



RÉFÉRENTIEL NATIONAL POUR LE CANCER DU PANCRÉAS

Le Conseil scientifique du domaine de la santé valide le référentiel suivant pour le cancer du pancréas, élaboré par l'Institut national du cancer (INC):

REFERENTIEL NATIONAL POUR LE CANCER DU PANCREAS

Note: La dernière version publiée par l'INC fait référence.

Le référentiel national pour le cancer du pancréas

MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL : Dr Juan Santiago AZAGRA (Chirurgie, CHL) ; Dr Carole BAUER (Oncologie, CHL) ; Dr Marc BERNA (Gastro-entérologie, HRS) ; Dr Alexandre CORDEBAR (Radiologie, HRS) ; Dr Bernard FABER (Chirurgie, HRS) ; Mme Hélène GROOT KOERKAMP (Infirmière coordinatrice – Case Manager, HRS) ; Mme Peggy HENROTTE (Infirmière spécialisée, CHL) ; Mme Nathalie HERREMAN (Soins de support, CHL) ; Dr Daniel JODOCY (Oncologie, CHEM) ; Dr Vincent LENS (Radiologie, CHL) ; Dr Boris MEUTER (Oncologie, HRS) ; M. Jérémie MOREAU (Pharmacie hospitalière, CHdN) ; Dr Moussa MOUMOUNI (Gastro-entérologie, CHdN) ; Dr Philippe NICKERS (Radiothérapie, CFB) ; Dr Spyridon SOFOS (Gastro-entérologie, CHL) ; Mme Isabelle RASQUIN (Nutritionniste, CHEM) ; Dr Lynn ROB (Oncologie, CHL) ; Dr Daniel VAL GARIJO (Anatomie-pathologique, LNS) ; M. Nicolas WEITZ (Stomathérapie, CHL) ; Dr Nikolaus ZUGEL (Chirurgie digestive, CHEM).

GESTION, COORDINATION ET SYNTHÈSE : Dr Carole BAUER (CHL), Dr Guy BERCHEM (INC), Dr Nikolai GONCHARENKO (INC), Mme Anne DROCHON (INC).

Table des matières

1. Dispositions (remarques) générales	3
2. Bilan primaire	4
3. Anatomopathologie.....	4
4. Traitement.....	5
i. Cas du pancréas métastatique.....	5
ii. Cas du cancer du pancréas résécable + traitement adjuvant.....	5
iii. Cas du cancer du pancréas localement avancé non résécable et borderline résécable	6
iv. Traitement néo-adjuvant	7
v. Staging après 2-3 mois.....	7
vi. Surveillance	8

1. Dispositions (remarques) générales

- Ce référentiel concerne l'adénocarcinome du pancréas à l'exclusion des autres histologies.
- Les référentiels suivants sont directement applicables au Luxembourg dans leurs dernières éditions :
 - **Générales :**
 - « ESMO Clinical Practice Guidelines »¹
 - « NCCN Guidelines »^{2, 3}
 - « EORTC Gastrointestinal Cancer Conference: Consensus recommendations ».⁴

Les recommandations de ces référentiels sont généralement applicables sous réserve des spécificités luxembourgeoises reprises ci-dessous.

En dehors de ces cas particuliers, les référentiels sont d'application.

- Le niveau de preuve scientifique applicable :
 - *Niveau de preuve A* : Données scientifiques à partir d'études cliniques randomisées multiples et / ou méta analyses
 - *Niveau de preuve B* : Données scientifiques à partir d'une seule étude clinique randomisée ou de larges études non randomisées

¹ Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, Seufferlein T, Haustermans K, Van Laethem JL, Conroy T, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v56-68.

<http://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Cancer-of-the-Pancreas>

² Pancreatic Adenocarcinoma. Version 2.2017 — April 27, 2017. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). NCCN. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

³ eUpdate – Cancer of the Pancreas Treatment Recommendations.

<http://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Cancer-of-the-Pancreas/eUpdate-Treatment-Recommendations>

⁴ 3rd St. Gallen EORTC Gastrointestinal Cancer Conference: Consensus recommendations on controversial issues in the primary treatment of pancreatic cancer. Lutz MP, Zalberg JR, Ducreux M, Aust D, Bruno MJ, Büchler MW, Delpero JR, Gloor B, Glynn-Jones R, Hartwig W, Huguet F, Laurent-Puig P, Lordick F, Maisonneuve P, Mayerle J, Martignoni M, Neoptolemos J, Rhim AD, Schmied BM, Seufferlein T, Werner J, van Laethem JL, Otto F. Eur J Cancer. 2017 Jul; 79:41-49.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28460245>, [http://www.ejca.com/article/S0959-8049\(17\)30840-7/fulltext](http://www.ejca.com/article/S0959-8049(17)30840-7/fulltext).

- *Niveau de preuve C* : Consensus d'opinion d'experts et / ou petites études, études rétrospectives etc.

2. Bilan primaire

- L'examen clé pour le diagnostic et la résecabilité du cancer du pancréas consiste en un scanner à 3 phases vasculaires. L'imagerie par résonance magnétique (IRM), et échographie doivent être réalisées au cas par cas.⁵

(Niveau de preuve scientifique : Niveau A)

- Le CT scan permet de déterminer la résecabilité. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet de mieux voir les métastases hépatiques. L'écho-endoscopie n'est pas obligatoire. Elle doit être faite au cas par cas, dans l'hypothèse où le diagnostic n'est pas certain (pancréatites chroniques...)⁵

(Niveau de preuve scientifique : Niveau A)

- Si le cancer est jugé résecable, il n'est pas absolument nécessaire d'avoir une preuve histologique, et l'opération peut être réalisée d'emblée. Une preuve histologique peut cependant être demandée si elle est facilement réalisable sans rallonger le délai de prise en charge. Si le cancer est « borderline » ou métastatique, une preuve histologique est nécessaire avant de pouvoir débuter un traitement néo-adjuvant ou une chimiothérapie palliative est effectué. A ce moment, l'écho-endoscopie a son rôle.⁶

(Niveau de preuve scientifique : Niveau B)

- Il est donc le plus souvent nécessaire d'avoir un diagnostic avant de traiter un patient. La cytoponction du pancréas peut révéler des faux négatifs.⁶
- Le groupe d'experts valide la nécessité que le protocole de l'imagerie soit standardisé.

3. Anatomopathologie

- Un rapport standardisé pour le cancer du pancréas élaboré sur la base du « Cancer Protocol Templates » du « College of American Pathologists »⁷ devrait être utilisé.

⁵ Imaging diagnosis of pancreatic cancer: A state-of-the-art review, Eun Sun Lee and Jeong Min Lee; World J Gastroenterol. 2014 Jun 28;20(24): 7864–7877.

⁶ When to perform a pancreatoduodenectomy in the absence of positive histology? A consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery. Asbun HJ, Conlon K, Fernandez-Cruz L, Friess H, Shrikhande SV, Adham M, Bassi C, Bockhorn M, Büchler M, Charnley RM, Dervenis C, Fingerhutt A, Gouma DJ, Hartwig W, Imrie C, Izbicki JR, Lillemoe KD, Milicevic M, Montorsi M, Neoptolemos JP, Sandberg AA, Sarr M, Vollmer C, Yeo CJ, Traverso LW; International Study Group of Pancreatic Surgery. Surgery. 2014 May;155(5):887-92.

[https://www.surgjournal.com/article/S0039-6060\(13\)00677-6/fulltext](https://www.surgjournal.com/article/S0039-6060(13)00677-6/fulltext)

⁷ College of American Pathologists, www.cap.org.

4. Traitement

i. Cas du pancréas métastatique

- Le groupe d'experts valide la biopsie, et le besoin d'une preuve histologique. Il n'existe pas de marqueur exclusif pour le pancréas. La suspicion clinique et les informations cliniques sont nécessaires. Il est nécessaire de lier l'interprétation de la biopsie aux informations cliniques.

- S'il y a un ictère, il faut éventuellement mettre un stent pour soulager le patient.⁸

(Niveau de preuve scientifique : Niveau C)

- Si le patient est en capacité de supporter une chimiothérapie alors il convient de la lui administrer. Si le patient est dans un trop mauvais état général, on s'orientera vers des soins de support uniquement.^{9,10}

(Niveau de preuve scientifique : Niveau A)

- Le groupe d'experts valide la possibilité d'une métastasectomie au niveau pulmonaire pour les cancers du pancréas métastatiques qui ont une très bonne réponse à la chimiothérapie.¹¹

(Niveau de preuve scientifique : Niveau C)

- Pour le protocole de chimiothérapie pour les cancers du pancréas métastatiques, il est conseillé d'utiliser préférentiellement une association de plusieurs médicaments qu'une monothérapie. Les protocoles Gemzar® (gemcitabine) et Abraxane® (paclitaxel lié à l'albumine) ou FOLFIRINOX sont actuellement les plus standardisés. En cas de mauvais PS (« performance status »), le groupe d'experts laisse le choix aux cliniciens de l'utilisation d'une monothérapie.⁹

(Niveau de preuve scientifique : Niveau A)

ii. Cas du cancer du pancréas résécable + traitement adjuvant

- La pose d'un stent est indiquée uniquement en cas de sepsis.⁸

(Niveau de preuve scientifique : Niveau C)

⁸ Management of Malignant Biliary Obstruction, Jonathan M. Lorenz. Semin Intervent Radiol. 2016 Dec;33(4):259–267.

⁹ Systemic Chemotherapy in Advanced Pancreatic Cancer, Hee Seung Lee and Seung Woo Park, Gut Liver. 2016 May 23;10(3):340-7.

¹⁰ Palliative care from the beginning of treatment for advanced pancreatic cancer. Highlights from the "2010 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium". Lazenby JM, Saif MW. Orlando, FL, USA. January 22-24, 2010.

¹¹ Surgical Treatment for Pulmonary Metastasis of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Study of 12 Cases, Yasukawa M, Kawaguchi T, Kawai N, Tojo T, Taniguchi S. Anticancer Res. 2017 Oct;37(10):5573-5576.

- Pour le court terme, le stent plastique est recommandé car il peut être changé facilement sans danger pour le patient après deux mois.⁸

(Niveau de preuve scientifique : Niveau C)

- Selon la classification TNM (8^{ème} édition, 2017), >12 ganglions sont nécessaires lors de l'examen histologique pour le classement.¹²

(Niveau de preuve scientifique : Niveau B)

- Tous les patients opérés doivent pouvoir bénéficier d'un traitement par chimiothérapie adjuvante et de préférence une bithérapie (Xeloda® (capecitabine) et Gemzar® (gemcitabine)) si leur PS le permet et ceci en dedans les 8-12 semaines ou FOLFIRINOX (ASCO 2018) en cas de bon état général.^{8, 13, 14}

(Niveau de preuve scientifique : Niveau A)

- La radiothérapie n'a plus de place dans le post-opératoire, sauf cas exceptionnel discuté en RCP.^{15, 16}

iii. Cas du cancer du pancréas localement avancé non résecable et borderline résecable

- Il est important de définir les critères de résecabilité. Il est fait référence au référentiel NCCN.¹⁵
- Dans les cas de tumeur borderline, si le cancer n'est pas confirmé, il faut répéter la biopsie. Si le cancer n'est toujours pas confirmé après la deuxième biopsie, il faut alors référer le patient à un centre spécialisé pour un deuxième avis.¹⁶
- Le groupe décide que si la confirmation histologique n'est pas obtenue, la décision de la prise en charge se fera en RCP.
- Pour le traitement néo-adjuvant, il n'y a pas de différence de thérapie entre le « borderline résecable » et le « localement avancé non résecable ».¹⁷

¹² TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. 2016, Wiley-Blackwell. ISBN: 978-1-119-26357-9. <http://www.uicc.org/8th-edition-uicc-tnm-classification-malignant-tumors-published>

¹³ Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC-3 study. Valle JW, Palmer D, Jackson R, Cox T, Neoptolemos JP, Ghaneh P, Rawcliffe CL, Bassi C, Stocken DD, Cunningham D, O'Reilly D, Goldstein D, Robinson BA, Karapetis C, Scarfe A, Lacaine F, Sand J, Izbicki JR, Mayerle J, Dervenis C, Oláh A, Butturini G, Lind PA, Middleton MR, Anthony A, Sumpter K, Carter R, Büchler MW. J Clin Oncol. 2014 Feb 20;32(6):504-12.

¹⁴ Time to Initiation of Adjuvant Chemotherapy in Pancreas Cancer: A Multi-Institutional Experience. Xia BT, Ahmad SA, Al Humaidi AH, Hanseman DJ, Ethun CG, Maithel SK, Kooby DA, Salem A, Cho CS, Weber SM, Stocker SJ, Talamonti MS, Bentrem DJ, Abbott DE. Ann Surg Oncol. 2017 Sep;24(9):2770-2776.

¹⁵ NCCN, Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017 — June 23, 2017, p. PANC-B. <https://www.nccn.org/>

¹⁶ NCCN, Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017 — June 23, 2017, p. PANC-4. <https://www.nccn.org/>

¹⁷ Borderline resectable pancreatic cancer: definitions and management, Lopez NE, Prendergast C, Lowy AM. World J Gastroenterol. 2014 Aug 21;20(31):10740-51. doi: 10.3748/wjg.v20.i31.10740.

- En cas d'ictère : la pose d'un stent en plastique est validée dans le cas d'un cancer du pancréas « borderline » ou « localement avancé non résécable ».⁸
- La radiothérapie, surtout stéréotaxique, est investiguée dans plusieurs travaux prospectifs mais n'a pas à ce jour une place déterminée. L'indication d'une radiothérapie pancréatique doit à ce jour faire l'objet d'une discussion pluridisciplinaire tant dans les traitements néo-adjuvants qu'après chimiothérapie. En adjuvant à la chirurgie cependant, la radiothérapie n'a plus de place.

iv. Traitement néo-adjuvant

- Le FOLFIRINOX est retenu en première intention dans cette situation,
(Niveau de preuve scientifique : Niveau B)
- Mais les autres protocoles sont aussi valides selon l'état clinique et la biologie du patient (Gemzar, Abraxane, par ex).
- Il y a aussi le protocole de recherche en radiothérapie au Centre François Baclesse (CFB).¹⁸
- L'inclusion dans un l'essai clinique pour les cas « borderline résécables » est encouragée.

v. Staging après 2-3 mois

- Le staging va permettre de savoir si le patient reste non résécable ou s'il devient résécable.
- Le staging qui se fait après 2-3 mois (après 4 à 6 cures de chimiothérapie) a pour but de réévaluer la résécabilité de la tumeur et de rediscuter de l'opérabilité du patient.¹⁷
- S'il est décidé que le patient est opérable, se pose la question du traitement adjuvant.¹³
- Dans le cas du patient opéré R0, le groupe de travail recommande de décider en RCP et de considérer la chimiothérapie adjuvante.
- Dans le cas du patient opéré R1/R2, le groupe de travail recommande un traitement palliatif, chimiothérapie et/ou radiothérapie décidé en RCP.¹⁹
(Niveau de preuve scientifique : Niveau C)
- Si le patient n'est pas opéré, le groupe s'oriente vers un traitement palliatif.

¹⁸ Novel directions in neoadjuvant therapy for pancreas adenocarcinoma. Yang A, O'Reilly EM. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2015 May;9(5):585-601.

¹⁹ Contemporary Management of Borderline Resectable and Locally Advanced Unresectable Pancreatic Cancer. Shaib WL, Ip A, Cardona K, Alese OB, Maithel SK, Kooby D, Landry J, El-Rayes BF. Oncologist. 2016 Feb;21(2):178-87.

vi. Surveillance

- Marqueurs et examen clinique tous les 3 mois pendant 2 ans.
- Scanner tous les 6-12 mois.