

Version imprimable du Thésaurus National de Cancérologie Digestive

Le Thésaurus est un travail collaboratif sous égide de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), du Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO) et de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE).

Chapitre : Cancer du pancréas

Date de cette version :

07/08/2008

Date de dernière mise à jour à vérifier sur www.tnkd.org

Mise en garde

Du fait de l'actualisation fréquente du TNCD, l'utilisation de ce document imprimé impose de **vérifier qu'une version plus récente** n'a pas été mise à disposition sur le site.

Si la date ci-dessus remonte à plus d'un an, ce document n'est certainement plus à jour et doit être remplacé par un nouveau



9. Cancer du pancréas

Responsable du chapitre : Pr Thierry ANDRE
Gr. Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, Bd de l'Hôpital, 75013 Paris, France

Groupe de travail (auteurs et relecteurs) : Voir le chapitre Pancréas dans la [liste complète des auteurs du Thésaurus National de Cancérologie Digestive](#).

9.1. Introduction

Modifié le : 03/08/2008

Nous ne traiterons que du cancer du pancréas exocrine (adénocarcinome ductulaire), excluant les autres tumeurs malignes du pancréas, notamment les ampullomes, les tumeurs endocrines et les cystadénocarcinomes qui posent des problèmes différents. Ce travail repose sur « les standards, options et recommandations de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer » [1], sur les recommandations (publications internes) de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) [2] et du GERCOR (Groupe d'Etude et de Recherche Clinique en Oncologie Radiothérapie), et sur leur actualisation

9.1.1. La classification TNM

La classification TNM (AJCC 2002, 6ème version) [3]

Tumeur (T) :

- Tx : renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
- Tis : carcinome in situ
- T1 : tumeur limitée au pancréas inférieure ou égale à 2 cm dans son plus grand diamètre
- T2 : tumeur limitée au pancréas supérieure à 2 cm dans son plus grand diamètre
- T3 : tumeur s'étendant au-delà du pancréas mais sans envahir le tronc coeliaque ni l'artère mésentérique supérieure.
- T4 : tumeur étendue au tronc coeliaque ou à l'artère mésentérique supérieure (tumeur primitive non résécable).

Adénopathies (N) : L'examen d'au moins 10 ganglions est souhaitable.

- Nx : renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales
- N0 : pas de métastase ganglionnaire régionale
- N1 : envahissement des ganglions lymphatiques régionaux

Métastases viscérales (M) :

- M0 : pas de métastase,
- M1 : présence de métastase(s) à distance

Synthèse : les stades

- Stade 0 : Tis N0M0
- Stade IA : T1, N0, M0
- Stade IB : T2, N0, M0
- Stade IIA : T3, N0, M0
- Stade IIB : T1-3, N1, M0
- Stade III : T4, tout N, M0
- Stade IV : M1 quel que soit T et N.

9.1.2. Cancers du pancréas familiaux

Comme pour la plupart des tumeurs solides, une susceptibilité génétique est en cause dans 5 % à 10 % des cas d'adénocarcinomes pancréatiques. Schématiquement, on distingue les cancers s'intégrant dans un syndrome génétique déterminé et ceux, plus fréquents, survenant dans un contexte d'agrégation familiale non syndromique.

- Dans le premier groupe, on trouve des affections à expression phénotypique variée : syndromes des cancers du sein et de l'ovaire familiaux (mutation du gène BRCA2), mélanome familial multiple (CDKN2A/p16), syndrome de Peutz-Jeghers (STK11/LKB1), pancréatite chronique héréditaire (PRSS1), syndrome de Lynch (MLH1, MSH2, MSH3) ou encore syndrome de Li-Fraumeni (TP53). A titre d'exemple, les mutations germinales BRCA2 ou CDKN2A/p16 confèrent un risque de cancer pancréatique de l'ordre de 10 %, sachant que ce chiffre est très variable d'une famille à l'autre. Les malades atteints de pancréatite héréditaire (mutation PRSS1) ont un risque cumulé de cancer du pancréas au cours de la vie qui atteint 40 %.
- Dans le second groupe, les cancers surviennent par agrégation dans certaines familles. Le ratio d'incidence standardisé varie de 5 à 30 selon le nombre d'apparentés atteints. La recherche d'une mutation germinale est actuellement souvent négative, sauf dans les familles comportant de nombreux cas. Ainsi, lorsqu'il existe trois apparentés atteints ou plus, la probabilité de trouver une mutation germinale du gène BRCA2 est de l'ordre de 15 %. En pratique, on considère que la survenue d'un cancer chez au moins deux apparentés au premier degré doit faire évoquer une susceptibilité familiale. Le premier problème est d'obtenir des informations fiables concernant l'arbre généalogique. Pour cela, le recueil des données doit répondre aux critères de qualité d'une consultation d'oncogénétique (vérification des données auprès des médecins traitants, obtention des comptes rendus chirurgicaux et anatomopathologiques...).

Des recommandations ont été rédigées sous l'égide du Club Français du Pancréas pour conseiller les cliniciens et les généticiens concernant la conduite pratique à tenir et seront prochainement publiées.

9.2. Explorations pré-thérapeutiques

Modifié le : 04/08/2008

9.2.1. La suspicion de cancer

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. En l'absence de grosse vésicule (une fois sur deux), 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. Il en est de même des circonstances de découverte plus rares (altération de l'état général, métastases, etc...) [4].

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'écho-endoscopie (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. Sa sensibilité est de 90 % pour le diagnostic de cancer du pancréas. Cependant, 20% à 30 % des cancers du pancréas de diamètre inférieur ou égal à 20 mm sont méconnus par cet examen. En cas de forte suspicion clinique, une écho-endoscopie doit alors être réalisée car sa sensibilité supérieure ou égale à 95 % est indépendante de la taille de la tumeur [5,6]. Entre les mains d'opérateurs performants, la normalité d'une écho-endoscopie permet d'éliminer de manière quasi certaine le diagnostic de cancer du pancréas. L'angio-IRM avec séquence ultra-rapide est une alternative au scanner spiralé [8]. L'intérêt de la scintigraphie au FDG (TEP scanner) n'est pour l'instant démontré ni dans le diagnostic initial ni dans le bilan de résecabilité. Sa spécificité pour différencier une tumeur d'un foyer inflammatoire de pancréatite chronique est très variable suivant les études (53 à 93%) [9, 12]. Sa sensibilité reste par ailleurs insuffisante pour le diagnostic de carcinose péritonéale ou de petites métastases [7,12]. La place du TEP scanner reste à valider dans le cadre de protocoles.

9.2.2. Le diagnostic d'extension métastatique

La recherche de métastases, outre l'examen clinique, repose sur l'échographie abdominale et la radiographie de thorax (F+P) ou mieux, sur le scanner thoraco-abdomino-pelvien en coupes fines. La laparoscopie peut être utilisée pour dépister des métastases péritonéales et des petites métastases hépatiques de surface non visualisées par l'imagerie. Sa rentabilité est d'autant plus importante que l'imagerie pré-opératoire a été limitée, notamment si il n'y a pas eu d'écho-endoscopie. Quand l'imagerie a compris un scanner thoraco-abdomino-pelvien spiralé et une écho-endoscopie, la laparoscopie met en évidence dans 13 % des cas une cause de non résécabilité [10]. Lors de la laparotomie, 25% de tumeurs de la tête et jusqu'à 50% des tumeurs corporéo-caudales jugées potentiellement résécables par le bilan d'imagerie sont non résécables [10, 69, 70].

9.2.3. La preuve du cancer

Un diagnostic histologique doit être obtenu lorsqu'un traitement non chirurgical est envisagé, car 10 % des tumeurs malignes du pancréas ne sont pas exocrines et toutes les tumeurs du pancréas ne sont pas malignes.

Si le bilan préopératoire conclue que la tumeur est résécable et en absence de contre indication opératoire il est préférable de ne pas réaliser de biopsie (sauf si on envisage l'inclusion du malade dans un essai thérapeutique de traitement néoadjuvant) afin d'éviter la morbidité du geste et le risque théorique de dissémination sur le trajet de l'aiguille, en particulier pour les tumeurs corporéo-caudales pour lesquelles le trajet de ponction ne sera pas enlevé avec la pièce opératoire. Lors de l'opération, le diagnostic histologique est obtenu par l'examen anatomo-pathologique de la pièce d'exérèse ou de prélèvements à distance en cas de lésion non résécable (ganglion, nodules de carcinose, éventuellement biopsie trans-duodénales pour la tête du pancréas).

En cas de tumeur non résécable ou métastatique ou en cas de tumeur jugée résécable mais avec un fort doute diagnostique avec, par exemple, un nodule de pancréatite ou une pancréatite pseudo-tumorale (CA19.9 normal, état général conservé), un prélèvement à but diagnostique devra être réalisé. S'il existe une ascite accessible ou des métastases hépatiques, une ponction d'ascite avec cytologie ou une ponction biopsie hépatique à l'aiguille fine sous contrôle radiologique (échographie ou scanner) doivent être proposées en première intention car elles ne nécessitent pas d'anesthésie générale [11].

Une biopsie négative n'élimine pas le diagnostic de cancer et une 2^{ème} tentative de biopsie doit être proposée avant d'envisager une surveillance. Une ponction sous échoendoscopie pourra alors être privilégiée (VPN plus élevée).

9.3. Critère d'opérabilité et de résécabilité

Modifié le : 03/08/2008

Trois questions doivent être posées : A) existe-il des contre-indications opératoires ? B) la tumeur est-elle résécable ? C) si la tumeur n'est pas résécable lors du bilan pré-opératoire, le traitement de l'ictère doit il être chirurgical ou endoscopique ?

9.3.1. Les contre-indications opératoires

Il y a deux ordres de contre-indications opératoires. Ce sont : 1) 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...) [4]. 2) la présence de métastases viscérales ou de carcinose péritonéale, compte tenu d'une probabilité de durée médiane de survie de 3 à 6 mois. La laparoscopie, en permettant la détection des métastases péritonéales ou de petites métastases hépatiques non détectées par le bilan d'imagerie (10%-15 % des cas), peut réduire le nombre de laparotomies inutiles [10].

9.3.2. Bilan de résécabilité

Il ne doit être réalisé qu'en l'absence de contre-indication opératoire (terrain) et si le bilan d'extension

métastatique est négatif. Les extensions loco-régionales, vasculaires ou ganglionnaires à distance, constituent les 3 éléments principaux à prendre en compte pour la résecabilité. Si le patient a reçu un traitement néoadjuvant, une réévaluation de la résecabilité devra être effectuée.

L'extension loco-régionale : l'infiltration postérieure (lame rétro-portale, envahissement de la gaine de l'artère mésentérique ou de l'adventice aortique, etc...) ne permet pas une résection à visée curative.

L'extension vasculaire : toutes les extensions vasculaires ne sont pas synonymes de non résecabilité : l'artère splénique, la veine mésentérique supérieure, ou la veine porte peuvent parfois être réséquées [4]. En revanche, un envahissement de l'artère mésentérique supérieure, de l'artère hépatique ou du tronc cœliaque contre-indique une résection. Il en est de même d'un envahissement de la veine mésentérique supérieure ou de la veine porte s'il intéresse plus de la moitié de l'axe veineux, si la partie proximale de la veine mésentérique supérieure est concernée (abouchement des dernière veines jéjunales) ou s'il existe des signes manifestes d'hypertension portale segmentaire (cavernome péri-portal, par exemple) [4].

L'extension ganglionnaire : l'extension métastatique des ganglions de la loge pancréatique (adhérents à la tumeur) n'est pas un critère de non résecabilité à visée curative, car l'envahissement ganglionnaire n'est souvent connu qu'à posteriori, lors de l'analyse histopathologique de la pièce opératoire. En outre, des survies prolongées ont été rapportées dans cette situation [4]. L'envahissement ganglionnaire est cependant un facteur pronostique indépendant de survie dans toutes les études multivariées [13]. En revanche, un envahissement ganglionnaire à distance documenté (hile hépatique, racine du mésentère, rétro-péritonéal ou inter-aortico-cave) est un critère de non résecabilité à visée curative.

Comme pour le diagnostic positif, le scanner spiralé est l'examen de première intention pour le bilan de résecabilité locorégionale. Les résultats sont excellents pour apprécier l'atteinte artérielle, moins bons pour l'envahissement veineux et médiocres pour celui des ganglions [14]. L'échoendoscopie est peu utile chez les patients ayant une tumeur non métastatique paraissant résecable après scanner spiralé. Elle serait supérieure au scanner spiralé pour reconnaître une atteinte veineuse en cas de petite tumeur et détecter des adénopathies à distance [6]. En cas de doute sur l'extension vasculaire ou ganglionnaire, la dissection chirurgicale avec réalisation de biopsies extemporanées reste le moyen le plus sûr pour juger de la résecabilité de la lésion. L'extension fréquente à l'artère mésentérique supérieure est un argument pour l'abord premier de cette artère au cours des tentatives d'exérèse [13].

9.3.3. L'examen histologique de la pièce de résection

Dans les séries de malades ayant eu une résection à visée curative, la positivité des marges de résection est un facteur pronostique indépendant de récurrence locale dans plusieurs études multivariées [13, 15-16]. L'analyse histopathologique de la pièce opératoire doit être standardisée ; un nombre suffisant de ganglions examinés (≥ 10) et l'étude des marges est indispensable. Lorsque les marges de résection sont saines, la résection est classée R0 ; lorsque les marges sont envahies, la résection est classée R1. Les marges étudiées sur les pièces de duodéno-pancréatectomie céphalique sont usuellement les marges pancréatique distale (tranche de section pancréatique), cholédocienne et gastrique ou duodénale, la marge pancréatique distale devant faire l'objet d'un examen extemporané afin d'étendre la pancréatectomie (nouvelle tranche de section en cas de positivité).

La marge pancréatique postérieure, à laquelle s'ajoutent les marges vasculaires avec la marge rétro-veineuse (lit de la veine mésentérique supérieure et de la veine porte) et la marge rétro-artérielle (derrière artère mésentérique supérieure) sont plus rarement étudiées et constituent la marge rétro-péritonéale (MRP) [13]. La marge rétro-artérielle est la plus importante sur le plan histo-pronostique ; elle se définit par la lame tissulaire pancréatique et par le tissu cellulaire péri-pancréatique situé au contact du bord droit et de la face postérieure de l'artère mésentérique supérieure ; son examen histologique suppose que la résection du pancréas rétro-vasculaire ait été complète et que la pièce fraîche soit orientée, avec un « marquage » à l'encre de chine de la MRP, de la marge rétro-veineuse et de la marge pancréatique postérieure [16-17]. Vingt à 50% des malades présentent des marges envahies lorsqu'elles sont bien évaluées [16-18, 37, 44]. L'envahissement histologique de la MRP est un facteur pronostique indépendant de la récurrence locale et de la survie dans plusieurs études multivariées ; les médianes de survie rapportées varient alors de 6 à 12 mois [16-18, 37, 44]. Cependant, les résultats des résections R1 et R2 (macroscopiquement incomplètes) sont souvent regroupés dans la littérature.

L'envahissement de la MRP et l'envahissement ganglionnaire sont les deux facteurs dont le poids pronostique est le plus élevé.

9.4. Traitement

Modifié le : 10/02/2009

9.4.1. Traitements chirurgicaux et prothèses

9.4.1.1. La résection

La résection chirurgicale de la tumeur est le seul traitement à visée curative mais n'est réalisée que chez 20 % des malades (*niveau de la recommandation : grade A*). Jusqu'où est-elle bénéfique pour le patient ? Dans les cancers qui s'accompagnent d'adénopathies juxta-tumorales, le taux de survie à 5 ans est de l'ordre de 5 % [4]. Dans les cancers avec adénopathies à distance de la tumeur ou en cas de cancers du corps et de la queue du pancréas, il n'y a pratiquement pas de survivants à 5 ans.

Etendue de la résection pancréatique ?

Pour les cancers de la tête du pancréas, la duodéno-pancréatectomie céphalique est l'intervention de référence. La fréquence de l'envahissement de la tranche de section pancréatique, justifie d'en faire un examen anatomo-pathologique extemporané. Dans les cancers de la tête du pancréas, les indications de la pancréatectomie totale sont rares : la principale indication est la tumeur intra-canaulaire papillaire et mucineuse diffuse dégénérée. Les autres sont les foyers multiples ou l'existence d'un pancréas particulièrement friable. La spléno-pancréatectomie gauche reste recommandée en cas de tumeur du corps ou de la queue du pancréas.

Reconstruction : Anastomose pancréatico gastrique ou pancréatico jéjunale ?

Un essai a montré que l'anastomose pancréatico-gastrique donnait des résultats non différents de ceux de l'anastomose pancréatico-jéjunale : la qualité du parenchyme pancréatique et la qualité de l'anastomose comptent plus que la partie du tube digestif à laquelle on anastomose le pancréas [4].

Conservation pylorique ?

L'intérêt de la conservation du pylore n'est pas démontré et un essai randomisé a montré qu'elle favorisait la stase gastrique prolongée [19].

Quel curage ganglionnaire ?

Deux essais randomisés [20, 54] ont montré que la *lymphadénectomie étendue*, comportant un curage du pédicule hépatique, du tronc coeliaque, 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 [20], 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%) [54]. 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% ; $p=0.002$) [56].

Résultats de la résection

La mortalité post-opératoire après duodéno-pancréatectomie céphalique est inférieure à 2% dans les centres spécialisés [4]. Ailleurs, elle est de 8% à 12% [4, 21]. La morbidité élevée de l'intervention empêche souvent le traitement adjuvant (20 à 30%).

Après résection des cancers de la tête du pancréas, le taux de survie à 5 ans est de l'ordre de 10%. Il est de 20% en l'absence de métastase ganglionnaire. Une étude comparative a montré qu'une alimentation entérale post-opératoire par jéjunostomie prolongeait la stase gastrique et n'avait pas d'avantage nutritionnel [22]. Le drainage biliaire pré-opératoire n'est pas recommandé en l'absence de traitement néo-adjuvant sauf cas particulier (angiocholite, long délai avant l'intervention) [23-24].

9.4.1.1.1. REFERENCE

Duodéno-pancréatectomie céphalique pour tumeur de la tête du pancréas (*niveau de la recommandation : grade A*) ou spléno-pancréatectomie gauche en cas de tumeur du corps ou de la queue (*niveau de la recommandation : grade C*) sans lymphadénectomie étendue.

La lymphadénectomie étendue n'est pas recommandée : deux études contrôlées ont montré l'absence de bénéfice en terme de survie, malgré de meilleurs résultats observés dans le sous groupe des malades N+ (ie stades III ; *niveau de la recommandation : grade A*) ; en revanche la résection du pancréas retro-vasculaire (lame retroportale) est fortement conseillée : a) ce qui nécessite au cours de l'exérèse duodéno-pancréatique, l'ouverture de la gaine de l'artère mésentérique supérieure au niveau de son bord droit ; b) ce qui permet l'analyse histopathologique de la marge rétropéritonéale.

9.4.1.1.2. ESSAIS THERAPEUTIQUES EN COURS

Standard de qualité pour la résection des adénocarcinomes de la tête du pancréas avec évaluation prospective des marges de résection et du statut ganglionnaire, afin d'essayer de standardiser la technique chirurgicale et la technique d'analyse histologique de la pièce de résection. (Coordonnateur : JR Delpero)

9.4.1.2. Les cancers non résécables

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 palliatifs non chirurgicaux, mais moins de récurrence de l'ictère [4]. 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 [25]. La meilleure dérivation biliaire est l'anastomose cholédoco-duodénale, plus simple à réaliser et aussi efficace que l'anastomose cholédoco-jéjunale.

Les prothèses biliaires et duodénales sont une alternative à la chirurgie palliative. Pour la sténose biliaire il est préférable, quand un doute diagnostique existe, de mettre en place une prothèse plastique qui pourra être retirée si la pathologie est bénigne (pancréatite chronique en poussée, pancréatite auto-immune pseudotumorale ...). En cas de tumeur prouvée on adaptera le choix du matériel au pronostic : lorsque la survie prévisible est inférieure à 3 mois, une prothèse plastique simple est préférable à une prothèse métallique pour des raisons de coût [26]. Si elle est supérieure à 3 mois, l'utilisation d'une prothèse métallique est souhaitable car son délai médian d'obstruction est plus long. De plus, l'obstruction d'une prothèse métallique est aisément traitée par réintubation endoscopique. Aucune étude ne permet de trancher actuellement sur l'avantage des prothèses métalliques couvertes par rapport aux non couvertes. S'il existe une sténose duodénale, la mise en place d'une prothèse duodénale est réalisable dans au moins 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 [27]. Avant la mise en place de la prothèse duodénale, il faut s'assurer de l'absence de dilatation de la voie biliaire principale, qui imposerait de la drainer dans un premier temps, en raison des difficultés engendrées par la prothèse duodénale lors d'un drainage biliaire ultérieur.

Comment résoudre l'alternative endoscopie ou chirurgie ? Peu d'études permettent de répondre à cette question. Dans une étude rétrospective qui a analysé la survie des malades opérés sans résection : 1) les malades opérés mais pour lesquels une résection était refusée en raison de la découverte opératoire de petites métastases ou d'une carcinose limitée avaient une survie médiane inférieure à 6 mois, alors que les patients refusés en préopératoire du fait d'une extension locorégionale avaient une médiane de survie de 11 mois avec un traitement associant radiothérapie et chimiothérapie ; 2) dans le second groupe, la double dérivation chirurgicale était préférable aux procédés endoscopiques car elle diminuait le coût estimé, réduisait le nombre des hospitalisations nécessaires (en particulier pour angiocholite), et évitait les changements de prothèse biliaire et prévenait les symptômes liés à l'obstruction duodénale [28].

9.4.1.2.1. REFERENCE

Absence de référence

9.4.1.2.2. ALTERNATIVE

Double dérivation ou endoprothèse(s) biliaire et duodénale (pas d'étude de phase III permettant de définir le choix entre les 2 approches). Pour les patients avec une estimation de durée de vie supérieure ou égale à 6 mois (absence de métastase viscérale et absence de carcinose) une double dérivation chirurgicale pourrait être proposée avec une éventuelle alcoolisation coeliaque à visée antalgique [28 et 57]. Pour les patients avec une estimation de durée de vie inférieure à 6 mois, la pose d'une endoprothèse biliaire en cas d'ictère et duodénale en cas d'obstruction duodénale est préférable.

9.4.2. Chimiothérapie et radiothérapie

9.4.2.1. Traitement adjuvant

L'association de radiothérapie et de chimiothérapie (RT-CT) avec du 5-FU ne peut plus être considérée comme un standard thérapeutique.

Un seul essai randomisé, celui du GITSG [29] était positif (40 patients).

L'essai de l'EORTC (218 patients), dans lequel étaient inclus les cancers du pancréas, mais également les ampullomes et des cancers des voies biliaires extra-hépatiques, ne montrait pas de bénéfice significatif en faveur d'une RT-CT adjuvante [30]. Cependant, l'analyse du groupe cancer du pancréas (114 patients : 60 patients dans le bras RT-CT dont 10 n'ont pas reçu le traitement) montrait une tendance à l'amélioration dans le groupe traité (médiane de survie : 17 vs 13 mois, survivants à 2 ans : 37 vs 23%; $p = 0,099$).

L'essai ESPAC 1 (groupe Européen d'étude du cancer du pancréas), a inclus 289 patients dans un plan factoriel (2X2) par observation, chimiothérapie, RT-CT et RT-CT puis chimiothérapie [31]. En plus du plan factoriel, 192 patients ont été randomisés chimiothérapie vs observation et 69 RT-CT vs observation. Une analyse portant sur la totalité des patients (550 patients) a montré que la RT-CT était délétère et que la chimiothérapie seule par 5-FU et acide folinique selon le schéma de la Mayo clinic (acide folinique 20 mg/m² en 15 min suivi de 5-FU 425 mg/m² en bolus pendant 5 jours tous les 28 jours x 6) améliorait significativement la survie (19,7 vs 14 mois; $p = 0,0005$). Les résultats définitifs de l'essai et ne portant que sur les patients inclus dans le plan factoriel 2X2 (289 patients ; survie à 5 ans : 21% dans le bras chimiothérapie vs 8% dans le bras sans chimiothérapie ; $p=0,009$), confirment le bénéfice significatif apporté par cette chimiothérapie sur la survie des patients opérés [32].

Outre des critiques méthodologiques, la principale critique faite à ces 3 essais, est qu'ils ont utilisé des schémas de radiothérapie anciens (split-course) avec des doses de 2X20 Gy, du 5-FU à faible dose et en bolus (5-FU continu uniquement dans l'essai de l'EORTC). Le volume cible irradié n'était précisé dans aucun de ces 3 essais, qui n'ont pas eu de contrôle de qualité. Des études de phase II, utilisant une radiothérapie étalée de 45 à 60 Gy avec du 5 FU en perfusion continue, ont montré des résultats encourageants, surtout en diminuant le taux de récurrence locale, l'un des problèmes majeurs restant la survenue de métastases viscérales ou péritonéales [33-34].

Une méta-analyse publiée en 2005, regroupant les études sus-citées, concluait à l'efficacité de l'administration d'une chimiothérapie en situation adjuvante dans le cancer du pancréas [59]. Cette même méta-analyse ne montrait pas de bénéfice en terme de survie globale de l'association-radiochimiothérapie adjuvante.

Dans une étude de phase III publiée en 2007, les patients opérés d'un cancer du pancréas ont été stratifiés en fonction du stade tumoral, de l'envahissement ganglionnaire et de l'envahissement microscopique des marges, puis randomisés pour recevoir de la gemcitabine (1 000 mg/m² J1, J8, J14/4 sem. x 6) ou une simple surveillance. Le critère principal d'évaluation était la survie sans récurrence. Trois cent quatre vingt huit patients ont été randomisés. La survie sans récurrence dans le bras avec gemcitabine adjuvante (13,4 mois) était

supérieure à celle du bras surveillance seule (6,9 mois) ; $p < 0,001$. La médiane de survie globale est de 22,1 mois dans le bras avec gemcitabine adjuvante et de 20,2 mois dans le bras contrôle ($p < 0,06$) avec une survie globale estimée à 3 ans de 34% vs 20,5% respectivement [38].

Les résultats de l'essai américain du RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) de phase III ont été présentés à l'ASCO en 2006. Dans cet essai, 538 patients étaient randomisés après chirurgie entre deux bras : 1) 5FU continu suivi d'une association radiochimiothérapie (50,4 Gy avec 5FU) puis 5FU continu ; 2) gemcitabine (schéma hebdomadaire) suivis de la même association radiochimiothérapie puis gemcitabine. Pour l'ensemble des patients, les médianes de survie globale et de survie sans récurrence ne différaient pas selon les traitements. [73]

9.4.2.1.1. REFERENCE

Chimiothérapie adjuvante par 5-FU et acide folinique [31,32,59] (6 cycles selon le schéma FUFOL de la Mayo Clinic) (*niveau de la recommandation : grade A*).

9.4.2.1.2. ALTERNATIVES

Chimiothérapie adjuvante par 12 cycles de LV5FU2 simplifié en remplacement du FUFOL Mayo Clinic (*niveau de la recommandation : avis d'experts*)

Chimiothérapie adjuvante par 6 cycles de gemcitabine (1000 mg/m² en 30 min J1, J8, J15 ; J1=J28) (*niveau de la recommandation : grade C*, en raison de la non-significativité de la différence de survie, mais avec un p à 0.06 et un effectif de patients calculé sur l'objectif principal de différence de survie sans rechute, qui lui a été très significatif).

En cas de marge positive (résection R1), peut se discuter après la phase de chimiothérapie par 5-FU et acide folinique ou gemcitabine une association radio-chimiothérapie (50,4 Gy avec 5-FU en perfusion continue) (*niveau de la recommandation : avis d'expert*).

9.4.2.1.3. ESSAI CLINIQUE EN COURS EN FRANCE

Essai EORTC-FFCD 03-04 pancréas adjuvant (Phase II- III) : 4 cycles de gemcitabine (1000 mg/m² J1, J8, J15 ; J1=J28) vs 2 cycles de gemcitabine (idem) puis radiothérapie continue 50,4 Gy (28 fractions de 1,8 Gy) avec gemcitabine 300 mg/m² hebdomadaire pendant les 5 semaines de radiothérapie. Coordonnateur international : JL van Laethem et coordonnateur pour la France : P Hammel (ouvert en France en juin 2005, inclusions fermées à la fin de la phase II randomisée en janvier 2007, réouverture de la phase III en cours)

9.4.2.2. Traitement néoadjuvant

Chez les patients dont le cancer du pancréas est a priori résecable, une RT-CT néoadjuvante d'induction a été proposée dans plusieurs petits essais de phase II [35, 36, 58]. Si cette approche est intéressante, elle ne peut aujourd'hui être proposée à titre de référence, et ne doit s'envisager que dans le cadre d'un essai thérapeutique.

9.4.2.3. Cancer non résecable

Pour les patients avec cancer du pancréas non résecable, la palliation des symptômes est le principal objectif thérapeutique. La prise en charge de la douleur avec traitement antalgique adapté (utilisation de dérivés morphiniques et de co-antalgiques à doses suffisantes, évaluation régulière par échelle visuelle analogique, recours à des équipes spécialisées dans le traitement de la douleur) et la prise en charge d'un syndrome anxio-dépressif, sont indispensables. La chimiothérapie et la radiothérapie peuvent contribuer à diminuer les douleurs et améliorer la qualité de vie.

9.4.2.3.1. Cancer localement avancé (non métastatique et non résecable)

Les essais américains ont fait de l'association RT-CT une référence qui est actuellement devenu contestable. En effet 2 études du GITSG ont comparé la radiothérapie seule (40 à 60 Gy) à une RT-CT (avec 5-FU en bolus). Toutes deux ont montré une amélioration significative de survie médiane avec la RT-CT : 10 vs 5 mois [39-40]. Deux autres études ont comparé une chimiothérapie seule (5-FU, et streptozotocine, mitomycine, 5-FU) à une RT-CT (avec 5-FU en bolus) semblable à celle des études précédentes. La première [41], entachée d'importants biais méthodologiques, n'a pas montré de différence entre 5-FU seul et RT-CT, tandis que la seconde [42] a montré une différence significative en faveur de la RT-CT. Ainsi, une RT-CT a été considérée comme le traitement palliatif de référence avec une radiothérapie de 40 à 60 Gy en 2 ou 3 séries mensuelles de 20 Gy, associée les trois premiers jours de chaque série à du 5-FU en bolus à la dose de 500 mg/m². Tous ces essais ont été faits avec du 5-FU bolus, sachant qu'une étude de faisabilité de la dose maximale tolérable (DMT) de 5-FU en perfusion continue 7 jours sur 7 était faite avec une radiothérapie de 60 Gy. Une DMT de 250 mg/m²/j a été définie, au prix d'une toxicité modérée. La médiane de survie était de 12 mois, avec 19 % de survivants à 2 ans [43].

L'étude FFCD SFRO 2000-01, présenté à l'ASCO en 2006 a montré qu'une chimiothérapie par gemcitabine en monothérapie faisait mieux qu'une association de RT-CT (5FU et cisplatine) suivi de gemcitabine [61]. La médiane de survie globale était de 14,5 mois pour les patients traités par gemcitabine monothérapie vs 8 mois pour les patients traités par cette association RT-CT (p = 0,014).

Une étude rétrospective (non randomisée) du GERCOR à partir d'études prospectives de phases II et III de chimiothérapie a concerné 181 patients avec un cancer localement avancé du pancréas. En l'absence de progression ou d'altération majeure de l'état général après 6 cycles de chimiothérapie, ces patients étaient traités soit par une RT-CT avec du 5FU continu soit par la poursuite de la même chimiothérapie (choix libre des investigateurs, défini par centre). Les médianes de survie globale étaient de 15 mois dans le groupe RT-CT et de 11,7 mois dans le groupe poursuite de la chimiothérapie (p = 0,0009). Ces résultats suggèrent que si la tumeur est contrôlée par une chimiothérapie première, une RT-CT pourrait allonger la survie de ces patients par rapport à la poursuite de la chimiothérapie seule [60]. Une étude rétrospective américaine selon une méthodologie proche de l'étude française trouve des données similaires [71]. Une étude internationale intergroupe de phase III (LAP07) pour valider cette stratégie est en cours.

Pour les tumeurs non métastatiques jugées non résecables, la réévaluation après RT-CT permet une résection secondaire en cas de réponse chez moins de 10% des malades dans la plupart des séries [45], avec dans une série française [62] un taux de 21% (13 patients sur 61) ; chez ces malades, les médianes de survie étaient comparables à celles des malades ayant une tumeur réséquée d'emblée.

Une [analyse exhaustive et d'excellente qualité de la littérature sur l'intérêt de la radiothérapie](#) dans les cancers du pancréas localement avancés a été réalisée par le groupe des SOR.

9.4.2.3.1.1. REFERENCE

Chimiothérapie comme pour les cancers du pancréas métastatiques (*niveau de la recommandation : grade A*).

9.4.2.3.1.2. ALTERNATIVE

Chimiothérapie suivie d'association radio-chimiothérapie (dose entre 50 et 60Gy en association avec du 5FU) en l'absence de progression sous chimiothérapie [39-43, 60] (*niveau de la recommandation : grade C*).

9.4.2.3.1.3. ESSAI CLINIQUE EN COURS EN FRANCE

Etude de phase III intergroupe pour les adénocarcinomes du pancréas localement avancés non métastatiques (LAP 07). Plan factoriel posant 2 questions : 1ère randomisation : gemcitabine vs gemcitabine + erlotinib et 2ème randomisation chez les patients non progressifs après 4 mois de chimiothérapie : radiochimiothérapie avec capecitabine vs poursuite de la chimiothérapie déterminée par la randomisation 1

(Coordinateur Pascal Hammel, intergroupe GERCOR-PRODIGE et international, promotion GERCOR).

9.4.2.3.2. Cancer métastatique

9.4.2.3.2.1. Première ligne

Pour les patients ayant un cancer du pancréas métastatique, la chimiothérapie, bien que modérément efficace, a démontré un effet palliatif [46-48]. Des études ayant comparé chimiothérapie vs traitement de support ont rapporté un allongement de la survie globale [46-47]. Dans un essai randomisé de phase III (5-FUOL ± VP16 vs traitement symptomatique) l'allongement de la survie globale était accompagné d'une amélioration de la qualité de vie évaluée par les investigateurs [47].

Dans l'étude randomisée de Burris, un traitement hebdomadaire par 5-FU (600 mg/m² en bolus) a été comparé à un traitement par gemcitabine (1000 mg/m² en perfusion de 30 min, 7 semaines sur 8 puis 3 semaines sur 4) [48]. Cent vingt six patients ont été inclus, dont 75% avec des métastases. Les résultats des traitements par 5-FU vs gemcitabine ont été respectivement : - bénéfice clinique : 4,8 et 24 % (p = 0,0022) ; - taux de réponse objective : 0 et 5,4 % ; - médianes de survie : 4,4 et 5,6 mois ; - taux de survie à un an : 2 et 18 % (p = 0,0025). Cette étude a permis à la gemcitabine d'obtenir son AMM en Europe.

Une étude de phase III (207 patients), a comparé chez des patients métastatiques du 5-FU bolus à une association 5-FU continu et de cisplatine [50]. Les médianes de survie étaient courtes et non différentes (59 vs 79 jours pour la survie sans progression ; 102 versus 112 jours pour la survie globale). Le taux de survie à 1 an était augmenté avec le 5FU-cisplatine, mais sans atteindre le seuil de significativité (17% versus 9%, p=0,08). Une autre étude de phase III, comparant l'absence de traitement à l'association 5FU-cisplatine n'a pas confirmé l'intérêt de cette chimiothérapie [51]. L'association de 5FU et de cisplatine ne peut être considérée comme une référence.

Après des résultats encourageant en phase II [52], une étude de phase III (313 patients) conduite par le GERCOR a évalué l'association gemcitabine à la dose de 1000 mg/m² en perfusion de 10 mg/m²/min à J1 et l'oxaliplatine à la dose de 100 mg/m² en perfusion de 2 heures à J2 (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 et de bénéfice clinique. La différence de survie globale n'est pas statistiquement significative : 7,1 vs 9,0 mois (p = 0,13), soulevant la question du manque de puissance statistique et/ou de l'impact des 2ème lignes (cross over) [53].

Une autre étude de phase III a montré que l'association gemcitabine et cisplatine vs gemcitabine seule améliorait la survie sans progression (4,6 vs 2,5 mois ; p = 0,016) mais pas la survie globale [63].

L'essai ECOG E6201 (présenté à l'ASCO 2006) a comparé la gemcitabine à la posologie de l'AMM selon le schéma de Burris à la gemcitabine 1500 mg/m² en 150 minutes (FDR ou Fixed Dose Rate 10 mg/m²/minute selon le schéma dit « Tempero » [49] à l'association GEMOX selon le schéma du GERCOR [64]. Huit cent trente-deux patients ont été inclus. Les médianes de survie 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'est pas significative (p=0,07 ; hazard ratio : 0,88). La différence entre gemcitabine FDR et gemcitabine Burris n'était pas non plus significative (p= 0.06, hazard ratio : 0.83).

Une méta-analyse reprenant les patients de l'étude française du GERCOR [53] et de l'étude allemande [63] a été présentée à l'ASCO en 2006, et conclut 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) [65]. Cette supériorité étant particulièrement vraie pour les patients en bon état général (10,6 mois de médiane de survie si IP 0 vs 6,4 mois si IP 1-2, HR 1.69, p < 0.0001).

Une étude de phase III présentée au congrès de l'ASCO 2005, et publiée dans le JCO en 2007, a comparé chez 569 patients la gemcitabine à l'association gemcitabine + erlotinib, un inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGFR [55]. L'augmentation de la survie avec l'association était significative mais faible (6,37 mois vs 5,91 mois p=0,025 ; hazard ratio 0,82 IC 95% :0,69-0,99 ; p=0,038). 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). Les

autres toxicités n'étaient pas différentes. L'efficacité du traitement en terme de contrôle de la maladie et de survie globale était corrélée à la survenue d'une toxicité cutanée. La médiane de survie globale pour les patients avec rash grade 0, 1 ou ≥ 2 était respectivement de 5,3, 5,8 et 10,5 mois. 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.

Un autre essai présenté en novembre 2005 lors du congrès de l'ECCO comparait l'association gemcitabine (1000 mg/m² en 30 minutes à J1 une fois par semaine, 3/4 semaines) et capécitabine (1600 mg/m² J1-J21) vs gemcitabine seule chez 533 malades (maladie métastatique : 70 %) [66]. Les survies médianes (7,4 mois vs 6 mois, $p=0,026$, hazard ratio : 0,80, IC 95 % : 0,65-0,98) et à un an (26 % vs 19 %) étaient en faveur de l'association. La toxicité hématologique grade 3-4 était plus élevée dans le bras GEM-CAP (neutropénie : 36 % vs 26 %, thrombopénie : 11 % vs 6 %). Il faut cependant prendre ces résultats avec précaution en l'absence actuelle de publication, et les considérer comme ceux d'une analyse intermédiaire.

Dans un autre essai randomisé portant sur 319 malades, une autre équipe européenne a testé l'association gemcitabine et capécitabine (GEM-CAP) [67]. La dose intensité de capécitabine était moindre. La survie globale médiane n'était pas différente (8,4 mois avec GEM-CAP vs 7,3 mois avec gemcitabine seule ($p = 0,314$)).

Les associations gemcitabine-bevacizumab [74] et gemcitabine-cetuximab [75] n'ont pas démontré leur supériorité par rapport à la gemcitabine en monothérapie.

9.4.2.3.2.1.1. REFERENCES

Gemcitabine 1000 mg/m² en perfusion de 30 min à J1 toutes les semaines, 7 semaines/8 puis 3 semaines/4 (schéma de Burris) [48, 64] (*niveau de la recommandation : grade A*).

Gemcitabine 1000 mg/m² en 30 minutes à J1 une fois par semaine et erlotinib (100 mg par jour) [55] (*niveau de la recommandation : grade B*). AMM de l'erlotinib uniquement pour les patients métastatiques : la commission de transparence n'a pas accordé le remboursement de l'erlotinib dans cette indication, malgré la positivité statistique de l'étude gemcitabine + erlotinib vs gemcitabine [55].

En cas de contrôle de la maladie par gemcitabine + erlotinib, l'absence à deux mois de toxicité cutanée grade 2 ou plus (sans traitement préventif cutané) peut faire discuter l'arrêt de l'erlotinib [55] (*avis d'expert*).

Pas de chimiothérapie et traitement symptomatique si le patient est âgé ou en mauvais état général (OMS 3-4).

9.4.2.3.2.1.2. ALTERNATIVES

Gemcitabine en monothérapie (1500 mg/m² 3 semaines sur 4 avec un rythme d'administration de 10 mg/m²/minute (FDR ou Fixed Dose Rate= schéma de Tempero) [49, 64], en étant vigilant sur l'hémo-toxicité (*niveau de la recommandation : avis d'expert*).

Combinaison de gemcitabine avec un sel de platine (GEMOX ou gemcitabine-cisplatine) pour les patients avec un Indice de performance 0 [65] (Absence de consensus sur ce point entre les membres des groupes de travail) [53, 63, 64, 65].

9.4.2.3.2.1.3. ESSAIS CLINIQUES EN COURS EN FRANCE

Essai PRODIGE 4/ ACCORD 11/0402. Etude de phase II/III dans les adénocarcinomes métastatiques du pancréas : Folfirinox (oxaliplatine 85 mg/m², irinotecan 180 mg/m², acide folinique 400 mg/m², 5FU bolus 400 mg/m² puis 5FU continu 2400 mg/m² sur 46 h ; J1=J15) vs gemcitabine (1000 mg/m² en perfusion de 30 min à J1 toutes les semaines, 7 semaines/8 puis 3 semaines/4) en première ligne. Coordonnateur : T Conroy (Phase II terminée, phase III en cours).

Essai GERCOR PAM 07. Etude de phase II/III dans les adénocarcinomes métastatiques du pancréas : Chimiothérapie (gemcitabine vs gemcitabine + capecitabine) avec ou sans anticoagulation (dalteparine) dans le cancer du pancréas métastatique phase III ; Coordonnateur : C Louvet).

9.4.2.3.2.2. Deuxième ligne

Il n'y a pas de standard thérapeutique dans cette situation autre que des soins purement symptomatiques, la chimiothérapie pouvant être discutée chez les patients en bon état général, et préférentiellement dans le cadre d'un essai thérapeutique. Une étude présentée au congrès annuel de l'ASCO 2005 a étudié l'oxaliplatine en 2ème ligne de chimiothérapie palliative pour cancer du pancréas [68]. Cette étude de phase III comparait une chimiothérapie de type FOLFOX à un traitement purement symptomatique après échec de la gemcitabine. Cent soixante-cinq patients étaient prévus, mais l'étude a été fermée après l'inclusion de 46 patients, car le bras «traitement purement symptomatique» n'était plus accepté par les centres participants, d'où des problèmes de recrutement. La médiane de survie a été de 21 semaines (à partir de la randomisation) dans le bras FOLFOX versus 10 semaines dans le bras purement symptomatique ($p = 0,0077$). La médiane de survie globale a été de 40 semaines versus 34 semaines à partir du diagnostic ($p = 0,003$). Une étude de phase II en deuxième ligne a montré une efficacité du FOLFOX4 [72].

9.4.2.3.2.2.1. REFERENCE

Pas de traitement de référence.

9.4.2.3.2.2.2. ALTERNATIVE

Chimiothérapie par FOLFOX4 simplifié (*niveau de la recommandation : avis d'expert*).

9.4.2.3.2.2.3. ESSAI CLINIQUE EN COURS EN FRANCE

Pas d'essai ouvert à ce jour.

9.5. Surveillance

Modifié le : 29/04/2008

- Après traitement à visée curative (résection chirurgicale) : examen clinique tous les 3 à 6 mois. Les examens paracliniques (échographie ou scanner abdominal, radiographie de thorax) seront demandés en fonction des symptômes (pas de consensus).
- Après traitement palliatif : les examens paracliniques seront demandés en fonction des symptômes ou selon les protocoles dans les essais thérapeutiques et/ou pour évaluer l'efficacité d'un traitement par radiothérapie et/ou chimiothérapie.

9.6. Traitement des récurrences après chirurgie

Modifié le : 28/05/2008

- **Rechute locale** : traitement identique à celui des tumeurs localement évoluées non résécables (une rechute locale est exceptionnellement résécable).
- **Rechute métastatique** : traitement identique à celui des tumeurs d'emblée métastatiques. Quelques survies prolongées ont été rapportées par l'étude récente de l'Association Française de Chirurgie après exérèse de métastase(s) hépatique(s) isolée(s) et métachrone(s) d'adénocarcinome pancréatiques (cas très sélectionnés avec un intervalle long entre l'exérèse de la lésion primitive et celle de la métastase)

9.7. Remerciements

Modifié le : 25/04/2008

Nous remercions M Huguier, L Palazzo et Y Becouarn qui avaient participé à l'écriture de la première version du thésaurus en 2001 et à sa réactualisation en 2004 et les membres du groupe de relecture composé de M Ducreux, T Conroy, P Maingnon, F Paye, A Sa Cunha et E Touboul.

Chapitre : 9

Cancer du pancréas

Référence bibliographique

1. Ducreux M, Saradet A, François E, Saint-Aubert B, N'Guyen TD, Rougier P. Cancer du pancréas. In Fédération Nationale des centres de lutte contre le cancer eds. Standards, options et recommandations. Cancers digestifs. II. Pancréas, rectum. Montrouge : John Libbey Eurotext 1998:3-77.
2. Conseil scientifique de la FFCD. Que faire devant un cancer digestif en 2003. *Gastroenterol Clin Biol* 2003 ; 27, 43-58
3. Exocrine pancreas; In Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch CM, Haller DG, Morrow M, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6 th ed. Berlin: Springer Verlag 2002:157-164.
4. Huguier M, Mason N. Treatment of cancer of the exocrine pancreas. *Am J Surg* 1999;177:257-65.
5. 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.
6. 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.
7. Wray CJ, Ahmad SA, Matthews JB, Lowy AM. Surgery for pancreatic cancer : recent controversies and current practice. *Gastroenterology* 2005; 128: 1626-41.
8. Gallix BP. Magnetic resonance imaging of the pancreas: value and limits. *Gastroenterol Clin Biol*. 2003;27 (5 Suppl):B57-62.
9. Berberat P, Friess H, Kashiwagi M, Beger HG, Buchler MW. Diagnosis and staging of pancreatic cancer by positron emission tomography. *World J Surg* 1999; 23: 882-7.
10. Maire F, Sauvanet A, Trivin F, Hammel P, O'Toole D, Palazzo L, et al.. Staging of pancreatic head adenocarcinoma with spiral CT and endoscopic ultrasonography: an indirect evaluation of the usefulness of laparoscopy. *Pancreatology*. 2004;4:436-40.
11. Voss M, Hammel P, Molas G, Palazzo L, Dancour A, O'Toole D, et al. Diagnostic value of endoscopic ultrasound fine needle aspiration in the diagnosis of solid pancreatic masses. *Gut* 2000 ; 46 : 244-9.
12. AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2005;117:1464-84.
13. Moutardier V, Giovannini M, Magnin V, Viret F, Lelong B, Delpero JR. How to improve treatment of resectable pancreatic adenocarcinomas? Surgical resection, histopathological examination, adjuvant therapies. *Gastroenterol Clin Biol* 2004.;28:1083-91.
14. Furhrman GM, Charnsangavej C, Abbruzzese JL, Cleary KR, Martin RG, Fenoglio CJ, et al. Thin-section, contrast-enhanced computed tomography accurately predicts the resectability of malignant pancreatic neoplasms. *Am J Surg* 1994, 167: 104-13
15. Willett CG, Lewandrowski K, Warshaw AL, Efird J, Compton CC. Resection margins in carcinoma of the head of the pancreas. Implications for radiation therapy. *Ann Surg*. 1993;217:144-8.
16. Luttges J, Vogel I, Menke M, Henne-Bruns D, Kremer B, Kloppel G. The retroperitoneal resection margin and vessel involvement are important factors determining survival after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Virchows Arch*. 1998;433:237-42.

17. Pingpank JF, Hoffman JP, Ross EA, Cooper HS, Meropol NJ, Freedman G, et al. BL. Effect of preoperative chemoradiotherapy on surgical margin status of resected adenocarcinoma of the head of the pancreas. *J Gastrointest Surg.* 2001, 5 : 121-30.
18. Neoptolemos JP, Stocken DD, Dunn JA, Almond J, Beger HG, Pederzoli P, et al. European Study Group for Pancreatic Cancer. Influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2001, 234 : 758-768.
19. Lin PW, Lin YJ. Prospective randomized comparison between pylorus-preserving and standard pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 1999;86:603-7.
20. 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, 228 :508-517.
21. Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, Goodney PP, Wennberg DE, Lucas FL. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med* 2003 27;349:2117-27.
22. Martignoni ME, Friess H, Sell F, Ricken L, Shirkande S, Kulli C et al. Enteral nutrition prolongs delayed gastric emptying in patients after Whipple resection. *Arch Surg* 2000; 180:18-23.
23. Heslin MJ, Brooks AD, Hochwald SN, Harrison LE, Blumgart LH, Brennan MF. A preoperative biliary stent is associated with increased complications after pancreatoduodenectomy. *Arch Surg.* 1998 ;133:149-54.
24. A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice. A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice. *Ann Surg.* 2002 ;236:17-27. Review.
25. 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.
26. Prat F, Chapat O, Ducot B, Ponchon T, Fritsch J, Choury AD et al. Predictive factors for survival of patients with inoperable malignant distal biliary strictures: a practical management guideline. *Gut.* 1998 ;42:76-80.
27. Dumas R, Demarquay JF, Caroli-Bosc FX, Paolini O, Gugenenna D, Peten EP et al. Traitement endoscopique palliatif des sténoses malignes duodénales par prothèse métallique. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:714-8.
28. Smith AC, Dowsett JF, Russell RC, Hatfield ARW, Cotton PB. Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bileduct obstruction. *Lancet* 1994 ;344 :1655-60.
29. Kalsner MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985;120:899-903.
30. Klinkenbijn JH, Jeekel J, Sahmoud T, et van Pel R, Cuvreur 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;230:776-84.
31. Neoptolemos JP, Dunn JA, Moffit D, Berger H, Lacaine F, Link K et al. ESPAC-1: a european, randomised study to assess the roles of adjuvant chemotherapy (5-FU+ folinic Acid) and adjuvant chemoradiation in resectable pancreatic cancer. *Lancet* 2001 ;358 :1576-85.
32. J.P. Neoptolemos, D.D. Stocken, H Fries, C. Bassi, J.A. Dunn, H Hickey, H. Beger, L. Fernandez-Cruz, C. Dervernis, F. Lacaine, M. Falconi, P. Pederzoli, A. Pap, D. Spooner, D.J. Kerr, M. Büchler, for the European

- Study Group for Pancreatic Cancer. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1200-1210
33. Balosso J, Hammel P, André T, Rouillet B, Louvet C, Botton A et al. Phase II trial of high dose adjuvant chemo-radiotherapy (55 Gy in 5 wks) after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Proc Am Clin Oncol* 2004; 24: (abstr 4111)
34. Whittington R, Bryer MP, Haller DG, Solin LS, Rosato EF. Adjuvant therapy for resected adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1991, 21: 1137-43.
35. Hoffman JP, Weese JL, Solin LJ, Engstrom P, Agarwal P, Barber LW et al. A pilot study of preoperative chemoradiation for patients with localized adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Surg* 1995, 169: 71-8.
36. Spitz FR, Abbruzzese J.L., Lee JE, Pisters PW, Lowy AM, Fenoglio CJ et al. Preoperative and postoperative chemoradiation strategies in patients treated with pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 1997 ; 15: 928-37.
37. Brennan MF, Kattan MW, Klimstra D, Conlon K. Prognostic nomogram for patients undergoing resection for adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg.* 2004, 240 :293-298.
38. 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(3):267-77.
39. Moertel CG, Childs DS, Reitemeir RJ, Colby MY, Holbrook MA. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiationtherapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 1969;2:865-7.
40. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, O'Connell MJ, Reitemeir RJ, Rubin J et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (60 Gy) radiation alone, moderate dose radiation (40 Gy + 5-FU), and high dose radiation + 5-FU. *The GITSG. Cancer* 1981; 48:1705-10.
41. Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, Engstrom PF, Moertel CG. Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil. An ECOG study. *J Clin Oncol* 1985;3:373-8.
42. Gastro-intestinal Tumor Study Group (GITSG). Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy to chemotherapy alone). *J Natl Cancer Inst* 1988;80:751-5.
43. Whittington R, Neuberg D, Tester WJ, Benson AB, Haller DG. Protracted intravenous fluorouracil infusion with radiation therapy in the management of localized pancreaticobiliary carcinoma: a phase I ECOG trial. *J Clin Oncol* 1995;13:227-32.
44. Kuhlmann KF, de Castro SM, Wesseling JG, ten Kate FJ, Offerhaus GJ, Busch OR, et al. Surgical treatment of pancreatic adenocarcinoma; actual survival and prognostic factors in 343 patients. *Eur J Cancer.* 2004, 40 : 549-558.
45. Ammori JB, Colletti LM, Zalupski MM, Eckhauser FE, Greenson JK, Dimick J et al. Surgical resection following radiation therapy with concurrent gemcitabine in patients with previously unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *J Gastrointest Surg.* 2003;7:766-72.
46. Palmer KR, Kerr M, Knowles G, Cull A, Carter DC, Leonard RC. Chemotherapy prolongs survival in inoperable pancreatic carcinoma. *Br J Surg* 1994;81:882-5.

47. Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, Jacobsson G, Sellstrom H, Enander LK et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996;7:593-600.
48. 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.
49. Tempero M, Plunkett W, Ruiz Van Haperen V, Hainsworth J, Hochster H, Lenzi R et al. Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine: thirty-minute infusion and fixed dose rate infusion in patients 3402with pancreatic adenocarcinoma.. *J Clin Oncol*. 21: 3402-8, 2003
50. Ducreux M, Rougier Ph, Pignon JP, Douillard JY, Seitz JF, Bugat R, et al. A randomised trial comparing 5-FU and 5-FU+ cisplatin in advanced pancreatic caarcinoma ; *Ann of oncol* 2002; 13, 1185-1191.
51. Huguier M, Barrier A, Valinas R, Flahault A, Adloff M, Pezet D et al. Randomized trial of 5-fluorouracil, leucovorin and cisplatin in advanced pancreatic cancer. *Hepato-gastro* 2001 ; 48 :875-78.
52. Louvet C, André T, Lledo G, Hammel P, Bleiberg H, Bouleuc C, et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) for advanced pancreatic adenocarcinoma : final results of a GERCOR multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2002; 20:1512-18.
53. Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, de Braud F, André T, et al. GemOx (Gemcitabine + Oxaliplatin) versus Gem (Gemcitabine) in non resectable pancreatic adenocarcinoma : final results of the GERCOR /GISCAD Intergroup Phase III. *J Clin Oncol* 2005 20;23:3509-16.
54. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sohn TA, Campbell KA, Sauter PK, Coleman J, Abrams RA, Hruban RH. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg*. 2002, 236, 355-66.
55. Moore MJ, Golstein D, Hamm J, A. Figer, J. Hecht, S. Gallinger et al. Erlotinib improve survival when added to gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma. A phase III trial. The National Cancer of Canada Clinical Trials Group (NCI-CTG). . *Proc Am Clin Oncol* 2005; 25:1s (abstr 1).
56. Riall TS, Cameron JL, Lillemoe KD, Campbell KA, Sauter PK, Coleman J, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma--part 3: update on 5-year survival. *J Gastrointest Surg*. 2005;9(9):1191-204; discussion 1204-6.
57. Luque de Leon E, Tsiotos GG, Balsiger B, Barnwell J, Burgart LJ, Sarr MG. Staging laparoscopy for pancreatic cancer should be used to select the best means of palliation and not only to maximize the resectability rate. *J Gastrointest Surg* 1999 ; 3 : 111-7.
58. Mornex F, Girard N, Scoazec JY, Bossard N, Ychou M, Smith D and al. Feasibility of preoperative combined radiation therapy and chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin in potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: The French SFRO-FFCD 97-04 Phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65 (5):1471-8.
59. Stocken DD, Buchler MW, Dervenis C, Bassi C, Jeekel H, Klinkenbijn JH, and al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2005 Apr 25;92(8):1372-81.
60. 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. An analysis of 181 patients enrolled in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol*. 2007 20;25(3):326-31

Thésaurus National de Cancérologie

Version :07/08/2008

61. Chauffert B, F Mornex, F Bonnetain, JP Triboulet, O Bouche, E Mitry et al. Phase III comparing initial chemotherapy (intermittent 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).
62. Sa Cunha A, Rault A, Laurent C, Adhoute X, Vendrely V, Bellanne G, Brunet R, et al. Surgical resection after radiochemotherapy in patients with unresectable adenocarcinoma of the pancreas. J Am Coll Surg. 2005 Sep;201(3):359-65.
63. 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.
64. Poplin E, Levy DE, Berlin J, Rothenberg M, Cella D, Mitchell E et al. phase III trial of gemcitabine (30 minute infusion) vs gemcitabine (fixed dose-rate infusion[FDR]) vs gemcitabine + oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced pancreatic cancer. Proc Am Clin Oncol 2006; 26:180s (abstr 4004).
65. Louvet C, Hincke A, Labianca R and Heinemann V. Increased survival using platinum analog combined with gemcitabine as compared to gemcitabine single agent in advanced pancreatic cancer (APC): Pooled analysis of two randomised trials, the GERCOR/GISCAD Intergroup study and a German Multicenter study. Proc Am Clin Oncol 2006; 179:1s (abstr 4003).
66. Cunningham D, Chau I, Stocken D, Davies C, Dunn J, Valle J, et al. Phase III randomised comparison of gemcitabine with gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. ECCO 2005;APS11 (Abstract).
67. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, Glimelius B, Saletti P, Bajetta E, et al. Gemcitabine (G) plus Capecitabine (C) versus G alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer. A randomized phase III study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) and the Central European Cooperative Oncology Group (CECOG). Proc Am Clin Oncol 2005; 25:310s (abstr 4010).
68. Oettle H, Pelzer 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).
69. Jimenez RE, Warshaw AL, Rattner DW, Willett CG, McGrath D, Fernandez-del Castillo C. Impact of laparoscopic staging in the treatment of pancreatic cancer. Arch Surg. 2000;135(4):409-14; discussion 414-5.
70. Barreiro CJ, Lillemoe KD, Koniaris LG, Sohn TA, Yeo CJ, Coleman J, Fishman EK, Cameron JL. Diagnostic laparoscopy for periampullary and pancreatic cancer: what is the true benefit? J Gastrointest Surg. 2002;6(1):75-81.
71. 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 benefit from consolidative chemoradiation therapy. Cancer. 2007;110(1):47-55.
72. Gebbia V, Maiello E, Giuliani F, Borsellino N, Caruso M, Di Maggio G et al, Second-line chemotherapy in advanced pancreatic carcinoma: a multicenter survey of the Gruppo Oncologico Italia Meridionale on the activity and safety of the FOLFOX4 regimen in clinical practice. Ann Oncol. 2007;18 Suppl 6:vi124-7.
73. Regine WF, Winter KW, Abrams R, Safran H, Hoffman JP, Konski A, et al. RTOG 9704 a phase III study of adjuvant pre and post chemoradiation (CRT) 5-FU vs. gemcitabine (G) for resected pancreatic adenocarcinoma J Clin Oncol 2006; 24(18S):4007. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).



Thésaurus National de Cancérologie

Version :07/08/2008

74. Kindler HL, Niedzwiechi D, Hollis D, Oraefo E, Schrag H, Hurvitz h et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of gemcitabine (G) plus bevacizumab (B) versus Gemcitabine plus placebo in pts with advanced pancreatic cancer (PC): preliminary analysis of Cancer and Leukemia Group B (CALGB). Proc Am Clin Oncol 2007; 24:199s (abstr 4508).
75. Philip P, Benedetti J, Fenoglio-Preiser et al. Phase III trial of gemcitabine (G) plus cetuximab (C) versus Gemcitabine in pts with locally advanced or metastatic pancreatic cancer (PCa): SWOG S0205 study. Proc Am Clin Oncol 2007; 24:199s (abstr 4509).

