ, et al. Preoperative and postoperative chemoradiation strategies in patients treated with pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 1997;15:928-37.
- Snady H, Bruckner H, Cooperman A, Paradiso J, Kiefer L. Survival advantage of combined chemoradiotherapy compared with resection as the initial treatment of patients with regional pancreatic carcinoma. An outcome trial. *Cancer* 2000;89:314-27.
- Polati E, Finco G, Gottin L, Bassi C, Pederzoli P, Ischia S. Prospective randomized double-blind trial of neurolytic coeliac plexus block in patients with pancreatic cancer. *Br J Surg* 1998;85:199-201.
- Louvet C, André T, Hammel P, Selle F, Landi B, Cattan S, et al. Phase II trial of bimonthly leucovorin, 5-fluorouracil and gemcitabine for advanced pancreatic adenocarcinoma (FOLFUGEM). *Ann Oncol* 2001;12:675
- Denis B, Ollier JC. Occlusion intestinale et cancer abdomino-pelvien évolué. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:372-85.
- Dumas R, Demarquay JF, Caroli-Bosc X, Paolini O, Guennena D, Peten P, et al. Traitement endoscopique palliatif des sténoses malignes duodénales par prothèse métallique. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:714-8.
- Ponsot P, Hammel P. Traitement des sténoses malignes duodénales : la prothèse métallique mise en place sous contrôle endoscopique ou radiologique peut-elle remplacer la dérivation chirurgicale ? *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:705-7.
- Espat NJ, Brennan MF, Conlon KC. Patients with laparoscopic staged unresectable pancreatic adenocarcinoma do not require subsequent surgical biliary or gastric bypass. *J Am Coll Surg* 1999;188:649-57.
- Lévy P, Hammel P, O'Toole D, Maire F, Tigaud JM, Ponsot P, et al. Survie des malades ayant un adénocarcinome non résecable : les données de la littérature sont rendues caduques par les nouvelles modalités thérapeutiques (abstract). *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:A53.
- Lillemoe KD, Cameron JL, Hardacre JM, Sohn TA, Sauter PS, Coleman J, et al. Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer? *Ann Surg* 1999;230:322-30.
- Taïeb J, Lecomte T, Ezenfis J, Artru P, Mitry E, Boige V, et al. Chimiothérapie des adénocarcinomes du pancréas non résecables par 5-fluorouracile, acide folinique et cisplatine (LV5FU2-P). Résultats d'une étude de phase II. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:605-9.
- Hammel P. Evolution de la chimiothérapie de l'adénocarcinome du pancréas. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:603-4.
- Rougier P, Ducreux M, Seitz JF. Cancers du pancréas. In : Rougier P, Ducreux M, Seitz JF, eds. Place de la chimiothérapie dans la stratégie thérapeutique des cancers digestifs, Paris : John Libbey Eurotext, 2001:141-54.