

Chapitre 30 - Item 305 - UE 9

Tumeurs du pancréas

- I. Incidence et prévalence
- II. Facteurs de risque de l'adénocarcinome pancréatique
- III. Dépistage et traitement préventif de l'adénocarcinome pancréatique
- IV. Diagnostic positif de l'adénocarcinome pancréatique
- V. Bilan d'extension
- VI. Pronostic
- VII. Principes thérapeutiques
- VIII. Tumeurs endocrines pancréatiques
- IX. Cas particulier des TIPMP

OBJECTIFS PEDAGOGIQUES

- 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. 30.1 à 30.3). 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, beaucoup plus rarement, les métastases pancréatiques. En France, l'incidence de l'adénocarcinome du pancréas a beaucoup augmenté au cours des 20 dernières années (11 662 nouveaux cas par an en 2012). Ce cancer est passé au deuxième rang des cancers digestifs. Son pronostic est mauvais avec une médiane de survie entre 6–9 mois si le cancer est métastatique et 18–24 mois s'il a pu être résectué.

Fig.
30.3

Ponction sous écho-endoscopie d'une tumeur (astérisques) de la tête du pancréas.

L'aiguille à ponction est soulignée par la tête de flèche.

Fig.
30.2

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

Fig.
30.1

Adénocarcinome (T) de la tête du pancréas (scanner injecté en coupe frontale).

Les tumeurs endocrines du pancréas sont la deuxième cause de tumeur solide du pancréas (fig. 30.4). Leur incidence est de 4 cas/million d'habitants/an. Leur malignité est souvent difficile à apprécier mais fréquente 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 plus de 50 % des cas ces tumeurs sont non fonctionnelles (pas de symptômes endocriniens).

Fig.

30.4

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. Certaines sont toujours bénignes comme le cystadénome séreux. Les tumeurs comportant un contingent mucineux ont un potentiel de dégénérescence varié (10 à 50 %) et peuvent être diagnostiquées à un stade malin d'emblée. Parmi ces tumeurs kystiques, certaines ne communiquent pas avec le système canalaire pancréatique (cystadénome mucineux) alors que d'autres se développent dans les canaux pancréatiques secondaires et/ou le canal de Wirsung (tumeurs intracanales papillaires mucineuses pancréatiques [TIPMP]) (fig. 30.5).

Fig.

30.5

Tumeur intracanales 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 (consommation active ou passive). Il semble y avoir un effet synergique en cas d'affections génétiques prédisposantes (pancréatite chronique héréditaire, cancer pancréatique familial). L'existence d'un apparenté au premier degré atteint et la consommation de tabac multiplient par 5 le risque de développer un adénocarcinome pancréatique. L'obésité est un facteur de risque comme c'est le cas pour beaucoup d'autres cancers. Le rôle des autres facteurs alimentaires (graisses, café...) est faible et 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) et la pancréatite chronique héréditaire avec un risque cumulé proche de 40 % à 50 ans.

Les lésions pancréatiques précancéreuses 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 exposés au premier degré sont atteints.

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

III. Dépistage et traitement préventif de l'adénocarcinome pancréatique

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 :

- 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 peut être proposé sont les TIPMP, les formes héréditaires de cancer du pancréas et la pancréatite chronique héréditaire (consultation d'onco-génétique nécessaire). Les modalités du dépistage, encore en évaluation, reposent sur l'imagerie avec l'IRM, le scanner et l'écho-endoscopie.

Il n'y a pas de traitement préventif connu ou accessible en dehors de l'arrêt du tabac et de la résection de lésions précancéreuses patentées (ex. : TIPMP avec signes péjoratifs : taille ou épaississement important des canaux).

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 3 signes les plus fréquents sont :

- l'ictère. Il s'agit d'un ictère rétionnel, progressif, habituellement sans rémission ni fièvre. Un prurit est souvent présent. En cas d'ictère, l'examen clinique peut noter une vésicule biliaire tendue et volumineuse et des lésions cutanées de grattage ;
- la douleur, de siège épigastrique dite « solaire », transfixiante, progressive, insomnante, 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) et rapide (2-3 mois).

L'association de ces 3 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. Rarement, des vomissements ou une occlusion révèlent une tumeur évoluée avec sténose duodénale ou carcinose péritonéale.

Les adénocarcinomes de la partie gauche du pancréas sont plus rares et révélés à un stade tardif par des douleurs traduisant un envahissement de la région cœliaque 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 surtout s'il s'y associe des signes digestifs.

L'adénocarcinome du pancréas favorise les phénomènes thrombotiques. La survenue d'une phlébite « 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 parfois l'annonce du diagnostic et peut même être le premier symptôme de la maladie.

B- Biologie

Le dosage de la lipasémie n'a aucun intérêt (rappelons que le dosage de l'amylasémie ne doit plus être fait). Le dosage du CA 19.9 a un intérêt diagnostique limité : 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). Il peut être utile pour le suivi sous traitement. Le bilan biologique doit chercher une cholestase (dosage de la γ -GT et des phosphatases alcalines) et un diabète.

C- Imagerie

Le bilan débute généralement par une échographie dont les performances, proches de celles du scanner, sont opérateur-dépendantes. Elle est moins performante en cas de surcharge pondérale ou pour les lésions de la queue du pancréas.

Le scanner sans et avec injection de produit de contraste est l'examen de référence pour le diagnostic positif et le bilan d'extension (fig. 30.1).

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 cœliaque, artère mésentérique supérieure, artère hépatique), veineux (veine porte, mésentérique supérieure), rétropéritonéal ou des métastases hépatiques, pulmonaires ou ganglionnaires.

L'écho-endoscopie est utile en cas de doute au scanner sur une image focale, ou de petite tumeur pancréatique (< 2 cm). Elle permet d'obtenir un diagnostic histologique, en guidant une aiguille à ponction dans la masse tumorale (fig. 30.2).

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), en cas de traitement néoadjuvant (avant un éventuel geste chirurgical) ou de doute diagnostique (avec une pancréatite atypique). 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

Lorsqu'un traitement chirurgical est envisagé, la biopsie n'est pas indispensable.

V. Bilan d'extension

Le bilan préthérapeutique évalue la résécabilité de la tumeur et l'opérabilité du malade.

Si l'âge physiologique ou la présence de tares viscérales importantes interdisent un 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, 30 % des tumeurs sont localement avancées (c'est-à-dire que l'envahissement local interdit une résection chirurgicale) et 50 % 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 et lorsqu'une biopsie est nécessaire.

Cependant, 10 % des tumeurs considérées comme résécables sont associées à une carcinose péritonéale ou des métastases hépatiques indétectables en préopératoire qui ne seront visualisées 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 de 6–9 mois en cas de tumeur métastatique et de 9–12 mois en cas de tumeur localement avancée, non métastatique. La survie à moyen terme s'améliore avec les progrès récents de la chimiothérapie, l'amélioration des soins de support (prothèses, nutrition, traitement de la douleur...) et une meilleure sélection des malades pour la chirurgie.

VII. Principes thérapeutiques

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

A- Traitement à visée curative

Une duodéno-pancréatectomie céphalique est réalisée en cas de tumeur de la tête du pancréas et une spléno-pancréatectomie gauche en cas de tumeur du pancréas gauche. Une chimiothérapie adjuvante est indiquée, elle améliore la survie sans rechute et la survie globale avec une survie à 5

ans doublée (20 % contre 10 %). De nombreux essais thérapeutiques évaluent les chimiothérapies modernes et la radio-chimiothérapie en situation néoadjuvante afin d'améliorer d'une part le taux de résection des tumeurs « limites » pour la chirurgie, et la survie ; il n'y a pas d'attitude consensuelle admise dans cette situation.

B- Traitements palliatifs

La grande majorité des patients ne sont pas opérés ($\geq 80\%$). Si leur état clinique le permet, ils doivent recevoir une chimiothérapie. La réponse objective est de 30 % avec les chimiothérapies modernes, avec un taux de survie médiane qui est passé de quelques semaines sans chimiothérapie, à 6 mois avec les protocoles actuels.

En cas d'obstacle biliaire, un traitement endoscopique (ou radiologique) par prothèse biliaire, efficace dans plus de 90 % des cas, doit être effectué.

En cas de sténose duodénale, une prothèse métallique expansive peut être mise en place par voie endoscopique permettant 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 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 confort du malade et son pronostic.

Le maintien d'un état nutritionnel correct est un objectif important, en recourant à des compléments alimentaires et, si besoin, à une administration parentérale de solutés nutritifs.

La prise en charge psychologique du malade et de sa famille est aussi un élément essentiel du traitement.

VIII. Tumeurs endocrines pancréatiques

Les tumeurs endocrines représentent 5 à 10 % des tumeurs solides pancréatiques (fig. 30.3).

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 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 exceptionnels ;
- 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 une autre raison (situation de plus en plus fréquente).

Le bilan biologique standard doit inclure au minimum un dosage sérique de la chromogranine A qui est un marqueur général de toutes les tumeurs endocrines. Les faux positifs sont l'atrophie gastrique et la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons. 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 supérieure au scanner, en raison de la petite taille des lésions souvent de l'ordre du centimètre ; elle permet la réalisation éventuelle de biopsies écho-guidées. La scintigraphie à l'octrotide marqué à l'indium-111 est fondée sur la présence de récepteurs à la somatostatine en excès au niveau de la tumeur (sensibilité : 85 %, sauf pour l'insulinome). 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 prolifération mucineuse de l'épithélium canalaire pancréatique. Elles peuvent atteindre le canal pancréatique principal ou ses branches secondaires (fig. 30.5). Ces tumeurs peuvent se révéler par des crises de pancréatite aiguë (obstruction canalaire par des bouchons de mucus) ou être découvertes fortuitement (de plus en plus fréquemment). Elles ont un potentiel élevé de dégénérescence (15 à 50 % selon le type d'atteinte canalaire). Le bilan d'imagerie doit comporter un scanner, une CPRM (IRM bilio-pancréatique) et une écho-endoscopie. La CPRM apporte essentiellement une cartographie canalaire et une évaluation de la diffusion des lésions dans le pancréas, et l'écho-endoscopie, une meilleure évaluation des critères prédictifs de malignité (nodules...). La décision entre une résection pancréatique ou une simple surveillance dépend de l'espérance de vie et de l'état général du patient, de la nature et de l'étendue de l'atteinte canalaire et de la présence ou non de signes de dégénérescence.

POINTS CLEFS

- **L'adénocarcinome est la plus fréquente des tumeurs du pancréas.**
- **Le facteur de risque le plus important est le tabagisme. Certaines lésions précancéreuses peuvent être traitées de façon préventive avant la survenue d'un cancer (TIPMP).**
- **Les symptômes cardinaux sont l'altération de l'état général, l'ictère et des douleurs transfixiantes.**
- **Son diagnostic repose sur le scanner.**
- **Le traitement à visée curative est la résection chirurgicale mais celle-ci n'est possible et complète (R0) que dans environ 10 % des cas.**
- **Les traitements palliatifs visent à traiter les symptômes (douleurs, obstruction biliaire ou duodénale, dénutrition, dépression). La chimiothérapie peut ralentir la croissance tumorale et augmenter l'espérance de vie à moyen terme. Elle améliore les résultats de la chirurgie (traitement adjuvant).**
- **Une biopsie est nécessaire avant tout traitement médical ou en cas de doute diagnostique.**
- **Son pronostic à long terme reste mauvais malgré les progrès thérapeutiques.**

- Parmi les tumeurs kystiques du pancréas, certaines ne communiquent pas avec le système canalaire pancréatique (cystadénome séreux et cystadénome mucineux) alors que d'autres se développent dans les canaux pancréatiques secondaires et/ou le canal de Wirsung (tumeurs intracanales papillaires mucineuses pancréatiques [TIPMP]).
- Les tumeurs endocrines du pancréas peuvent être diagnostiquées à l'occasion d'un syndrome hormonal, d'un syndrome de masse ou dans le cadre d'une néoplasie endocrinienne multiple ; la chromogranine A est un marqueur général de toutes les tumeurs endocrines.