

5^{ème} Cours d'Oncologie Médicale. COM5

14 au 18 Novembre 2021



Dr. S. CHALLAL Pr. M. OUKKAL
CHU. Béni Messous - Alger

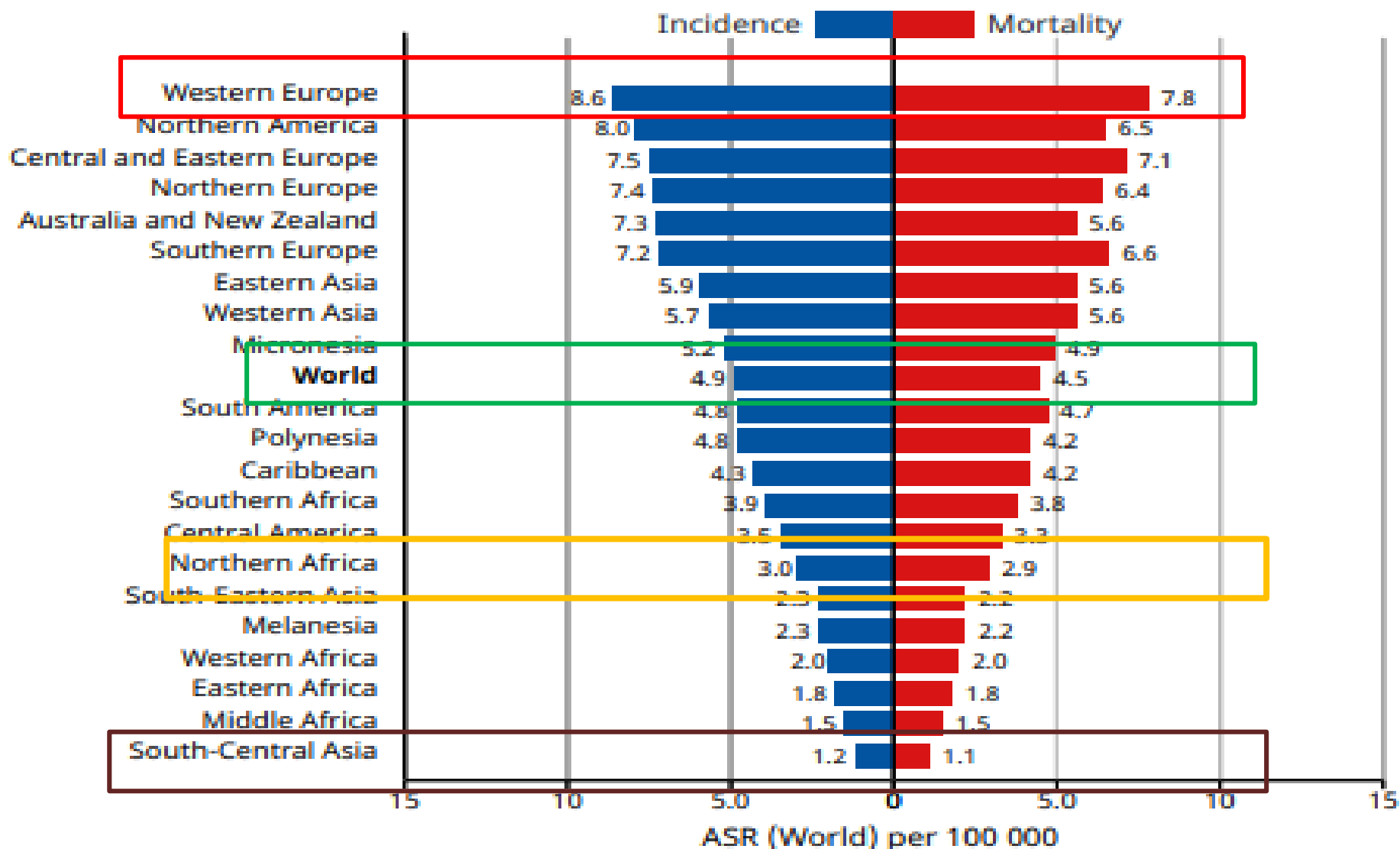


> 19 millions Nouveaux cas de cancer dans le
monde

Près de 10 millions de décès par cancer en
2020

2ème cause de mortalité par cancer en Europe en 2030

Age standardized (World) incidence and mortality rates, pancreas



Institut National de Santé Publique: Registre des Tumeurs d' Alger (Cancer masculin)

Cancer du pancréas	Incidence /100000h	Position/cancer colorectale
2015	5,6	9ème
2016	5	10ème
2017	5,9	10ème
2018	6,7	9ème

En 2015 : 4/100000h chez la femme 10ème position

Facteurs de risque

- **Facteurs environnement:**

Tabagisme +++ (x3)  **Sevrage tabagique**

Diabète (X2)

Alimentation riche en graisse et viande ,

Pauvre en fibres

Sédentarité associé à l'obésité

- **Tumeurs bénignes:**

Tumeurs intra-canaliaires papillaires et mucineuses (TIPMP) ou Cyst-adénomes mucineux (Ablation)

Facteurs de risque

- **Facteurs génétiques:** 5-10%. Peu de mutations ont été identifiées

Syndrome de Peutz-Jeghers(gène *STK11*)

Formes familiales du cancer du sein et/ou de l'ovaire (gène *BRCA2*)

Mélanomes multiples de la peau (gène *CDKN2A*)

Syndrome de Lynch (MLH1, MSH2, MSH3)

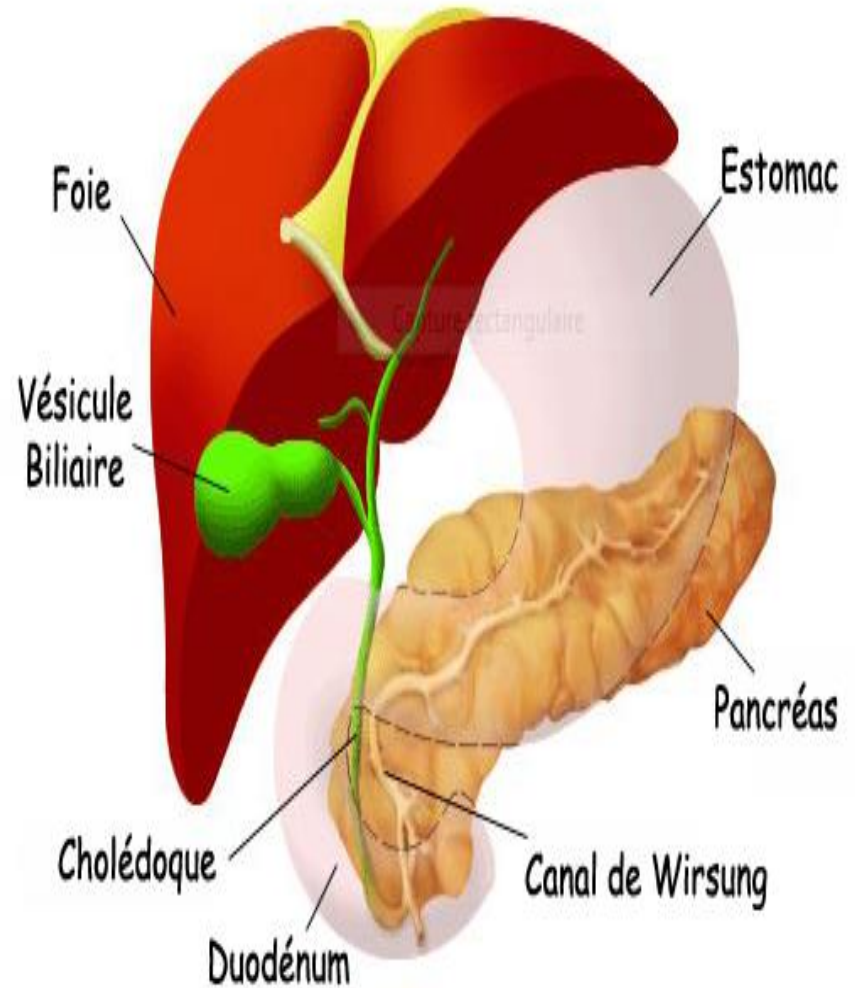
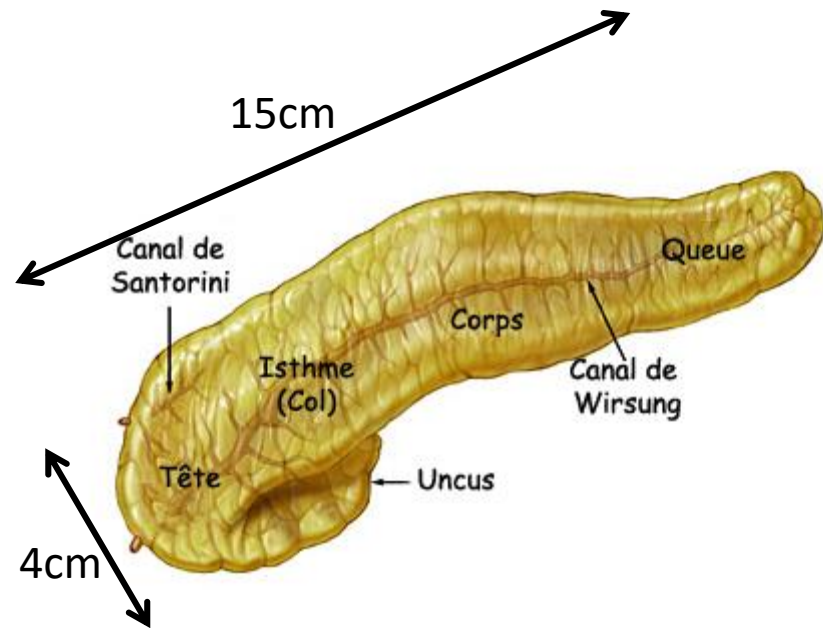
Pancréatite chronique héréditaire (40%)

(lié à une mutation ponctuelle du gène *PRSS1/2*)

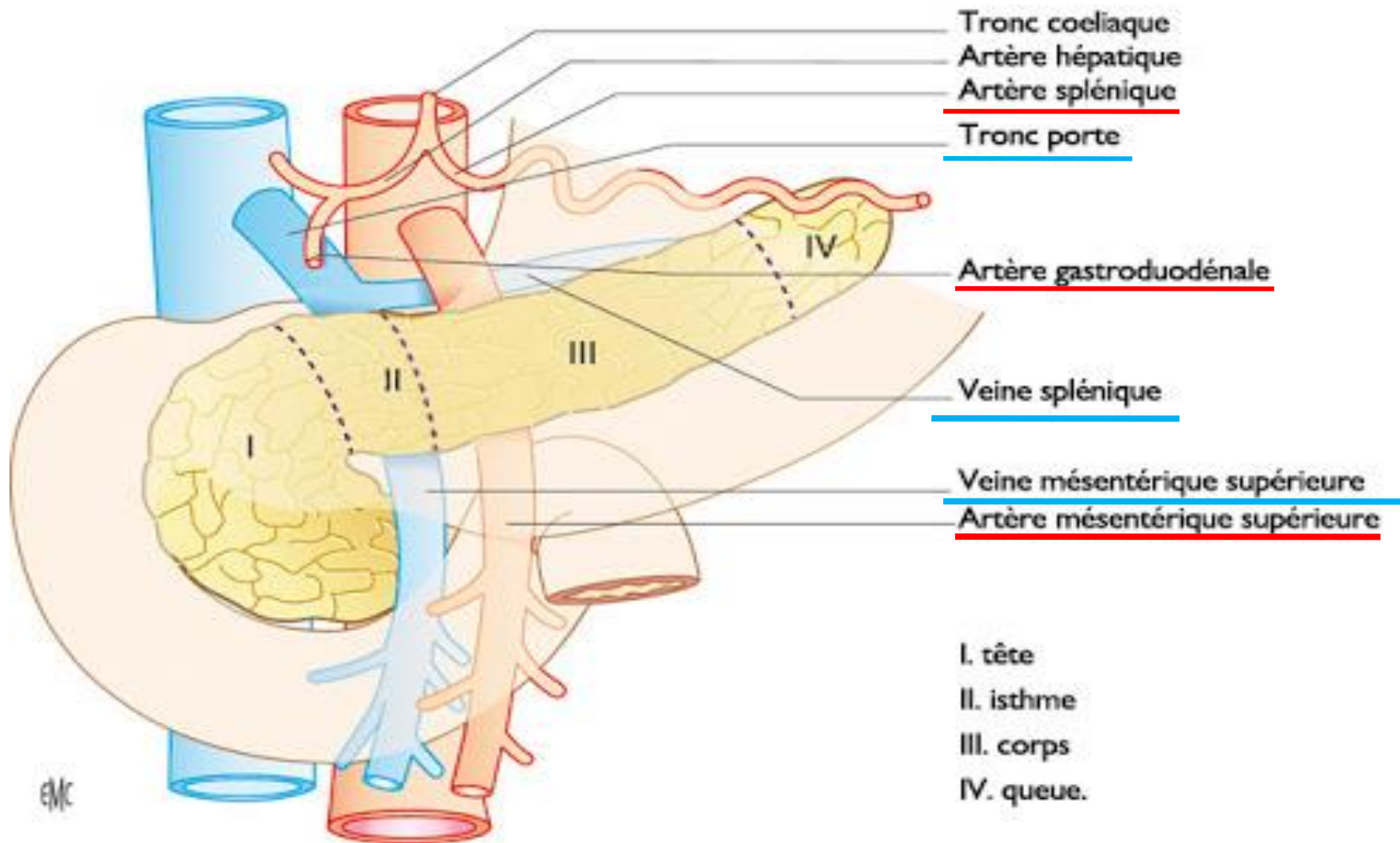
Consultation oncogénétique ++++

(Stratégie de dépistage chez les sujets à haut risque)

Rappel anatomique

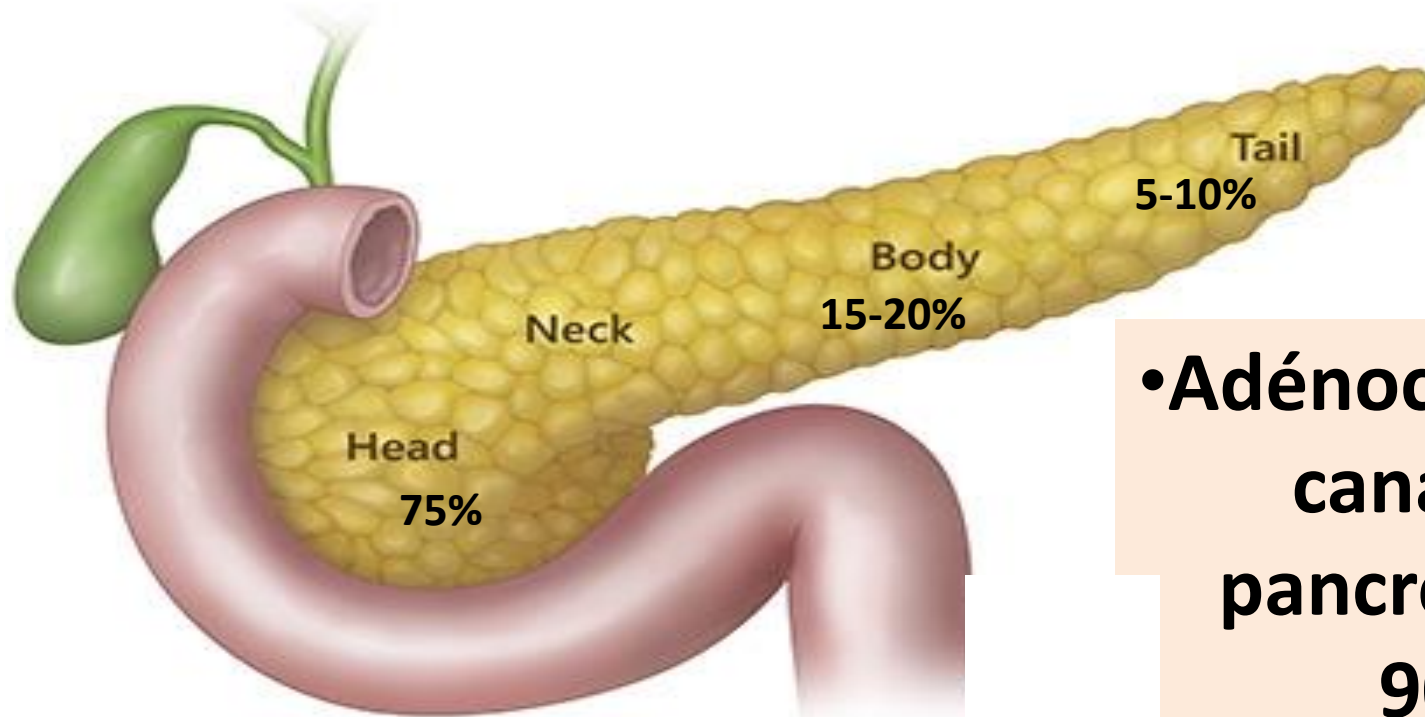


Vascularisation



Partie exocrine: Synthèse et de la sécrétion des enzymes pancréatiques digestives

Partie endocrine (1%) secrète les hormones régulant la glycémie
(Insuline, Glucagon, Somatostatine)



• **Adénocarcinome
canalaire
pancréatique
90%**

- Cancer du pancréas exocrine 80%
- Plus fréquent chez l'homme de 60-70ans .
- Maladie silencieuse => **Diagnostic tardive**
- Pronostic est très sombre avec une survie à 5 ans < 5%

Diagnostique positif

ETUDE CLINIQUE

DIAGNOSTIQUE RADIOLOGIQUE

ETUDE HISTOLOGIQUE

Etude clinique

**La symptomatologie dépend du siège de la tumeur
et du stade de la maladie**

1-Interrogatoire:

Recherche des facteurs de risques (Tabac , cancers famille ..)

2-Evaluer l'état général :

Asthénie , Anorexie , Amaigrissement , Statut de performance.

3- Signes révélateurs:

Douleur :Intense de type solaire +++, épigastrique, transfixiante
calmée par la position en « chien de fusil ».

(Tumeur évolué du corps du pancréas, de mauvais pronostic 15%)

Etude clinique

- Ictère cholé statique ,progressif, accompagné de prurit ,favorise la dénutrition et l'asthénie.

(Tm Tête Pancréas obstruant VBP . 60%)

- Autres: -Diabète (obstruction canalaire)
 - Pancréatite aigu (sténose wirsung),hémorragie,
 - Diarrhée avec stéatorrhée, OIA, thrombose,
 - Syndrome dépressif

Etude clinique

4-Examen clinique:

Hépatomégalie tumorale, ganglion de Troisier,

Ascite (carcinose péritonéale),

masse hypochondre gauche (Tumeur queue du pancréas)

➤ Évaluation gériatrique : Âge \geq 75 ans

-Dépistage de la fragilité gériatrique au moyen d'échelles d'évaluation (G8, VES 13, FOG, etc.) avant de valider une intervention chirurgicale ou une chimiothérapie

Etude clinique

5-Bilan biologique

➤ Tumeur céphalique:

- **Elévation de la bilirubine conjuguée**, des phosphatases alcalines et du cholestérol, des 5'Nucléotidases et des gamma GT.
- Les transaminases sont normales ou très peu élevées
- **Le taux de prothrombine est abaissé**
- Les enzymes pancréatiques sont normales ou modérément élevées sauf en cas de pancréatite associée
- **Une anémie** de type inflammatoire ou par carence martiale en cas d'envahissement duodénale
- **Hyperglycémie fréquente**
- Hypercalcémie par lyse osseuse secondaire.
- Sécrétion hormonale ectopique
(GH: hormone de croissance, ACTH: hormone adénocorticotrophique)

➤ Tumeur corporéo-caudal : Examens non pathologiques

Dosage Antigène carbo hydrate 19-9

Faux négatif : Absence marqueur Lewis a , b (5-10% population)

Faux positif : Pathologies bénignes (cholestase, pancréatite chronique, cirrhoses, hépatites virales, lithiases biliaires, certaines pathologies pulmonaires)

Augmentation :

Cancers pancréatiques, colorectaux, gastriques, des voies digestives et biliaires, du foie , Cancer de l'ovaire, de l'utérus, Métastases hépatiques des cancers du sein et du pancréas

sa valeur prédictive positive est insuffisante pour le diagnostic ou le dépistage de du cancer du pancréas.

Valeur pronostique: +++ (grade B):

Au diagnostic : <200U/ml (F. résécable)

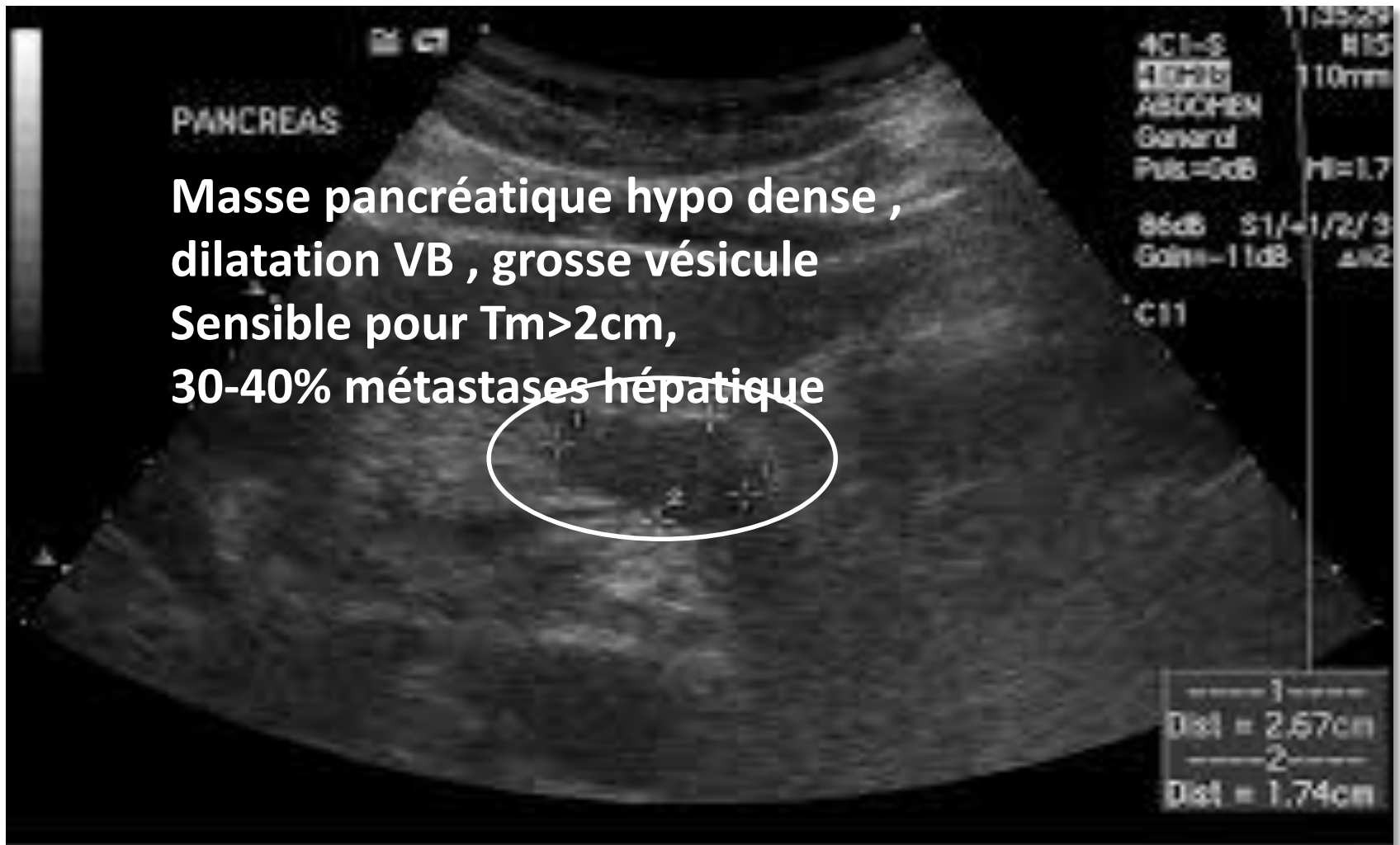
>1000U/ml (F. métastatique)

Sa négativation : Après chirurgie = Bon pronostic

Après chimiothérapie = Contrôle tumoral satisfaisant

Diagnostique radiologique

1-Echographie abdominale



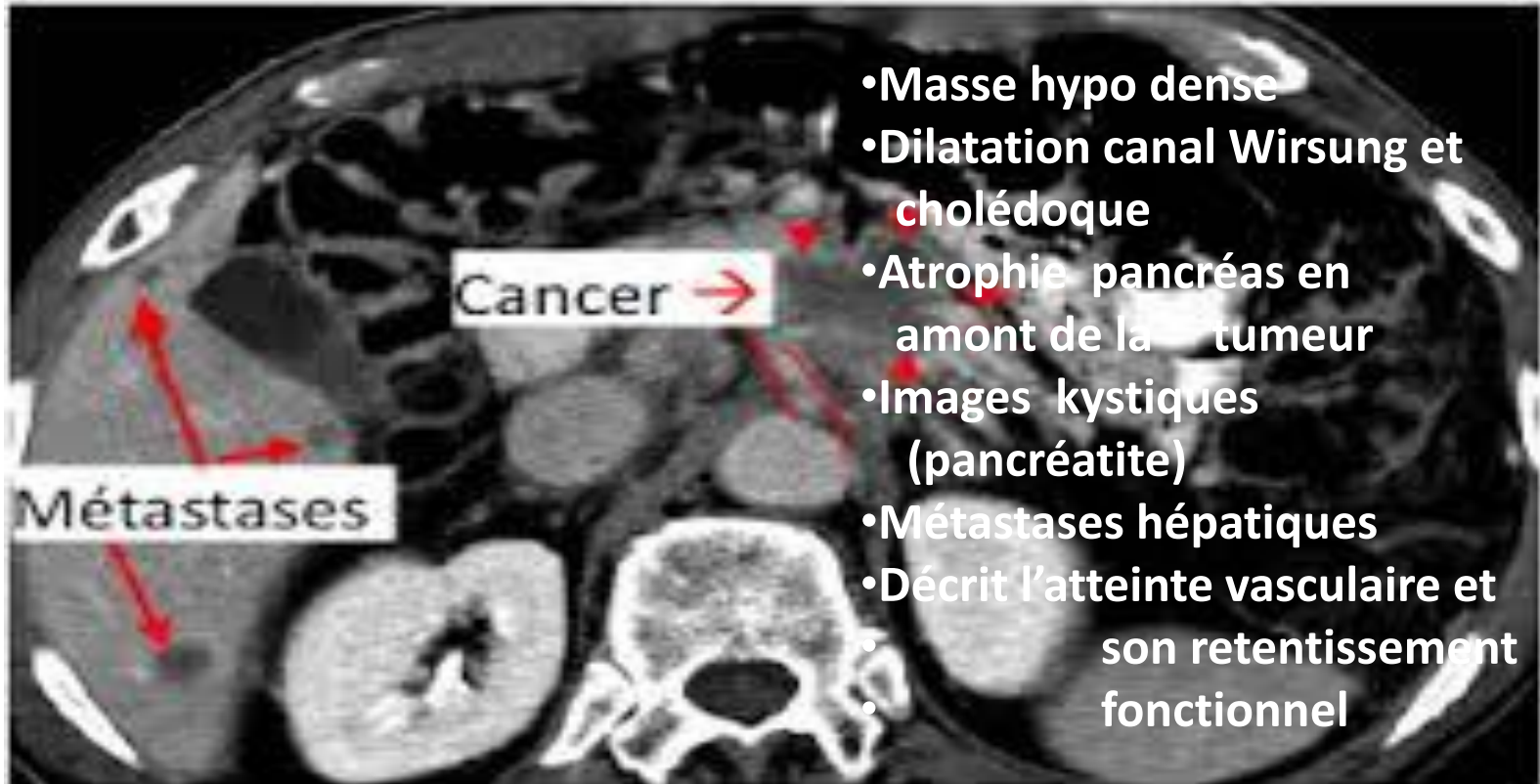
2- TDM Abdominale: Evaluer le stade tumoral et juger la résecabilité (<4 semaines)

Coupe fine $\leq 0,5-1\text{mm}$

1-Sans injection PC

2-Injection PC(phase artérielle tardive (image hypo dense)

3-Phase veineuse portale (image iso dense , faiblement rehaussé)



3- IRM avec séquences de cholangiopancréatographie

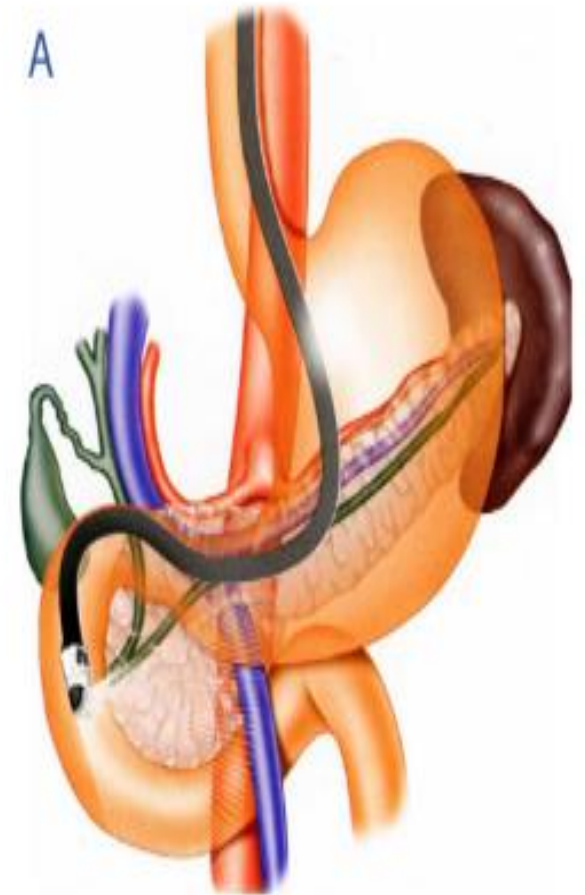
En cas de lésion suspecte **iso dense** à la TDM du pancréas , ou lésion hépatique indéterminé à la TDM

- **IRM avec séquences de diffusion** en complément à la TDM TAP pour éliminer les métastases hépatiques de petite taille: sans retarder le geste chirurgicale (Tumeur résécable d'emblée ou après traitement d'induction) (**grade B**)



4-Indication d'Echo endoscopie digestive haute:

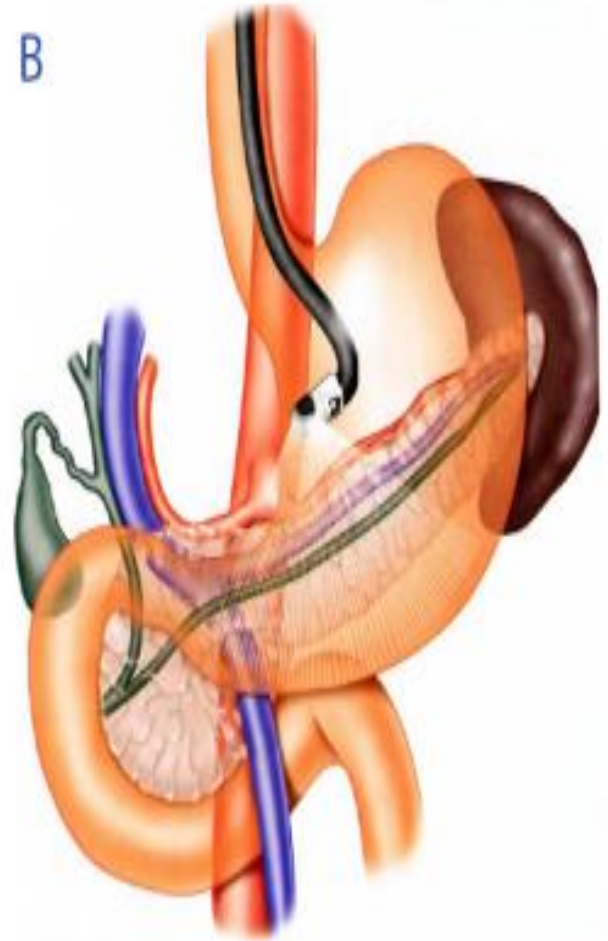
- Tumeur non vue en imagerie standard
(sténose du canal pancréatique principal)
- Masse pancréatique suspecte sur
TDM et IRM
- Intérêt pour les lésions < 2cm,
Tumeur du confluent bilio-pancréatique
- Extension locorégionale
(envahissement vasculaire, ganglionnaire)



- ❑ Besoin d'un diagnostic histologique:
 - Sur tumeur non résecable d'accès trans pariétal difficile.

- ❑ Si geste de drainage biliaire envisagé par cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique

- ❑ Examen a réalisé après TDM /IRM afin de limiter les artefacts liés à la ponction pouvant gêner l'interprétation radiologique.



Preuve histologique +++

Elle n'est pas nécessaire si maladie résécable d'emblée

Nécessaire : (Grade A)

- En cas de doute diagnostique avec une lésion bénigne .
- Tumeur localisée non résécable inaccessible par voie trans-pariétale
- Si traitement néo adjuvant pour tumeur potentiellement résécable

Se fait sur : (Grade A)

- 1- La tumeur primitive (Echo endoscopie) ou
- 2-Métastase souvent hépatique sur le site le plus accessible sous guidage radiologique (Echographie ou TDM)

Diagnostique différentiel

Syndrome douloureux

- Pancréatite aigue ou chronique
- Pancréatite auto immune pseudo tumorale
- Ulcère gastrique
- Colopathie

Ictère choléstatique

- Calcul du cholédoque enclavé
- Cholangio carcinome

Autres tumeurs du pancréas exocrine

- Cancers épidermoïdes, sarcomes, lymphomes
- Bénigne: Cystadénomes mucineux ou séreux
(tumeur intra canalaire papillaire et mucineuse du pancréas) .
- Métastases pancréatiques d'un autre cancer

Bilan d'extension

TDM thoraco abdomino pelvienne: (grade A): métastases viscérales

Autres en fonction des signes d'appels.

IRM hépatique :

- Si doute sur lésions hépatiques décrites sur TDM.
- Avant toute décision de résection chirurgicale du site primitif

TEP FDG :(Valeur discuté)

Faux positif : Pancréatite auto-immune

Intérêt dans le diagnostic différentiel avec pancréatite chronique

Peut être utile en cas de suspicion de récurrence après chirurgie

exérèse

Cas clinique

- Mr. D.B ,58 ans se présente en consultation accompagné de sa femme qui s'inquiète sur son état psychique après sa tentative de suicide il ya 2 semaines, et un changement de son comportement avec une **inhibition psychomotrice**.
- Le patient souffrant de **douleurs abdominales atroces**

Cas clinique

- TDM TAP: Processus tumoral pancréatique corporéo-caudal de **52x30 mm**, hypo dense, hétérogène, infiltrant la paroi antérieure du rein gauche, le pôle inférieur de la rate et l'angle colique gauche.
 - Présence de **3 adénopathies le long de l'artère hépatique commune**
 - Multiples **lésions nodulaires hépatiques**, la plus volumineuse du segment V de 28mm
 - **Thrombose** de la veine splénique
 - Lésion nodulaire hypo dense de 25mm **pariéto-péritonéale** droite

- Biopsie scanno-guidée :Localisation épiploïque secondaire d'un adénocarcinome d'origine digestive
 - **IHC** :Infiltration épiploïque par un adénocarcinome d'origine pancréatique
CK7 +, CK20 -, CDX2 -,CK19+

Classification TNM AJCC 2017

Catégorie T	Taille de la tumeur, mesurée dans sa plus grande dimension
T1	<i>Tumeur ≤ 2 cm</i> T1a Tumeur ≤ 0,5 cm T1b Tumeur > 0,5 cm et < 1 cm T1c Tumeur > 1 cm et ≤ 2 cm
T2	<i>Tumeur > 2 et ≤ 4 cm</i>
T3	<i>Tumeur > 4 cm</i>
T4	Tumeur envahissant l'axe cœliaque l'artère mésentérique supérieure et/ou à l'artère hépatique commune

Catégorie N	Adénopathies régionales (subdivision dans la nouvelle classification)
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
<i>N1</i>	<i>1 à 3 ganglions régionaux métastatiques</i>
<i>N2</i>	<i>≥ 4 ganglions régionaux métastatiques</i>
Catégorie M	Métastases à distance (<i>pas de changement</i>)
M0	Pas de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

Les adénopathies régionales sont définies comme celles le long de l'artère hépatique commune, tronc céliaque et artère splénique et hile splénique

Groupement par stade

Stade IA	T1	N0	M0
Stade IB	T2	N0	M0
Stade IIA	T3	N0	M0
Stade IIB	T1-T3	N1	M0
Stade III	Tout T T4	N2 Tout N	M0 M0
Stage IV	Tout T	Tout N	M1

Notre patient est Classé: T3N1M1 Stade IV

Prise en charge thérapeutique

Définir ces objectifs
Connaitre les facteurs pronostiques
Conduite thérapeutique.

- En pratique le **critère de résecabilité** est plus utile que la classification TNM
- **L'atteinte vasculaire** en imagerie est difficile d'interprétation



F. Résécable , **F. Borderline** , **F. Non résécable**

Critères de résecabilité : NCCN 2015

- Absence de métastase à distance
- Présence d'un liseré graisseux entre la tumeur, l'axe coélique, l'artère hépatique et l'artère mésentérique supérieure :

Pas de contact artériel

- Pas de contact de la tumeur avec la veine mésentérique supérieure ou la veine porte, ou contact veineux (VMS ou veine porte) $\leq 180^\circ$, mais sans irrégularité du contour de la veine. Pas de contact veineux

	Résécable	<i>Borderline</i>	Localement avancé
VMS/VP	Contact < 180° sans irrégularité du calibre de la veine	Contact ≥ 180° Contact < 180° avec irrégularité du calibre de la veine sans occlusion et/ou occlusion tumorale chirurgicalement restructurable	Occlusion tumorale chirurgicalement non restructurable ou envahissement des principales veines jéjunales
AMS	Pas de contact	Contact < 180°	Contact ≥ 180°
AHC	Pas de contact	Contact court, quel que soit le degré de circonférence, sans envahissement du tronc coélique	Chirurgicalement non restructurable
		ou de l'origine de l'artère hépatique commune, chirurgicalement restructurable	
TC	Pas de contact	Contact < 180°	Contact ≥ 180°

- **Un envahissement de l'artère et ou veine splénique ne contre indique pas de chirurgie (Corps et queue du pancréas)**
- **L'atteinte ganglionnaire loge pancréatique ne contre indique pas une chirurgie d'emblée.**

Facteurs pronostiques

Facteurs pronostic	Tumeur résécable	Tumeur avancée
Patient	Statut de performance , Etat nutritionnel, Comorbidités (grade A) Age ne contre indique pas une chirurgie	PS ≥ 2 , Age > 65ans, Altération QOL, Albuminémie < 35 g/l
Tumeur	Taille de la tumeur, Envahissement ganglionnaire et/ou marges chirurgicales, Chimiothérapie adjuvante prévue	Métastases synchrones, Siège hépatique, Nombre de sites métastatiques, CA19-9 élevé

La recherche d'un **déficit en DPD** par **phénotypage** ou par **génotypage**



-Déficit partiel: ajustement des doses de 5FU et Capécitabine (3-15%)

-Déficit complet: contre indication du 5FU et Capécitabine (0.1-0.5%)

TRAITEMENT

- Discussion en **RCP** ++++
- Localisation, Stade et Résecabilité de la tumeur
- Etat général du patient
- **Objectif principal et permanent:**

Préservation de la qualité de vie

Soins de supports précoce et anticipé +++ (grade A)

- Troubles anxieux et dépressif , **Dénutrition** , complications thromboembolique(prévention primaire),troubles carenciels
- **Traitement de la douleur** : Morphinique, Irradiation hypo fractionné à visé antalgique ou hémostatique, Le bloc du plexus cœliaque par EE(douleur réfractaire),,..
- **Un drainage biliaire:**
 - Par pose d'une prothèse biliaire métallique courte (chirurgie curative , TRT néo adjuvant ou palliatif (patient symptomatique) , angiocholite, taux de bilirubine > 250 µmol/L)
 - ou drainage duodénale (sténose biliaire)

**Recommandations Société européenne en Oncologie Médicale (ESMO)
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)**

NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE FOURNI PAR LA LITTERATURE	GRADE DES RECOMMANDATIONS
<p style="text-align: center;">Niveau 1</p> <ul style="list-style-type: none"> - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision basée sur des études bien menées 	<p style="text-align: center;">A</p> <p>Preuve scientifique établie</p>
<p style="text-align: center;">Niveau 2</p> <ul style="list-style-type: none"> - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Études comparatives non randomisées bien menées - Études de cohorte 	<p style="text-align: center;">B</p> <p>Présomption scientifique</p>
<p style="text-align: center;">Niveau 3</p> <ul style="list-style-type: none"> - Études cas-témoin <p style="text-align: center;">Niveau 4</p> <ul style="list-style-type: none"> - Études comparatives comportant des biais importants - Études rétrospectives - Séries de cas - Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale) 	<p style="text-align: center;">C</p> <p>Faible niveau de preuve scientifique</p>

Tableau des grades de recommandation

I. Tumeur Ré sécable 15-20%



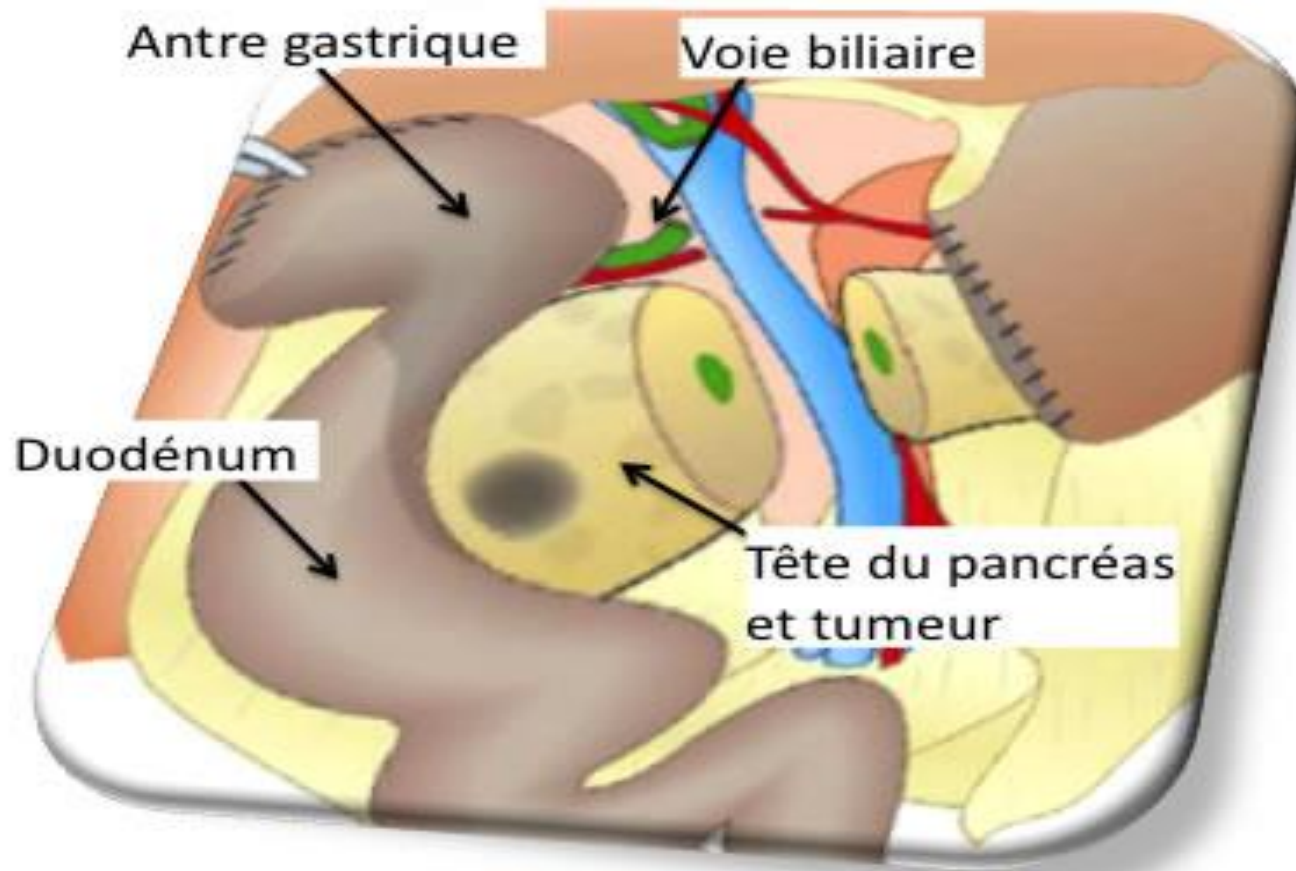
Chirurgie d'exérèse R0
(grade B)



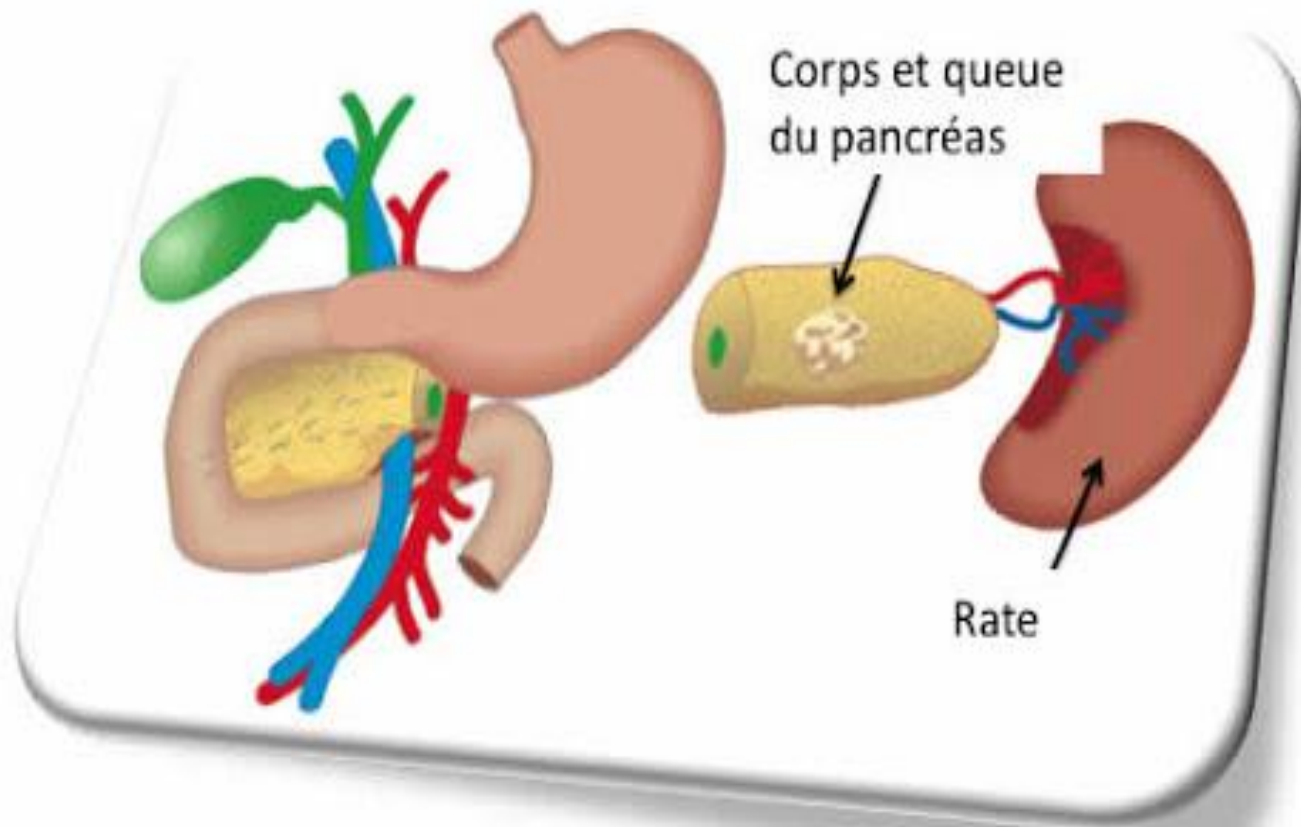
Chimiothérapie adjuvante 6mois
(grade A)



Surveillance



- ❖ Duodéno pancréatectomie céphalique DPC, avec curage ganglionnaire au moins 15 gg et résection de la lame rétro porte mettant à nu le bord droit de l'artère mésentérique supérieure (grade B)



Spléno pancréatectomie gauche avec curage ganglionnaire (15-20gg) et relais 10,11,18(grade B)

Pancréatectomie totale

- Tumeur intra canalaire papillaire et mucineuse (TIPMP) diffuse et dégénérée
 - Nouvelle tumeur
 - Récidive unique sur pancréas restant (rare)
 - Un examen extemporané est +++ écarter atteinte de la tranche de section pancréatique
- Vaccin anti méningocoque et anti pneumocoque +++

Anatomo-Pathologie

- ❑ Le compte rendu doit préciser:
 - Le type de chirurgie , Taille , Siège de la tumeur
 - M**arge chirurgicale
 - Type histologique, la différenciation,
 - L'envahissement lymphatique et vasculaire
 - en cas de résection vasculaire associée

- ❑ Il faut apprécier la qualité de la **résection** (Intérêt Pc)
 - R0** : résection complète macroscopiquement et microscopiquement (marges négatives)
 - R1** : marges positives (<1mm) en microscopie
(D'après le Royal College of Pathology)
 - R2** : résidu macroscopique

CHIMIOThERAPIE

Etude	2001
ESPAC-1 CONKO-001	Phase III :5FU avec acide folique > Observation Gemcitabine > Observation
ESPAC-3:	GMZ=5FU Moins toxique
6mois de chimiothérapie adjuvante GMZ ou 5FU	
Etude	2017
ESPAC-4:	GMZ-Capécitabine > GMZ seul (SG:28vs25,5mois)
Prodige 24 (ASCO2018)	mFOLFIRINOX > GMZ (m SSM: 21,6 vs 12,8mois p<0,0001) (m SG: 54,4 vs 35 mois p<0,003)

Chimiothérapie adjuvante

80% Récidive locale ou métastatique



Tout patient opéré d'un Adénocarcinome du pancréas quelque soit le stade pTNM , doit bénéficier d'une chimiothérapie adjuvante dans les trois mois suivant la chirurgie pour une durée de **6mois**

m FOLFIRINOX Protocole de référence en adjuvant
(grade A)

Traitement néo adjuvant ≠ Induction

Rationnel

- Tumeur résécable
- Sélectionner les patients à évolution métastatique précoce,
- Augmenter les chances de résection R0
- Induire une réponse tumorale
- Traiter la maladie micro métastatique
- Tester la chimio sensibilité de la tumeur
- Tester la tolérance du patient au traitement
- **Des essais en cours pour évaluer son intérêt**

II. Tumeur Borderline (Centre expert)

- **Inclusion dans un essai clinique**
 - Chimiothérapie d'induction
**FOLFIRINOX 4-6cures (grade B) ou
GMZ-Nab-Paclitaxel**

>Chirurgie
d'emblée

Réévaluation scanner /IRM

RCP

Progression

OUI

NON

Discuter chirurgie
(Accord d'expert)

Chimiothérapie ou
Radio chimiothérapie?
(le taux de réponse
histologique élevé)
(Accord d'expert)

Les taux de résection R0, de réponses tumorales majeures et de survie prolongée des malades opérés, sont **prometteurs**.

L'évaluation radiologique de la réponse tumorale est difficile
La corrélation entre réponse radiologique et anatomopathologique est mauvaise

Les arguments en faveur d'une exploration chirurgicale:

- 1-La diminution de la taille tumorale et surtout du contact entre la tumeur et les vaisseaux et/ou le rétablissement du calibre vasculaire,
- 2-L'absence d'apparition de métastases à distance
- 3-Une diminution voire une normalisation du taux de CA 19-9

Pas d'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante après chirurgie des tumeurs borderlines (Accord expert)

III . Tumeur localement avancé

Chimiothérapie d'induction

3-6mois

Gemcitabine PS: 0-2 (**gradeA**)

Gemcitabine-Nab Paclitaxel PS: 0-2
(Etude LAPACT)(accord expert)

FOLFIRINOX PS:0-1 (gradeB)
(Etude NEOPAN)

Stabilité

Radio-chimiothérapie de clôture
après 3-6mois TRT d'induction
(capécitabine) (**grade B**)

•Etude LAP07:

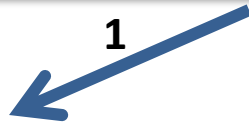
Pas supériorité SG /poursuite
chimiothérapie seul

Meilleur control locale et délai plus
long avant de reprendre le TRT
(**OPTION=RCP**)

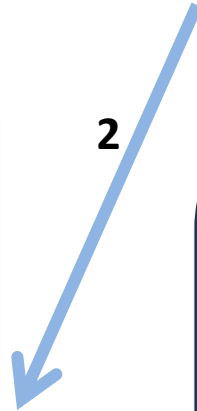
**Inclusion dans des
essais thérapeutiques**

Discuter RCP Chirurgie
après réponse à la
chimiothérapie
(Clinique-Radiologique-
Biologique)
(accord expert)

IV . Cancer métastatique du pancréas



Essai thérapeutique
PS < 2



Soins de support :
PS > 3-4 (Accord d'experts)
Contre indication chimio



Chimiothérapie L1

FOLFIRINOX PS:0-1 (grade A)

(< 75 ans , Pas ischémie cardiaque , Bilirubine <1,5NI)

Gemcitabine-Nab-Paclitaxel PS:0-1
(grade A)

Ou Gemcitabine +capécitabine PS:0-1
(gradeB)

Gemcitabine PS=2 (grade A) ou
Gemcitabine-Nab-Paclitaxel

PS=2 bil <1,5NI (gradeB)

Ou **GMZ** PS=0-2

bil>1,5NI,comorbidités: (grade A)

- 2011, Phase III **PRODIGE-4/ACCORD-11**
FOLFIRINOX > **Gemcitabine** (m SG : 11,1 contre 6,8 mois, p<0,001) .
- 2013, **MPACT** : **Gemcitabine - nab-Paclitaxel** > **Gemcitabine**
(m SG : 8,5 vs 6,7 mois, p<0,001)

Deuxième ligne de chimiothérapie

- **Seuls les patients restant en bon état général (PS ECOG 0-1) peuvent bénéficier d'une chimiothérapie de deuxième ligne. (grade A)**

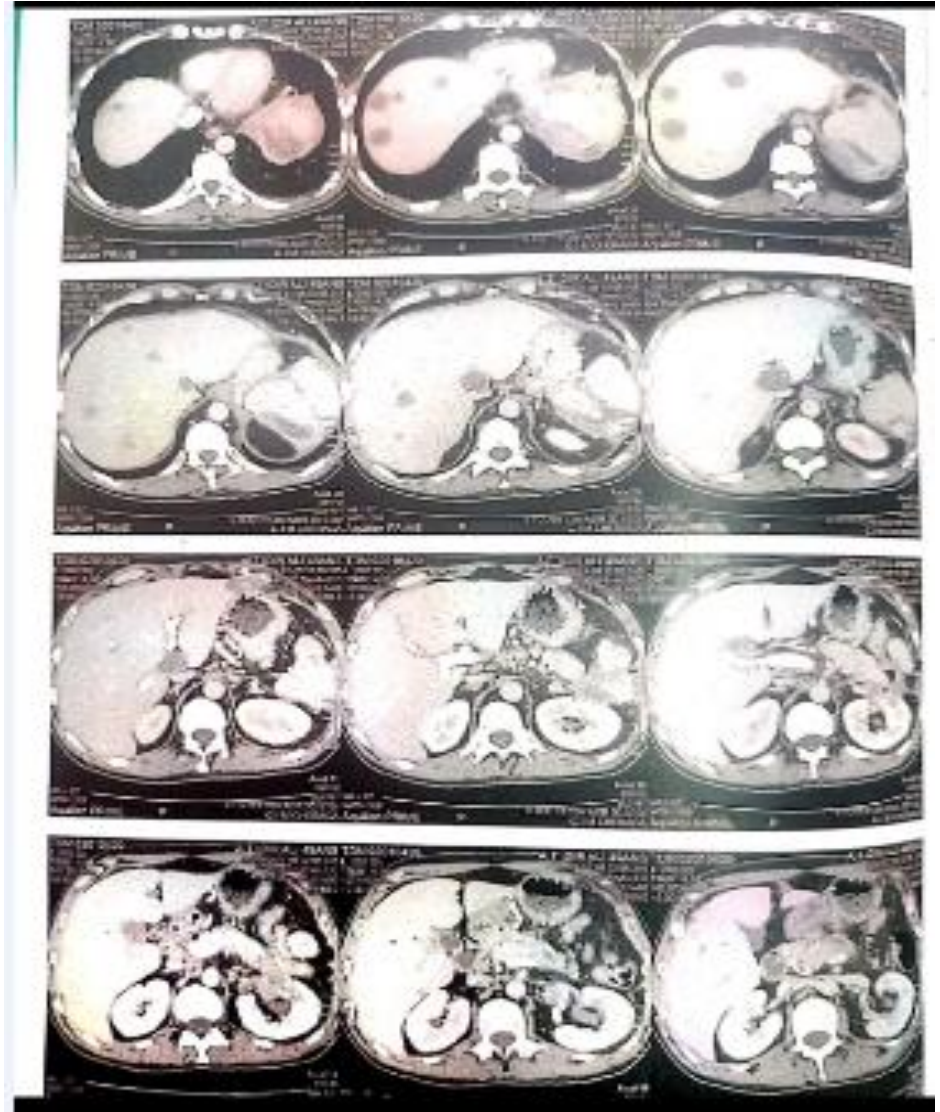
- Après échec d'une 1^{ère} ligne à base de Gemcitabine => 5-FU + Oxaliplatine, ou Irinotécan (standard ou nanoliposomale)
(Etude NAPOLI-1)
- Gemcitabine ou Gemcitabine –Nab-Paclitaxel après échec du FOLFIRINOX en première ligne.) (Accord d'experts)

Allégement thérapeutique ≠ Maintenance

- En cas de chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX une poursuite du traitement par 5FU seul peut se discuter après 4-6mois de traitement d'induction.(Grade B)
- En cas de toxicité limitante au Nabpaclitaxel, la poursuite du traitement par Gemcitabine jusqu'à progression est possible (avis d'expert)
- Patients candidats à un allégement: (Avis d'expert)
 - Obtention d'une réponse tumorale significatif.
 - Diminution ou normalisation des MT.
 - Maladie asymptomatique.

Patient métastatique

- PS:1
- 58 ans
- Pas ATCD cardiaque
- Bilan biologique correct
- Quel est votre choix thérapeutique?
- Quel est votre objectif?



- Notre patient est mis sous traitement antalgique à base de morphinique Lp 60mg /12h
- Mis sous anticoagulant (Thrombose)
- Suivi de près par son psychiatre
- Traité par 6cures de chimiothérapie : **FOLFIRINOX**

❑ **Evaluation 1:**

-Persistance de la douleur

-Etat général moyen

-TDM TAP :

Stabilité du processus pancréatique,

Augmentation en taille et en

nombre des localisations hépatiques.



Progression



Une deuxième ligne de chimiothérapie est décidée :

PS :1-2 => **Gemcitabine hebdomadaire.**

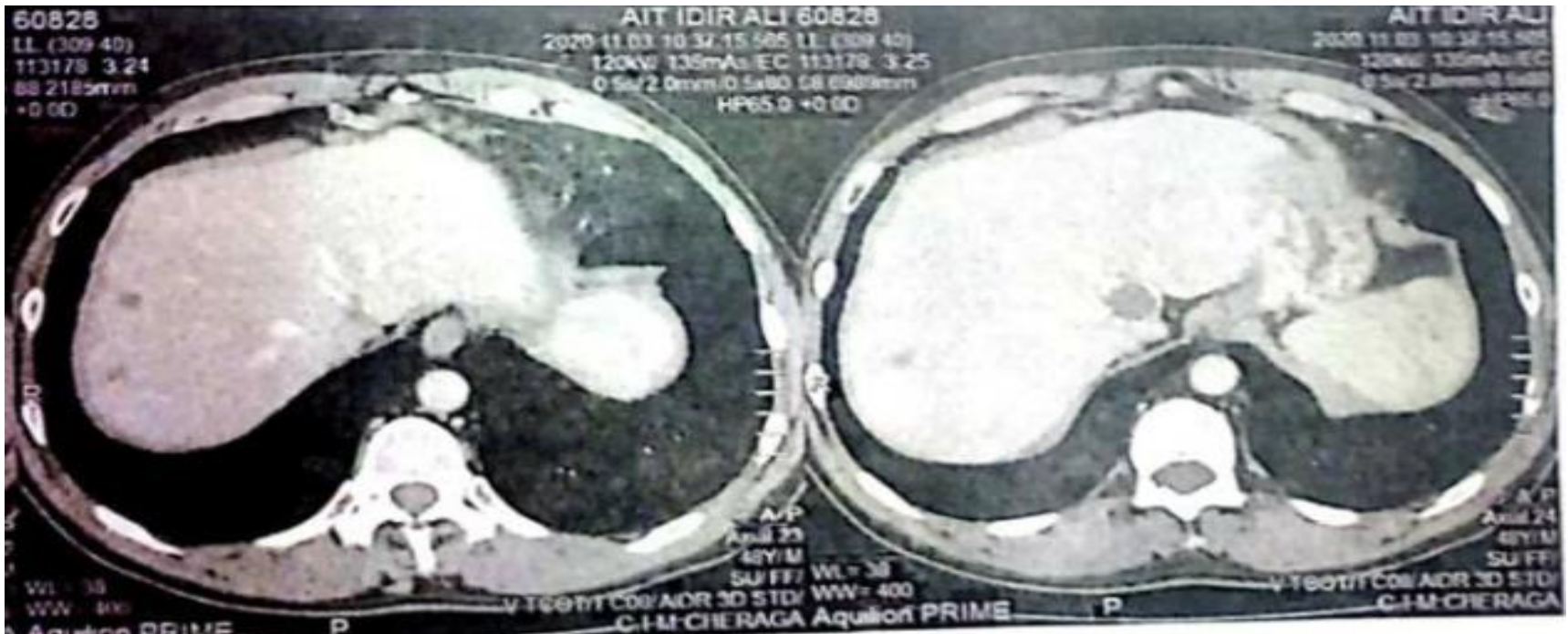
□ Evaluation 2: au bout de 3 mois de traitement : PS=0

- Disparition de la douleur :arrêt des antalgiques
- Prise de poids de 15kg =75kg
- Régression du syndrome dépressif

□ Evaluation 3:

-Nette réduction en taille et en nombres des localisations hépatiques et du nodule péritonéal sur TDM TAP

➤ Patient en cours de traitement



Surveillance

- ❑ Après chirurgie curative: (Avis d'expert)
 - Un examen clinique,
 - Un dosage CA19-9 sérique (si élevé au diagnostic)
 - Une TDM TAP, tous les 3 mois pendant 2-3 ans puis tous les 6-12 mois jusqu'à 5 ans.

- ❑ Situation non curative (Avis d'expert)
 - Surveillance de la tolérance au traitement
 - Evaluation de la maladie par un examen clinique et dosage des CA19-9
 - Une TDM TAP /3mois si projet thérapeutique ou /2mois si projet chirurgicale
 - Prise en charge des complications liés aux traitements

Complications tardives des traitements

- Occlusion des prothèses biliaires et digestives métallique
=> Désobstruction endoscopique ou percutanée
- Stéatorrhée lié a une insuffisance pancréatique exocrine
=> prise d'extraits pancréatiques au long cours
- Diabète par insuffisance pancréatique endocrine
=> Insulinothérapie
- Fatigue => activité physique quotidienne
- Neuropathie périphérique=> traitement symptomatique spécifique

Traitement des récurrences

- Récurrence Métastatique: 70% cas => CHIMIOTHÉRAPIE (grade B)
 - Etat général du patient
 - Extension de la maladie
 - Existence de symptômes ou non
 - Toxicités aux médicaments antérieurs
 - Efficacité initiale et délai de récurrence
- Locorégionale: 30% = Traiter comme F. non résectable
 - Patients avec réponse prolongée à une chimiothérapie et possibilité de chirurgie R0 => **RCP+++** (Avis d'experts)

Take home message

Le cancer du pancréas est une pathologie de pronostic sombre .

Cancer du Pancréas résécable = Chimiothérapie adjuvante 6mois

**Cancer du Pancréas borderline ou localement avancée =
Chimiothérapie d'induction puis discuter chirurgie
dans un centre expert**

**Cancer du Pancréas métastatique = Chimiothérapie en fonction de
l'état général du patient**

FOLFIRINOX protocole de référence (Toxicités)

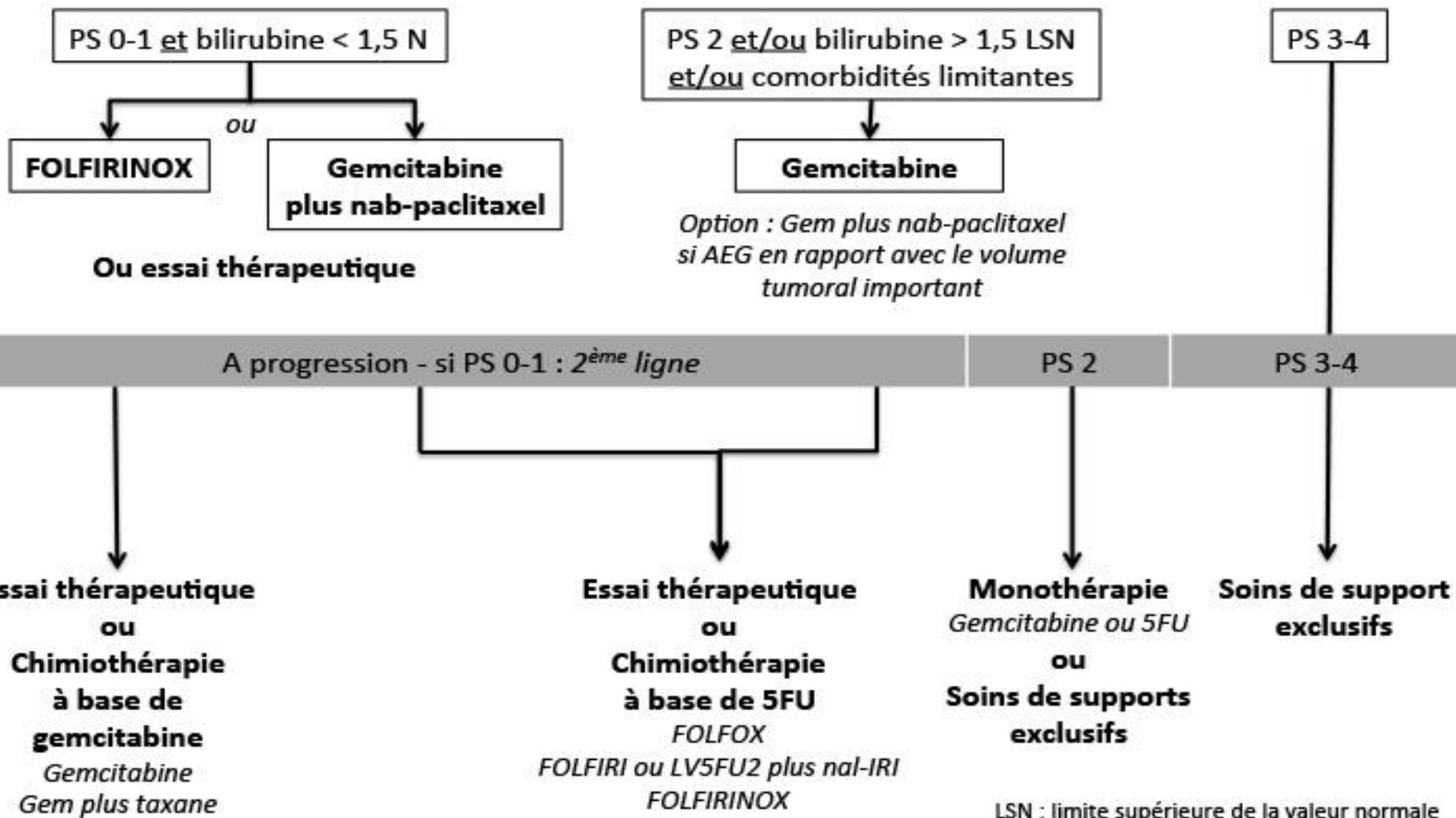
**Les soins de support accompagne le patient depuis le
diagnostic +++**



Annexes

Adénocarcinome du pancréas métastatique

1^{ère} ligne



LSN : limite supérieure de la valeur normale

Traitements adjuvants

mFolfirinox

A J1

Oxaliplatine 85 mg/m² IV en perfusion de 2 heures, puis

Irinotécan 150 mg/m² IV en perfusion de 90 min

Acide folinique 400 mg/m² IV en perfusion de 2 heures (pendant la perfusion d'irinotécan)

5-Fluorouracile continu 2,4 g/m² IV en perfusion continue sur **46 heures** (1200 mg/m²/jour à J1 et J2).

Reprise de cycle à J15

Gemcitabine

- **Gemcitabine** (1000 mg/m² en 30 min ; un cycle = J1, J8, J15 ; reprise à J29), 6 cycles, à débiter si possible dans les 6 semaines suivant l'intervention.

5-Fluorouracile et acide folinique

- FUFOL Mayo Clinic

Acide folinique 20 mg/m² en bolus de J1 à J5

5-Fluorouracile 425 mg/m² en bolus de J1 à J5

Reprise à J29
6 cycles

- à débiter dans les deux mois et si possible dès la récupération postopératoire obtenue. Compte-tenu de la toxicité de ce protocole, il peut être avantageusement remplacé par un protocole LV5FU2, modifié ou non (cf. thésaurus de chimiothérapie du référentiel Côlon).

LV5-FU2 simplifié (*adjuvant*)

Acide folinique 400 mg/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) en 2 h dans 250 ml G5 %, rincer puis 5-FU 400 mg/m² en 10 min dans 100 ml de G5 %, puis 5-FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h dans du G5% par infuseur portable, pompe ou pousse seringue portable.

Traitement répété tous les 14 jours.

Gemcitabine - capécitabine (*adjuvant*)

Gemcitabine 1000 mg/m² en perfusion de 30 min à J1, plus capécitabine 1660 mg/m²/j par voie orale en deux prises J1-J21.

Traitement répété toutes les semaines 3 semaines/4.

Maladie localement avancée ou maladie métastatique : première ligne

Folfirinox

A J1

Oxaliplatine 85 mg/m² IV en perfusion de 2 heures, puis

Irinotécan 180 mg/m² IV en perfusion de 90 min

Acide folinique 400 mg/m² IV en perfusion de 2 heures (pendant la perfusion d'irinotécan)

5-Fluorouracile bolus 400 mg/m² IV en 15 minutes.

5-Fluorouracile continu 2,4 g/m² IV en perfusion continue sur **46 heures** (1200 mg/m²/jour à J1 et J2).

Reprise de cycle à J15

Les indications sont **restreintes** aux situations où **tous les cas ci-dessous sont réunis** :

Maladie métastatique

Age <75 ans

OMS 0-1

Fonction hépatique satisfaisante (bilirubine \leq 1,5 fois la limite supérieure de la normale ; voir plus loin si maladie de Gilbert)

Absence d'insuffisance cardiaque ou d'angine de poitrine non médicalement contrôlée ou d'infarctus dans les 12 mois précédents

Pas de diarrhée chronique ou de maladie inflammatoire du côlon ou du rectum, ou d'occlusion ou de sub-occlusion non résolues sous traitement symptomatique.

Gemcitabine

Gemcitabine 1000 mg/m² en perfusion de 30 min à J1, J8, J15, J22, J29, J36, J43

Reprise à J57

- Evaluation des résultats par clinique et imagerie à l'issue des deux premiers mois
- Si résultats satisfaisants (stabilité ou réponse), poursuivre le traitement trois semaines sur 4 (J1, J8, J15 ; reprise à J29).

Gemcitabine-Nab-paclitaxel

Gemcitabine 1000 mg/m² en perfusion de 30 min puis

Nab-paclitaxel 125mg/m² à J1, J8, J15

Reprise à J29

Critères de sélection des patients :

Maladie métastatique

Evaluation gériatrique des patients >75 ans

OMS 0-2 Karnofsky ≥ 80 %.

Maladie localement avancée ou maladie métastatique : deuxième ligne

FOLFOX

Oxaliplatine 85 mg/m² en 2 h à J1
acide folinique 200 mg/m² (ou l-folinique 100 mg/m²) en 2 h en perfusion en Y
puis 5-Fluorouracile bolus 400 mg/m²
puis 5-Fluorouracile 600 mg/m² en perfusion continue de 22 h à J1 et J2

FOLFIRI

Irinotécan (Campto®) + LV5-FU2 simplifié =

Irinotécan 180 mg/m² en perfusion de 90 min dans 250 ml de G5%
en Y de l'acide folinique au J1 du LV5-FU2 simplifié.

Traitement répété tous les 14 jours.

Chimioradiothérapie pour les tumeurs localement avancées (F. Huguet et al., 2016)

Dose totale recommandée est de 50,4 à 54 Gy

- à raison de 5 fractions de 1,8 Gy par semaine,
- délivrée par radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions ou radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité.

Les modalités sont les mêmes qu'en cas de traitement néoadjuvant.