

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2012

Thèse N° 179/12

# LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU PANCRÉAS EXOCRINE AU SERVICE D'ONCOLOGIE MÉDICALE DU CHU HASSAN II DE FÈS

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 31/12/2012

PAR

Mlle. ZIANI FATIMA ZAHRA

Née le 10 Août 1985 à Taourirt

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Cancer du pancréas - Exocrine - Chimiothérapie - Prise en charge

JURY

M. IBRAHIMI SIDI ADIL.....	PRESIDENT
Professeur de Gastro-entérologie	
M. EL MESBAHI OMAR.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Oncologie médicale	
M. MAZAZ KHALID.....	} JUGES
Professeur de Chirurgie Générale	
Mme. SQALLI HOUSSAINI NADIA.....	
Professeur agrégé de Radiologie	

## ABREVIATIONS:

ACE	: Antigène carcino-embryonnaire
AEG	: altération de l'état général
CPRE	: Cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique
DPC	: duodéno-pancréatectomie céphalique
DPT	: duodéno-pancréatectomie totale
EORTC	: European Organization for Research and Treatment of Cancer
EVA	: échelle visuelle analogique
FFCD	: Fédération francophone de cancérologie digestive
GERCOR	: Groupe coopérateur multidisciplinaire en Oncologie
GITSG	: Gastro Intestinal Sud Group
IRM	: imagerie par résonance magnétique
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
RCC	: Radio-chimiothérapie concomitante
SSR	: survie sans récidence
SG	: survie globale
TDM	: tomodensitométrie
5 Fu	: 5 Fluor-uracil

# PLAN

I-INTRODUCTION .....	4
II-MATERIEL ET METHODE .....	9
III-RESULTATS .....	10
IV-DISCUSSION .....	26
1-Epidémiologie .....	27
A. Incidence et répartition géographique .....	27
B. Age de survenue .....	29
C. La fréquence selon le sexe .....	30
D. Les facteurs de risque .....	30
2-Rappel anatomopathologique .....	34
3- Diagnostic du cancer du pancréas exocrine .....	35
A- Tableau clinique.....	35
✚ Forme typique.....	35
✚ Formes atypiques .....	36
B- Modes de révélations .....	37
C- Etude paraclinique : .....	39
a-Exploration biologique :.....	39
✚ Bilan biologique standard .....	39
✚ Marqueurs biologiques tumoraux.....	39
b-Exploration radiologique .....	41
✚ Imagerie de diagnostic .....	41
✚ Biopsie .....	49
✚ Imagerie prèthérapeutique .....	51
4 -Traitement :.....	53
A. Traitement chirurgicale : .....	53
a) La Chirurgie a visée curative .....	53
✚ Critères d'opérabilité et de résécabilité : .....	53
Ø Contre-indications opératoires.....	53
Ø Bilan de résécabilité .....	54
Ø Examen histologique de la pièce de résection.....	56
✚ La réséction pancréatique : .....	56
Ø Duodéno pancréatectomie céphalique .....	56

∅ Duodéno pancréatectomie totale .....	60
b) La chirurgie a visée palliative .....	61
B. Traitement médical : .....	61
a- La chimiothérapie .....	61
✚ La chimiothérapie palliative des cancers du pancréas à un stade avancé .....	61
∅ La chimiothérapie en première ligne .....	63
v La monothérapie.....	63
v La poly chimiothérapie .....	65
∅ La chimiothérapie en deuxième ligne .....	68
✚ La chimiothérapie en situation adjuvante :.....	71
✚ La chimiothérapie en situation néoadjuvante.....	72
✚ La radiochimiothérapie concomitante .....	72
∅ La radiochimiothérapie adjuvante .....	72
∅ La radiochimiothérapie néoadjuvante .....	74
✚ Le cancer du pancréas localement avancé.....	78
b- Traitement médical palliatif.....	80
✚ Traitement de la douleur .....	80
✚ Traitement endoscopique du cancer du pancréas .....	81
∅ Traitement de l'obstruction biliaire .....	81
∅ Traitement de l'obstruction gastroduodénale .....	84
c- Thérapie ciblée et perspectives d'avenir .....	84
5- Pronostic et survie .....	90
V- CONCLUSION .....	92
VI- RESUME.....	94
VII- BIBLIOGRAPHIE .....	98
VIII- ANNEXES.....	122

## I -Introduction :

Le cancer du pancréas reste un véritable problème de santé publique.

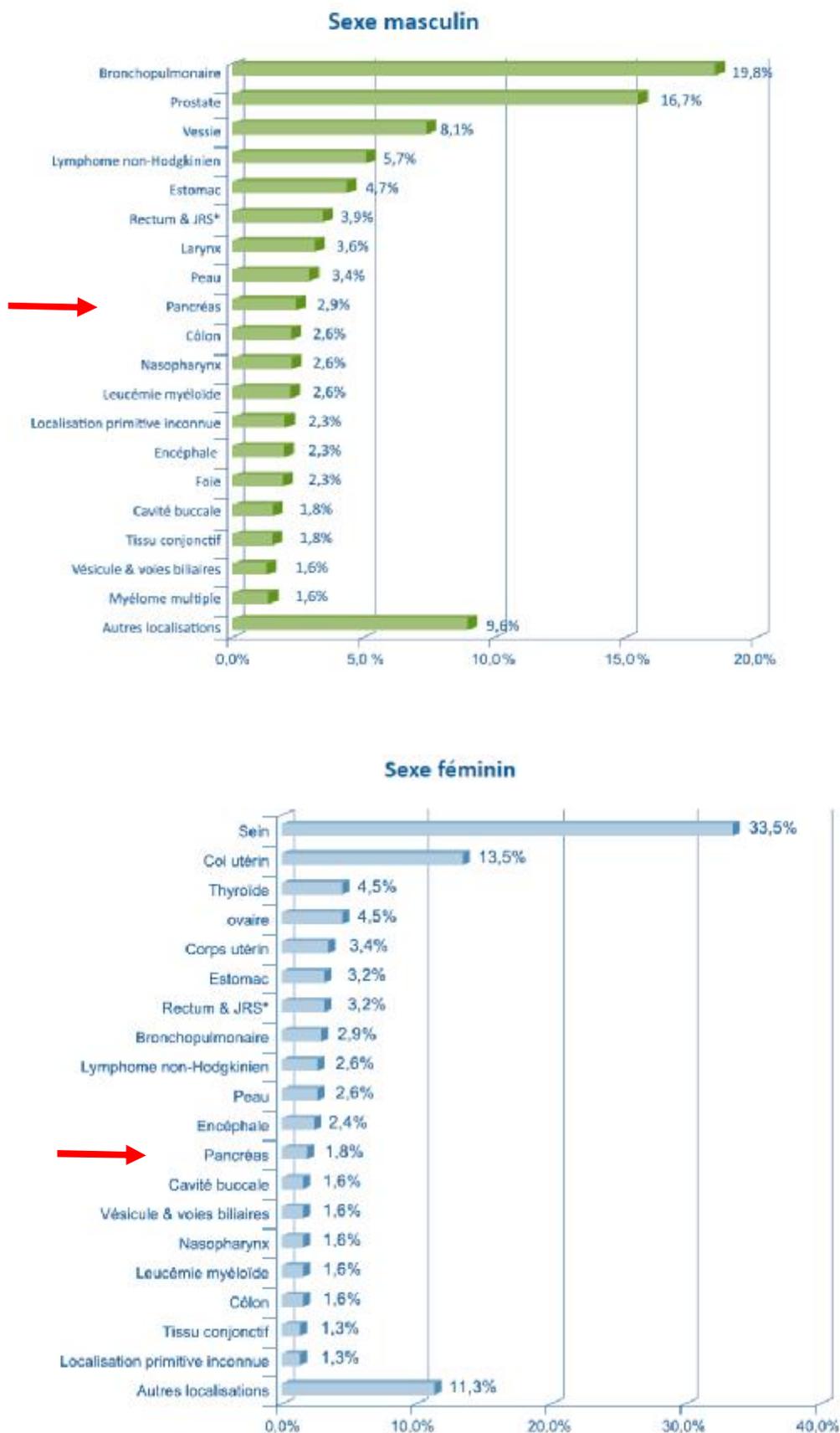
A l'échelle mondiale, le cancer du pancréas se classe au 13<sup>e</sup> rang des cancers pour les cas incidents avec un nombre annuel de cas incidents estimé à 279 000 pour l'année 2008 avec une incidence estimée à 145000 chez les hommes et 134000 chez les femmes (1).

En Europe, le cancer du pancréas est le dixième cancer le plus fréquent. On estime qu'un homme sur 100 et une femme sur 150 développeront un cancer du pancréas à un moment donné de leur vie.

Dans l'Union Européenne, environ 68 000 nouveaux cas de cancer du pancréas sont diagnostiqués chaque année (2).

Le cancer du pancréas à Rabat est également très fréquent et se place au troisième rang des cancers digestifs chez les deux sexes (3).

Figure III-2 - Distribution (%) des cancers selon la localisation et le sexe (RECRAB, 2005)



Alors qu'à Casablanca il se place au dernier rang des cancers digestifs loin derrière le rectum, l'estomac et le côlon qui sont plus fréquents, avec une incidence de 1% chez l'homme et 1.9% chez la femme (4).

Dans notre étude le cancer du pancréas exocrine représente 1.5% de l'ensemble des cancers digestifs traités au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès ; ces résultats sont basés sur le registre du service vu qu'on ne dispose pas encore d'un registre de la région de Fès.

Le cancer du pancréas se place au 5ème rang des cancers en terme de décès, dans les pays industrialisés. Avec 8623 décès observé en 2007 (5,3% des décès par cancer) avec un taux de survie à 5 ans inférieur à 5 % (5). Ce cancer est considéré comme une maladie très meurtrière, le pronostic très sombre s'explique par un diagnostic tardif, dû à une absence de marqueurs moléculaires et de symptômes spécifiques, et une invasion tumorale précoce par voie lymphatique et nerveuse, la résection chirurgicale techniquement difficile, et la faible efficacité des thérapies systémiques (6-7).

Dans les cancers de la tête du pancréas, le diagnostic peut être suspecté avec une grande économie de moyens. En effet, chez un malade qui a un ictère cholestatique (ictère cutanéomuqueux, décoloration des selles, avec ou sans prurit), souvent une altération de l'état général, la palpation d'une grosse vésicule fait évoquer le diagnostic de cancer du pancréas ou de cholangiocarcinome du bas cholédoque.

L'échographie montrant une dilatation de l'ensemble des voies biliaires permet de différencier un cancer du pancréas d'un cancer du hile. En l'absence d'ictère, dans les cancers du corps ou de la queue du pancréas, plus rarement ceux du crochet pancréatique, ce sont habituellement des douleurs qui amènent à faire une échographie (8). Si l'échographie ne montre pas bien le pancréas (20 % des cas) ou

ne permet pas de voir la tumeur, le diagnostic radiologique repose sur le scanner spiralé avec injection ou l'échoendoscopie (EE). Le scanner spiralé doit être préféré en première intention à l'écho-endoscopie car il n'est pas invasif et permet de mieux explorer la totalité de l'abdomen (en particulier le foie) à la recherche de métastases.

La recherche de métastases, outre l'examen clinique, repose sur le scanner thoraco-abdominopelvien en coupes fines.

Le diagnostic de certitude est histologique et il est obtenu par l'examen anatomo-pathologique de la pièce d'exérèse ou de prélèvements à distance en cas de lésion non résécable.

L'adénocarcinome ductal (cancer exocrine) est de loin le plus commun des néoplasmes pancréatiques et constitue environ 90% des tumeurs pancréatiques (4).

La résection chirurgicale de la tumeur est le seul traitement à visée curative mais n'est réalisée que chez 20 % des malades. Pour les cancers de la tête du pancréas, la duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC) est l'intervention de référence. Une chimiothérapie adjuvante est par la suite recommandée à base de gemcitabine pendant 6 mois.

La chimiothérapie palliative s'adresse aux patients ayant une tumeur non résécables ou métastatiques. Elle repose sur la gemcitabine. L'association du 5 fluoro -uracile, oxaliplatine et irinotecan (FOLFIRINOX) a aussi prouvé son efficacité chez les patients en bon état sans cholestase. La thérapie ciblée par l'erlotinib a prouvé aussi son efficacité.

Dans un but d'évaluer la prise en charge du cancer du pancréas dans sa globalité au service d'oncologie médical CHU Hassan II nous avons réalisé une étude rétrospective incluant les cas sur 6 ans allant de 2007 jusqu'à 2012. Et ce en évaluant les aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques pour essayer de

codifier la prise en charge au maximum de ce de ce type de cancer à travers les réunions de concertation pluridisciplinaires et dans nos pratiques quotidiennes.

## II- Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective uni centrique qui a porté sur 44 patients pris en charge au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès d'Avril 2007 jusqu'à Juin 2012.

L'objectif de ce travail à travers cette série de 44 cas de malade est de faire une évaluation épidémiologique, diagnostique, thérapeutique et évolutive du cancer du pancréas dans le service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès.

### **Recueil et analyse des données :**

Pour la réalisation de ce travail on s'est basé sur le registre du service d'oncologie médical pour avoir le nombre total des patients présentant un cancer du pancréas exocrine au cours de la période analysé puis les donnés ont été recueillies à partir de leurs dossier clinique.

Pour cela pour chaque patient une fiche d'exploitation a été remplie (fiche d'exploitation ; voire annexe).

Pour l'analyse statistique le logiciel SPSS version 17 a été utilisé.

# III-RESULTATS

## I. Epidémiologie :

### a) Répartition selon le sexe :

Notre série comporte 24 hommes et 20 femmes avec un sexe ratio de 1.2.

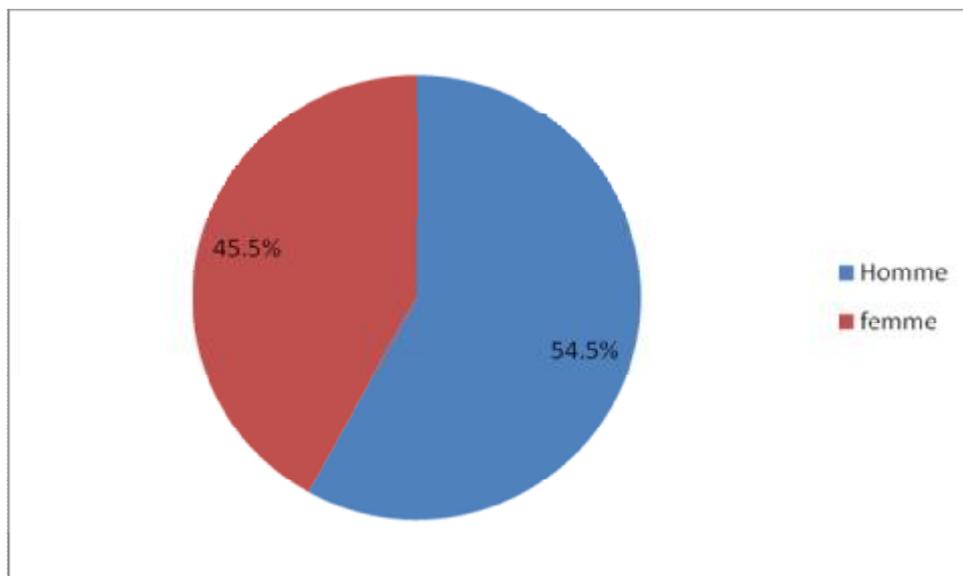


Diagramme 1 : la répartition selon le sexe

### b) Répartition selon l'âge :

L'âge moyen dans notre série est de 57 ans

TABLEAU 1 : Répartition des patients selon l'âge

Tranche d'âge	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80
Nombre de cas	1 cas	12cas	14cas	9cas	8
Pourcentage	2.2%	27.7%	31.8%	20.4%	18.2%

### c) Répartition des malades selon leurs origines :

- 23 cas de FES
- 12 cas de MEKNES
- 8 cas de TAZA

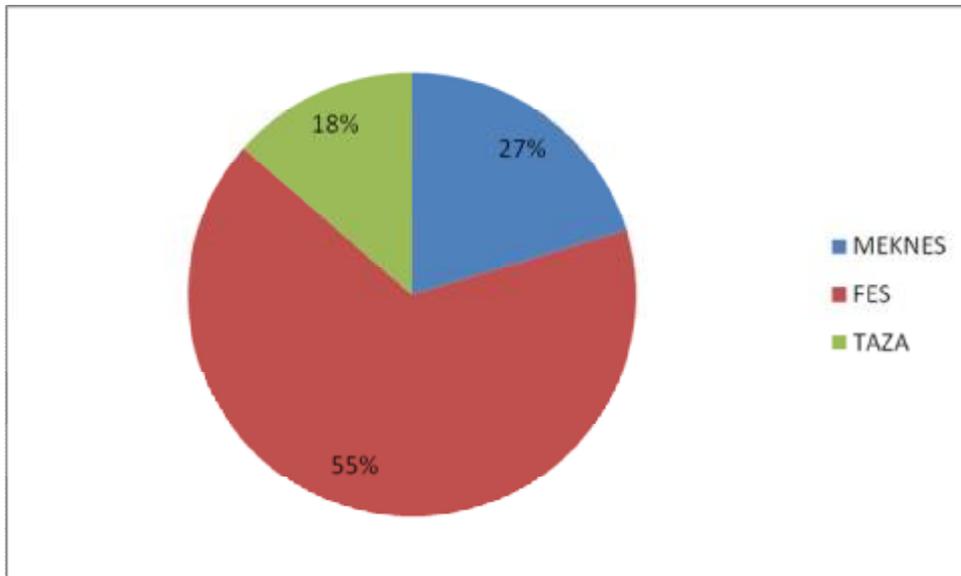


Diagramme 2 : Répartition selon l'origine

## II. Les facteurs de risque

Dans notre étude on a essayé de chercher et évaluer l'incidence des facteurs de risque les plus décrits par la littérature :

### a) Le tabac

Le facteur de risque le plus incriminé retrouvé chez 42% des malades.

### b) Les facteurs nutritionnels :

Dans notre étude on a essayé d'étudier la relation alcool –cancer du pancréas.

La consommation d'alcool était présente chez 7 cas avec une incidence de 15.8%.

### c) Le diabète

Dans notre étude le diabète a été retrouvé chez 9 malades avec une incidence de 23%.

### d) L'obésité

Dans notre étude l'obésité a été trouvée chez 3 patients avec une incidence estimée à 6.8%.

### e) La pancréatite chronique

La pancréatite chronique a été décrite en littérature mais dans notre étude, il n'a été retrouvé chez aucun de nos patients.

### f) Familiaux

Les antécédents familiaux retrouvés dans notre étude chez 2 cas de premier degré avec une incidence estimée à 2.6%.

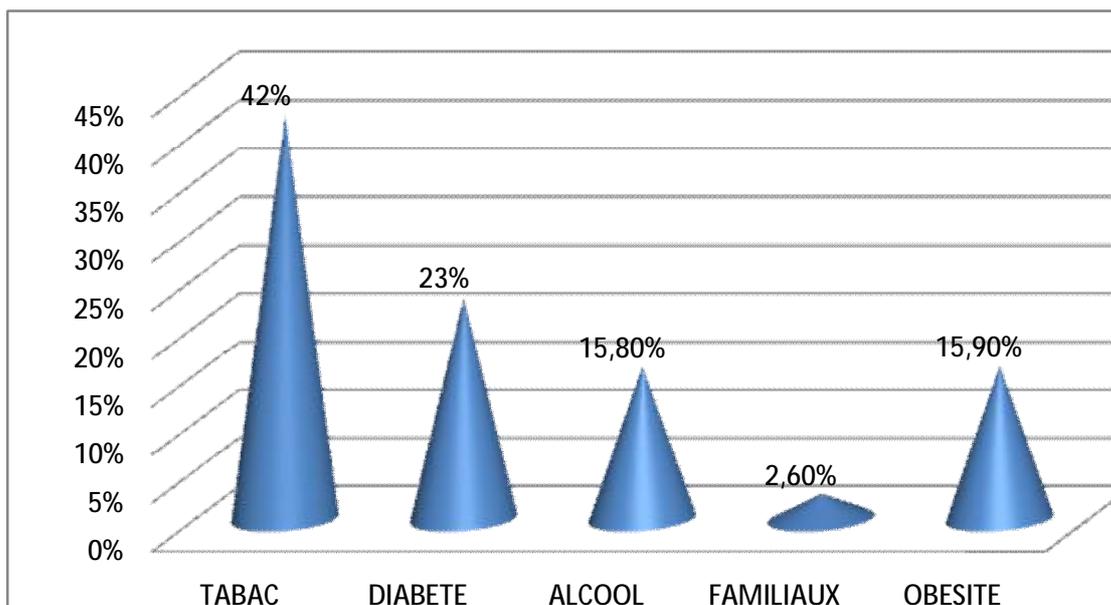


Diagramme 3 : le pourcentage des facteurs de risque

### III. Anatomopathologie

Notre travail a été consacré à l'étude du cancer du pancréas exocrine vu sa prédominance. Le type papillaire était le plus fréquent avec une prédominance de 94%. Chez 12 patients, le diagnostic a été retenu après chirurgie. Chez 30 patients le diagnostic a été retenu par la biopsie et chez 2 patients une preuve histologique n'a pas pu être obtenue mais avec une forte suspicion de maladie néoplasique pancréatique.

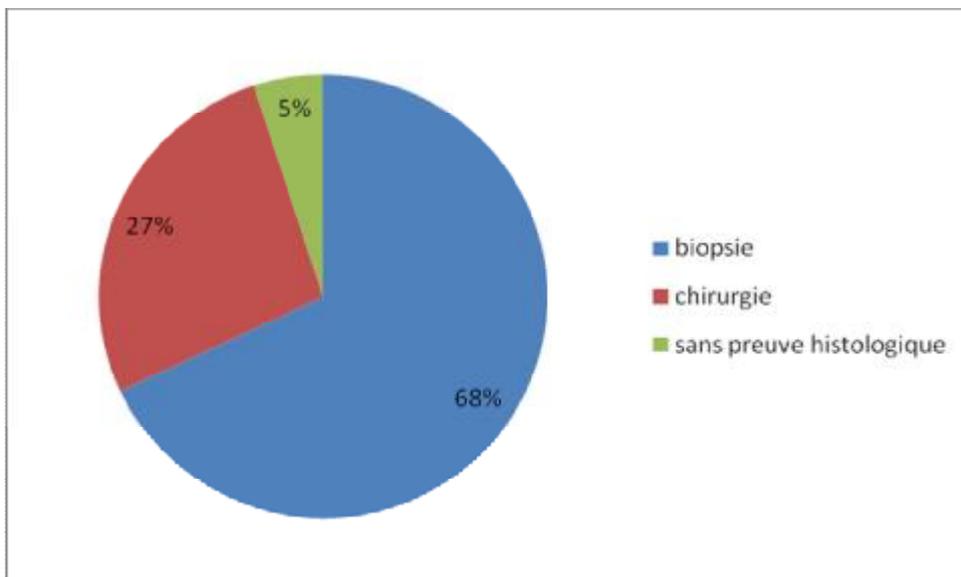


Diagramme 4 : le pourcentage des cas selon la méthode de confirmation histologique

## IV. Tableau clinique

### a) Examen clinique

Le délai moyen entre le début de la symptomatologie et le diagnostic était 4 mois avec des extrêmes (1- 12 mois).

Dans cette étude la symptomatologie clinique était prédominé par :

Des épigastralgies : retrouvé dans 46% des cas.

L'ictère : était un signe d'appel fréquent retrouvé chez 20 patients dont 15 avaient une tumeur de la tête du pancréas et 5 une tumeur du corps.

L'altération de l'état général (AEG): elle représente dans notre série un motif fréquent de consultation retrouvé dans 56% des cas.

L'amaigrissement : est aussi un signe fréquent retrouvé chez 43.6% des cas.

Et d'autres signes qui ne sont pas aussi spécifiques : colique hépatique, anorexie, vo, asthénie.

Tableau 2 : le pourcentage des signes fonctionnels

Les signes cliniques	épigastralgies	Ictère	AEG	Amaigrissement
Nombre de cas	18 CAS	20 cas	22cas	17 cas
Pourcentage	46%	51.3%	56.4%	43.6%

### b) Examen physique

Dans notre étude L'examen clinique était pauvre et non spécifique, on a essayé de chercher les signes cliniques les plus évocateurs selon la littérature :

- L'état général selon l'échelle OMS :

L'OMS était à 1 chez 20 cas, OMS 2 chez 13 patients, OMS 3 chez 4 patients et OMS 4 chez 7 patients.

- La sensibilité épigastrique a été retrouvée chez 18 cas de notre série.
- La masse épigastrique a une faible fréquence estimée à 2.6%.

- L'hépatomégalie retrouvée a l'examen clinique chez 6 patients de notre série soit 14%.
- L'ascite a été retrouvé chez 4 cas soit 10% des cas.

Tableau 3 : le pourcentage des signes physiques du cancer du pancréas

	Sensibilité épigastrique	Masse épigastrique	Hépatomégalie	Plis de dénutrition
Nombre de cas	18 cas	1cas	6 cas	1cas
Pourcentage	46.2%	2.6%	14%	2.6%

### c) Diagnostic para clinique

#### ∅ Les explorations biologiques :

✚ Le bilan hépatique qui était perturbé chez 14 cas soit 36% avec une cholestase chez 10 patients et une cytolysé hépatique chez 12 patients.

✚ Le dosage des marqueurs essentiellement le CA19-9 : il a été fait chez 34 malade soit 77% des, revenant positif chez 24 cas. Il existe une corrélation entre l'importance de la tumeur et le taux de l'Ag CA 19-9. Ainsi, les moyennes de l'Ag CA 19-9 sont respectivement de 87 (extrêmes : 6-600) pour les tumeurs localisées, 400 (extrêmes : 70-4000 pour les tumeurs localement avancées, et 1200 (extrêmes : 90-24000) en cas de cancers métastatiques. L'ACE a été demandé chez 61.5% des malades, revenant élevé dans 41% des cas.

#### ∅ L'exploration radiologique :

##### ∅ Echographie abdominale

L'échographie abdominale a été faite chez 19 malades soit 46.2%.

Elle a permis d'évoquer le diagnostic chez 9 malade soit 47% et dont le siège été céphalique dans 66.5% des cas.

Chez 10 patients l'échographie a permis de mettre en évidence une dilatation des voies biliaires intra et ou extra hépatiques.

Egalement l'échographie abdominale a permis de détecter : chez 26% des cas des métastases hépatiques et dans 15.7% des cas une ascite.

L'envahissement vasculaire n'a été détecté échographiquement que chez 2 malades soit 10.5%.

#### Ø La TDM abdominale :

La TDM abdominale a été demandé chez 41 malades soit 93%. Et elle a posé le diagnostic de tumeur pancréatique chez 36 malade soit 87.8%, dans les cas restant elle a objectivé un foie métastatique d'origine indéterminé.

Egalement elle a permis de détecter :

- l'envahissement ganglionnaire qui a été retrouvé dans 46% des cas.
- L'envahissement aux organes de voisinage a été retrouvé dans 17% des cas.
- L'envahissement vasculaire retrouvé dans 12% des cas.

#### Ø L'écho -endoscopie :

Elle a été réalisé chez 4 malades de la série soit 10.3% des cas; elle a permis d'individualiser la tumeur au niveau de la tête du pancréas avec une taille moyenne de 4 cm et de détecter une dilatation des voies biliaire.

#### Ø L'IRM abdominale

L'IRM abdominale a été réalisée chez 5 patients objectivant une tumeur de la tête du pancréas chez 4 patients et de la queue du pancréas chez un patient.

## Ø Biopsie : confirmation histologique

La biopsie dans notre étude a été réalisée chez 32 malades revenant positif dans 93% des cas.

Chez 15 malades la biopsie était écho guidée ciblant des métastases hépatiques, chez 9 malades la biopsie était scanno-guidée ciblant la tumeur pancréatique, chez 7 patients la biopsie était chirurgicale, et un seul patient a bénéficié d'une biopsie pancréatique par écho-endoscopie.

Après les bilans réalisés on a pu stadifié nos patients :

### STADES DE LA MALADIE

Ø 14 malades ont été diagnostiqués à un stade précoce.

Ø 10 malades ont été diagnostiqués à un stade localement avancé.

Ø 20 malades ont été diagnostiqués à un stade métastatique, le diagramme 6 montre la répartition des localisations secondaires.

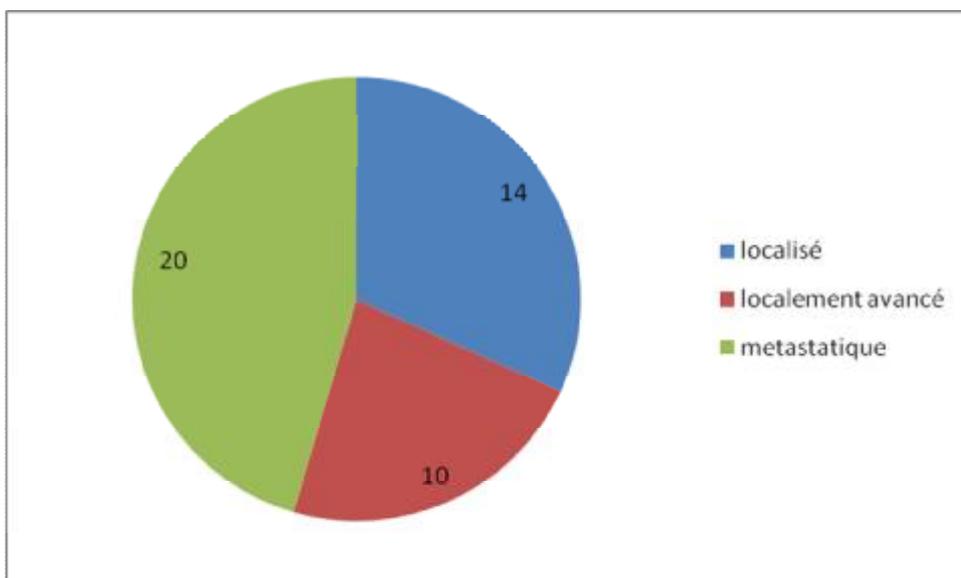


Diagramme 5 : le nombre des malades en fonction du stade de la maladie

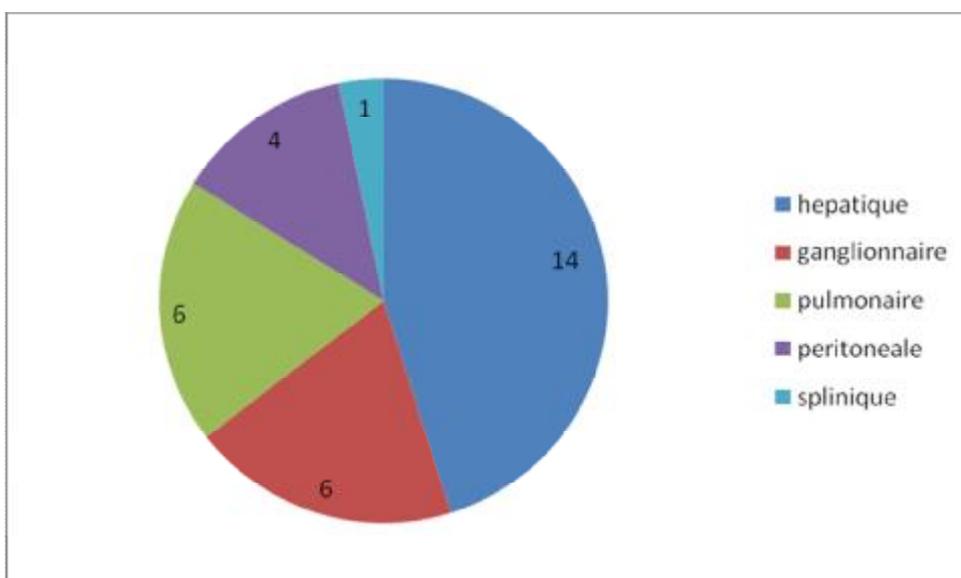


Diagramme 6 montrant les sites métastatiques

## V. Traitement

### a) Traitement Chirurgical :

Dans notre série qui comporte 44 cas, 18 malades ont bénéficié d'un acte chirurgical soit 40% de l'ensemble des cas.

Chez 14 malades l'acte chirurgical a consisté en une DPC. Chez 4 malades, une laparotomie exploratrice dans un but diagnostique a été réalisée.

La chirurgie était complète avec des marges retro péritonéales, pancréatiques et duodénale saines chez 14 cas.

Le curage ganglionnaire était optimal avec 10 ganglions chez 9 malades opérés soit 75% des cas.

Concernant la chirurgie palliative une dérivation biliaire a été réalisé chez 12 patients: une anastomose cholédoco-duodénale dans 62% des cas dérivés et une anastomose directe sur la voie biliaire principale dans 25% des cas.

### b) Traitement endoscopique

Un drainage biliaire endoscopique par pose de prothèse plastique a été réalisé chez 7 malades ayant un ictère cholestatique symptomatique. L'évolution a été marquée par une amélioration clinique chez tous les malades.

### c) Chimiothérapie :

Dans notre série qui comporte 44 malades, 33 malades soit 75% ont reçu une chimiothérapie et dans 5,6% une chimiothérapie n'a pas pu être administrée vu l'altération de l'état général. Dix neuf pour cent des patients soit 8 malades ont été perdus de vue dont 14% ont été perdu de vu dès la première consultation et 5 après l'instauration d'une chimiothérapie.

#### Ø Chimiothérapie adjuvante :

14 malades soit 32% des cas de l'étude ont été diagnostiqués à un stade précoce nécessitant une chimiothérapie adjuvante mais juste 11 malades ont pu recevoir une chimiothérapie, pour les 3 autres malades, ils ont été perdus de vue. La gemcitabine en monothérapie a été utilisée chez tous les malades en situation adjuvante. A deux ans, les malades ayant reçu une chimiothérapie adjuvante sont restés en rémission complète et 12 ont présentés des récurrences. Les sites de récurrences ont été représentés par des métastases hépatiques isolées pour 6 malades et pulmonaire isolée pour 2 malades et association des métastases hépatique et pulmonaire chez 3 malades et association de métastase hépatique et carcinose péritonéale chez un malade.

#### Ø Chimiothérapie dans les cancers localement avancés :

10 malades ont été diagnostiqués à un stade localement avancé soit 19% de l'ensemble des malades de l'étude, mais juste 8 malades ont pu recevoir la chimiothérapie, à base de gemcitabine (7 patients), FUFOL Mayo Clinic (1 patient). Pour les 2 autres malades, ils ont été perdus de vue.

La RCC n'a été réalisée chez des malades de notre série.

#### Ø Chimiothérapie pour les cancers métastatiques:

20 malades ont été diagnostiqués à un stade métastatique mais juste 14 malades soit 32% des cas étudiés de la série ont reçu la chimiothérapie de première ligne et 7 malades ont pu recevoir la chimiothérapie de deuxième ligne. Les 6 autres malades n'ont pas reçu la chimiothérapie due à l'altération importante de l'état général ou par refus du traitement.

Les protocoles utilisés en situation métastatique en première ligne sont représentés essentiellement par le FOLFIRINOX et la gemcitabine (voir tableau).

Tableau 4 : les types de protocoles de chimiothérapie utilisé en première ligne

Nombre de patients	Protocole	Nombre médian de cure
6	Gemcitabine	2 cures
6	FOLFORINOX	4 cures
1	Capécitabine	1 cure
1	Cisplatine-gemcitabine	3 cures

Sept patients ont reçu la chimiothérapie de deuxième ligne à base de xelox (2 patient), FUFOL (2 patient), GEMOX (1 patient), FOLFOX (1patient), gemcitabine (1patient).

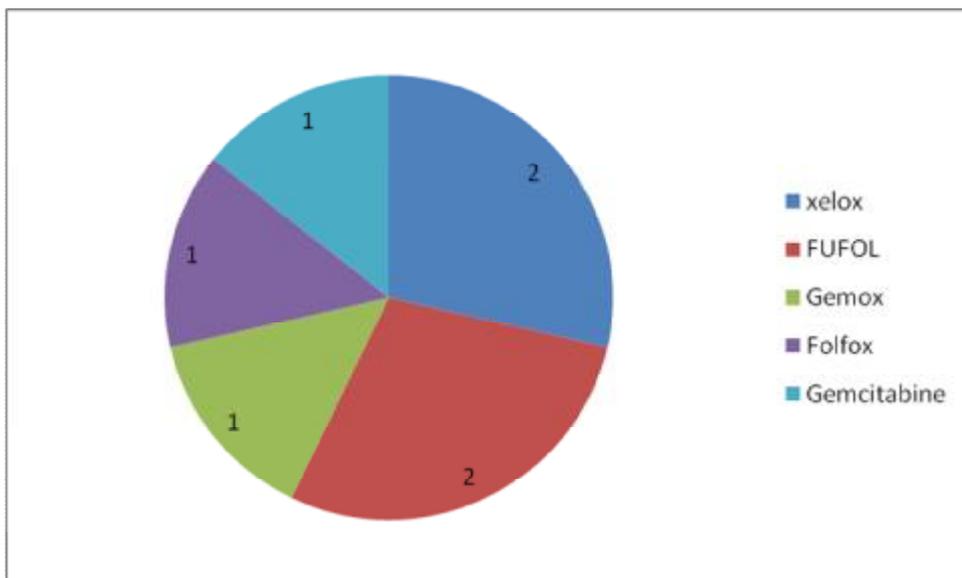


Diagramme 7 : les protocoles de chimiothérapie administrés en deuxième ligne

La tolérance de la chimiothérapie était bonne chez tous les malades, qui ont reçu la chimiothérapie quelque soit le stade de la maladie, aucun effet secondaire grade III ou VI n'a été rapporté.

Les effets secondaires les plus observés sont représentés essentiellement par :

- Des vomissements grade I à II qui ont été observés chez 11 malades ayant reçu la chimiothérapie soit 33% résolus par des antiémétiques type metoclopramide et les setrons.
- 13 malades ont présentés des nausées grade I à II.
- 6 malades ont présentés des mucites grade I à II nécessitant une prise en charge à domicile à base de bain de bouche.
- L'allergie a été observée chez deux malades qui ont reçus l'oxaliplatine se traduisant par un prurit et une gêne respiratoire résolue par l'administration de corticothérapie et d'antihistaminique.
- La neutropénie grade I à II apyrétique a été observée chez 3 malades.
- Les diarrhées grade I à II ont été observées chez 3 malades

Le tableau (5) suivant représente les toxicités selon le protocole utilisé

Tableau 5 : effets secondaires grade I et II selon les protocoles de chimiothérapie

	Vomissements	Mucite	Diarrhée	Allergie	Neutropénie
Gemcitabine	5	1	0	0	2
FOLFIRINOX	4	0	2	2	1
GEMOX	1	1	0	0	0
Gemcitabine-cisplatine	1	0	0	0	0
FUFOL	1	1	0	0	0
XELOX	0	1	0	1	0

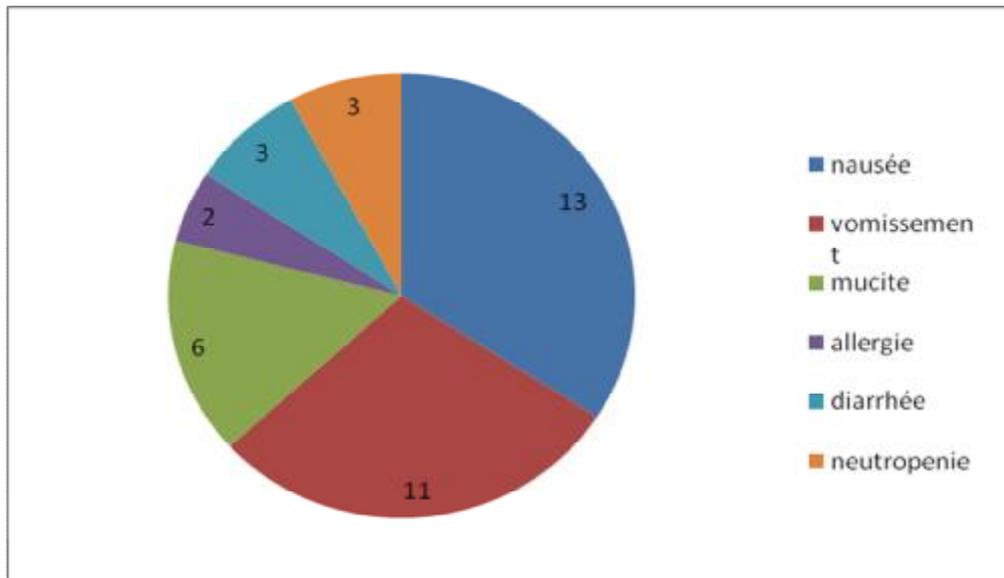


Diagramme 8 : Les effets secondaires retrouvés lors de la chimiothérapie dans les différents stades

#### d) Traitement antalgique :

Le recours au traitement antalgique était nécessaire chez 23 malades soit 59% des malades inclus dans notre série.

Des antalgiques paliers I représentés par le paracétamol ont été utilisés chez 15 patients.

Des antalgiques paliers II représentés par le tramadol ou l'association codéine-paracétamol ont été utilisés chez 10 patients.

Le recours aux morphiniques était nécessaire chez 7 patients soit 30% des malades traités par des antalgiques.

L'alcoolisation du plexus solaire a été faite chez un seul malade de la série dans un but antalgique.

e) La survie :

Le taux de survie de nos patients à 1 et à 2 ans était respectivement de 18% et 6%. La médiane de survie des patients était de 5 mois.

En situation métastatique, la médiane de survie était de 4 mois.

Chez les patients ayant une tumeur localement avancée, la médiane de survie était de 6 mois.

En situation adjuvante 14 patients ont eu une résection chirurgicale, avec une survie médiane de 10 mois. A 2 ans, 2 patients sont restés en rémission complète.

# IV-DISCUSSION

# 1. -Epidémiologie

## A-Incidence et répartition géographique

A l'échelle mondiale, le cancer du pancréas se classe au 13<sup>ème</sup> rang des cancers pour les cas incidents avec un nombre annuel de cas estimé à 279 000 pour l'année 2008 soit 2.2% avec une incidence estimée à 145000 chez les hommes et 134000 chez les femmes (1) et au 8<sup>e</sup> rang pour les décès chez les hommes (138 100 décès par an) et le neuvième chez les femmes (127 900 décès par an) (9).

On estime qu'environ 7700 nouveaux cancers de cancer du pancréas exocrine ont été diagnostiqués en France en 2009. C'est le dixième cancer le plus fréquent en France et la cinquième cause de décès par cancer, avec 8623 décès observés en 2007 (5.3 % des décès par cancer). Le taux de mortalité est stable chez l'homme et en légère augmentation chez la femme (10).

Le cancer du pancréas reste un véritable problème de santé publique en France, en occupant le cinquième rang des cancers gastro-intestinaux dans la population masculine et le troisième dans la population féminine (11). Selon une étude réalisée au Calvados, il existe une augmentation de l'incidence du cancer du pancréas entre les années 1978 à 2002. Selon cette étude, les taux d'incidence variaient pour la période 1994-1995 de 5.4 à 11.2/100000 habitants chez les hommes et de 2,9 à 7.8/100 000 chez les femmes (12).

Aux Etats-Unis, 37680 nouveaux cas ont été estimés en 2008, et le nombre de personnes qui en sont morts, serait presque le même (10), alors qu'au cours de l'année 2011 aux Etats-Unis on a diagnostiqué un cancer du pancréas chez 44.030 personnes environ, et 37.660 de personnes sont décédés. Cette maladie est la quatrième plus cause fréquente de décès chez les hommes aux États-Unis (après poumons, de la prostate et le cancer colorectal) et les femmes (après le poumon, du

sein, et cancer colorectal) (12). Ces données montrent la grande fréquence du cancer du pancréas dans les pays occidentaux.

Le cancer du pancréas à Rabat est également plus fréquent chez les hommes, représentant 2,9% de l'ensemble des cancers, occupant donc le neuvième rang des cancers masculins et 1,8% de l'ensemble des cancers chez les femmes, se plaçant alors au douzième rang des cancers féminins. Il est toutefois, le troisième cancer digestif chez les deux sexes (3). Dans la ville de Casablanca après le cancer de l'estomac et celui du rectum et de la jonction recto-sigmoïdienne, le cancer du pancréas est moins fréquent, se place au quatrième rang des cancers digestifs chez l'homme et au neuvième rang de l'ensemble des cancers, avec un taux de 2,1%. Cependant, il est exceptionnel chez la femme, et se place au dernier rang des cancers digestifs loin derrière le rectum, l'estomac le côlon qui sont plus fréquents (4).

Le registre de la région du Sud de la Tunisie, objective que le cancer du pancréas est relativement rare, il constitue 1,5% et 1,3% de l'ensemble des cancers masculin de cette région et dans la ville de Sfax respectivement. Mais il reste par contre, le quatrième cancer digestif le plus fréquent chez les hommes. Dans la population féminine de la dite région, le cancer du pancréas est beaucoup moins fréquent, il représente 1% et 0,6% de l'ensemble des cancers masculin de cette région et dans la ville de Sfax respectivement, il constitue donc, le sixième rang digestifs chez les femmes, dépassant de peu le cancer de l'œsophage (15).

Les groupes qui ont l'incidence la plus élevée comprennent : les Noirs américains, les Maoris de la Nouvelle Zélande, les Coréens, les américains et les natives hawaïennes aussi bien que la population mâle de Kazakhstan. Les taux les plus bas se retrouvent chez les Indiens d'Ahmedabad et chez les populations noirs de certains pays africains tels que : la Tanzanie et la Guinée et celles de Nouvelle

Guinée de Papouasie et au Sri Lanka [16], également il reste encore rare en moyen orient et surtout en inde.

Dans notre étude le cancer du pancréas exocrine représente 1.5% de l'ensemble des cancers digestifs traités au service d'oncologie médicale de CHU Hassan II de Fès, ce résultat est basé sur le registre du service vu qu'on ne dispose pas encore d'un registre de la région de Fès. Il constitue le troisième cancer digestif après le cancer du colon et l'estomac, ce qui concorde avec les données du registre du cancer de Rabat.

### B-L'âge de survenue :

Indépendamment du rôle des facteurs environnants, le risque de cancer du pancréas augmente avec l'âge. La plupart des cancers du pancréas sont diagnostiqués entre 60 et 80 ans (2).

Au Calvados, l'âge moyen au diagnostic était de 69,9 ans, il était légèrement inférieur chez les hommes (67,8 ans) que chez les femmes (72,6 ans) ( $p < 0,01$ ) (12).

Aux États-Unis, l'incidence augmente rapidement avec l'âge. En effet, entre 70 et 74 ans, les taux d'incidence sont d'environ 57 pour 100 000 par année, beaucoup plus élevés que chez les patients de 50 à 54 ans, chez qui les taux d'incidence sont de 9,8 pour 100 000 (17).

Au Maroc dans une thèse soutenue à la faculté de médecine de Rabat l'auteur estime que l'âge moyen de cancer du pancréas est de 58 ans pour les hommes et de 57. 3 ans pour les femmes (18). Dans notre série l'âge moyen était estimé a : 57ans.

L'âge élevé constitue un facteur de mauvais pronostic pour la prise en charge du patient essentiellement la prise en charge chirurgicale (DPC).

## C-LA FREQUENCE SELON LE SEXE

En Europe, on estime qu'un homme sur 100 et une femme sur 150 développent un cancer du pancréas à un moment donné de leur vie (2).

En France, la prédominance masculine est noté par tous les auteurs, ce cancer est plus fréquent chez l'homme avec un sexe ratio de 1,6 (19). Le taux d'incidence en 2005 était de 7,7 pour 100 000 habitants chez l'homme et 4,7 pour 100 000 chez la femme. L'incidence a augmenté ces dernières années particulièrement chez la femme (17).

Notre série comporte 24 hommes et 20 femmes avec un sexe ratio 1.2, ce qui est discordant avec les données des pays occidentaux et ceux des registres nationaux qui notent une nette prédominance masculine.

## D-LES FACTEURS DE RISQUE

### a- Les facteurs environnementaux et maladies favorisantes

Les facteurs de risque du cancer du pancréas sont soit mal connu soit ne rendent compte que d'une faible proportion du cancer du pancréas, les facteurs de risque indiscutable sont l'âge avancé, une histoire familiale du cancer du pancréas, et le tabagisme.

#### - Le tabac

Le facteur de risque le mieux connu est le tabagisme. Les études prospectives de la littérature ont montré que le risque de tumeur du pancréas était statistiquement 3 fois plus élevé chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. Environ 30% des cas de cancer du pancréas sont imputables à la cigarette (16), donc c'est un facteur pratiquement retrouvé dans toute les études comme facteur favorisant du cancer du pancréas avec un risque relatif de 2.2 , il existe une relation dose effet et le risque relatif est multiplié par 5 lorsque la consommation de la

cigarette est supérieure à 30 cigarettes/jour, dans les formes sporadiques le risque augmente avec le nombre de cigarette et la durée de la consommation (20) (21).

Le risque chez les anciens fumeurs retombe à celui de non fumeurs après 15 ans d'arrêt du tabagisme. Environ 30% des cancers sont liés au tabagisme, le surrisque est particulièrement net chez les formes héréditaires (20).

Dans notre étude, le tabac présente un facteur de risque fréquent vu son incidence estimé à 42%. D'où l'intérêt de la prévention primaire qui pourra contribuer à la diminution de l'incidence de ce type de cancer.

#### -Facteurs nutritionnels

Le cancer de pancréas est lié au développement socio économique et industriel come en témoigne l'incidence élevée dans les payes occidentaux, dans ce contexte un régime hypercalorique, un état d'obésité et un défaut d'exercice physique sont corrélés à une augmentation d'incidence du cancer du pancréas (22) (23).

L'effet protecteur de la consommation de thé et l'effet néfaste de la consommation de café ou d'alcool ont été suggérés par des études anciennes. En fait, l'étude sur une large cohorte de plus de 100 000 participants (24) n'a montré aucun effet significatif du thé et du café. L'alcool n'a pas non plus de rôle favorisant dans la plupart des études.

D'autres facteurs nutritionnels ont été également bien étudiés ainsi, un certain nombre de facteurs alimentaires y compris une alimentation pauvre en fibres (25) et riche en viande et en graisse, une alimentation riche en amine hétérocycliques présente dans la viande et le poisson cuit est également incriminé. Quelques données ponctuelles permettent également de penser que la consommation de vitamine C, de caroténoïdes et de sélénium on peut être un rôle dans la survenue du cancer du pancréas (25). Les mécanismes évoqués font

intervenir une augmentation de la sécrétion de cholécystokinine et des protéases d'origine pancréatique.

Dans notre étude on a essayé d'étudier la relation alcool –cancer du pancréas. La consommation d'alcool était faible trouvé chez 7 cas avec une incidence de 15.8%. Par ailleurs, il est difficile de trouver une corrélation entre le régime alimentaire et ce type de cancer.

#### -L obésité

C'est un facteur de risque d'un grand nombre de cancer et en particulier le cancer du pancréas ainsi parmi une cohorte de 1,2 million de femme âgée ente 50 et 64 ans et suivie pendant plusieurs années, le risque relatif de cancer du pancréas avec ajustement sur l'âge l'origine géographique, le statut socioéconomique, l'âge à la première grossesse, le nombre d'enfants, le tabac la consommation d'alcool, l'activité physique, le statut hormonal et le traitement substitutif est lié a l'indice de la masse corporelle (risque relatif 1.24 intervalle de confiance (IC) ( 1.03-1.48) (26).

Une autre étude plus récente trouve une association entre l'augmentation de l'indice masse corporelle et le cancer du pancréas chez la femme mais pas chez l'homme, la proportion de cancer du pancréas attribuable à l'obésité est de 14% (27).

Dans notre étude l'obésité a été trouvé chez 3 patients avec une incidence estimé à 6%, c'est un pourcentage plus faible que celui retrouvé dans la littérature 14% (27).

#### - La pancréatite chronique :

Dans la littérature, le risque de cancer du pancréas dans la pancréatite chronique est de 30% pour Lesur G et al et 40% selon The World Cancer Report (16).

Mais dans notre série on a trouvé ce facteur chez aucun cas.

## -Diabète

Certaines études ont attribué le diabète comme symptôme précoce du cancer pancréatique. Le diabète peut en effet précéder de quelques mois les premiers signes spécifiques et le diagnostic d'adénocarcinome (12).

Au moment du diagnostic de cancer du pancréas entre 40 % à 60% des patients ont un diabète.

De nombreuses études épidémiologiques ont décrit une association entre diabète et cancer du pancréas. Ainsi une méta-analyse a mis en évidence un risque relatif de cancer chez les diabétique type 2 multiplié par 2 environ par rapport aux non diabétique.

Le diabète est probablement plus la conséquence de la tumeur que sa cause, si on exclut les cas de diabète diagnostiqués 1 à 5 ans avant le diagnostic de cancer ; on ne trouve plus de relation entre diabète et cancer.

La prévalence du diabète en cas du cancer est significativement plus élevée (40.2%) par rapport à des contrôles (19.2%) mais surtout il s'agit d'un diabète nouvellement diagnostiqué moins de 24 mois avant le diagnostic du cancer (28).

La physiopathologie du diabète nouvellement diagnostiqué au cours du cancer du pancréas est mal connu, une des explications pourrait être la destruction de la glande par la tumeur, une autre hypothèse serait que le diabète pourrait être la conséquence de produit de sécrétion par la tumeur, la régression de diabète dans presque 60% des cas après chirurgie d'exérèse est en faveur de cette hypothèse (28).

Dans notre étude le diabète a été retrouvé chez 9 malades avec une incidence faible de 23%, tous les patients avaient un diabète ancien datant de plus de 2 ans avant le diagnostic du cancer du pancréas.

## b- Prédilection génétique au cancer

Des facteurs héréditaires peuvent être impliqués dans la survenue du cancer du pancréas. Trois situations génétiques prédisposant ont été décrites dans la littérature : le cancer du pancréas familial, la pancréatite héréditaire, ainsi que certains syndromes associés au cancer du pancréas comme le syndrome de Peutz-Jeghers.

## 2-Rappels anatomopathologique :

Les tumeurs malignes primitives du pancréas peuvent se développer aussi bien à partir du pancréas exocrine que du pancréas endocrine, mais l'adénocarcinome développé à partir de l'épithélium canalaire du pancréas exocrine prédomine largement puisqu'il représente 75 à 92 % de l'ensemble des tumeurs du pancréas(29). La tumeur présente une structure canalaire avec un agencement tubulo-glandulaire, papillaire ou tubulo-papillaire.

Le cancer du pancréas est deux fois plus fréquent dans la tête que dans la partie corporeocaudale du pancréas (19). Dans 95 % des cas, l'adénocarcinome pancréatique se traduit par une masse focale unique et dans 5 % par une atteinte diffuse (30). L'adénocarcinome possède un tropisme important pour les gaines nerveuses au sein et au-delà de la glande, expliquant le fréquent envahissement de la graisse péripancréatique au stade de découverte.

L'atteinte ganglionnaire à proximité ou à distance du pancréas est également précoce (32).

Les métastases extra lymphatiques les plus fréquentes concernent le foie et le péritoine, le poumon étant l'organe extra-abdominal le plus souvent atteint. Par ordre de fréquence, l'extension vasculaire arrive en tête (environ 40 %), suivie des métastases hépatiques (35 %) et péritonéales (15 %) (19-32).

Notre travail a été consacré à l'étude d'adénocarcinome vu sa prédominance.

Tous les patients étudiés dans notre série présentaient des adénocarcinomes avec une prédominance nette de type papillaire estimé à 94% de l'ensemble des tumeurs diagnostiquées histologiquement.

Egalement notre étude a permis d'estimer la prédominance des tumeurs pancréatiques à localisation céphalique à 63%.

### 3- Diagnostic du cancer du pancréas exocrine :

#### A-Tableau clinique :

Les cancers du pancréas sont souvent découverts à un stade évolué, dans 50% des cas au stade métastatique et 35% au stade localement avancé

✚ Forme typique :

∅ La douleur : C'est le symptôme le plus fréquent. La douleur siège dans la portion sus ombilicale de l'abdomen l'épigastre le plus souvent, irradiant en ceinture vers l'arrière. Plus rarement, elle siège dans l'hypochondre gauche, irradiant vers la région lombaire gauche ou dans l'hypochondre droit, simulant une colique hépatique. Cette douleur n'a pas de rapport précis avec l'horaire des repas, mais peut être déclenchée par un repas ou la prise d'alcool. Dans le temps, l'évolution est variable. Rarement les douleurs ont la périodicité des crises ulcéreuses. Le plus souvent, les douleurs deviennent de plus en plus fréquentes et intenses pouvant conduire à la toxicomanie.

En résumé la crise solaire avec irradiation transfixiante ou en ceinture est le plus souvent évocatrice.

### Ø Amaigrissement :

Très fréquemment retrouvé lors d'une affection pancréatique, l'amaigrissement peut être dû à une anorexie ou une crainte pour le malade de s'alimenter en raison des douleurs, un diabète ou une stéatorrhée peuvent être des facteurs surajoutés.

### Ø L'ictère

Il s'agit d'un ictère cholestatique. Dans le cancer du pancréas, l'ictère progressif accompagné de prurit et de décoloration des selles avec à l'examen un gros foie de cholestase et une grosse vésicule (loi de Courvoisier) est très évocateur et également des urines foncées.

### Ø Hémorragie digestive

Quoique peut évocatrice d'une affection pancréatique, elle peut être révélatrice dans certaines situations comme celle des cancers du pancréas envahissant la muqueuse duodénale.

Au départ, l'ictère et la douleur sont fréquents ou en association dans 90% des cas.

Beaucoup plus évocatrice est l'association ictère - douleur abdominale - amaigrissement.

### ✚ Formes atypiques :

Les formes cliniques atypiques sont variées mais plus rares et peuvent également être révélatrices : douleurs abdominales atypiques, ballonnement abdominal, troubles du transit ou d'allure dyspeptique, pancréatite aiguë, pseudo kyste, fièvre prolongée avec syndrome inflammatoire syndrome dépressif, accidents thromboemboliques surtout les phlébite, ceux-ci sont fréquents au cours du cancer du pancréas, dans une série récente leurs prévalences est de 26.7 % intéressant les membres inférieures et parfois bilatérale et le risque thromboembolique augmente si la maladie est métastatique et en cas de syndrome biologique inflammatoire (33).

En fait, c'est l'apparition récente de troubles avant tout digestifs, même atypiques, qui doit faire évoquer le diagnostic, surtout chez le sujet de plus de 50 ans.

## B-Modes de révélations

Ø Dans les cancers de la tête du pancréas :

L'ictère cholestatique souvent prurigineux, sans fièvre ni frissons, sans douleurs abdominales de type biliaire est le mode de révélation le plus fréquent. L'ictère peut révéler un cancer de petite taille, mais le plus souvent le cancer est déjà localement évolué et/ou métastatique. Il s'y associe souvent une anorexie avec atteinte de l'état général.

Le cancer peut aussi se manifester par des vomissements, soit révélateurs, soit plus souvent apparaissant lors de l'évolution et qui sont en rapport avec un envahissement duodénal.

Ø Lorsque le cancer est localisé au niveau du crochet du pancréas, l'ictère révélateur n'est pas constant.

Ø En cas de tumeur localisée au corps ou à la queue du pancréas : Il n'y a pas d'ictère et le diagnostic est souvent tardif, encore plus tardif qu'en cas de localisation céphalique, lorsque la masse tumorale est importante ou au stade métastatique.

Des douleurs isolées ou associées à l'ictère sont présentes dans 80 % des cas. Au début, elles sont liées à l'hyperpression canalaire en amont de la tumeur puis à l'envahissement rétropéritonéal nerveux. Elles sont épigastriques à irradiation dorsale en arrière et à gauche, et classiquement calmées par la position penchée en avant. Elles sont particulièrement trompeuses lorsqu'elles sont uniquement postérieures, simulant une origine vertébrale.

- Dans les formes évoluées on peut rencontrer :
  - une ascite traduisant souvent la présence d'une carcinose péritonéale
  - de volumineuses métastases hépatiques, parfois responsables d'un ictère d'origine intra hépatique de métastases pulmonaires, voire plus rarement cutanées, osseuses ou cérébrales D'une sténose duodénale symptomatique ou asymptomatique.

Dans notre étude le délai moyen entre l'apparition des premiers signes clinique et la consultation était estimé à 4 mois. La clinique dans notre étude était dominée par l'altération de l'état général. L'ictère est un signe presque constant dans la localisation céphalique. Dans notre étude nous l'avons retrouvé dans 51.3% des cas. Ces résultats se rapprochent de ceux publiés dans une thèse sur le cancer du pancréas exocrine à Rabat avec 63%. Les épigastralgies sont retrouvées dans 46% des malades dans notre étude, résultats discordant avec la littérature qui retrouve un taux de 75 à 90% (18) (25), elles traduisent en général un envahissement loco régionale chez des patients vus à des stades évolués.

## C- Etude paraclinique

### a) Exploration biologique

#### 🚦 Exploration biologique standard :

En cas de tumeur céphalique : Il existe une cholestase ictérique ou an ictérique secondaire à l'obstruction biliaire, ainsi qu'une anémie soit de type carenciel en cas d'envahissement duodéal ou inflammatoire.

L'hyperglycémie est fréquente, l'hypercalcémie par lyse osseuse ou de mécanisme paranéoplasique ainsi qu'une sécrétion ectopique de GH (Growth Hormone), ACTH (adrenocorticotrophic hormone) notamment.

Dans notre étude le bilan hépatique était perturbé dans 36% des cas variant entre cholestase et cytolyse.

#### 🚦 Marqueurs biologiques tumoraux :

L'intérêt d'un dosage des marqueurs tumoraux est double, à la fois sur le plan diagnostique dans le cadre d'un bilan initial de patients sans symptôme précis de cancer que sur le plan pronostic, la modification du taux sérique du marqueur permettant souvent de suivre l'évolution du cancer sous traitement. La disparition du marqueur conforte l'hypothèse d'une rémission complète, alors qu'une remontée ultérieure fait craindre une récurrence. Les marqueurs permettent ainsi de piloter le traitement et incitent à rechercher une lésion résiduelle si, à la fin de la thérapeutique, leurs taux restent anormalement élevés, et/ou à rechercher une récurrence s'ils s'élèvent à nouveau.

#### - Carbohydre Antigen ou CA 19-9 :

C'est une glycoprotéine associée à un glycoside situé à la surface des membranes cellulaires et apparentée au déterminant du groupe Lewis. Les patients ayant un groupe Lewis négatif ne sécrètent pas l'antigène CA19-9, il ne peut pas être dosé chez eux, ceux-ci concernent 7% à 10% de la population (34).

C'est le marqueur le plus utilisé, surtout lors de la surveillance évolutive. Son élévation a une valeur pronostic.

Il ne peut en aucun cas servir au dépistage du cancer du pancréas, sa sensibilité est faible pour le diagnostic, elle varie selon les études entre 70% et 90 % et sa spécificité entre 68% et 98% (35).

Il est normal ou peu élevé dans les petites tumeurs, Il existe une corrélation entre le taux et l'importance de la tumeur (36).

C'est un marqueur des tumeurs bilio -pancréatiques mais ce n'est pas spécifique, on peut le trouver dans les cancers du colon, estomac et carcinome hépato -cellulaire.

La CA19-9 n'est pas spécifique de l'origine néoplasique de l'ictère, il peut être élevé dans toutes les cholestases, cependant les valeurs en moyenne sont moins élevé dans les cholestases non néoplasique que dans les cholestases néoplasique (37).

Dans notre série Le CA 19.9 a été dosé chez 77% des patients avec une corrélation entre le taux et le stade de la tumeur ce qui concorde avec la littérature. On n'a pas pu démontrer une corrélation entre la variation du taux du CA 19.9 et la réponse à la chimiothérapie.

Tableau montrant le taux du CA 19.9 selon le stade

	Tumeur localisée	Tumeur localement avancée	Tumeur métastatique
Moyenne du CA 19.9	87	400	1200

- Antigène carcino-embryonnaire ou ACE :

Cette protéine est présente chez le fœtus et son expression augmente en cas de dédifférenciation cellulaire (en particulier lors de certains cancers). L'ACE est élevé dans 60-70% des cas. Il n'a pas de valeur diagnostique car son dosage est en

effet peu sensible et non spécifique, mais il présente un intérêt dans la surveillance.

Dans notre étude il était dosé chez 61.5% revenant élevé dans 41%.

D'autres marqueurs sont en cours d'évaluation et leur place reste à définir.

#### b) Les explorations radiologiques du cancer de pancréas

De nombreux examens d'imagerie ont été évalués dans le cancer du pancréas, la plupart d'entre eux participent au diagnostic et au bilan d'extension en pré thérapeutique, certains permettent un geste thérapeutique en même temps.

Transformée par l'échographie et la tomodensitométrie (TDM), l'imagerie du pancréas s'est encore améliorée avec le scanner spiralé et les perfectionnements récents de l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

#### ✚ Imagerie diagnostic :

##### ▼ Échographie

###### ○ Indications

L'échographie reste l'examen d'imagerie de première intention dans le bilan d'un ictère ou d'une douleur abdominale. Son rôle est double : établir le diagnostic positif de tumeur du pancréas et participer au bilan d'extension locorégional. Parfois (cancer localement très avancé, métastases hépatiques), elle permet de détecter les métastases hépatiques et les adénopathies coeliomésenteriques lorsque la taille de ces dernières dépasse 10mm.

###### ○ Résultats

Le cancer du pancréas se manifeste en échographie par des signes directs et des signes indirects; la connaissance de ces derniers est importante car, en cas de tumeur de petite taille, ils seront souvent les seuls signes présents.

## ü Signes directs

L'adénocarcinome pancréatique se traduit typiquement en échographie par une formation hypoéchogène, à contours flous, déformant ou non les contours de la glande (38).

La sensibilité de l'échographie pour le diagnostic de cancer du pancréas varie beaucoup dans la littérature et apparaît comprise entre 55 et 90 % (38-39).

Elle dépend essentiellement de la taille et de la localisation de la tumeur.

Dans tous ces cas, il faudra penser à évoquer le diagnostic de cancer du pancréas devant des signes indirects isolés.

## ü Signes indirects

Les signes indirects de cancer du pancréas en échographie sont :

- une dilatation du canal de Wirsung (supérieure à 2 mm) en amont de la lésion.
- une dilatation de la voie biliaire principale associée à une dilatation des voies biliaires intra-hépatiques, lorsque la lésion se situe dans la tête du pancréas.
- une atrophie parenchymateuse en amont de l'obstacle
- un pseudokyste secondaire à une pancréatite aiguë d'amont.

L'échographie possède une excellente sensibilité pour la détection des deux premiers signes. Les autres signes indirects sont souvent mieux évalués en TDM et posent de difficiles problèmes de diagnostic différentiel avec une pancréatopathie aiguë ou chronique.

Dans notre série l'échographie a permis de poser le diagnostic dans 47%, résultat qui se rapproche du résultat de Champault : 50%. Mais l'échographie reste incapable de détecter les tumeurs de petites tailles.

## ▼ TDM

### ○ Indications

La TDM est l'examen fondamental pour le diagnostic et le bilan d'extension du cancer du pancréas (40-41 -42-43)

L'émergence, au début des années quatre-vingt-dix, de la TDM en mode hélicoïdal et, plus récemment, du scanner multi coupe a encore renforcé cette affirmation. Elle est l'examen à réaliser systématiquement lorsque l'échographie n'a pas retrouvé de critères formels de non résecabilité. Son but est double : affirmer le diagnostic de cancer du pancréas et effectuer le bilan d'extension locorégional et à distance le plus précis possible.

### ○ Résultats

Comme en échographie, le diagnostic de cancer du pancréas en TDM repose sur des signes directs et indirects. Malgré l'introduction de l'acquisition hélicoïdale, il n'est pas rare que seuls les signes indirects soient présents (44) ici encore leur connaissance est donc fondamentale.

#### ü Signes directs

Le diagnostic positif est aisé en cas de syndrome de masse focale ou diffuse déformant de façon nette le contour externe de la glande pancréatique. Il peut être plus difficile en cas de cancer de petite taille ne déformant pas les contours de la glande.

L'adénocarcinome pancréatique se traduit alors typiquement par une masse hypodense au temps pancréatique de la TDM hélicoïdale (45)(46).

Le caractère hypodense de la lésion n'est cependant retrouvé que dans 80 à 95 % des séries les plus importantes (40)(47)(48)(49) une forte minorité de tumeurs restant isodenses au pancréas sain.

## ù Signes indirects

Les signes indirects sont parfois isolés et dépendent du siège de la lésion :

- Dilatation des voies biliaires

Une dilatation des voies biliaires est notée chez 86 % des patients en cas de tumeur céphalique (48).

La voie biliaire principale se dilate à la fois de façon plus importante et plus fréquente que les voies biliaires intra-hépatiques. Une distension vésiculaire est classiquement associée du fait du caractère sous-cystique de l'obstacle tumoral.

- Dilatation du canal pancréatique

Une dilatation du canal pancréatique principal est notée chez 88 % des patients en cas de tumeur céphalique et dans près de 50 % des cas pour les tumeurs corporeales (48).

La dilatation du canal principal est en principe isolée, mais elle s'accompagne parfois d'une dilatation des canaux secondaires.

L'association des deux signes indirects sus-décrits réalise le classique signe de la dilatation bi-canaulaire « *double-duct sign* » des auteurs anglo-saxons, très évocateur, même lorsqu'il est isolé du diagnostic de cancer du pancréas (48).

Dans tous les cas, il est impératif de bien suivre une dilatation canalaire pancréatique ou biliaire car son niveau d'arrêt marque précisément le niveau de l'obstacle tumoral, cette analyse topographique est particulièrement utile en cas de tumeur isodense.

- Atrophie parenchymateuse d'amont

Dans le cancer du pancréas, l'atrophie parenchymateuse est secondaire à l'obstruction canalaire et s'associe donc en règle générale, à une dilatation du canal pancréatique principal (49). Elle est fréquente puisqu'elle accompagne 82 % des cancers se présentant avec une dilatation du canal pancréatique principal (48).

Les performances de la TDM incrémentale ou hélicoïdale pour le diagnostic de tumeur sont excellentes dans les principales séries radiologiques avec une sensibilité dépassant le plus souvent 90 % (48)(44)(50)(51).

Les principales limites (relatives) de la TDM pour le diagnostic de tumeur du pancréas sont :

- § un nombre de faux positifs proche de 10 % et peu modifié par l'introduction du mode hélicoïdal (48, 50), ces faux positifs étant presque exclusivement liés à la difficulté de faire le diagnostic différentiel avec un noyau de pancréatite chronique.
- § une sensibilité médiocre comprise entre 65 et 77 %, mais essentiellement dans des séries comparatives avec l'échoendoscopie ou l'IRM et utilisant le mode incrémental (52)(53)(54)(55).
- § une difficulté à faire le diagnostic positif des tumeurs de moins de 20 mm, y compris en mode hélicoïdal dans les rares cas de tumeurs isodenses sans retentissement canalaire (39)(50)(54).

- Cancer et pancréatite chronique (56)(57).

Le diagnostic différentiel entre cancer du pancréas et certaines formes de pancréatite chronique est un des plus difficiles en imagerie du pancréas. En effet, une pancréatite chronique peut se traduire par un syndrome de masse avec double dilatation canalaire et thrombose veineuse, mimant alors de façon presque parfaite un cancer de la tête. La survenue d'un adénocarcinome au cours d'une pancréatite

chronique est souvent diagnostiquée à un stade tardif avec envahissement vasculaire et/ou métastases hépatiques

Dans notre série le scanner abdominale a été réalisé dans 93% des cas, il permet d'évoquer le diagnostic dans 87.8% des cas, ce qui concorde avec la littérature Dans la série Landi T et al (24) ou la sensibilité du scanner a été de 90%.

## ▼ IRM

### ○ Indications

L'IRM pancréatique a vu ses performances s'améliorer considérablement depuis quinze ans et va probablement continuer à s'améliorer dans les prochaines années. Elle permet d'obtenir aujourd'hui des images de très grande qualité de la glande pancréatique. Son principal avantage est de pouvoir associer à l'imagerie «Conventionnelle», une imagerie spécifique des canaux biliaires et pancréatiques (cholangiopancréatographie par IRM (CPIRM)) ainsi qu'une imagerie vasculaire par la réalisation de séquences angiographiques dont la qualité est très proche de l'angiographie conventionnelle, l'ensemble de ces séquences permettant un bilan complet par une seule technique d'imagerie (« tout en un ») (93). Malgré cela, la place de l'IRM dans le diagnostic et le bilan d'extension des adénocarcinomes du pancréas n'est toujours pas clairement établie.

### ○ Résultats

Le principal avantage de l'IRM est sa meilleure sensibilité dans le diagnostic des signes directs de tumeur du pancréas en comparaison avec l'échographie et la TDM. Ceci est particulièrement vrai pour les tumeurs de petite taille ne déformant pas les contours de la glande pancréatique (55). Les séquences en pondération T1 avec saturation de la graisse sans injection de contraste et les séquences rapides en écho de gradient réalisées 30 secondes après l'injection de 0,1 mmol/kg de chélates de Gadolinium sont les plus sensibles pour détecter les adénocarcinomes de petite

taille (59)(60)(61)(62)(63). Ceux-ci sont hypointenses par rapport au pancréas sain sur les deux types de séquences. Le rehaussement progressif de la tumeur la rend le plus souvent isointense et donc indétectable sur les temps vasculaires tardifs. En cas de tumeur s'accompagnant d'une pancréatite d'amont, la meilleure séquence est la séquence dynamique en écho de gradient avec injection de contraste, car la tumeur peut apparaître en isosignal sur la séquence en pondération T1 avec saturation de la graisse du fait d'un abaissement du signal du pancréas non tumoral en rapport avec la pancréatite (59). L'adénocarcinome du pancréas est mal visualisé par les séquences en pondération T2, généralement sous la forme d'une zone hétérogène en discret hypersignal.

L'IRM selon la littérature n'est pas recommandé en première intention et dans notre étude elle n'a été réalisée que chez 5 malades vu qu'il présentait une contre indication à l'injection de produit de contraste utilisé à la TDM.

#### ▼ Échoendoscopie

##### ○ Indications

L'écho endoscopie a longtemps été considérée comme l'examen d'imagerie le plus précis pour établir le diagnostic et évaluer la résecabilité d'un cancer du pancréas (39)(64)(54)(65). La place de l'échoendoscopie était alors directement concurrentielle de celle de la TDM. L'introduction du mode hélicoïdal et les progrès continus de la TDM (apparition de la TDM multicoupe) ont rendu à cette dernière le rôle d'examen de référence à réaliser immédiatement après l'échographie.

L'échoendoscopie est donc aujourd'hui un examen de troisième intention réservé à des situations particulières.

- Résultats

L'aspect échocardiographique typique d'un adénocarcinome du pancréas est celui d'une formation hypoéchogène, à limites irrégulières et d'échostructure grossière. La sensibilité de l'échocardiographie pour le diagnostic des adénocarcinomes du pancréas est supérieure à 90 % (52)(53)(54). L'échocardiographie est particulièrement performante dans le dépistage des tumeurs de moins de 2 cm. Si les séries initiales comparant l'échocardiographie à la TDM incrémentale retrouvent bien une supériorité de l'échocardiographie pour le diagnostic de tumeur pancréatique (52)(53)(54)(66), ces données ne sont pas confirmées dans les séries récentes comparant l'échocardiographie à la TDM hélicoïdale (50, 67). Dans ces dernières séries comparatives, les performances de la TDM se sont, en fait, rapprochées de celles de l'échocardiographie. La supériorité de l'échocardiographie persiste en partie pour le diagnostic des petites tumeurs (< 15 mm) alors que le diagnostic de tumeur infiltrante est fait plus souvent par la TDM (51)(68)(67). La principale limite de l'échocardiographie reste la difficulté à établir le diagnostic différentiel avec un noyau de pancréatite chronique (39)(64).

Dans notre étude elle a été effectuée chez 4 malades de la série, elle a permis d'individualiser la tumeur au niveau de la tête du pancréas avec une taille moyenne de 4 cm et de détecter une dilatation des voies biliaires en amont d'un obstacle.

- ▼ Cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) :

- Indications et résultats

La place de la CPRE à titre diagnostique a nettement diminué.

Cet examen est le plus souvent pratiqué à titre thérapeutique lorsqu'une décompression biliaire avec mise en place d'une prothèse est indiquée. Les rares indications persistantes à titre diagnostique sont l'existence d'un doute diagnostique entre noyau de pancréatite chronique et cancer ou encore la suspicion

de cancer révélé par une poussée de pancréatite aiguë. Dans cette indication, la CPRE permet :

- § l'étude morphologique de la ou des sténoses canalaire : une sténose du canal de Wirsung de plus de un centimètre de long est très évocatrice de cancer ;
- § des biopsies ou une cytologie endocanalaire (69).

Elle a été réalisée chez 7 malades dans un but thérapeutique chez des malades ayant un ictère cholestatique symptomatique et nécessitant le pose d'une prothèse. L'évolution a été marquée par une amélioration clinique chez tous les malades avec une régression de l'ictère et du prurit ainsi que l'amélioration de la cholestase.

#### Biopsie

- o Indications : diagnostic de certitude

La nécessité d'obtenir une preuve formelle du diagnostic d'adénocarcinome pancréatique est une règle absolue à observer lorsque :

- la tumeur est jugée non résécable au terme du bilan d'extension, le but est alors de ne pas méconnaître une tumeur d'autre nature (lymphome, tumeur endocrine...) dont le pronostic et la prise en charge thérapeutique sont très différents.

La tumeur est jugée résécable, mais la sémiologie réalisée n'est pas « typique » d'un adénocarcinome (absence de retentissement canalaire, caractère hypervascularisé de la tumeur) ; le but est alors de faire le diagnostic de tumeur endocrine dont le bilan pré-chirurgical est différent (dosages hormonaux, octréoscaner) (65).

La ponction peut également être indiquée s'il existe un doute diagnostique entre adénocarcinome et noyau de pancréatite chronique ; le but est alors de

conforter une attitude conservatrice et de diminuer au maximum le pourcentage d'exérèses pancréatiques « par excès » (pourcentage pouvant atteindre 5 % dans une large série chirurgicale (65).

- Technique de guidage

L'échographie est peu utilisée pour le guidage des ponctions transcutanées de tumeur pancréatique en raison principalement des interpositions digestives et de la possibilité de non visualisation d'une tumeur de petite taille. Elle est en pratique utilisée en cas de volumineuse tumeur facilement abordable et pour la ponction première de lésions hépatiques multiples fortement évocatrices de métastases

- La TDM est la technique de guidage la plus souvent utilisée pour la ponction transcutanée des tumeurs du pancréas. Le passage de l'aiguille au travers des structures digestives (estomac, mais également côlon pour certains auteurs) n'est pas associé à un risque plus élevé de complications (70). L'existence d'un syndrome de masse n'est pas indispensable à la réalisation d'une ponction guidée. Celle-ci peut être effectuée en regard d'une disparité de calibre du canal pancréatique dans la zone située juste en aval d'un stop. Un stent, placé préalablement au décours d'une pancréatographie endoscopique ayant montré une sténose suspecte, peut être utilisé pour guider la ponction (71).

L'échoendoscopie est potentiellement la technique de guidage de référence à utiliser en cas de ponction de tumeur résécable au niveau du pancréas droit. Il est en effet probable que le risque de dissémination tumorale soit moins important par voie transduodénale que par voie transcutanée et surtout le trajet de ponction est totalement inclus à la pièce d'exérèse en cas de duodéno pancréatectomie.

- Résultats

La précision diagnostique de la ponction-biopsie des tumeurs pancréatiques est élevée quelle que soit la technique de guidage choisie et comprise entre 80 et 90

% (65)(70)(72)(73). Le principal facteur d'échec est la petite taille de la lésion (74) (73)(75). La faible sensibilité relative de la ponction, pour le diagnostic des tumeurs de petite taille, est un argument supplémentaire pour proposer d'emblée une chirurgie d'exérèse en cas de tumeur résécable, cliniquement et morphologiquement évocatrice de cancer (73)(76).

Les principales complications de la ponction pancréatique sont la survenue d'une pancréatite aiguë (dans 3 % des cas), plus fréquente en cas de ponction de pancréas sain, et la survenue d'une hémorragie (74).

Dans notre étude la biopsie diagnostic a été réalisée dans 68% des cas et les techniques de guidage utilisées ont été variées entre biopsie échoguidée, scannoguidée et par echoendoscopie. Revenant positif dans 90% ce qui concorde avec les pourcentages de spécificité retrouvés dans la littérature. L'écho-endoscopie n'a été réalisée que chez 4 malades vu le développement tout récent de cette technique au CHU.

#### Imagerie pré-thérapeutique

Obtenir un bilan pré-thérapeutique précis dans le cancer du pancréas exocrine à deux justifications :

- sélectionner les malades pouvant bénéficier d'une exérèse à visée curative qui reste la seule possibilité actuelle de guérison du cancer du pancréas ;
- permettre une évaluation précise des thérapeutiques palliatives non interventionnelles (radio ou chimiothérapie) (40)(69). Il est fondamental pour le radiologue de connaître précisément les critères de non résécabilité utilisés par les chirurgiens au sein de son institution (76). En effet, ces critères sont très différents d'un centre à l'autre. Si pour certains, un envahissement de la graisse péripancréatique ou de la paroi de la veine mésentérique supérieure constituent

toujours une contre-indication à l'exérèse, d'autres vont jusqu'à reconstruire l'axe veineux mésentérico-porte pour enlever la tumeur.

En pratique, les contre-indications formelles à un geste d'exérèse à visée curative admises par tous sont :

- la présence d'une carcinose péritonéale ou de métastases hépatiques
- un envahissement du tronc cœliaque, de l'artère hépatique ou de l'artère mésentérique supérieure. Le bilan d'extension aura donc pour but de rechercher un envahissement des structures contre-indiquant l'exérèse dans un centre donné ; le choix des examens d'imagerie pourra en être influencé. Ces différents examens devront avoir une très grande spécificité relative à la question de l'envahissement vasculaire, parfois au prix d'une perte relative de sensibilité, mais le but du bilan est de ne pas aboutir à une perte de chance pour le patient, c'est-à-dire de ne jamais classer comme non résécable un patient qui pourrait l'être. Les examens d'imagerie utilisables dans le bilan d'extension du cancer du pancréas sont nombreux : échographie, TDM, IRM, échoendoscopie, artériographie, transit oesogastro-duodéal.

Au terme d'un bilan clinique, biologique, et radiologique, on pourra faire le diagnostic positif par la biopsie et stadifier la maladie afin de proposer un traitement aux patients.

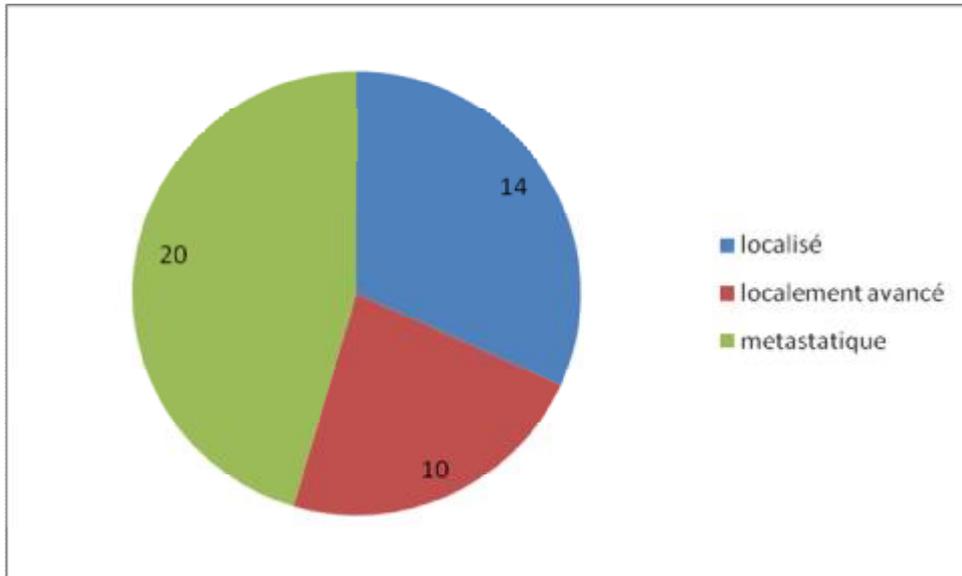


Diagramme montrant les stades de la maladie

## 4 – Traitement

### A- Traitement chirurgical

a) Chirurgie a visée curative :

✚ Critères d'opérabilité et de résécabilité :

∅ Contre-indications opératoires :

Elles sont :

- la présence de métastases viscérales (hépatiques, péritonéales ou pulmonaires), compte tenu de la durée de survie qui est de 3 à 6 mois, contre-indique la chirurgie (78).
- une tumeur dont on prévoit la non-résécabilité avec une probabilité de mortalité post- opératoire supérieure à 10 %. C'est le cas s'il existe une défaillance viscérale (cardiaque, pulmonaire, rénale, cirrhose prouvée avec signe d'hypertension portale...).

- Age :

Plusieurs études ont montré qu'un âge supérieur à 70 ans et l'existence d'une morbidité cardiaque, respiratoire ou rénale étaient associés à un risque plus élevé de mortalité opératoire.

Dans une série multicentrique française portant sur 556 patients (79), la mortalité opératoire était de 6% pour les malades de plus de 70ans et de 38% pour les malades de plus de 70ans avec morbidité sévère.

La mortalité est très supérieure après 70 ans (16,6 %) par comparaison à un âge inférieur à 60 ans (6,1 %) (80).

#### Ø Bilan de résecabilité

- Locorégional

Une infiltration postérieure (lame rétroportale, adventice aortique) qu'il est parfois possible de suspecter cliniquement lorsque les douleurs sont strictement dorsales ou abdominales avec des irradiations dorsales ne permet pas une exérèse curative (81).

#### ✚ Vaisseaux (82)

- Artères

Sont des contre-indications à une chirurgie curatrice une sténose ou une invasion circonférentielle des artères cœliaque, hépatique ou mésentérique supérieure. L'invasion de l'artère gastroduodénale n'est pas une contre-indication absolue à la résection de la tumeur.

Lorsque la tumeur est de siège corporéocaudale, l'artère splénique peut être envahie par la tumeur. Cet envahissement artériel n'est pas une contre-indication formelle à la chirurgie d'exérèse.

- Veines

Suggèrent la non-résécabilité de la tumeur un envahissement de la veine mésentérique supérieure ou de la veine porte sur plus de 2 cm de manière circonférentielle, un thrombus intraveineux ou une invasion du mésocôlon transverse.

En revanche, lorsque l'envahissement est moins important et lorsqu'il n'existe pas de circulation collatérale, la chirurgie est possible avec reconstitution veineuse. Dans les cas de cancer du pancréas ayant une résécabilité limite, celle-ci doit être réévaluée après traitement néoadjuvant.

- Ganglions

L'envahissement des ganglions à distance de la tumeur (coeliaque, mésentérique supérieur, hépatique) est une contre indication à l'exérèse chirurgicale. La résection est possible lorsque les ganglions envahis sont dans le champ de résection de la tumeur. La difficulté est d'ordre sémiologique : distinguer avec certitude des ganglions inflammatoires et tumoraux.

Il est possible que, dans un avenir proche, la biopsie sous échoendoscopie des ganglions considérés comme des métastases, c'est-à-dire situés à distance du champ de résection de la tumeur, devienne plus systématique permettant d'affiner les indications thérapeutiques.

- Coelioscopie

Lorsqu'une intervention à visée curative est décidée, le chirurgien peut faire précéder la laparotomie par une coelioscopie, qui permet de déceler les métastases difficiles à visualiser par les autres examens d'imagerie et en particulier les petits nodules de carcinose péritonéale. Cet examen a l'avantage d'éviter une laparotomie inutile. Il établit de manière supplémentaire le diagnostic de non-résécabilité dans 10 % à 13 % des cas.

## Ø Examen histologique de la pièce de résection

Le compte-rendu anatomopathologique doit être standardisé. Le nombre de ganglions examinés doit être  $\geq 10$ . L'étude des marges de résection est essentielle. Lorsque les marges de résection ne sont pas envahies, la résection est classée R0, et R1 lorsqu'elles sont envahies. Les marges étudiées sont les marges cholédociennes, gastriques et la tranche de section pancréatique. Si celle-ci est envahie à l'examen anatomopathologique extemporané, il faut recouper afin d'étendre la pancréatectomie jusqu'à ce que la marge soit non envahie.

L'envahissement de la marge pancréatique postérieure à laquelle s'ajoutent les marges vasculaires rétroveineuse et rétroartérielle doit également être précisé car il s'agit d'un facteur pronostique indépendant de survie et de récurrence.

### ✚ La résection pancréatique:

La résection chirurgicale de la tumeur est le seul traitement à visée curative mais n'est réalisée que chez 20 % des malades. Dans les cancers qui s'accompagnent d'adénopathies juxta-tumorales, le taux de survie à 5 ans est de l'ordre de 5 % (83). Dans les cancers avec adénopathies à distance de la tumeur ce taux est pratiquement nul.

Dans les cancers de la tête du pancréas, la duodenopancréatectomie est l'opération de référence, les indications de la pancréatectomie totale sont rares en pratique. La spléno-pancréatectomie gauche (SPG) est recommandée en cas de tumeur du corps ou de la queue du pancréas.

### Ø La duodenopancréatectomie céphalique DPC :

Pour les cancers de la tête du pancréas, la duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC) est l'intervention de référence. La fréquence de l'envahissement de la tranche de section pancréatique, justifie d'en faire un examen anatomopathologique extemporané dans les cancers de la tête du pancréas. Dans notre série

qui comporte 44 cas, 14 malades avaient une tumeur localisée, ils ont eu une DPC. Chez 4 malades, la résection était impossible vu l'extension locorégionale de la tumeur. La chirurgie était complète avec des marges rétro-péritonéale, pancréatiques et duodénale saines chez 14 cas.

Dans notre étude le pourcentage de la résécabilité était estimé à 32% ; la contre-indication essentielle à la résécabilité dans notre étude était l'extension de la tumeur. La principale cause de non-résécabilité était l'existence de métastases, résultats qui concordent avec la littérature selon Sastre et Al le taux de résécabilité des tumeurs céphalique est compris entre 10 à 25% et pour les tumeurs corporeo-caudales entre 5 à 10% (84). La reconstruction digestive après DPC se fait par différents types d'anastomoses digestives :

- Anastomose pancréato digestive : pancréato-jejunale ou pancréato-gastrique
- Anastomose bilio digestive
- Anastomose digestive : gastro-jejunale, ou duodéno-jejunale si le pylore est conservé

Un essai a montré que ces anastomoses donnaient des résultats similaires. La qualité du parenchyme pancréatique et de l'anastomose compte plus que la partie du tube digestif à laquelle on anastomose le pancréas (83).

La DPC avec conservation pylorique a pour avantage théorique d'améliorer le statut nutritionnel post-opératoire (85), les études rétrospectives récentes montrent une morbidité et une mortalité voisines après préservation pylorique la survie ne semble pas différente, sachant que le curage ganglionnaire pylorique et péri-gastrique peut être réalisé au cours de la DPC avec préservation pylorique (68). Cependant ce curage reste impératif, car l'envahissement des ganglions péri-gastriques distaux est retrouvé dans 14 % des pièces de DPC pour adénocarcinome.

Deux essais randomisés (85),(87) ont montré que la lymphadénectomie étendue, comportant un curage du pédicule hépatique, du tronc coélique, de l'artère mésentérique supérieure (AMS), et de l'espace rétro- péritonéal en regard du bloc duodéno-pancréatique (aortico-cave), n'améliorait pas la survie, malgré un bénéfice pour les stades III observé dans l'un des deux essais (85), et des médianes de survie supérieures pour le groupe « lymphadénectomie étendue » dans l'étude publiée par le groupe de Baltimore (38 mois versus 28 mois, avec des survies actuarielles à 3 ans comparables : 36 % versus 38 %) (87). La réactualisation des résultats de cette étude met en évidence une tendance à l'amélioration en faveur de la lymphadénectomie étendue de la survie globale à 5 ans (29 vs 13 % ;  $p = 0,13$ ) explicable par une plus faible incidence de l'envahissement microscopique des marges après lymphadénectomie étendue vs chirurgie standard (5 vs 21 % ;  $p = 0,002$ ) (88).

Le curage ganglionnaire dans notre série a été réalisé dans 66% et il était optimal chez 75% des malades opérés ; dans la littérature les études (89) ont comparé un curage ganglionnaire étendu a un curage classique n'ont pas démontré une supériorité de cette technique, a l'exception de Pedrazolé et al qui suggère l'existence d'un bénéfice sur la survie pour la sous population des malades N+ ayant subit un tel curage ganglionnaire (survie a un an 50% versus 25%).

La mortalité après DPC a diminué depuis 15 ans. A l'origine, le taux de mortalité a la suite d'une DPC dépassait 25% alors que dans les récentes études uni et pluricentrique la mortalité observé varie de 3% a 8% ; elle n'excède pas 2% dans certain centre spécialisés(90). Les causes principales de décès après la DPC sont, l'hémorragie intra abdominale et un état septique du a une fuite de l'anastomose pancréatico jéjunale ou une complication cardiaque et pulmonaire (90).

La morbidité post opératoire reste élevée puisqu'elles concernent 30% à 50 % des opérés (91).

Les complications de la DPC sont représentés essentiellement par :

✓ Gastroparésie :

Ou trouble de la vidange gastrique rapporté avec une fréquence situé entre 8 et 45%(91), Il a été suggérer que la DPC préservant le pyllore présentait un risque plus élevé que la gastroparésie post opératoire.

✓ La fistule pancréatique :

Son incidence varie de 4% a 18% (86), elle semble inférieur a 8% dans les centres spécialisés. La mortalité associée à la fistule d'anastomose pancréatique s'est abaissée pendant les 2 dernières décennies à 5% en raison de l'utilisation du drainage per opératoire. Par ailleurs la formation d'abcès intra abdominale et de petite fistule peut être détecté et traité plus précocement par des méthodes radiologiques percutanées (92).

✓ Abcès abdominale :

Survient dans 10% des cas, il s'associe à une fistule de l'anastomose pancréatique dans 42 %.

✓ Hémorragie :

Son incidence varie de 1% à 12% dans la littérature, il semble être lié au type de résection.

La plupart des études montrent que la résection veineuse de l'axe mesentericoportale augmente la mortalité des pancréatectomies.

✓ Autres complication : cardiovasculaire, respiratoire et rénale 17%.

✓ Complications tardives : ictère, sténose douleur.

## Ø Duodéno pancréatectomie totale DPT

Beaucoup plus récentes que la DPC, la DPT est rarement réalisée d'emblée dans le traitement des cancers du pancréas, elle est souvent le deuxième temps d'une exerce qui sera révélée insuffisante (86). La DPT se justifie théoriquement pour trois raisons :

- ✚ La fréquence des foyers multicentriques
- ✚ La possibilité d'un envahissement histologique de la tranche de section après DPC
- ✚ L'existence d'un moignon pancréatique (mou) exposant au risque de fistule qui n'existe pas en cas de DPT

En revanche elle expose à :

- une mortalité opératoire plus élevée que celle observé après DPC : 17%.
- Un diabète constant et souvent instable retrouvée chez 25% des patients.
- Une insuffisance pancréatique exocrine constante et sévère chez 14% des patients, responsable d'une malabsorption intestinale.
- Un amaigrissement plus important.
- Une prévalence accrue des ulcères anastomotiques gastro jéjunaux.

Les indications de la DPT se limitent :

- ✓ A la découverte a l'examen extemporané d'un envahissement de la tranche de section pancréatique après DPC.
- ✓ Aux tumeurs plurisegmentaires.

La DPT n'a pas été réalisé chez aucun malade notre série, la littérature limite les indications de la DPT et décrit un risque post opératoire supérieure a la DPC.

b) La chirurgie a visée palliative

✚ Exérèse palliative ou chirurgie de dérivation

Les cancers non résécables de la tête du pancréas font discuter le choix du traitement palliatif : chirurgical ou non ?

Plusieurs essais ont montré que la chirurgie entraînait une mortalité supérieure aux traitements non chirurgicaux, mais moins de récurrence de l'ictère (83). Un essai a montré qu'une gastro-jéjunostomie de principe mettait à l'abri des conséquences d'une sténose duodénale, qui survient dans 15 % à 20 % des cas (93). La meilleure dérivation biliaire est l'anastomose cholédoco-duodénale, plus simple à réaliser et aussi efficace que l'anastomose cholédoco-jéjunale (94). Mais Lillemon et al ont montré sur une série de 64 duodeno-pancréatectomie considérées comme palliative comparée à une série de 62 dérivations bilio digestive qu'il n'y avait pas de différence significative en terme de morbidité et de mortalité, en revanche il existait une différence nette en terme de survie. Donc, pour cette étude l'exérèse chirurgicale apporte un gain de survie et de confort de vie nettement supérieur à un geste de dérivation. Des conclusions similaires ont été obtenues dans une analyse multicentrique rétrospective réalisée par Hugel et al sur plus de 3231 patients (95).

## B - Traitement médical :

a) La chimiothérapie

✚ Chimiothérapie palliative des cancers du pancréas à un stade avancé:

La chimiothérapie palliative des cancers du pancréas s'adresse aux formes localement avancées non résécables et métastatiques.

Les objectifs de cette chimiothérapie des cancers non opérables, c'est d'améliorer la survie médiane, mais ce qui prime, c'est l'amélioration du confort quotidien des patients. Celui-ci peut être évalué par deux paramètres:

La qualité de vie appréciée par le patient lui-même : subjective.

Le bénéfice clinique, représente en fait une appréciation objective par le médecin de l'amélioration clinique des patients sous chimiothérapie.

La notion de bénéfice clinique a été représentée par Rothenberg et al. Elle prend en compte trois paramètres principaux évalués à chaque cycle de chimiothérapie, les valeurs basales étant celles du premier jour du premier cycle de chimiothérapie:

+La douleur appréciée sur échelle EVA

+La consommation d'antalgiques exprimée en équivalent morphinique par 24 heures.

+ L'indice de Karnofsky :

L'évaluation de ces paramètres est détaillée dans le tableau suivant.

Le bénéfice clinique est ainsi déterminé:

Présent si au moins un paramètre est amélioré, les deux autres restants stables sur une durée d'au moins quatre semaines.

Absent si un seul paramètre se révèle aggravé.

Considéré comme présent si les trois paramètres sont stables et s'il existe une prise de poids (hors œdèmes et ascite) d'au moins 7 % et comme absent si celle-ci est inférieure à 7 %.

	Mesure	Amélioration	Aggravation	Seuil équivalent
Douleur	EVA	Diminution 20 % ou plus	Augmentation 20% ou plus	EVA 20%
Consommation d'antalgiques	Equivalent morphinique en mg/J	Diminution 50 % au moins	Augmentation 10% ou plus	10mg/j Equivalent Morphiniques
Indice de karnovsky		Augmentation 20 % ou plus	Diminution 20 % ou plus	80

Les conditions avant la mise en œuvre de la chimiothérapie :

- Preuve histologique de la nature de l'adénocarcinome
- Pour les tumeurs localement avancées non métastatiques, une preuve de l'irrésécabilité doit être disponible puisque la chirurgie reste le seul moyen de guérison du cancer.
- Enfin, dans tous les cas, un contrôle symptomatique doit être : Douleur, cholestase, état nutritionnel....

Ø La chimiothérapie de première ligne en situation métastatique :

✚ La monothérapie :

- Le 5 fluoro-uracile (5 FU) :

L'un des premiers cytotoxiques utilisés dans le traitement des cancers pancréatiques avancés, a été le 5 fluoro-uracil (5 FU). Les taux de réponse s'étendent de 0 % à 19 % (96). La survie médiane pour des patients traités avec ce composé est comprise entre 4,2 et 5,5 mois(96).

- La gemcitabine

La gemcitabine est un antimétabolite de type antimétabolique, c'est un nucléoside bifluoré, analogue de la désoxycytidine, initialement inactif, nécessitant une triphosphorilation intracellulaire.

Les divers essais de phase II ont montré l'efficacité de la gemcitabine à la dose de 800 à 1000 mg/m<sup>2</sup> par semaine, 3 semaines par mois, dans le traitement de cancer pancréatique.

La comparaison entre la gemcitabine et le 5FU a été faite par un seul essai randomisé, celui de Burris (97) incluant 126 patients (dont 75 % avaient des métastases hépatiques) recevaient soit une perfusion hebdomadaire de gemcitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> pendant 7 semaines puis 3 semaines sur 4) soit des bolus de 5FU (400 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire). Les patients traités par la gemcitabine ont eu un bénéfice clinique significatif (23,8 % versus 4,8 %) et une médiane de survie de 5,6 mois versus 4,4 mois.

Le principal effet secondaire de cet agent est hématologique (neutropénie dans 23 % des cas versus 5 % des cas). Tandis que la toxicité digestive est comparable dans les 2 groupes de traitement. L'efficacité de la gemcitabine persiste après l'échec du 5FU. Parmi les 74 patients traités par la gemcitabine 27 % ont un bénéfice clinique, la durée moyenne de réponse est de 14 semaines et la durée médiane de survie de 3,8 semaines. De plus 18 % des patients étaient vivants à un an dans le bras gemcitabine pour seulement 2 % dans le bras 5FU (98).

En dehors du 5FU et la gemcitabine, plus d'une dizaine de molécules ont fait l'objet d'utilisation en monothérapie, lors des études généralement de faibles effectifs, qui permettaient mieux d'atteindre des taux de réponse de l'ordre de 20 % (96).

Le cisplatine, les antracyclines, le methotrexate, la mitomycine c, puis plus récemment, l'oxaliplatine, le paclitaxel, le docétaxel, le topotécan, et l'irinotécan se sont ainsi tous montrés décevants en monothérapie.

#### La polychimiothérapie (96)

Une étude a testé un schéma de 5-FU bolus et continu modulé par de l'acide folinique et associé à du cisplatine toutes les 2 semaines avec un taux de réponse de 29 %, une survie globale de 9 mois et une amélioration de l'indice de Karnovsky chez 50 % des patients. Cependant, certains schémas de poly chimiothérapie ont été comparés avec 5 FU seul. Ces poly chimiothérapie se sont révélée incapables d'apporter un avantage en survie moyenne et les taux de réponse étaient généralement légèrement supérieurs à ceux des bras 5-FU seul.

- Gemcitabine en association (99)
  - Association gemcitabine- 5 Fuorouracile :

Une étude randomisée, réalisée par le groupe coopérateur de l'ECOG, montre que l'association gemcitabine -5FU ne semble pas supérieure par rapport à la gemcitabine seule.

Un essai randomisé de phase III a comparé l'association gemcitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> en 30 minutes à J1 une fois par semaine, 3/4 semaines) et capécitabine (1600 mg/m<sup>2</sup> J1-J21) vs gemcitabine seule chez 533 malades (tumeur métastatique : 70 %). Les survies médianes (7,1 mois vs 6,2 mois, p = 0,08) et à un an (14 % vs 8 %) n'étaient pas statistiquement différentes. La toxicité hématologique grade 3-4 était plus élevée dans le bras gemcitabine-capecitabine. Dans un autre essai randomisé, la gemcitabine a été comparée à l'association gemcitabine et capécitabine (GEM-CAP). La SG médiane n'était pas différente (8,4 mois avec GEM-CAP vs 7,3 mois avec gemcitabine seule (p = 0,314) sans différence de qualité de vie.

- Association gemcitabine -sels de platine:

Cette association en raison d'un effet synergique ou au moins additif des 2 drogues, a également été largement testée puis comparées à la gemcitabine en monothérapie.

Une étude de phase III a évalué l'association gemcitabine et l'oxaliplatine (GEMOX) vs gemcitabine selon le schéma de Burris. Les résultats ont confirmé la bonne tolérance et l'efficacité du GEMOX en termes de survie sans progression (SSP) et de bénéfice clinique. La différence de SG n'était pas statistiquement significative : 7,1 vs 9,0 mois ( $p = 0,13$ ) [100]. Une autre étude de phase III a montré que l'association gemcitabine et cisplatine vs gemcitabine seule améliorait la SSP (4,6 vs 2,5 mois ;  $p = 0,016$ ) mais pas la SG. L'essai ECOG E6201 a comparé la gemcitabine selon le schéma de Burris à la gemcitabine 1500 mg/m<sup>2</sup> en 150 minutes (FDR ou Fixed Dose Rate 10 mg/m<sup>2</sup>/minute selon le schéma dit « Tempero » [101] à l'association GEMOX (64). Les médianes de SG ont été respectivement de 4,9 mois, 6 mois et 5,9 mois. La différence entre GEMOX et gemcitabine selon le schéma de Burris n'était pas significative ( $p = 0,07$ ). La différence entre gemcitabine FDR et gemcitabine Burris n'était pas non plus significative ( $p = 0,06$ ). Une méta-analyse concluait à une supériorité en terme de survie globale de l'association gemcitabine + sels de platine (oxaliplatine ou cisplatine) vs. gemcitabine monothérapie (8,3 mois versus 6,7 mois,  $p = 0,0031$ ). Cette supériorité est vraie pour les patients en bon état général OMS 0 ou 1.

- L'association du 5 FU à l'oxaliplatine et l'irinotecan

La supériorité de l'association de 5-FU, acide folinique, oxaliplatine et irinotecan (FOLFIRINOX) à la monothérapie la gemcitabine a été initialement suggéré dans une étude randomisée de phase II menée chez 176 patients atteints d'un cancer du pancréas métastatique non préalablement traité. Le FOLFIRINOX a été

associée à un taux de réponse objective élevé (39 contre 11 pour cent avec la gemcitabine seule) et une toxicité gérable. L'étude a été étendue à un essai de phase III (étude ACCORD 11) dans laquelle un total de 342 patients ayant un cancer du pancréas métastatique naïf de chimiothérapie avec un statut de performance 0 ou 1 et un taux de bilirubine sérique <1,5 fois la normale ont été randomisés en deux bras : gemcitabine seule (1000 mg/m<sup>2</sup> par semaine pendant sept semaines, une semaine de repos, puis trois fois par semaine toutes les quatre semaines) ou le schéma FOLFIRINOX (103), l'essai a été arrêté après l'analyse intermédiaire démontrant une amélioration de la survie globale dans le bras FOLFIRINOX (11,1 versus 6,8 mois). Le taux de réponse objective était significativement supérieur avec le FOLFIRINOX (32 contre 9 pour cent) ainsi que la survie sans progression (6,4 contre 3,3 mois). Cependant, la toxicité liée au FOLFIRINOX a également été significativement plus mauvaise mais gérable avec, y compris de grade 3 ou 4 : neutropénie (46 contre 21 pour cent), neutropénie fébrile (5,4 contre 1,2 pour cent), la thrombocytopénie (9,1 contre 3,6 pour cent), la neuropathie sensorielle (9 contre 0 pour cent), vomissements (15 contre 8 pour cent), la fatigue (23 contre 18 pour cent) et la diarrhée (13 contre 2 pour cent). Malgré une plus grande toxicité par rapport à la gemcitabine seule, le FOLFIRINOX a considérablement retardé le délai de dégradation de la qualité de vie.

Ces données établissent FOLFIRINOX que le schéma préféré pour les patients atteints de cancer du pancréas métastatique qui ont un bon état général et un taux de bilirubine normal.

Dans notre étude 20 malades soit 45.5% de l'ensemble des malades de l'étude ont été diagnostiqués à un stade avancé ou d'emblée métastatique nécessitant ainsi une chimiothérapie palliative mais juste 14 malades qui ont reçu la chimiothérapie en tenant compte de l'échelle (OMS).

Les protocoles utilisés en première ligne ont été représentés essentiellement par FOLFIRINOX et la gemcitabine en monothérapie ce qui rejoint les recommandations internationales qui s'accordent sur le FOLFIRINOX comme standard en première ligne pour les cancers du pancréas à un stade métastatique chez les patients ayant un bon état général avec un bilan hépatique normal, et en option la gemcitabine en monothérapie est recommandée si le FOLFIRINOX ne peut être administré (104)(105).

#### Ø Chimiothérapie en deuxième ligne :

Il n'y a pas de standard thérapeutique dans cette situation autre que des soins purement symptomatiques. La chimiothérapie peut être discutée chez les patients en bon état général, et préférentiellement dans le cadre d'un essai thérapeutique. Quand dans un essai thérapeutique pour patients avec adénocarcinome du pancréas métastatique, deux lignes de chimiothérapie sont programmées, 61% peuvent recevoir une deuxième ligne. Une étude de phase III, présentée au congrès de l'American Society of Clinical Oncology de 2005 a étudié l'oxaliplatine en 2ème ligne de chimiothérapie palliative pour le cancer du pancréas (106). Elle comparait une chimiothérapie de type OFF (5FU 2g/m<sup>2</sup> 24 h/acide folinique 200 mg/m<sup>2</sup> 30 min à J1, J8, J15, J22 avec oxaliplatine 85mg/m<sup>2</sup> en 2 h à J1, J8 et J22 avec J1 = J42) à un traitement purement symptomatique après échec de la gemcitabine. L'étude a été close après l'inclusion de 46 patients. La médiane de survie a été de 21 semaines (à partir de la randomisation) dans le bras chimiothérapie versus 10 semaines dans le bras purement symptomatique (p = 0,0077). Une autre étude de phase III non encore publiée (168 Patients), chez des patients avec adénocarcinome du pancréas avancé progressif sous gemcitabine a montré que la même association OFF était supérieure à l'association 5-FU et acide folinique (survie globale: 26 semaines versus 13 semaines (p = 0,014) (107).

Les schémas FOLFOX4 (phase II) (108), et 5 FU plus cisplatine (109) ont fait l'objet de résultats encourageants dans la même situation.

Dans notre étude la deuxième ligne de chimiothérapie palliative a été administrée chez 7 soit 32% des malades découverts à un stade métastatique ; c'est un taux moins important par rapport à ce qui a été rapporté par la littérature 61%(106)

Plusieurs protocoles ont été utilisés vu l'absence d'un standard thérapeutique.

#### Ø Chimiothérapie adjuvante :

La chimiothérapie seule en situation adjuvante a été peu testée. Un essai norvégien portant sur un faible nombre de malades atteints de cancers du pancréas ou d'ampullome montrait l'absence d'avantage en termes de survie de l'utilisation d'une chimiothérapie associant 5-FU, adriamycine et mitomycine C (110). Toutefois, la chimiothérapie adjuvante est maintenant recommandée dans le thésaurus francophone de cancérologie (111).

##### - Le 5 Fu :

La réalisation d'une chimiothérapie adjuvante est recommandée après résection d'un adénocarcinome du pancréas depuis les résultats de l'essai ESPAC-1 (European Study Group For Pancreatic Cancer) publié par Neoptolemos et al (112). Dans cet essai, le 5 FU a permis une amélioration de 6 mois de la survie globale comparé avec un bras sans traitement adjuvant.

##### - La Gemcitabine :

L'essai (CONKO-001) a randomisé 368 malades après chirurgie R0 ou R1 pour recevoir de la gemcitabine (n= 179) ou faire l'objet d'une simple surveillance (n =177). Le critère principal d'évaluation était la survie sans récurrence (SSR). La SSR dans le bras avec gemcitabine (13,4 mois) était supérieure à celle du bras surveillance seule (6,9 mois) ;  $p < 0,001$ . La médiane de SG était de 22,1 mois dans

le bras avec gemcitabine et de 20,2 mois dans le bras contrôle ( $p < 0,06$ ) avec une SG estimée à 3 ans de 34 % vs 20,5 % respectivement (113).

Les résultats de cette étude avec un suivi plus long ont été rapportés au congrès de l'American Society of Clinical Oncology de 2008 en 2008 (103). La gemcitabine améliorait significativement la médiane de SG vs observation (22,8 versus 20,2 mois,  $p = 0,005$ ) et le nombre de patients survivants à 3 et 5 ans qui était de 36,5 % et 21,0 % avec la gemcitabine vs. 19,5 % et 9,0 % pour le bras observation respectivement. La conclusion de cette étude est que la gemcitabine pendant 6 mois améliore la SSR et la SG des patients ayant eu une résection complète d'un adénocarcinome du pancréas (114)(115).

- 5 Fu versus gemcitabine :

L'essai ESPAC 3 a randomisé les patients entre 5-FU et acide folinique (schéma de la Mayo clinic (6 cycles) et gemcitabine (1 000 mg/m<sup>2</sup> J1, J8, J14/4 semaine 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/acide folinique versus 7,5 % ceux du bras gemcitabine ( $P < 0,001$ ) (116). Du fait du profil de tolérance plus acceptable de la gemcitabine des résultats thérapeutiques similaires celle-ci est préférée au 5 Fu en situation adjuvante.

Les recommandations internationales s'accordent sur l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante dans le cancer du pancréas en post-opératoire. Les 2 drogues utilisées sont le 5 FU et la gemcitabine mais celle-ci est préférée du faite de son profile de tolérance plus acceptable (104)(105).

Dans notre étude la chimiothérapie adjuvante a été administré chez 11 malades avec un protocole à base gemcitabine en monothérapie ce qui rejoint les recommandations internationales.

## ✚ Chimiothérapie en situation néo adjuvante :

En pratique, il peut être difficile de distinguer un traitement « néo-adjuvant vrai » (résécabilité évidente) d'un traitement de « rattrapage » pour des tumeurs de résécabilité incertaine ou localement évoluées. La définition du caractère résécable ou non d'un cancer du pancréas dépend de la qualité du bilan (qui va selon les centres d'un scanner, à un bilan plus complet comprenant une échoendoscopie voire une laparoscopie) et de l'expertise de l'équipe médico-radio-chirurgicale qui prend en charge le malade.

En cas de tumeur non résécable, toutes les études faites en situation néo adjuvante, dont le but est de se trouver devant des cas de potentiels résécabilité, affirment l'inefficacité de la chimiothérapie seule. Ainsi le GITSG (113) a repris les résultats d'une étude faite sur des patients ayant un cancer localement avancé, 3 agents ont été utilisés : La streptozotocine la mitomycine C et le 5FU. Aucune tumeur n'a été réséquée. La survie médiane a été de 32 semaines. Barmahal a randomisé 144 patients ayant un cancer du pancréas non résecable. Un premier groupe a reçu du marimastat à 5, 10, et 25 mg. Le deuxième groupe a reçu 1000 mg /m<sup>2</sup> de gemcitabine. Les deux agents ont été bien tolérés même si la toxicité a été vue chez 22 % des patients sous gemcitabine et 12 % des patients sous marimastat. Aucune tumeur n'a été réséquée, il n'y a eu aucune différence de survie entre le marimastat, quelqu'en soit la dose, et la gemcitabine. La survie moyenne, chez les patients qui ont reçu 5 mg de marimastat, a été de 111 jours, contre 105 jours chez ceux sous 10 mg de marimastat, et 125 jours chez ceux sous 25 mg de marimastat. Chez les patients sous gemcitabine, la survie moyenne a été de 167 jours. La survie à un an a été respectivement de 14 %, 14 %, 20 % et 19 %. La différence de survie chez les patients traités par marimastat et gemcitabine a été significative.

La chimiothérapie néoadjuvante par gemcitabine trouve sa place dans le cancer du pancréas non résecable. Pour les tumeurs résecables la chimiothérapie néo adjuvante ne doit pas être réalisée en dehors des essais thérapeutiques

Dans notre série aucun malade n'a reçu la chimiothérapie en néoadjuvant.

✚ La radio chimiothérapie concomitante :

Ø Radiochimiothérapie adjuvante :

Les années 1980 ont vu l'apparition des premières chimioradiothérapies. Le premier essai randomisé mené à la fin des années 1970 aux États-Unis par le Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) comparait chez 43 patients une exérèse chirurgicale seule ou suivie d'une chimioradiothérapie avec du 5 fluoro-uracile en bolus (117). Les taux de survie globale et de survie à deux ans étaient significativement supérieurs dans le bras chimioradiothérapie (20 mois contre 11 mois et 43 % contre 18 %, respectivement ;  $p = 0,005$ ). L'essai de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) n'est pas venu confirmer le bénéfice de la chimioradiothérapie adjuvante (118). Cet essai comparait chez 218 patients ayant eu une duodéno pancréatectomie céphalique le même schéma de chimioradiothérapie adjuvante et une surveillance. Les taux de survie globale à deux ans étaient identiques entre les deux bras (51 % dans le bras chimioradiothérapie contre 41 % ;  $p = 0,2$ ). Alors que les États-Unis ont admis comme traitement standard une chimioradiothérapie postopératoire, les résultats de l'essai de l'EORTC n'ont pas permis de considérer ce traitement adjuvant comme un standard en Europe. L'essai ESPAC-1 (European Study Group for Pancreatic Cancer) comparait chez 289 patients après chirurgie une surveillance et une chimioradiothérapie ou une chimiothérapie. L'analyse des résultats a conclu à probabilité de survie moins bonne chez les patients ayant reçu une chimio radiothérapie en comparaison avec ceux n'en ayant pas reçu (15,9 mois contre 17,9

mois ;  $p = 0,05$ )(46). Il est possible que l'absence de critère de qualité de la radiothérapie dans cet essai ait entraîné des irradiations de grand volume potentiellement toxiques, d'autant plus que la dose initialement prévue de 40 Gy pouvait être augmentée à 60 Gy à la discrétion des investigateurs. Plus récemment, une méta-analyse sur données publiées a montré qu'il existait un bénéfice de la chimioradiothérapie adjuvante pour le sous-groupe des patients en situation de résection incomplète (R1) (119).

Récemment ont été communiqués les résultats d'un essai de phase II randomisé mené par l'EORTC, la FFCD (Fédération francophone de cancérologie digestive) et le Gecor ayant comparé après exérèse chirurgicale chez des patients après résection classée R0 une chimiothérapie par quatre cycles de gemcitabine et une chimiothérapie par deux cycles de gemcitabine suivis d'une radiothérapie avec chimiothérapie concomitante par gemcitabine (109). La survie sans progression et la survie globale étaient identiques dans les deux bras. Un essai de phase III de plus grande envergure serait nécessaire pour conclure.

Sur le rôle de la chimioradiothérapie en situation adjuvante en l'état actuel des connaissances, en cas d'atteinte de tranche de section (résection R1), peut se discuter après trois à six mois de chimiothérapie, une chimioradiothérapie.

Une méta-analyse publiée en 2005 concluait à l'efficacité de l'administration d'une chimiothérapie en situation adjuvante dans le cancer du pancréas (122). Cette même méta-analyse ne montrait pas de bénéfice en termes de SG de l'association RT-CT.

L'Essai randomisé de phase II EORTC-FFCD 03-04 a comparé gemcitabine (4 cycles) vs gemcitabine (2 cycles) puis radiothérapie continue 50,4 Gy avec gemcitabine hebdomadaire pendant les 5 semaines de radiothérapie (123). La médiane de survie sans rechute (SSR) était de 12 mois dans le bras expérimental vs.

11 mois dans le bras contrôlé ( $p = 0,6$ ) avec une médiane de SG de 24 mois dans les 2 bras.

Dans l'essai du RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) de phase III, les patients étaient randomisés après chirurgie entre deux bras : 1) 5FU en perfusion continue suivie d'une association RT-CT (50,4 Gy avec 5FU) puis 5FU en perfusion continue ; 2) gemcitabine (schéma hebdomadaire) suivie de la même association RT-CT puis gemcitabine. Pour l'ensemble des patients, les médianes de SG et de SSR ne différaient pas selon les traitements (100).

Le rôle de la radiochimiothérapie adjuvante est controversé.

Il n'existe pas de consensus sur la prise en charge optimale des patients après résection d'un cancer du pancréas exocrine, et l'approche est différente en Europe et aux États-Unis.

Largement fondée sur l'ESPAC-1, qui a montré que le 5-FU prolonge la survie, et les résultats de l'essai allemand CONKO montrant un bénéfice de survie de la gemcitabine adjuvante (115). La plupart des cliniciens européens utilisent la chimiothérapie seule après résection d'un pancréas néoplasme.

L'approche américaine recommande plutôt une radio chimiothérapie (104)(105).

#### Ø Radiochimiothérapie néoadjuvante

Chez les patients dont le cancer du pancréas est a priori résécable, une radiochimiothérapie néoadjuvante d'induction a été proposée dans plusieurs essais de phase II. Cette approche ne peut aujourd'hui être proposée à titre de référence, et ne doit s'envisager que dans le cadre d'un essai thérapeutique.

Plusieurs arguments théoriques viennent plaider en faveur de la réalisation d'un traitement néo-adjuvant :

- Ø la possibilité de délivrer la totalité du schéma thérapeutique à une plus grande proportion de patients. En effet, on estime qu'environ 20 % à 30 % des patients opérés ne peuvent pas avoir un traitement adjuvant, en raison de la survenue de complications postopératoires et du délai nécessaire pour retrouver un état général compatible avec ce type de traitement.
- Ø la possibilité d'une réévaluation préopératoire permettant d'épargner une chirurgie lourde aux patients en situation de progression rapide de la maladie.
- Ø la fréquence de l'envahissement des tranches de section, suggérant que la chirurgie seule n'est pas suffisante pour assurer le contrôle local.
- Ø une meilleure radiosensibilité tumorale, l'irradiation survenant sur des tissus non disséqués et donc mieux oxygénés.

Les résultats de plusieurs essais de Phase II de chimioradiothérapie néoadjuvante ont été publiés.

En France, l'essai 97-04 de la FFCD et de la SFRO (Société française De radiothérapie oncologique) portant sur 41 patients ayant reçu un traitement néoadjuvant (irradiation de 50 Gy avec 5 FU et cisplatine en concomitance) a montré la faisabilité de ce protocole : 90 % des patients avaient reçu une dose d'irradiation d'au moins 46 Gy et 73 % des patients avaient reçu au moins 75 % de la dose totale de chimiothérapie (124). Vingt-six patients (63 %) ont eu une exérèse chirurgicale à visée curative avec un taux de réponse histologique majeure de 50 % et une réponse complète.

La gemcitabine ayant d'une part montré sa supériorité par rapport au 5 fluoro-uracile pour les tumeurs évoluées et d'autre part fait la preuve d'un fort pouvoir radiosensibilisant, il était logique de l'associer à la radiothérapie préopératoire. Talamonti et al ont étudié dans un essai de phase II l'association d'une chimiothérapie par gemcitabine de 1000 mg/m<sup>2</sup> et d'une radiothérapie préopératoire de 36 Gy en 15 fractions de 2,4 Gy (125). Parmi les 20 patients inclus, 95 % ont reçu tout le traitement prévu, 85 % ont eu une résection chirurgicale. Chez les patients opérés, les tranches de section étaient envahies dans 6 % des cas (R1) et les ganglions dans 35 %. Le taux de complications postopératoires sévères était de 24 %. La durée médiane de survie des 17 patients opérés était de 26 mois. Dix cancers ont présenté une rechute en médiane huit mois après la chirurgie. La rechute était métastatique dans 80 % des cas. Une équipe du M. D. Anderson Cancer Center a inclus 86 patients dans un essai de phase II associant une chimiothérapie par gemcitabine de 400 mg/m<sup>2</sup> et une radiothérapie préopératoire de 30 Gy en dix fractions de 3 Gy (126). Cinquante trois pourcent des patients ont été hospitalisés en cours de la chimioradiothérapie pour toxicité. Parmi les 86 patients inclus, 74 ont été jugés opérables lors du bilan d'évaluation quatre à six semaines après la fin de la chimioradiothérapie. Soixante-quatre patients (74 %) ont finalement pu avoir une duodéno pancréatectomie. Parmi les patients opérés, les tranches de sections étaient envahies dans 11 % des cas (R1) et les ganglions dans 38 %. Le taux de complications postopératoires sévères était de 9 % avec un décès lié à un lâchage de sutures. La durée médiane de survie des 64 patients opérés était de 34 mois avec un taux de survie à cinq ans de 36 %. Le taux de rechute locale était de 11 %. Etant donné le taux élevé de rechute à distance dans cet essai, la même équipe du M. D. Anderson Cancer Center a ajouté au schéma précédemment décrit une chimiothérapie par gemcitabine et cisplatine avant la chimioradiothérapie afin

d'essayer d'agir plus efficacement sur une potentielle maladie micro-métastatique (127). Cet essai de phase II a inclus 90 patients, cinquante-un pourcent des patients ont été hospitalisés en cours de chimioradiothérapie pour toxicité. Soixante-dix-neuf patients ont reçu le traitement complet. Parmi ces 79 patients, 52 (66 %) ont eu une duodéno pancréatectomie. Parmi les patients opérés, les tranches de section étaient envahies dans 4 % des cas (R1) et les ganglions dans 58 %. Le taux de complications postopératoires sévères était de 9,6 %. La durée médiane de survie des 52 ayant bénéficié d'une résection était de 31 mois Alors qu'elle était de 10,5 mois pour les patients non opérés. Le taux de rechute locale était de 25 %. L'ajout d'une chimiothérapie première à la chimioradiothérapie néo-adjuvante ne semblait pas allonger la survie des patients.

Un essai de phase III (128) est en faveur de l'utilisation de la chimiothérapie comme traitement de première ligne c'est une étude qui a inclus cent dix-neuf patients atteints d'un cancer pancréatique localement évolué, avec indice de performance de 0 à 2 selon l'organisation mondiale de la santé, ont été randomisés entre une chimioradiothérapie concomitante d'induction (60 Gy, 2 Gy/fraction perfusion concomitante de 5 fluoro-uracile de 300 mg/m<sup>2</sup> par jour, de j1 à j5 pendant six semaines ; cisplatine, 20 mg/m<sup>2</sup> par jour, de j1 à j5 pendant la première et la cinquième semaines) et une chimiothérapie d'induction par gemcitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> par semaine pendant sept semaines). La gemcitabine a été maintenue dans les deux groupes (1000 mg/m<sup>2</sup> par semaine) jusqu'à progression de la maladie ou toxicité. La survie globale était plus courte dans le bras chimioradiothérapie concomitante que dans le bras gemcitabine (médianes de survie de 8,6 [intervalle de confiance à 99 % : 7,1-11,4] contre 13 mois (78)(86)(85) p = 0,03). Les probabilités de survie à un an étaient respectivement de 32 et 53 %. Ces résultats ont été confirmés par une analyse per protocole pour les

patients ayant reçu 75 % ou plus de la dose prévue de radiothérapie. Un nombre plus important d'effets secondaires de grade 3-4 a été recensé dans le bras chimioradiothérapie concomitante, aussi bien durant l'induction (36 contre 22 %) que lors du maintien par gemcitabine (32 contre 18 %). La conclusion de cette étude c'est que le schéma d'induction intensive par chimioradiothérapie concomitante est plus toxique et moins efficace que la gemcitabine seule.

Une étude rétrospective incluant des patients avec un cancer du pancréas localement avancé ainsi qu'une revue systématique suggère un bénéfice de la RCC néoadjuvante. En effet, Les patients traités avec le gemcitabine qui n'ont pas progressé au bout de 3 mois de traitement et avec un bon indice de performance ont une amélioration de la survie à l'addition de radiochimiothérapie (129).

En absence de référence et de stratégie thérapeutique standard recommandée aucun patient de notre série n'a bénéficié d'une radio chimiothérapie concomitante néoadjuvante.

#### Cancers du pancréas localement évolués

Pour les cancers du pancréas localement évolués, c'est-à-dire non résécables et non métastatiques, il n'y a pas de standard thérapeutique (130). Il y a deux options, la chimiothérapie par gemcitabine et la chimioradiothérapie. Deux méta-analyses sur données publiées ont conclu à l'absence de supériorité de la chimioradiothérapie sur la chimiothérapie (131)(132).

La chimiothérapie et chimioradiothérapie ont été comparées dans un essai de phase III mené par la FFCD et la SFRO (133).

Cet essai a comparé la survie de 119 patients traités soit après chimiothérapie seule (par gemcitabine telle que dans le schéma de Burris), soit après chimioradiothérapie de 60 Gy avec 5 fluoro-uracile et cisplatine. Dans les deux bras, la chimiothérapie de maintien était de la gemcitabine jusqu'à progression ou toxicité

inacceptable. La durée médiane de survie était plus courte dans le bras chimioradiothérapie (8,6 mois contre 13 mois,  $p = 0,03$ ). Le taux de toxicité de grade 3-4 était plus élevé dans le bras chimioradiothérapie, que ce soit pendant la phase initiale de traitement (36 % contre 22 %) ou pendant la chimiothérapie d'entretien (32 % contre 18 %). Ce taux de toxicité élevée était probablement dû au schéma de chimioradiothérapie utilisé avec une dose élevée (60 Gy alors que la dose recommandée est de 50 à 54 Gy) et une chimiothérapie concomitante par 5 fluoro-uracile et cisplatine, moins bien tolérée que le 5 fluoro-uracile seul. Dans le même temps, l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) a mené un essai de phase III presque similaire (134). Une chimiothérapie par sept cycles de gemcitabine seule (de 1000 mg/m<sup>2</sup> J1, J8, J15) était comparée à une chimio- radiothérapie de 50,4 Gy avec gemcitabine concomitante (de 600 mg/m<sup>2</sup>/sem) suivie de cinq cycles de gemcitabine seule. Plus de 300 patients devaient être inclus or l'essai a été clos après 74 inclusions en raison de la lenteur des inclusions. Le taux de réponse objective était de 2,7 % dans le bras chimiothérapie contre 8,8 % dans le bras chimioradiothérapie. La durée médiane de survie était plus longue dans le bras chimioradiothérapie (11 mois contre 9,2 mois,  $p = 0,022$ ). Le taux de toxicité de grade 4 était beaucoup plus élevé dans le bras chimioradiothérapie (41,2 % contre 5,7 %,  $p < 0,001$ ). Même si le nombre de patients inclus dans cet essai est peu important, ses résultats viennent contredire ceux de l'essai de Chauffert et al (133). Plutôt que de continuer à opposer chimiothérapie et chimioradiothérapie, plusieurs équipes ont développé une stratégie thérapeutique consistant à associer chimiothérapie et chimioradiothérapie avec une durée médiane de survie de 12 à 17 mois (135) (136)(137).

En effet, quel que soit le mode de traitement utilisé, environ 30 % des cancers progressent durant les trois premiers mois de traitement. Une chimiothérapie

première pourrait donc permettre de sélectionner les patients pouvant potentiellement bénéficier ensuite d'une chimioradiothérapie. L'essai de phase III LAP07 mené par le Gercor, la FFCD et la FNCLCC (Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer) vient de débiter pour confirmer cette hypothèse. Dans cet essai international sont inclus des patients atteints d'un cancer du pancréas localement évolué. Pendant les quatre premiers mois de traitement, ils reçoivent une chimiothérapie d'induction par gemcitabine associée ou non avec de l'erlotinib. Les patients ayant une tumeur contrôlée après cette première phase de traitement sont ensuite randomisés entre poursuite de la chimiothérapie pour deux cycles et chimioradiothérapie (radiothérapie conformationnelle de 54 Gy avec chimiothérapie concomitante par capécitabine). Les patients ayant été randomisés initialement dans le bras gemcitabine -erlotinib reçoivent ensuite un traitement d'entretien par erlotinib jusqu'à progression.

Dans notre étude 10 malades avaient un cancer localement avancé mais juste 8 malades qui ont bénéficié d'une chimiothérapie, à base de gemcitabine monothérapie pour 7 patients et à base de FUFOL pour un patient ce qui concorde avec les recommandations internationales qui recommandent sur une prise en charge similaire à celle des cancers métastatiques.

#### b) Traitement médical palliatif :

##### La prise en charge de la douleur :

Elle est essentielle et indissociable des autres thérapeutiques, 30 à 40 % des patients présentent des douleurs au moment du diagnostic ; la majorité d'entre eux s'en plaindront au cours de l'évolution. Les antalgiques sont utilisés de façon graduelle en fonction de l'évaluation clinique ; le recours aux morphiniques est fréquent. Une autre alternative est l'alcoolisation des nerfs splanchniques, soit par

voie percutanée guidée par échographie ou par tomodensitométrie, soit sous écho endoscopie par voie transgastrique. Cette technique permet une sédation douloureuse dans près de 80 % des cas, mais n'est pas dénuée de complications(163): une hypotension transitoire, des hématuries, des complications neurologiques, la survenue d'une incontinence urinaire ou anale ayant été décrites (164). Lorsqu'une laparotomie exploratrice est indiquée, la réalisation d'une splanchnectomie transhiatale est un geste techniquement simple qu'il faut toujours discuter (165)(166) ; elle complète utilement les dérivations bilio- et gastroduigestives réalisées.

La radiothérapie externe dans un but antalgique peut aussi être intéressante, mais son délai d'action est variable.

Dans notre étude le traitement antalgique a été reçu chez 23 malades soit 59% ; et le recours au palier 3 était dans 30%.

#### ✚ Traitement endoscopique du cancer du pancréas

##### Ø Traitement de l'obstruction biliaire

Le traitement endoscopique de l'ictère obstructif est assuré par la mise en place de prothèse biliaire (168). En 2010 une étude randomisée de non-infériorité de la chirurgie d'emblée (DPC) par rapport à un drainage de 4 à 6 semaines préopératoire (par CPRE, voire trans-pariétal si échec) a montré sur 196 malades (94 malades dans le groupe chirurgie immédiate et 102 dans le groupe drainage préopératoire) que le drainage préopératoire entraînait significativement plus de complications sévères et globales et plus de réadmissions que si le malade était opéré d'emblée (109). Le drainage biliaire préopératoire n'est donc pas recommandé en l'absence de traitement néoadjuvant et de cas particuliers (angiocholite, long délai avant l'intervention, bilirubine  $\geq 350$  micromol/l ( $\geq 150$  mg/l) et/ou patient symptomatique, ex prurit) (97)(98). Dans le cas d'un traitement néoadjuvant la pose

de prothèse métallique courte est à privilégier à la pose de prothèse plastique pour limiter les complications infectieuses liées à l'obstruction ou à la migration précoce.

Les premières prothèses biliaires étaient en plastique soit en téflon, polyéthylène ou polyéthylène (168). En raison de l'obstruction précoce de ces prothèses, dont la durée de vie moyenne est de 3 à 4 mois, des prothèses métalliques expansibles ont été développées (168). L'obstruction tardive de ces prothèses métalliques par bourgeon tumoral intra luminal a conduit à la fabrication de prothèse métallique couverte (168). Plusieurs études prospectives randomisées ont comparé les résultats du traitement palliatif endoscopique utilisant les prothèses plastiques et chirurgicales (168). L'utilisation systématique de prothèses métalliques, couvertes ou non, a modifié considérablement l'approche en faisant passer la moyenne de temps d'obstruction des prothèses de moins de 3 mois (prothèses plastiques) à plus de 6 mois (prothèses métalliques). L'expertise du centre pour l'une ou l'autre de ces approches est essentielle pour le choix.

La disparition de l'ictère est observée dans 91% à 94% des cas, la bilirubine totale diminuant de la moitié dans une médiane de 14 à 21 j. La régression de la prurit est la première conséquence clinique d'un drainage biliaire efficace. La médiane de survie après traitement endoscopique est médiocre tenant compte du caractère palliatif de ce traitement. Elle est comprise entre 84 et 149 j mais ne diffère pas de celle observée en cas de dérivation chirurgicale (168).

La durée d'hospitalisation peut être plus importante en cas de traitement endoscopique en raison de l'obstruction précoce des prothèses plastiques. La récurrence de l'ictère était significativement plus fréquente en cas de traitement endoscopique (7% à 36%) par rapport au traitement chirurgical (2-16%) (168).

Dans une méta-analyse (2436 patients), la mise en place endoscopique de prothèse plastique (3 études) était associée à un taux plus faible de complications

(RR 0,60), mais un taux plus élevé de récurrence de l'obstruction que la dérivation chirurgicale. La mise en place endoscopique de prothèse métallique (7 études) était associée à une réduction significative du risque de ré-obstruction à 4 mois (RR 0,44), ou avant le décès (RR 0,52), mais sans supériorité en termes de succès technique, de mortalité ou de complication (96).

Les complications à court terme incluent les complications de la sphinctérotomie endoscopique et celle de la mise en place de la prothèse biliaire.

La sphinctérotomie est généralement réalisée avant l'intubation biliaire, sa morbidité est comprise entre 4,2 et 9,8% dans 2 larges études multicentriques récente, les complications globales de l'intubation biliaire sont observées dans 11% à 22% des cas avec une valeur médiane de 12% (168).

Par ordre de fréquence les complications sont représentées par l'infection, la pancréatite aiguë, la perforation. L'angiocholite est principalement due à l'insuffisance de drainage ou en cas de bile de stase épaisse, liée au caractère prolongé de la stase (168).

La morbidité post endoscopique est significativement plus faible que celle de la dérivation chirurgicale dans deux des trois études randomisées comparant ces deux techniques.

Le taux de complication n'est pas différent entre prothèse plastique et métallique. La mortalité à 30 j varie entre 7 et 9% pour le traitement endoscopique et de 18 % à 20% pour le traitement chirurgical, la mortalité immédiate de l'intubation biliaire est proche de 1% (168).

Les complications tardives sont dominées par l'obstruction de prothèse, la cholécystite et la migration observées dans 0,5 % de chacun des cas. L'obstruction des prothèses métalliques est inéluctable avec un taux de 30% à 3 mois et 70 % à 6 mois (168).

Dans notre série le drainage endoscopique a été réalisé chez 15% de l'ensemble des malades étudiés avec une bonne réponse obtenue chez tous les malades estimée à 100%, ce qui concorde avec la littérature (168).

#### Ø Traitement de l'obstruction gastroduodénale :

Un essai a montré qu'une gastro-jéjunostomie de principe mettait à l'abri des conséquences d'une sténose duodénale, qui survient dans 15 % à 20 % des cas [(93).

S'il existe une sténose duodénale, la mise en place d'une prothèse duodénale est réalisable dans environ 90 % des cas par les équipes expérimentées. Ces prothèses permettent, plus de 8 fois sur 10, de maintenir une alimentation orale jusqu'au décès du patient (169).

Le traitement endoscopique de l'obstruction duodénale est une technique récente, jusqu'à présent ; le risque certes faible de l'obstruction digestive était un élément en faveur de la chirurgie palliative de dérivation, la mise en place de prothèse entérale métallique expansive.

La mise en place de prothèse duodénale doit être associée à celle d'une prothèse métallique biliaire afin de préserver chez ces patients la possibilité d'un nouveau drainage biliaire(168).

Le taux de complications est proche de 20% comprenant des complications immédiates et les complications tardives (168).

#### c) Thérapie ciblée, perspectives d'avenir :

La connaissance de la biologie du cancer évolue et permet d'espérer de nouvelles approches thérapeutiques et de nouvelles cibles d'interventions (138)(139). Dans le cancer du pancréas divers approches ont été étudiées notamment par le ciblage de l'angiogenèse et des voies de signalisation. Bien que les résultats thérapeutiques soient décevants.

## Ø Les thérapies ciblées ayant l'autorisation de mise en marché (AMM):

Une surexpression d'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) est rapportée dans 42 à 95 % des cancers pancréatiques (140). Contrairement aux cancers pulmonaires, aucune mutation d'EGFR n'a été mise en évidence dans le cancer du pancréas. La surexpression d'EGFR paraît être un évènement tardif dans la carcinogenèse et un facteur de mauvais pronostic (141). In vitro, l'inhibition d'EGFR augmente la sensibilité des cellules pancréatiques à la gemcitabine (142). En clinique, un essai de phase III en situation métastatique a montré la supériorité de l'association gemcitabine-erlotinib par rapport à la gemcitabine seule, même si le bénéfice observé était modeste (hazard ratio 0.81,  $p = 0.038$ , une médiane de survie 6.2 versus 5.9 mois) (143). Dans cette étude, l'analyse des échantillons tumoraux disponibles a permis de retrouver 53 % de surexpression d'EGFR. Les taux de réponse et de survie des patients n'étaient pas corrélés avec niveau d'expression d'EGFR ni le statut KRAS (144). La toxicité grade 3-4 attribuée à l'erlotinib était acceptable (rash : 6 %, diarrhée : 7 %, vs 1 % et 2 % dans le bras gemcitabine seule, respectivement). La SSP était significativement plus longue avec l'erlotinib ( $p = 0,004$ ). Les autres toxicités n'étaient pas différentes. L'efficacité du traitement en termes de contrôle de la maladie et de SG était corrélée à la survenue d'une toxicité cutanée. La médiane de survie globale pour les patients avec rash grade 0,1 ou  $\geq 2$  était respectivement de 5,3, 5,8 et 10,5 mois. La corrélation entre intensité du rash et contrôle tumoral a été confirmée dans une étude ultérieure. L'agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) a donné à la fin de l'année 2006 son AMM à l'erlotinib en association avec la gemcitabine en Europe pour l'adénocarcinome du pancréas métastatique, mais en France la commission de transparence n'a pas accordé le remboursement de l'erlotinib dans cette indication.

Ø Thérapie ciblée en voie de développement :

✓ Traitement ciblant l'angiogénèse

Le vascular endothelial growth factor (VEGF) est une glycoprotéine régulant l'angiogénèse, il est responsable de la prolifération et de la migration des cellules endothéliales, du remodelage de la matrice extracellulaire, de l'augmentation de la perméabilité vasculaire et de la maintenance des vaisseaux sanguins nouvellement formés (145). Il a été observé dans la majorité des tumeurs une surexpression de VEGF, corrélée avec l'invasion, la densité vasculaire, la présence de métastases et la rechute. Le bevacizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le VEGF.

Une surexpression du VEGF et de ses récepteurs est retrouvée dans 90 % des adénocarcinomes pancréatiques (146). Des données de phase II étaient prometteuses (147), mais un essai de phase III mené par le Cancer and Leukemia Group B a conclu qu'il n'y avait aucun avantage pour l'adjonction de bevacizumab par rapport à la gemcitabine seule et ceci chez 602 patients atteints de cancer avancé du pancréas (148).

Le bevacizumab a été aussi étudié dans un essai phase III incluant 607 patients atteints de cancer du pancréas métastatique non préalablement randomisée en 2 bras : le doublet gemcitabine plus erlotinib associé au bevacizumab versus le même doublet sans bevacizumab (149). L'adjonction de bevacizumab a légèrement mais significativement amélioré la survie sans (médiane de 4,6 versus 3,6 mois), mais pas la survie globale (médiane de 7,1 contre 6 mois,  $p = 0,21$ )

✓ Ciblage du NF- $\kappa$ B

NF- $\kappa$ B pour nuclear factor-kappa B est un facteur de transcription. Dans la majorité des cellules, NF- $\kappa$ B est séquestré dans le cytoplasme sous forme inactive, liée à son inhibiteur I $\kappa$ B. NF- $\kappa$ B est constitutivement activé dans 67 % des cancers pancréatiques et joue un rôle important dans la résistance tumorale à l'apoptose

induite par les agents génotoxiques (150). Les cellules pancréatiques résistantes à la gemcitabine ont un haut niveau basal de NF- $\kappa$ B (151). Récemment, Pan et al ont montré qu'il n'y avait pas de corrélation entre la sensibilité à la gemcitabine et le niveau basal d'activité de NF- $\kappa$ B. En revanche, l'inhibition de NF- $\kappa$ B augmenterait le taux d'apoptose dans les cellules sensibles à la gemcitabine (152).

#### ▼ Ciblage de l'Insulin-like growth factor-1Receptor (IGF-1R)

Parmi les autres facteurs de croissance identifiés, il a été observé une surexpression de l'insulin-like growth factor (IGF) par les cellules cancéreuses pancréatiques et le stroma environnant entraînant une suractivation de son récepteur, IGF-1R (153). La fixation de l'IGF sur l'IGF-1R entraîne une activation des voies Ras/MAPK et PI3K/Akt responsables d'une prolifération cellulaire, de la modulation de la différenciation cellulaire et d'une inhibition de l'apoptose. L'inhibition de cette voie par l'utilisation d'anticorps anti-IGF-1R ou d'un dominant négatif du récepteur inhibe la croissance tumorale et sensibilise les cellules cancéreuses pancréatiques à la chimiothérapie et à la radiothérapie (154)(155). Un essai de phase I mené par le RTOG avec un anti-IGF-1R, le ganitumab (AMG479), vient de débuter incluant des patients atteints d'un cancer du pancréas localement évolué (156). Ceux-ci reçoivent une chimiothérapie d'induction associant gemcitabine et ganitumab pendant deux mois, puis une chimioradiothérapie avec capécitabine et ganitumab concomitants, puis une chimiothérapie de maintenance par gemcitabine et ganitumab. Quarante-deux patients doivent être inclus.

#### ▼ Ciblage de la Voie de signalisation Hedgehog

La voie de signalisation Hedgehog joue un rôle majeur dans le développement embryonnaire mais aussi dans le maintien de l'homéostasie des tissus matures, notamment en agissant sur les cellules souches (157). Dans les cellules tumorales, l'activation anormale de la voie Hedgehog (Hh) provient d'une surexpression des

ligands Hh. Il en existe trois, codés par trois gènes différents : Sonic Hh, Indian Hh, Desert Hh. Ces ligands inactivent les récepteurs transmembranaires Patched (Ptch) permettant l'activation des protéines transmembranaires Smoothed (Smo). Smo inhibe la formation du complexe Gli-Fused-SUFU et permet la translocation nucléaire de Gli, facteur de transcription. Gli induit la transcription de facteurs prolifératifs comme la cycline D1 et Myc, de facteurs antiapoptotiques tels Bcl2 et de facteurs impliqués dans la différenciation cellulaire (158). Une surexpression des ligands Hh est observée précocément dans les PanINs et dans environ 75 % des adénocarcinomes pancréatiques. Elle est associée à une surexpression de Gli. De plus, l'hypovascularisation des tumeurs pancréatiques serait liée à l'activation de la voie Hh. En effet, la voie Hh promeut la prolifération stromale desmoplasique et l'angiogenèse tumorale. Dans un modèle de souris, l'administration d'un inhibiteur de Smo, le cyclopamine, provoque une diminution de l'expression de Gli, une diminution de la prolifération des myofibroblastes du stroma, une augmentation de la densité vasculaire par prolifération endothéliale et une diminution du processus métastatique (159). De manière intéressante, l'administration combinée de cyclopamine et de gemcitabine majore l'efficacité de cette dernière, en augmentant sa diffusion intratumorale par l'amélioration de la vascularisation. Cet effet pourrait être exploité en combinaison avec l'irradiation.

Une étude *in vitro* a confirmé cette hypothèse dans des cellules de cancer du pancréas surexprimant Hh (160). De nombreuses études de phase I sont en cours pour évaluer la tolérance et l'efficacité des inhibiteurs de la voie Hedgehog, tels que le GDC-0449, mais pas en association avec une irradiation.

#### ▼ Ciblage de la Voie de signalisation Notch

La voie de signalisation Notch-1 joue un rôle central lors du développement embryonnaire du pancréas où elle contrôle la différenciation cellulaire. Notch est

réprimée à l'âge adulte mais activée pendant la carcinogenèse. L'expression élevée de Notch- 1 dans le cancer du pancréas entraîne une accumulation de cellules indifférenciées tandis que la diminution de l'expression de Notch- 1 diminue l'expression des protéines cyclin D1 et Bcl-2 et contribue à l'apoptose des cellules pancréatiques (161). Plusieurs publications suggèrent que la voie Notch pourrait être une voie essentielle dans l'initiation et la progression des cancers du pancréas, en faisant une cible thérapeutique intéressante. L'inhibition de la voie Notch par siRNA ou par des agents pharmacologiques tels que le curcumin entraîne une inhibition de la croissance des cellules d'adénocarcinome pancréatique et augmente l'apoptose.

## 5-Pronostic et survie

a) Les facteurs de mauvais pronostic :

Les facteurs pronostiques classiques rapportés dans la littérature sont (169) :

- ü Le volume tumoral : la survie est significativement supérieure lorsque le diamètre tumoral est inférieur ou égale à 2 cm, le volume tumoral est d'ailleurs corrélé à l'envahissement ganglionnaire.
- ü Le caractère complet de la résection avec des marges histologique saines (R0).
- ü l'envahissement ganglionnaire dont la prévalence est élevée même en cas de « petit cancer » (40 % pour des tumeurs de moins de 2 cm) ; survie à 5 ans respectivement de 36 et 14 % en l'absence ou en présence de ganglions envahis (170).
- ü L'envahissement vasculaire, lorsque l'axe veineux a été réséqué.
- ü L'envahissement péri nerveux et le caractère indifférencié de la tumeur.
- ü Les qualités transfusionnelles préopératoires.
- ü Parmi les facteurs pronostiques classiques ; l'analyse multivariée réalisée par le groupe de Baltimore sur plus de 600 malades montre que le premier facteur pronostique est le caractère de la résection. Donc le pronostic défavorable est lié essentiellement à l'envahissement ganglionnaire, la positivité des marges de résection, le caractère indifférencié de la tumeur et une taille supérieure à 2 cm (171).

Sur l'ensemble des cancers du pancréas, la survie à 5 ans est inférieure à 3,5 %. Seuls 15 % des cancers peuvent bénéficier d'une résection à visée curative. Malgré cela, la majorité des patients meurent dans les 2 ans après la chirurgie. La survie à 5 ans des patients réséqués est inférieure à 20 % (Tableau 2).

Parmi les patients qui n'ont pas été résectionnés, la survie médiane est de 4 mois. Un malade sur quatre meurt 3 mois après que le diagnostic a été posé (172).

La survie des patients dans notre série est comparable à celle de la littérature en situation métastatique avec une médiane de 5 mois et elle est moindre en cas de résection chirurgicale avec une médiane de 10 mois.

# V-CONCLUSION

L'adénocarcinome canalaire est la tumeur la plus fréquente du pancréas exocrine. Le tableau clinique comporte le plus souvent une altération de l'état général, un ictère et un syndrome douloureux. Actuellement la résolution spatiale des techniques d'imagerie permettent théoriquement le diagnostic précoce des adénocarcinomes du pancréas pour autant que l'index de diagnostic clinique soit élevé. La sophistication des techniques d'imagerie permet en outre une caractérisation des propriétés tissulaires qui peut s'avérer utile dans le diagnostic différentiel. Enfin la définition des critères de résecabilité des adénocarcinomes du pancréas est le domaine ayant ces dernières années le plus bénéficié des progrès de l'imagerie.

Le seul traitement curatif est la résection chirurgicale et la mortalité est plus élevée chez les patients non opérés. Une meilleure compréhension de l'anatomie et des modes de diffusion du cancer du pancréas a permis de proposer une chirurgie plus optimale. La chimiothérapie trouve sa place en situation adjuvante ainsi que pour les cancers à un stade localement avancé et métastatique. Ces dernières années ont vu des progrès notables en matière de traitement médical par l'introduction de drogues de chimiothérapie et de thérapie ciblée en situation métastatique.

# RESUME

# RESUME

La prise en charge du cancer du pancréas exocrine au service d'oncologie médicale  
du CHU HASSAN II de Fès

Le cancer du pancréas est un véritable problème de santé public. Le cancer exocrine est de loin le plus commun des types histologiques et constitue environ 90% des tumeurs pancréatiques. Il représente le troisième cancer digestif au Maroc avec une incidence entre 1.9 et 2.9% selon les registres de cancer nationaux. Ces dernières années ont vu des progrès considérables dans la prise en charge de ce type de cancer permettent une meilleur stadification de la maladie, une chirurgie plus optimale, et une amélioration de la survie des malades en situation métastatique par la découverte de nouvelles molécules.

Dans un but d'évaluer la prise en charge du cancer du pancréas dans sa globalité au service d'oncologie médicale CHU Hassan II nous avons réalisé une étude rétrospective incluant 44 cas étalée sur 6 ans allant de 2007 jusqu'à 2012. Et c'en évaluant les aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques pour essayer de codifier la prise en charge au maximum de ce type de cancer à travers les réunions de concertation pluridisciplinaires et dans nos pratiques quotidiennes.

## SUMMARY

The management of cancer of the exocrine pancreas in the department of medical oncology at the University Hospital Hassan II of Fez

Pancreatic cancer is a real public health problem. Exocrine cancer is by far the most common histological type; it represents about 90% of pancreatic tumors. It constitutes the third digestive cancer with a rate between 1.9 and 2.9%. Recent years have seen considerable progress in the management of this type of cancer allowing better staging of the disease, a more optimal surgery and improved patient survival in metastatic situation by the discovery of new molecules.

In order to assess the management of pancreatic cancer in the department of medical oncology at the University Hospital Hassan II of Fez, we conducted a retrospective study of 44 cases over six years from 2007 to 2012. The goal of this study is to evaluate the clinical aspects, diagnostic methods and therapeutic means and to try to codify the management of this type of cancer through multidisciplinary consultation meetings and in our daily practices.

## ملخص

### علاج سرطان البنكرياس الخارجي الإفراز في مصلحة الأندولوجيا الطبية بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس

يعتبر سرطان البنكرياس مشكلة حقيقية للصحة العمومية . في المغرب يحتل سرطان البنكرياس المرتبة الثالثة بين سرطانات الجهاز الهضمي بنسبة تتراوح بين 1.9 و 2.9% وفقا لسجلات وطنية. سرطان البنكرياس الخارجي الإفراز هو النوع التشريحي الأكثر انتشارا بمعدل حوالي 90% من الإصابات الخبيثة للبنكرياس . شهدت السنوات الأخيرة تقدما ملحوظا في علاج هذا النوع من السرطان مما مكن من معرفة أفضل لمرحلة المرض ,و لعلاج جراحي أمثل و من اقتراح أدوية جديدة في حالة المرض المنتشر .

من أجل تقييم علاج سرطان البنكرياس الخارجي الإفراز في مصلحة الأندولوجيا الطبية بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس أجرينا دراسة بأثر رجعي من الحالات الموزعة على ست سنوات من 2007 حتى 2012. ولذلك تم تقييم الجوانب السريرية والتشخيصية والعلاجية لمحاولة تقنين التكفل بمرضى هذا النوع من السرطان من خلال الاجتماعات التشاورية المتعددة التخصصات.

# BIBLIOGRAPHIE

- 1- GLOBOCAN 2008 database (version 1.2)
- 2- Basé sur les recommandations de l'ESMO – v.2012.1
- 3- M.A. Tazi, N. Benjaafar, A. Er-raki Registre des cancers de Rabat, incidence des cancers à rabat année 2005. Edition 2009.
- 4)- A. Benider, M. Bennani Othmani, M. Harif et al. Registre des cancers de la région du Grand Casablanca. Année 2004, édition 2007
- 5-jemal A, siegel R, Xu J, ward E, cancer statistics, 2010. CA cancer j Clin 2010; 66:277 -300
6. Palazzo L, Roseau G, Gayet B, Vilgrain V, Belghiti J, Fékété F et al. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma. Results of a prospective study with comparison to ultrasonography and CT scan. Endoscopy 1993 ; 25 : 143-50.
7. Legmann P, Vignaux O, Dousset B, Baraza AJ, Palazzo L, Dumontier I et al. Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. Am J Roentgenol (AJR) 1998 : 170 : 1315-22
- 8-Exocrine and endocrine pancreas. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 241-9
- 9- Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61:69
- 10 - F. Huguet, A. Orthuon, E. Touboul, R. Marseguerra, F. Mornex, Cancer du pancréas Cancer/Radiothérapie 2010, 14 : S94- S102

11- Carmel Sauerland et al, Cancers of the Pancreas and Hepatobiliary System 2009, Seminars in Oncology Nursing, Gastrointestinal Malignancies; 25: 76-92

12- A.-C. Lefebvre et al, Pancreatic cancer: Incidence, treatment and survival trends –1175 cases in Calvados (France) from 1978 to 2002, Gastroentérologie Clinique et Biologique 2009; 33: 1045–1051.

13 - GLOBOCAN 2008 Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2008, <http://globocan.iarc.fr/>

14-Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. CA Cancer J Clin 2011;61:212-236.

15- A. Sellami, M. Hsairi, N. Achour, R. Jlidi, Registre des cancers du Sud Tunisien, Incidence des Cancer Années 1997-1999, 2002.

16-OMS WORLD CANCER REPORT 2003

17- A.-B. Lowenfels, P. Maisonneuve, Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer, Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2006, 20: 197–209.

18 -M.Omar ;clinique chirurgicale C CHU Ibn Sina thèse de médecine 145/2003 Rabat cancer du pancréas exocrine

19-Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980–2005. Rev Epidemiol Sante Publique 2008;56:159-75.

20--Lowenfels AB, Maisonneuve P. Environmental factors and risk of pancreatic cancer. *Pancreatol.* 2003; 3: 1-7.

21-Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Fuchs CS. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA.* 2001; 286: 921-9.

22- Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Hunter DJ, Rimm EB, et al. A prospective study of cigarette smoking and the risk of pancreatic cancer. *Arch Intern Med* 1996;156:2255-60.

23- Nilsen TI, Vatten LJ. A prospective study of lifestyle factors and the risk of pancreatic cancer in Nord-Trøndelag, Norway. *Cancer Causes Control* 2000;11:645-52.

24-Luo J, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S, Otani T, Ye W, et al. for the JPHC study group. Green tea and coffee intake and risk of pancreatic cancer in a large-scale, population-based cohort study in Japan. *Eur J Cancer Prev* 2007;16:542-8.

25-LESUR G. SAUVANET A. LE VYP BELGHITTI ET BERNADES P. : Cancer du pancréas exocrine. *Encyclopédie Méd. Chirurgie (Paris France), hépatologie*, 7-106-A-1990, 10p

26-Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the millionwomen study: cohort study. *BMJ* 2007;335:1134.

27-Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569-78.

28-Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, Basu A, Petersen GM, Chari ST. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology* 2008;134:981-7

29-Warshaw AL, Fernandez del Castillo C. Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med* 1992;326:455-65.

30- Freeny PC, Marks WM, Ryan JA, Traverso LW. Pancreatic ductal adenocarcinoma: diagnosis and staging with dynamic CT. *Radiology* 1988;166:125-33.

32-Huguier M, Baumel H, Manderscheid JC et al. Les indications opératoires : résultats globaux de la chirurgie. In: H Baumel, M Huguier. *Le cancer du pancréas exocrine : diagnostic et traitement*. Paris : Springer-Verlag ; 1991. p. 63-73.

33-Mitry E, Taleb-Fayad R, Deschamps A, Mansencal N, Lepère C, Declety G, et al. Risk of venous thrombosis in patients with pancreatic adenocarcinoma *gastroenterol clin biol* 2007

34 - Lévy P. Adenocarcinoma of the pancreas: are CA 19-9 assays useful? *Presse Med* 2008

35 -bloostom M, bekai-saab T, Kosuri K, Cogwill S, Melvin WS, Ellison EC, et al preoperative carbohydrate antigen 19-9 is most predictif of malignancy in older jaundiced patient undergoing pancreatic resection ,*pancreas* 2006 )

- 36 -Malesci A, tommasini MA, Bonato C, Bocchia P, Barsani M, Z erbi A, et al ,determination of CA19-9 in serum and pancreatic juice for differentiel diagnosis of pancreatic adenocarcinoma from chronique pancreatitis gastroenterologie 1987)
- 37- Benamouzig R, Buffet C, Fourre C, Ink O, Moati F, Etienne JP. Serum of carbohydrate antigenic determinant (CA 19.9) in obstructive jaunic 1989
- 38-Campbell JP, Wilson SR. Pancreatic neoplasms: how useful is evaluation with US. Radiology 1988;167:341-4.).
- 39- Rösch T, Lorenz R, Braig C et al. Endoscopic ultrasound in pancreatic tumor diagnosis. Gastrointest Endosc 1991;37:347-52.)
- 40- Megibow AJ. Pancreatic adenocarcinoma: designing the examination to evaluate the clinical questions. Radiology 1992;183:297-303.)
- 41-Warshaw AL, Fernandez del Castillo C. Pancreatic carcinoma. N Engl J Med 1992;326:455-65.)
- 42- Fuhrman GM, Charnsangavej C, Abbruzzese JL et al. Thin-section contrast-enhanced computed tomography accurately predicts the resectability of malignant pancreatic neoplasms. Am J Surg)
- 43-(Reznek RH, Stephens DH. The staging of pancreatic adenocarcinoma. Clin Radiol 1993;47:373-81. 1994;167:104-11.
- 44 -Bluemke DA, Cameron JL, Hruban RH et al. Potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: spiral CT assessment with surgical and pathologic correlation. Radiology 1995;197:381-5.),

- 45- Agostini S ;choux R,Payon MJ ,Clement JP ;Sstre B,pancreas normal semiologie elementaire In , Tomographie du pancreas ,Paris vigot 1989
- 46- D Chatlin ;JF flejou ;Classification des celules pancreatiquesIN ,Bernardes P belghiti pathologie du pancreas exocrine Paris Dion 2001
- 47-Lu DS, Vedantham S, Krasny RM, Kadell B, Berger WL, Reber HA. Two-phase helical CT for pancreatic tumors: pancreatic versus hepatic phase enhancement of tumor, pancreas, and vascular structures. *Radiology* 1996;199:697-701.)-(
- 48- Freeny PC, Marks WM, Ryan JA, Traverso LW. Pancreatic ductal adenocarcinoma: diagnosis and staging with dynamic CT. *Radiology* 1988;166:125-33).,
- 49- Graf O, Boland GW, Warshaw AL, Fernandez del Castillo C, Hahn PF, Mueller PR. Arterial versus portal venous helical CT for revealing pancreatic adenocarcinoma: conspicuity of tumor and critical vascular anatomy. *AJR* 1997;169:119-23).
- 50- Diehl SJ, Lehmann KJ, Sadick M, Lachmann R, Georgi M. Pancreatic cancer: value of dual-phase helical CT in assessing resectability. *Radiology* 1998;206:373-8.
- 51- Legmann P, Vignaux O, Dousset B et al. Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. *AJR* 1998;170:1315-22.
- 52- Yamada T, Nakamori S, Ohzato H, Oshima S, Aoki T, Higaki N, et al. Detection of K-ras gene mutations in plasma DNA of patients with adenocarcinoma: correlation with clinicopathological features. *ClinCancer Res* 1998;4:1527-32.
- 53-Gold DV, Modrak DE, Ying Z, Cardillo TM, Sharkey RM, Goldenberg DM. New MUC1 serum immunoassay differentiates pancreatic cancer from pancreatitis. *J Clin Oncol* 2006;24:252-8.

- 54- Müller MF, Meyenberger C, Bertschinger P, Schaer R, Marincek B. Pancreatic tumors: evaluation with endoscopic US, CT, and MR imaging. *Radiology* 1994;190:745-51.
- 55- Vellet AD, Romano W, Bach DB, Passi RB, Taves DH, Munk PL. Adenocarcinoma of the pancreatic ducts: comparative evaluation with CT and MR imaging at 1.5 T. *Radiology* 1992;183:87-95.
- 56- Del Maschio A, Vanzulli A, Sironi S et al. Pancreatic cancer versus chronic pancreatitis: diagnosis with CA 19-9 assessment, US, CT, and CT-guided fine-needle biopsy. *Radiology* 1991;178:95-9.
- 57- Rohrmann CA Jr, Baron RL. Biliary complications of pancreatitis. *Radiol Clin North Am* 1989;27:93-104.
- 59- Gabata T, Matsui O, Kadoya M et al. Small pancreatic adenocarcinomas: efficacy of MR imaging with fat suppression and gadolinium enhancement. *Radiology* 1994;193:683-8.
- 60-Göhde SC, Toth J, Krestin GP, Debatin JF. Dynamic contrast-enhanced FMPSPGR of the pancreas: impact on diagnostic performance. *AJR* 1997;168:689-96.
- 61- Mitchell DG, Vinitzki S, Saponaro S, Tasciyan T, Burk DL Jr, Rifkin MD. Liver and pancreas: improved spin-echo T1 contrast by shorter echo time and fat suppression at 1.5 T. *Radiology* 1991;178:67-71.
- 62- Semelka RC, Ascher SM. MR imaging of the pancreas. *Radiology* 1993;188:593-602.

- 63- Irie H, Honda H, Kaneko K, Kuroiwa T, Yoshimitsu K, Masuda K. Comparison of helical CT and MR imaging in detecting and staging small pancreatic adenocarcinoma. *Abdom Imaging* 1997;22:429-33.
- 64- Palazzo L, Roseau G, Gayet B et al. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma. Results of a prospective study with comparison to ultrasonography and CT scan. *Endoscopy* 1993;25:143-50.
- 65- Tillou A, Schwartz MR, Jordan PH Jr. Percutaneous needle biopsy of the pancreas: when should it be performed? *World J Surg* 1996; 20:283-6.
- 66- Tio TL, Tytgat GN, Cikot RJ, Houthoff HJ, Sars PR. Ampullopapillary carcinoma: preoperative TNM classification with endosonography. *Radiology* 1990;175:455-61.
- 67- Howard TJ, Chin AC, Streib EW, Kopecky KK, Wiebke EA. Value of helical computed tomography, angiography, and endoscopic ultrasound in determining resectability of periampullary carcinoma. *Am J Surg* 1997;174:237-41
- 68- Ichikawa T, Haradome H, Hachiya J et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: preoperative assessment with helical CT versus dynamic MR imaging. *Radiology* 1997;202:655-62.
- 69- Sauvanet A, Zins M. Bilan d'extension du cancer du pancréas exocrine. *J Chir* 1998;135:10-6.
- 70- Brandt KR, Charboneau JW, Stephens DH, Welch TJ, Goellner JR. CT- and US-guided biopsy of the pancreas. *Radiology* 1993;187: 99-104.
- 71- Graham RA, Bankoff M, Hediger R, Shaker HZ, Reinhold RB. Fine-needle aspiration biopsy of pancreatic ductal adenocarcinoma: loss of diagnostic accuracy with small tumors. *J Surg Oncol* 1994;55: 92-4.

72-Giovannini M. Ponction-biopsie guidée sous échoendoscopie. *Gastroenterol Clin Biol* 1997;21:355-7.

73-Nakamura R, Machado R, Amikura K, Ruebner B, Frey CF. Role of fine needle aspiration cytology and endoscopic biopsy in the preoperative assessment of pancreatic and peripancreatic malignancies. *Int J Pancreatol* 1994;16:17-21.

74-Mueller PR, Miketic LM, Simeone JF et al. Severe acute pancreatitis after percutaneous biopsy of the pancreas. *AJR* 1988;151: 493- 4.

75-Yamaguchi K, Nakano K, Nagai E, Chijiwa K, Kinoshita M, Ohta M, et al. Ki-ras mutations in codon 12 and p53 mutations (biomarkers) and cytology in bile in patients with hepatobiliary-pancreatic carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2005;52:713-8.].

76-Rodriguez J, Kasberg C, Nipper M, Schoolar J, Riggs MW, Duck WP. CT-guided needle biopsy of the pancreas: a retrospective analysis of diagnostic accuracy. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1610- 3.

78- Société nationale française de gastroentérologie. Cancer du pancréas exocrine : recommandations. Thésaurus – cancérologie. <http://www.snfge.org>.

79- Baumel H, huguir M ,mander sheid jC, Fabre JM, Houry S, Fagot H, Reslts of the exocrine pancreas a study from the French association of surgery. *Brj, Surg* 1994

80- Lieberman MD, Kilburn H, Lindsey M, Brennan MF. Relation of perioperative deaths to hospital volume among patients indergoing pancreatic resection for malignancy. *Ann Surg* 1995;222:638-45.

81- pancreatic resection for malignancy. *Ann Surg* 1995;222:638-45. Barthet M, Moutardier V, Marciano S. Adenocarcinomas of the pancreas: how best to evaluate resectability? *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:216-21

82- Lall CG, Howard TJ, Skandarajah A, DeWitt JM, Aisen AM, Sandrasegaran K. New concepts in staging and treatment of locally advanced pancreatic head cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:1044-50.

83- Huguier M, Mason N. Treatment of cancer of the exocrine pancreas. *Am J Surg* 1999;177:257-65.

84-B Sastre,M. Ouassi. N .Pirro, B Cosentino,I.Seilezneff. la Duodenopancreatectomie a l'ere de la medecine factuelle .annale de la chirurgie 2005

85- Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, Mosca F, Pederzoli P, Pasquali C, et al. Standart versus extended lymphadenectomy associated with pancreatectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Ann Surg* 1998

86- Jaek D, Boubjema K, Bachelier P,Weber JC, assensioet Wolf P.Duodenopancreatectomie totale.encyclopedie medicale ,Chir technique chirurgicales -Appareil digestif 2001

87-Chauffert B, F Mornex, F Bonnetain, JP Triboulet, O Bouche, E Mitry et al. Phase III comparing initial chemotherapy (intermitent cisplatin and infusional 5FU) followed by gemcitabine alone in patients with locally advanced non metastatic pancreatic cancer : a FFCD-SFRO study. *Proc Am Clin Oncol* 2006;24:180s (abstr 4008).

88- Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler M, Gonnermann M, Schonekas A, Rost H et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2006 ; 20:3946-52.

89- B, morin,L.Chiche.E.Salame.G.Liberton.V.Rouleau .P.Segol ?resultat carcinologique de l'exérèse chirurgicale du cancer glandulaire cephalique du pancréas. Annales de chirurgie 2006.

90- JR .Delpro. institu Paoli – Calmettes,cancer du pancreas exocrine ,edition 2004

91- P. MAAZAZ.K ,les resections vasculaire dans les DPC pour cacer de la tete du pancreas ,mémoire de residanat 2002

92-Trank KT , Smeenk HG, Van ejick CH, Kazmeir G, Hop WC , Greve JW, et al, pylori preserving pancreatico duodenectomy vs standard Wipple standard procedure ,ann surg 2004

93- Lillemoe KD, Cameron JL, Hardacre JM, Sohn TA, Sauter PK, Coleman JA et al. Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer ? A prospective randomized trial. Ann Surg 1999;230:322-30.

94- Lacaine F. Chirurgie palliative et de dérivation. In LacaineF et Sauvanet A. Chirurgie du pancréas et de la rate. Elsevier-Masson. Paris, 2009. pp 78-84

95- F Borie,JG .Rodier,F.Guillon,B,millat.gastro enterol clin biol.2001

96- Ovidés Park: Pancreas ,volume (33) 2006

97- Burris HA3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer : a randomized trial. J Clin Oncol 1997;15:2403-13.

98- Regine WF, Winter KA, Abrams RA, Safran H, Hoffman JP, Konski A et al.: Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299 (9): 1019-26.

99-.Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, Kugler JW, Haller DG, Benson AB 3rd *J Clin Oncol.* 2002;20(15):3270 Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297

100- Regine WF, Winter KA, Abrams RA, Safran H, Hoffman JP, Konski A et al.: Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299 (9):1019-26

101- Neuhaus P, Riess H, Post S, Gellert K, Ridwelski K, Schramm H et al. CONKO-001: Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2008;26:LBA4504

103-Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, Raoul JL, Gourgou-Bourgade S, de la Fouchardière C, Bennouna J, Bachet JB, Khemissa-Akouz F, Péré-Vergé D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Ducreux M; Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer; PRODIG Enter group; FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2011 May 12;364(19):1817-25

104- *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii33-vii40, 2012 doi:10.1093/annonc/mds224)

105- [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/pancreatic.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf)

106- Oettle H, Pezler U, Stieler J, Hilbig A, Roll L, Schwaner I, et al. Oxaliplatin/folinic acid/5- fluorouracil [24h] (OFF) plus best supportive care versus best supportive care alone (BSC) in second-line therapy of gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. Proc Am Clin Oncol 2005; 23:3158s (abstr 4031).

107- Pezler U, Kubica K, Stieler J, Schwaner I, Heil G, Gorner M et al. A randomized trial in patients with gemcitabine refractory pancreatic cancer. Final results of the CONKO 003 study. J Clin Oncol 26:13s, 2008\_ (suppl; abstr 4508)

108- Gebbia V, Maiello E, Giuliani F, Borsellino N, Caruso M, Di Maggio G et al, Second-line chemotherapy in advance pancreatic carcinoma: a multicenter survey of the Gruppo Oncologico Italia Meridionale on the activity and safety of the FOLFOX4 regimen in clinica practice. Ann Oncol. 2007;18 Suppl 6:vi124-7

109- Dahan L, Bonnetain F, Ychou M, Mitry E, Gasmi M, Raoul JL, et al. Fédération Francophone de Cancérologie Digestive. Combination 5-fluorouracil, folinic acid and cisplatin (LV5FU2-CDDP) followed by gemcitabine or the reverse sequence in metastatic pancreatic cancer: final results of a randomized strategic phase III trial (FFCD 0301) ; Gut. 2010

110- Bakkevold KE, Arnesjo B, Dahl O, Kambestad B. Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater. Results of a controlled, prospective, randomised multicentre study. Eur J Cancer 1993;29A(5):698-703.

111- <http://www.snfge.asso.fr/01-Bibliotheque/OG-Thesaurus-cancerologie>

112- Neoptolemos JP, Dunn JA, Moffit D, Berger H, Lacaine F, Link K et al. ESPAC-1: a european, randomized study to assess the roles of adjuvant chemotherapy (5-FU+ folinic Acid) and adjuvant chemoradiation in resectable pancreatic cancer. Lancet 2001 ;358 :1576-85

113- GITSG, treatment of locally unresectable carcinoma of pancreas :comparison of combined modality therapy to chemotherapy alone .J natl cancer inst1998

114- Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, Schramm H, Fahlke J, Zuelke C, Burkart C, Guberlet K, Kettner E, Schmalenberg H, Weigang-Koehler K, Bechstein WO, Niedergethmann M, Schmidt-Wolf I, Roll L, Doerken B, Riess Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. JAMA. 2007;297(3):26

115- Neuhaus P, Riess H, Post S, et al. CONKO-001: Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs. observation in patients with resected pancreatic cancer (abstract). J Clin Oncol 2008; 26:1009s

116-Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, Padbury R, Moore MJ, Gallinger S, Mariette C, Wente MN, Izbicki JR, Friess H, Lerch MM, Dervenis C, Oláh A, Butturini G, Doi R, Lind PA, Smith D, Valle JW, Palmer DH, Buckels JA, Thompson J, McKay CJ, Rawcliffe CL, Büchler MW, European Study Group for Pancreatic Cancer Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. JAMA. 2010;304(10):1073

117- Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer.Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. Arch Surg 1985;120:899-903.

- 118- Klinkenbijn JH, Jeekel J, Sahmoud T, van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CH et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 1999;230:776-82 (discussion 782-74).].
- 119- Stocken DD, Buchler MW, Dervenis C, Bass C, Jeekel H, Klinkenbijn JH et al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2005;92:1372-81
- 120- Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:267-77.]
- 121- Neoptolemos JP, Dunn JA, Moffit D, Berger H, Lacaine F, Link K et al. ESPAC-1: a european, randomized study to assess the roles of adjuvant chemotherapy (5-FU+ folinic Acid) and adjuvant chemoradiation in resectable pancreatic cancer. *Lancet* 2001 ;358 :1576-85
- 122- Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Büschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med.* 2010 20;7(4):e1000267
- 123- Van Laethem JL, Hammel P, Mornex F, Azria D, Van Tienhoven G, Vergauwe et al. Adjuvant Gemcitabine Alone Versus Gemcitabine-Based Chemoradiotherapy After Curative Resection for Pancreatic Cancer: A Randomized EORTC-40013-22012/FFCD-9203/GERCOR Phase II Study. *J Clin Oncol* 2010;28:4450-4456

124- Le Scodan R, Mornex F, Girard N, Mercier C, Valette PJ, Ychou M, et al. Preoperative chemoradiation in potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: feasibility, treatment effect evaluation and prognostic factors, analysis of the SFROFFCD9704 trial and literature review. *Ann Oncol* 2009;20:1387-96

125- Talamonti MS, Small W, Jr., Mulcahy MF, Wayne JD, Attaluri V, Colletti LM, et al. A multi-institutional phase II trial of preoperative full-dose gemcitabine and concurrent radiation for patients with potentially resectable pancreatic carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2006;13:150-

126-Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, Sun CS, Lee JE, Pisters PW, et al. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008;26:3496-502.].

127-Varadhachary GR, Wolff RA, Crane CH, Sun CS, Lee JE, Pisters PW, et al. Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol*. 2008;26:3487-95

128- Barhoumi M, Mornex F, Bonnetain F et al. Locally advanced unresectable pancreatic cancer: induction chemoradiotherapy followed by maintenance gemcitabine versus gemcitabine alone: definitive results of the 2000-2001FFCD/SFRO phase III trial. *Cancer Radiother* 2011; 15: 182-191

129-Huguet F, Girard N, Guerche CS et al. Chemoradiotherapy in the management of locally advanced pancreatic carcinoma: a qualitative systematic review. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2269-2277

- 130- Huguet F, Girard N, Guerche CS, Hennequin C, Mornex F, Azria D. Chemoradiotherapy in the management of locally advanced pancreatic carcinoma: a qualitative systematic review. *J Clin Oncol* 2009;27:2269-77.
- 131- Sultana A, Tudur Smith C, Cunningham D, Starling N, Tait D, Neoptolemos JP, et al. Systematic review, including meta-analyses, on the management of locally advanced pancreatic cancer using radiation/combined modality therapy. *Br J Cancer* 2007;96:1183-90.
- 132- Yip D, Karapetis C, Strickland A, Steer CB, Goldstein D. Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. *The Cochrane Library* 2007;4:1-72.
- 133- Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, Rougier P, Mariette C, Bouche O, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol* 2008;19:1592-9.
- 134-Loehrer PJ, Powell ME, Cardenes HR, Wagner L, Brell JM, Ramanathan RK, et al. A randomized phase III study of gemcitabine in combination with radiation therapy versus gemcitabine alone in patients with localized, unresectable pancreatic cancer: E4201. *J Clin Oncol* 2008;26:4506
- 135- Huguet F, Andre T, Hammel P, Artru P, Balosso J, Selle F, et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol* 2007;25:326-31

136- Ko AH, Quivey JM, Venook AP, Bergsland EK, Dito E, Schillinger B, et al. A Phase II Study of Fixed-Dose Rate Gemcitabine Plus Low-Dose Cisplatin Followed by Consolidative Chemoradiation for Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:809-16.

137- Krishnan S, Rana V, Janjan NA, Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Das P, et al. Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal

138- Rosenberg L. Pancreatic cancer: a review of emerging therapies. *Drugs* 2000 ; 59 : 1071-1089

139- Wolff RA, Chiao P, Lenzi R, Pisters PW, Lee JE, Janjan NA et al. Current approaches and future strategies for pancreatic carcinoma. *Invest New Drugs* 2000 ; 18 : 43-56

140- Xiong HQ. Molecular targeting therapy for pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004;54:S69-77

141- Ueda S, Ogata S, Tsuda H, Kawarabayashi N, Kimura M, Sugiura Y, et al. The correlation between cytoplasmic overexpression of epidermal growth factor receptor and tumor aggressiveness: poor prognosis in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 2004;29:e1-8

142- Bruns CJ, Harbison MT, Davis DW, Portera CA, Tsan R, McConkey DJ, et al. Epidermal growth factor receptor blockade with C225 plus gemcitabine results in regression of human pancreatic carcinoma growing orthotopically in nude mice by antiangiogenic mechanisms. *Clin Cancer Res* 2000;6:1936-48.

143-Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figier A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007;25:1960-6.

144-Moore MJ, da Cunha Santos G, Kamel-Reid S, Chin K, Tu D, Parulekar W, et al. The relationship of K-ras mutations and EGFR gene copy number to outcome in patients treated with Erlotinib on National Cancer Institute of Canada Clinical Trials group trial study PA. 3. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007;25: 4521.

145-Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:391-400

146-.Torrisoni J, Bournet B, Cordelier P, Buscail L. New molecular targets in pancreatic cancer. *Bull Cancer* 2008;95:503-12.

147 - Kindler HL, Friberg G, Singh DA, Locker G, Nattam S, Kozloff M, Taber DA, Karrison T, Dachman A, Stadler WM, Phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer Vokes EE *J Clin Oncol*. 2005;23(31):8033.

148- Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, Sutherland S, Schrag D, Hurwitz H, Innocenti F, Mulcahy MF, O'Reilly E, Wozniak TF, Picus J, Bhargava P, Mayer RJ, Schilsky RL, Goldberg Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303 RM) *J Clin Oncol*. 2010;28(22):3617

149- Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. Van Cutsem E, Vervenne WL, Bennouna J, Humblet Y, Gill S, Van Laethem JL, Verslype C, Scheithauer W, Shang A, Cosaert J, Moore MJ *J Clin Oncol*. 2009;27(13):2231.

150- Wang W, Abbruzzese JL, Evans DB, Larry L, Cleary KR, Chiao PJ. The nuclear factor-kappa B RelA transcription factor is constitutively activated in human pancreatic adenocarcinoma cells. *Clin Cancer Res* 1999;5:119-27.

151- Arlt A, Gehrz A, Muerkoster S, Vorndamm J, Kruse ML, Folsch UR, et al. Role of NF-kappaB and Akt/PI3K in the resistance of pancreatic carcinoma cell lines against gemcitabine-induced cell death. *Oncogene* 2003;22:3243-51

152- Pan X, Arumugam T, Yamamoto T, Levin PA, Ramachandran V, Ji B, et al. Nuclear factor-kappaB p65/relA silencing induces apoptosis and increases gemcitabine effectiveness in a subset of pancreatic cancer cells. *Clin Cancer Res* 2008;14:8143-51.

153- Tomizawa M, Shinozaki F, Sugiyama T, Yamamoto S, Sueishi M, Yoshida T. Insulin-like growth factor-I receptor in proliferation and motility of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2010;16:1854-8.

154- Maloney EK, McLaughlin JL, Dagdigian NE, Garrett LM, Connors KM, Zhou XM, et al. An anti-insulin-like growth factor I receptor antibody that is a potent inhibitor of cancer cell proliferation. *Cancer Res* 2003;63:5073-83.

155- Min Y, Adachi Y, Yamamoto H, Ito H, Itoh F, Lee CT, et al. Genetic blockade of the insulin-like growth factor-I receptor: a promising strategy for human pancreatic cancer. *Cancer Res* 2003;63:6432-41.

- 156- Clinical trials (page d'accueil sur Internet). Bethesda, MD: National Cancer Institute; disponible à l'adresse : <http://www.cancer.gov/clinicaltrials>; accès le 02/05/2011.
- 157- Pasca di Magliano M, Hebrok M. Hedgehog signalling in cancer formation and maintenance. *Nat Rev Cancer* 2003;3:903–11.
- 158- Morris JPt, Wang SC, Hebrok M. KRAS, Hedgehog, Wnt and the twisted developmental biology of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nat Rev Cancer* 2010;10:683–95.
- 159- Olive KP, Jacobetz MA, Davidson CJ, Gopinathan A, McIntyre D, Honess D, et al. Inhibition of Hedgehog signaling enhances delivery of chemotherapy in a mouse model of pancreatic cancer. *Science* 2009;324:1457–61.
- 160- Shafae Z, Schmidt H, DuW, Posner M, Weichselbaum R. Cyclopamine increases the cytotoxic effects of paclitaxel and radiation but not cisplatin and gemcitabine in Hedgehog expressing pancreatic cancer cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006;58:765–70
- 161- Ristorcelli E, Lombardo D. Targeting Notch signaling in pancreatic cancer. *Expert Opin Ther Targets* 2010;14:541–52.
- 100- Wang Z, Zhang Y, Banerjee S, Li Y, Sarkar FH. Notch-1 down-regulation by curcumin is associated with the inhibition of cell growth and the induction of apoptosis in pancreatic cancer cells. *Cancer* 2006;106:2503–13.
- 162- Pasca di Magliano M, Biankin AV, Heiser PW, Cano DA, Gutierrez PJ, Deramandt T, et al. Common activation of canonical Wnt signaling in pancreatic adenocarcinoma. *PLoS One* 2007;2:e1155.

- 163- Rosewicz S, Wiedenmann B. Pancreatic carcinoma. Lancet 1997 ; 349 : 485-499
- 164- Leung J, Bowen-Wright M, Aveling W, Shorvon P, Cotton B. Coeliac plexus block for pain in pancreatic cancer and chronic pancreatitis. Br J Surg 1983 ; 70 : 730-732
- 165- SaarM,CameronJL. Surgical palliation of unresectable carcinoma of the pancreas. World J Surg 1984 ; 8 : 906-908
- 166- Sastre B, Carabalona B, Crespy B, Delpero JR, Sielezneff I, Michotey G. Transhiatal splanchnicotomy in pancreatic cancer. Surgery1992 ; 111 : 640-646
- 167- Moreaux J, Catala M, Marzano L. Les résultats du traitement chirurgical du cancer du pancréas. Étude d'une série
- 168-M,Barthet.cancer du pancreas exocrine,edition 2004
- 169- Maire F, Hammel P, Ponsot P, Aubert A, O'Toole D, Hentic O, et al. Long-term outcome of biliary and duodenal stents in palliative treatment of patients with unresectable adenocarcinoma of the head of pancreas. Am J Gastroenterol 2006;101:735-42
- 170- Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sitzmann JV, Hruban RH, Goodman SN, et al. Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas: 201 patients. Ann Surg 1995;221:721-31.
- 171- Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N Engl J Med 2004;350:1200-10.

172- Sgouros J, Maraveyas A. Excess premature (3-month) mortality in advanced pancreatic cancer could be related to fatal vascular thromboembolic events. A hypothesis based on a systematic review of phase III chemotherapy studies in advanced pancreatic cancer. *Acta Oncol* 2008;47:337-46.

173- Ahmad NA, Lewis JD, Ginsberg GG, Haller DG, Morris JB, Williams NN, et al. Long-term survival after pancreatic resection for pancreatic adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2609-15.

174- Cleary SP, Gryfe R, Guindi M, Greig P, Smith L, Mackenzie R, et al. Prognostic factors in resected pancreatic adenocarcinoma: analysis of actual 5-year survivors. *J Am Coll Surg* 2004;198:722-31.

175- Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, Arnold MA, Chang DC, Coleman J, et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: a single-institution experience. *J Gastrointest Surg* 2006;10: 1199-210.

176- Han SS, Jang JY, Kim SW, Kim WH, Lee KU, Park YH. Analysis of long-term survivors after surgical resection for pancreatic cancer. *Pancreas* 2006;32:271-5.

177- Ferrone CR, Brennan MF, Gonen M, Coit DG, Fong Y, Chung S, et al. Pancreatic adenocarcinoma: the actual 5-year survivors. *J Gastrointest Surg* 2008;12:701-6.

# **VIII- ANNEXES**

## FICHE D'EXPLOITATION :

Nom

Age

Sexe

ATCD : médicaux

- Tabagique
- Alcolique
- Diabétique

Familiaux

Autres

La symptomatologie

- § Debut
- § Epigastralgies
- § Ictere
- § AEG
- § Amaigrissement
- § Autres

Examen clinique

- § OMS
- § Masse épigastrique
- § Ictère
- § Plis de dénutrition
- § Autres

Examen paraclinique

Radiologique

- § Echographie
- § TDM abdominale
- § echoendoscopie
- § IRM
- § Bili IRM
- § Autres

Biologique

Les marqueurs

- § ACE
- § CA 19-9

Preuve histologique (anapat):

BIOPSIE : DATE

siège

Chirurgie : la date

Le type

Histologie

Taille

Curage ganglionnaire

Marges : retro péritonéales

Pancréatique

Duodénale

## Traitement

- ✚ A visée palliative
  - § Traitement antalgique

## Palier

### Réponse

- § Drainage biliaire

### Réponse

- § alcoolisation

### Réponse

- ✚ A visée curative
  - § Chimiothérapie
    - Date
    - Type
    - Nombre de cures
  
  - Stabilité
  - Reponse partiel
  - Progression
  - Site de progression
  - § La rcc
  - § La chimiothérapie fe 2EME ligne
    - Le type
    - Nombre de cure
    - Reponse
  - § Abstention thérapeutique
  - § DECES

## PROTOCOLES DE CHIMIOTHERAPIE :

Gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 30 min à J1 toutes les semaines, 7 semaines/8 puis 3 semaines/4 (schéma de Burris).

Gemcitabine en monothérapie (1500 mg/m<sup>2</sup> 3 semaines sur 4 avec un rythme d'administration de 10 mg/m<sup>2</sup>/minute (FDR ou Fixed Dose Rate= schéma de Tempero)

Gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> en 30 minutes à J1 une fois par semaine et erlotinib (100 mg par jour).

Gemcitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> en 30 minutes à J1 une fois par semaine, 3/4 semaines) et capécitabine (1600 mg/m<sup>2</sup>) J1-J21

GEMOX : Gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> à J1 et Oxaliplatine 100 mg/m<sup>2</sup> à J2 (J1=J15)

FOLFIRINOX : association d'oxaliplatine (85 mg/m<sup>2</sup>), d'irinotécan (180 mg/m<sup>2</sup>), d'acide folinique (400 mg/m<sup>2</sup>) et de 5FU bolus (400 mg/m<sup>2</sup>) suivie de 5FU en perfusion continue sur 46h (2,4g/m<sup>2</sup>).

FOLFOX : Oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup>, acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup>, puis 5 FU 400 mg/m<sup>2</sup> puis 5 FU 2400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 44 h par infuseur portable

XELOX : Oxaliplatine 130 mg/m<sup>2</sup> puis Capécitabine (Xéloda®) 2000 mg/m<sup>2</sup>/j (1000 mg/m<sup>2</sup> matin et soir), 2 semaines sur 3 (J2 à J15) ; toutes les 3 semaines.

FUFOL Mayo clinic : 5 Fu (425 mg/m<sup>2</sup>/) en bolus de J1 à J5 et acide folinique 20mg/m<sup>2</sup>/j de J1 à J5 (J1=j28)