

Item 155 – Tumeurs du pancréas

13

- | | |
|---|--|
| I. INCIDENCE ET PRÉVALENCE | V. BILAN D'EXTENSION |
| II. FACTEURS DE RISQUE DE L'ADÉNOCARCINOME PANCRÉATIQUE | VI. PRONOSTIC |
| III. DÉPISTAGE ET TRAITEMENT PRÉVENTIF DE L'ADÉNOCARCINOME PANCRÉATIQUE | VII. PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES |
| IV. DIAGNOSTIC POSITIF DE L'ADÉNOCARCINOME PANCRÉATIQUE | VIII. CAS PARTICULIER DES TUMEURS ENDOCRINES PANCRÉATIQUES |
| | IX. CAS PARTICULIER DES TIPMP |

Objectifs pédagogiques

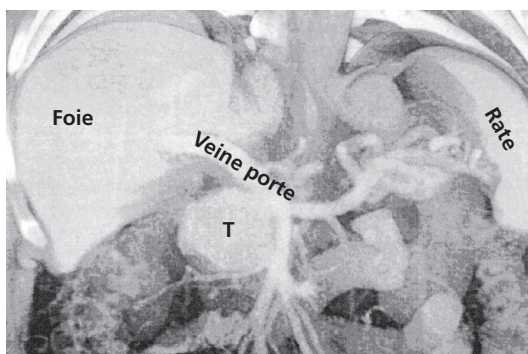
- Diagnostiquer une tumeur du pancréas.

I. INCIDENCE ET PRÉVALENCE

Les tumeurs du pancréas peuvent être bénignes ou malignes, solides ou kystiques, développées à partir du tissu exocrine ou endocrine. Ces différentes caractéristiques sont associées à un pronostic et une présentation clinique très différents.

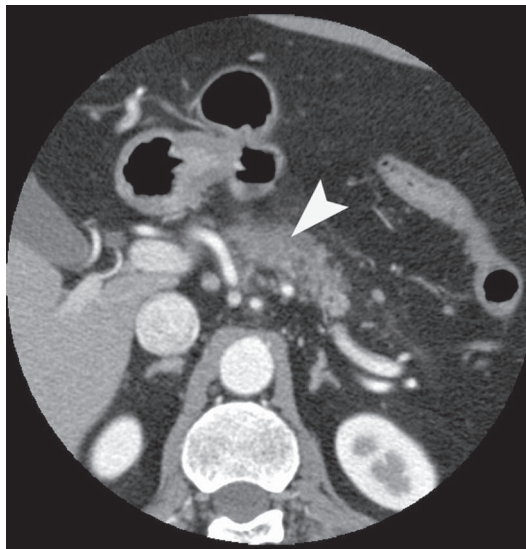
L'adénocarcinome pancréatique est de loin la plus fréquente des tumeurs pancréatiques (fig. 13.1 à 13.3). L'âge moyen de survenue est situé entre 60 et 70 ans. Le sex ratio est proche de 1. Il représente 90 % des tumeurs solides pancréatiques, le reste étant principalement les tumeurs endocrines et, beau-

- **Fig. 13.1.** Adénocarcinome (T) de la tête du pancréas (scanner injecté en coupe frontale). ►

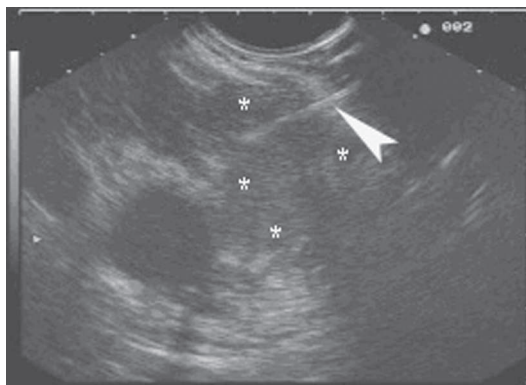


CONNAISSANCES – TUMEURS DU PANCRÉAS

► **Fig. 13.2.** Adénocarcinome mal limité du corps du pancréas (tête de flèche) (scanner injecté en coupe axiale). ►



► **Fig. 13.3.** Ponction sous écho-endoscopie d'une tumeur (astérisques) de la tête du pancréas. L'aiguille à ponction est soulignée par la tête de flèche. ►

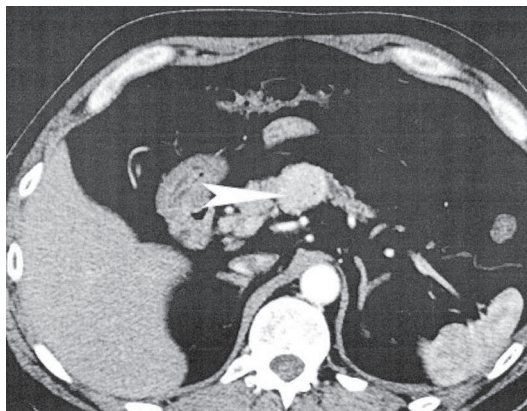


coup plus rarement, les métastases pancréatiques. En France, l'incidence de l'adénocarcinome du pancréas est de 5 000 nouveaux cas par an, représentant la cinquième cause de décès par cancer digestif. L'incidence du cancer du pancréas a légèrement augmenté au cours des 20 dernières années. Son pronostic reste redoutable avec une médiane de survie entre 8 et 24 mois selon le stade auquel la maladie est découverte.

Les tumeurs endocrines du pancréas sont la deuxième cause de tumeur solide du pancréas (fig. 13.4). Leur incidence est de 4 nouveaux cas/millions d'habitants/an. Leur malignité est souvent difficile à apprécier mais la probabilité d'une lésion maligne augmente lorsque la taille de la tumeur excède 2-3 cm. Elles peuvent être associées à des symptômes en rapport avec une hypersécrétion hormonale (le plus souvent l'insuline ou la gastrine) mais dans 40-50 % des cas ces tumeurs sont non fonctionnelles (pas de symptômes endocriniens).

► **Fig. 13.4.** Tumeur endocrine de la tête du pancréas (tête de flèche). ►

Noter la prise importante de contraste en rapport avec l'hypervascularisation habituelle de ce type de tumeur.



Les tumeurs kystiques pancréatiques sont de plus en plus souvent découvertes de façon fortuite par des examens d'imagerie de plus en plus performants. On en découvre une par échographie tous les 1 000 examens digestifs. Il existe des tumeurs kystiques toujours bénignes comme le cystadénome séreux. Les tumeurs comportant un contingent mucineux ont un potentiel de dégénérescence varié de 20 à 50 % et peuvent être diagnostiquées à un stade d'emblée dégénéré. Parmi ces tumeurs kystiques, certaines ne communiquent pas avec le système canalaire pancréatique (cystadénome mucineux) alors que d'autres sont en continuité avec des branches secondaires du canal de Wirsung ou situées dans la paroi du canal pancréatique (tumeur intracanaire papillaire mucineuse pancréatique : TIPMP) (fig. 13.5).

► **Fig. 13.5.** Tumeur intracanaire papillaire et mucineuse : CPIRM montrant de nombreux canaux secondaires dilatés (tête de flèche) tout au long du pancréas réalisant un aspect en grappe de raisin. ►



II. FACTEURS DE RISQUE DE L'ADÉNOCARCINOME PANCRÉATIQUE

A. Facteurs de risque exogènes

Le seul facteur de risque exogène clairement établi pour l'adénocarcinome pancréatique est le tabac, que ce soit par consommation active ou passive. Il semble y avoir un effet synergique en cas d'affections génétiques prédisposantes (pancréatite chronique héréditaire, cancer pancréatique familial). Le rôle des autres facteurs alimentaires ou le café demeure très discuté.

B. Facteurs de risque endogènes

Les affections pancréatiques prédisposant à un risque endogène de cancer du pancréas sont le diabète, la pancréatite chronique alcoolique (< 5 % de risque après 20 ans d'évolution), la pancréatite chronique héréditaire avec un risque cumulé proche de 40 % à 50 ans.

Les lésions pancréatiques pré-cancéreuses sont essentiellement les TIPMP et le cystadénome mucineux.

Il existe des formes héréditaires de cancer du pancréas se transmettant sur un mode dominant.

Par ailleurs, des antécédents familiaux augmentent le risque individuel : multiplié par 9 si un parent au premier degré est atteint et par 32 si deux proposants au premier degré sont atteints.

D'autres associations syndromiques exposent à un risque accru d'adénocarcinome du pancréas : cancer du sein familial (mutation gène BRCA2), mélanome (FAMMM syndrome : familial atypical multiple mole melanoma), syndrome de Peutz-Jeghers (polypose hamartomateuse du tube digestif), syndrome HNPCC (cancer du colon non polyposique héréditaire).

III. DÉPISTAGE ET TRAITEMENT PRÉVENTIF DE L'ADÉNOCARCINOME PANCRÉATIQUE

À l'inverse du cancer du colon, il n'y a pas de dépistage au niveau de la population générale, dont l'efficacité est démontrée pour l'adénocarcinome du pancréas.

Ceci est dû à 2 raisons :

- l'absence de définition d'un groupe à risque en dehors des cas très particuliers cités ci-dessous ;
- aucun examen facile, fiable et peu onéreux n'a une sensibilité et une spécificité suffisantes. En particulier, le dosage sérique du CA 19.9 n'a aucun intérêt. Les seules situations où un dépistage pourrait être utile sont les formes héréditaires de cancer du pancréas, la pancréatite chronique héréditaire, les TIPMP. Toutefois, les modalités du dépistage ne sont pas clairement définies, même si elles peuvent être fondées essentiellement sur l'imagerie avec l'IRM et l'écho-endoscopie.

Il n'y a pas de traitement préventif connu ou accessible en dehors de l'arrêt du tabac.

IV. DIAGNOSTIC POSITIF DE L'ADÉNOCARCINOME PANCRÉATIQUE

A. Clinique

Les symptômes dépendent de la localisation de la tumeur.

Pour les tumeurs de la tête du pancréas, les trois signes les plus fréquents sont :

- l'ictère. Il s'agit d'un ictère rétionnel, progressif, habituellement sans rémission, sans fièvre. Un prurit est souvent présent. En cas d'ictère, l'examen clinique peut noter une vésicule tendue et volumineuse, des lésions cutanées de grattage ;
- la douleur, de siège épigastrique dite « solaire », transfixiante, progressive, insomniante, devenant de plus en plus intense et nécessitant rapidement la mise sous morphiniques. Cette douleur est absente au début de l'évolution et traduit, quand elle survient, un envahissement local important ;
- l'altération de l'état général marquée par un amaigrissement massif (parfois plusieurs dizaines de kilos), rapide (2-3 mois).

L'association de ces trois symptômes n'est présente que dans un peu plus d'un tiers des cas au moment du diagnostic.

Parfois, les symptômes sont atypiques : l'ictère peut être associé à une angiocholite (fièvre, frissons, septicémie) ; la douleur peut manquer ou se résumer à une irradiation dorsale suggérant une affection rhumatologique. Dans moins de 10 % des cas, l'adénocarcinome se révèle par une pancréatite aiguë.

Les adénocarcinomes de la partie gauche du pancréas sont plus rares et révélés à un stade plus tardif par un syndrome douloureux traduisant un envahissement de la région coeliaque ou du rétropéritoine.

Des métastases hépatiques peuvent être présentes d'emblée et sont parfois révélatrices.

L'apparition ou l'aggravation d'un diabète chez un homme de plus de 40 ans doit toujours faire évoquer un adénocarcinome du pancréas.

L'adénocarcinome du pancréas favorise les phénomènes thrombotiques. Une thrombophlébite spontanée (c'est-à-dire apparaissant en dehors d'un contexte favorisant) doit faire évoquer un adénocarcinome pancréatique.

Une dépression est souvent associée. Elle précède l'annonce du diagnostic et parfois est même le premier symptôme.

B. Biologie

Le dosage de la lipasémie n'a aucun intérêt (rappelons que le dosage de l'amy-lasémie ne doit plus être fait). Le dosage du CA 19.9 n'a pas plus d'intérêt car ce marqueur n'est ni sensible (en particulier dans les petites tumeurs) ni spécifique. Il peut s'élever en cas de cancer d'un autre organe digestif ou ovarien et même dans certaines affections bénignes (élévation induite par toute cholestase, par le diabète). Le bilan biologique doit chercher une cholestase (dosage de la gamma-GT et de la phosphatase alcaline) et un diabète.

C. Imagerie

Le bilan débute généralement par une échographie dont les performances sont opérateur-dépendantes mais peuvent être proches de celle du scanner. Elle est

CONNAISSANCES – TUMEURS DU PANCRÉAS

moins performante en cas de surcharge pondérale ou pour les lésions de la queue du pancréas.

Le scanner avec injection de produit de contraste est l'examen de référence pour le diagnostic positif et le bilan d'extension (fig. 13.1).

Il cherche :

- des signes directs avec une masse hypodense, mal limitée parfois difficile à repérer quand elle mesure moins de 2 cm ;
- des signes indirects avec une dilatation de la voie biliaire ou du canal pancréatique en amont de la tumeur.

Ces signes indirects sont surtout importants lorsque la tumeur est de petite taille ou isodense (10 % des cas).

Le scanner permet également le bilan d'extension et apporte des informations sur la résécabilité de la tumeur en cherchant des signes d'envahissement vasculaire en particulier artériel (tronc coélique, artère mésentérique supérieure, hépatique), veineux (veine porte, mésentérique supérieure), rétropéritonéal ou des métastases hépatiques ou ganglionnaires.

L'écho-endoscopie est utile en cas de doute du scanner sur une image focale ou de petite tumeur pancréatique < 2 cm. Elle permet d'obtenir un prélèvement histologique en guidant une aiguille à ponction dans la masse tumorale (fig. 13.2).

D. Confirmation histologique

La confirmation histologique est indispensable avant tout traitement par radio ou chimiothérapie, c'est-à-dire dans tous les cas de tumeur non résécable (plus de 80 % des cas) ou en cas de traitement néo-adjuvant (avant un éventuel geste chirurgical). Elle peut être obtenue avec un risque faible (< 2 %) sous contrôle échographique, scanographique ou écho-endoscopique en biopsiant le site primitif ou les métastases hépatiques éventuelles. L'écho-endoscopie doit être préférée en l'absence de métastase hépatique. La sensibilité est bonne, proche de 80 % mais la valeur prédictive négative est assez faible ce qui conduit à répéter le prélèvement en cas de négativité initiale.

V. BILAN D'EXTENSION

Comme pour la plupart des cancers, le bilan pré-thérapeutique évalue d'une part l'opérabilité du malade, d'autre part la résécabilité de la tumeur.

Si l'âge physiologique ou la présence de tares viscérales importantes interdisent tout geste chirurgical, le bilan d'extension doit être réduit au minimum (scanner pour évaluer la taille de la tumeur primitive et la présence de métastases hépatiques).

Lors du diagnostic de cancer du pancréas, 40 % des tumeurs sont localement avancées (c'est-à-dire que l'envahissement local interdit une résection chirurgicale) et 30 % sont d'emblée métastatiques. Finalement, moins de 20 % des tumeurs sont résécables en raison soit de l'extension tumorale, soit de la non-opérabilité du patient (âge, comorbidité).

Le bilan d'extension repose sur le scanner avec injection de produit de contraste qui est l'examen le plus performant pour l'extension locale, en particulier vasculaire, et métastatique. L'écho-endoscopie n'est indiquée dans ce cadre qu'en cas de doute sur une extension vasculaire et surtout ganglionnaire.

Cependant, 10 % des tumeurs considérées comme résécables sont associées à une carcinose péritonéale indétectable en pré-opératoire et qui ne sera visualisée qu'au moment de l'intervention.

VI. PRONOSTIC

Il est très mauvais avec moins de 5 % de survie globale à 5 ans. En cas de résection dite R0, c'est-à-dire sans reliquat tumoral microscopique, la survie à 5 ans atteint 20 à 30 %. En l'absence de résection chirurgicale, la survie médiane est proche de 12 mois. Ce taux assez faible est cependant en constante amélioration en raison des progrès de la chimiothérapie.

VII. PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES

Même si la résection chirurgicale ne permet pas de bons taux de survie à 5 ans, elle demeure la seule chance de survie prolongée.

A. Traitement à visée curative

Une duodénopancréatectomie céphalique est réalisée en cas de tumeur de la tête du pancréas et une spléno-pancréatectomie gauche en cas de tumeur du pancréas gauche. Il est désormais admis qu'une chimiothérapie adjuvante améliore l'espérance de vie des patients opérés. De nombreux essais thérapeutiques portent sur la radio-chimiothérapie néo-adjuvante afin d'améliorer d'une part le taux de résection et surtout la survie. Il n'y a pas d'attitude consensuelle admise dans ce cadre.

B. Traitements palliatifs

La grande majorité des patients ne sont pas opérés (80 %). Si leur état clinique le permet, ils doivent avoir une chimiothérapie à laquelle 30 à 40 % des tumeurs répondent. La survie médiane en cas de réponse tumorale est proche de 18 mois.

En cas d'obstacle biliaire, un traitement endoscopique par prothèse biliaire doit être effectué avec une efficacité de plus de 90 % des cas.

En cas de sténose duodénale, une prothèse métallique expansive peut être mise en place par voie endoscopique avec une réalimentation des patients dans 80 % des cas.

Les indications des traitements chirurgicaux palliatifs (dérivation bilio-digestive pour une sténose biliaire ou gastroentérostomie pour une sténose duodénale) doivent être limitées au maximum au profit de l'endoscopie.

La douleur doit être traitée par des antalgiques dont le niveau, de 1 à 3, doit être adapté à la sédation de la douleur. La pharmacopée actuelle permet une sédation satisfaisante dans la majorité des cas. Le bon contrôle de la douleur améliore le pronostic.

La prise en charge psychologique du malade et de sa famille est aussi essentielle.

CONNAISSANCES – TUMEURS DU PANCRÉAS

VIII. CAS PARTICULIER DES TUMEURS ENDOCRINES PANCRÉATIQUES

Les tumeurs endocrines représentent 5 à 10 % des tumeurs solides pancréatiques (fig. 13.3). Elles peuvent être diagnostiquées à l'occasion :

- d'un syndrome hormonal comme par exemple au cours des insulinomes (hypoglycémies souvent sévères) ou des gastrinomes (syndrome de Zollinger Ellison associant des ulcères gastro-duodénaux ou jéjunaux multiples et une diarrhée) qui sont les deux tumeurs les plus fréquentes. Le VIPome (sécrétion de VIP), le glucagonome (sécrétion de glucagon) et le somatostatine (sécrétion de somatostatine) sont exceptionnelles ;
- d'un syndrome de masse d'autant que plus de 50 % des tumeurs endocrines ne sont pas fonctionnelles (c'est-à-dire qu'il n'y a pas de syndrome hormonal) ;
- d'un bilan génétique familial car 5 à 20 % des tumeurs endocrines s'intègrent dans le cadre d'une néoplasie endocrinienne multiple de type I, affection autosomique dominante associant tumeurs des parathyroïdes, du pancréas, des surrénales, de l'hypophyse à des degrés divers) ;
- d'une découverte fortuite à l'occasion d'un examen d'imagerie fait pour tout autre chose (situation de plus en plus fréquente).

Le bilan biologique standard doit inclure au minimum un dosage sérique de la chromogranine A qui est marqueur de toutes les tumeurs endocrines. Les autres explorations sont fonction des symptômes (insulinome : épreuve de jeûne, dosage de l'insuline et du peptide C ; gastrinome : dosage de la gastrinémie, test à la sécrétine avec tubage gastrique).

Le bilan d'imagerie fait appel au scanner avec injection de produit de contraste et à l'écho-endoscopie. Le scanner montre la tumeur primitive avec un rehaussement vasculaire intense au temps artériel ; il permet également un bilan d'extension. L'écho-endoscopie est l'examen de référence avec une sensibilité nettement supérieure au scanner, en raison de la petite taille des lésions souvent de l'ordre du centimètre ; elle permet la réalisation éventuelle de biopsies échoguidées. La scintigraphie à l'octréotide marqué au Tc99 est fondée sur la présence de récepteurs à la somatostatine au niveau de la tumeur. Elle vient en complément du bilan par scanner et écho-endoscopie afin de ne pas méconnaître une tumeur de localisation difficile ou une métastase ganglionnaire.

IX. CAS PARTICULIER DES TIPMP

Ce sont des tumeurs kystiques dues à une métaplasie mucineuse de l'épithélium canalaire pancréatique. Elles peuvent atteindre le canal pancréatique principal ou ses branches secondaires (fig. 13.4). Ces tumeurs peuvent se révéler par des crises de pancréatite aiguë ou une découverte fortuite. Elles ont un potentiel de dégénérescence de 5 à 50 % selon le type d'atteinte canalaire. Le bilan d'imagerie doit comporter un scanner, une CPRM (IRM bilio-pancréatique), une écho-endoscopie. La CPRM apporte essentiellement une cartographie canalaire et une évaluation de la diffusion des kystes, l'écho-endoscopie, une meilleure caractérisation des lésions et une meilleure évaluation des critères prédictifs de malignité. La décision entre une résection pancréatique ou une simple surveillance dépend de la nature et de l'étendue de l'atteinte canalaire et de la présence ou non de signes de dégénérescence.

Points clés

- L'adénocarcinome pancréatique est la plus fréquente des tumeurs du pancréas.
- Le facteur de risque le plus important est le tabagisme.
- Les symptômes cardinaux sont l'altération de l'état général, un ictère et des douleurs solaires.
- Son diagnostic repose sur le scanner.
- Son traitement à visée curative repose sur la chirurgie qui n'est possible que dans environ 10 % des cas.
- Le traitement à visée palliative vise à traiter les symptômes (douleurs, obstruction biliaire ou duodénale) et sur la chimiothérapie afin de limiter la croissance tumorale.
- Une biopsie est nécessaire avant tout traitement médical.
- Son pronostic reste redoutable.