

CANCERS ET AFFECTIONS PRÉ-MALIGNES DU PANCRÉAS

APPROCHE CENTRALISÉE ET MULTIDISCIPLINAIRE AU CENTRE DE RÉFÉRENCE DE CHIRURGIE COMPLEXE DU CHU DE LIÈGE

MEURISSE N (1), POSTAL A (2), DRESSE D (3), GEURDE B (4), HONORÉ P (1), DE ROOVER A (1) (*)

RÉSUMÉ : L'incidence de l'adénocarcinome pancréatique a doublé lors des trois dernières décennies. Il devrait devenir la deuxième cause de mortalité par cancer en 2030. La survie globale est inférieure à 10 %. Il est essentiel d'identifier les patients à risque. La route «Urgences Pancréas» et les réunions hebdomadaires de concertation de chirurgie complexe assurent une prise en charge rapide et coordonnée pour les patients chez qui une lésion pancréatique suspecte est découverte. La chirurgie pancréatique, généralement précédée d'un traitement néoadjuvant, est la seule option à visée curative. Afin de diminuer la morbi-mortalité liée à cette chirurgie complexe, une convention de centralisation a été imposée par l'INAMI. Grâce à une étroite collaboration médico-chirurgicale regroupant le CHR de Liège, le CHR de Huy, le Centre Hospitalier du Bois de l'Abbaye, la Clinique André Renard et l'association intercommunale Vivalia, le centre de référence du CHU de Liège offre des soins chirurgicaux, intensifs, anesthésiologiques, oncologiques, radiothérapeutiques, gastro-entérologiques, radiologiques, infirmiers et paramédicaux de qualité et ce, dans le cadre d'une approche multidisciplinaire caractérisée par une expertise en matière du traitement de l'adénocarcinome du pancréas, 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7.

MOTS-CLÉS : Adénocarcinome du pancréas - Centralisation - Chirurgie mini-invasive

PRE-MALIGNANT AND MALIGNANT DISEASES OF THE PANCREAS, A CENTRALIZED AND MULTIDISCIPLINARY APPROACH

SUMMARY : The incidence of pancreatic cancer has doubled during the past three decades. Pancreatic cancer is projected to become the second leading cause of cancer-related death by 2030. Overall 5-year survival is less than 10 %. It is thus of paramount importance to identify patients at risk to develop pancreatic cancer. The "pancreatic emergency route" and the weekly-organized complex surgery consultations are essential for fast and coordinated investigations for patients diagnosed of a pancreatic lesion. Pancreatic surgery, often preceded by neoadjuvant therapy, remains the only curative treatment if applicable. Implemented to decrease surgical morbidity and mortality, current centralization limits pancreatic resection surgery to a restricted numbers of expert centres in Belgium. Thanks to a close collaboration with the CHR of Liège, the CHR of Huy, the CHR of Bois de l'Abbaye, the Clinique André Renard and Vivalia, the reference centre of the CHU of Liège offers surgical, intensive, anaesthetic, oncological, gastroenterological, radiological and paramedical cares as part of a multidisciplinary approach characterized by expertise in the treatment of adenocarcinoma of the pancreas, 24 hours a day and 7 days a week.

KEYWORDS : Pancreatic cancer - Centralization - Minimal-invasive surgery

INTRODUCTION

L'adénocarcinome du pancréas (AP) représente 90 % des tumeurs du pancréas. Son incidence a doublé lors des trois dernières décennies (1). Il devrait devenir la deuxième cause de mortalité par cancer en 2030 (2, 3). Son pronostic, identique depuis 20 ans, fait par-

tie des plus sombres parmi les cancers digestifs. La survie globale à 5 ans est inférieure à 10 % (4). La stratégie thérapeutique, multimodale, a pour objectif principal d'identifier les patients qui pourront bénéficier d'une résection chirurgicale, seule option à visée curative, dont le taux de survie à 5 ans est de 20-30 %. Cette approche chirurgicale n'est cependant possible que chez 15 à 20 % des patients (5). Il est donc capital de poser le diagnostic à un stade précoce de la maladie.

ÉTIOLOGIE

L'origine de l'AP est inconnue dans 90 % des cas. Un certain nombre de facteurs de risque ont cependant été identifiés tels que le tabac, l'obésité, le diabète de type 2, la pancréatite chronique, et l'exposition à des carcinogènes (pesticides, asbeste, colorants, ...) (6). Seuls 3-4 % des patients présentent une forme génétique.

(*) Pour le centre de référence de chirurgie complexe du pancréas du CHU de Liège associant les services de chirurgie, d'anesthésie, de réanimation, d'oncologie, de médecine nucléaire, de radiothérapie, de radiologie et de gastro-entérologie du CHU, en partenariat avec le CHR de Liège, le CHR de Huy, le Centre Hospitalier du Bois de l'Abbaye, la Clinique André Renard et l'association intercommunale Vivalia.

(1) Service de Chirurgie abdominale, endocrine et Transplantation, CHU Liège, Belgique.

(2) Service de Chirurgie digestive, CHR Huy, Belgique.

(3) Service de Chirurgie digestive, CHR Citadelle, Liège, Belgique.

(4) Service de Chirurgie digestive, CHBA Seraing, Belgique.

Les cancers héréditaires du sein et de l'ovaire (gènes BRCA-1, BRCA-2, PALB-2, FANC-C/G), les syndromes de Peutz-Jeghers et Lynch, les pancréatites héréditaires (gène PRSS-1), les mélanomes multiples héréditaires (gènes p16), et les Cancers Pancréatiques Familiaux (CaPaFa, au moins 2 apparentés au premier degré, ou en présence d'au moins 3 cas de la même branche quels que soient les degrés de parenté) sont associés à un risque significatif de développer un AP (7-9).

DÉPISTAGE ET ROUTE «URGENCES PANCRÉAS»

Le dépistage systématique est nécessaire chez les patients présentant un risque accru de développer un AP (formes génétiques et familiales). Ces patients doivent être adressés à des centres experts afin d'y bénéficier d'une prise en charge onco-génétique. Les modalités du suivi, définies en concertation multidisciplinaire, seront, dès lors, adaptées en fonction de l'espérance de vie, de l'opérabilité et de la présence d'éventuels co-facteurs de risque (10).

Il est également crucial d'évaluer rapidement les lésions pré-cancéreuses accessibles à une prise en charge chirurgicale précoce et donc à visée curative. Il s'agit des néoplasies intra-épithéliales (PanIN), les tumeurs intra-canalaires papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP) et les cystadénomes mucineux (11). Toutes ne doivent pas être opérées. Des signes radiologiques et cliniques permettent de définir des indications chirurgicales. Celles-ci peuvent être distinguées en *indications absolues* (ictère, nodule mural > 5 mm prenant le contraste et diamètre du Wirsung > 10 mm pour les TIPMP et un diamètre > 40 mm ou nodule prenant le contraste pour les cystadénomes mucineux) de par le risque élevé de cancérisation (60-90 %) et en *indications relatives* (Wirsung 5-9 mm, croissance de la lésion > 5 mm/an, CA 19-9 > 37 U/ml, nodule mural < 5 mm prenant le contraste, diamètre > 40 mm et histoire associée de diabète, pancréatite ou douleurs abdominales pour les TIPMP). Une surveillance par IRM et/ou par écho-endoscopie, tous les 6 mois la première année, puis annuelle, devra être réalisée pour les patients opérés et ceux ne nécessitant qu'un suivi (12).

Le parcours des patients chez qui on découvre une lésion du pancréas est souvent erratique. Les investigations sont parfois réalisées dans un ordre inapproprié et ne respectent pas toujours les recommandations (13-15). En outre, les délais entre les différentes investigations peuvent ne pas être raisonnables. Le tout aboutit à une prise en charge différée et inadaptée. Afin

d'assurer une prise en charge rapide et coordonnée, une route «Urgences Pancréas» est proposée aux médecins traitants et aux patients chez qui une lésion pancréatique est découverte. Cette route permet aux patients d'avoir, dans les plus brefs délais, le rapport avisé de l'équipe multidisciplinaire experte en pathologie pancréatique, garantissant ainsi de poursuivre les investigations rapidement si la lésion s'avère être suspecte (route «Urgences Pancréas» : tél 04/366.76.45 – 04/366.79.34, email pancreas@chuliege.be).

MANIFESTATIONS CLINIQUES ET DIAGNOSTIC

Les manifestations cliniques dépendent du site de la tumeur et de son stade au moment du diagnostic. Les douleurs épigastriques transfixiantes, l'ictère, l'apparition récente ou le déséquilibre d'un diabète, une pancréatite aiguë non biliaire et non alcoolique, nécessitent des investigations recherchant un AP. La fatigue, l'anorexie et l'amaigrissement sont des symptômes fréquents, mais peu spécifiques et tardifs. L'AP situé dans la tête se manifeste plus rapidement qu'une lésion située dans le corps ou la queue du pancréas, souvent diagnostiqué à un stade plus avancé.

Le scanner avec injection de produit de contraste est l'examen de référence pour évaluer le stade de la lésion et sa résécabilité en fonction de l'atteinte vasculaire (artère mésentérique supérieure, tronc cœliaque, veine porte). L'IRM est recommandée au moment du diagnostic car elle permet de détecter des métastases hépatiques infra-centimétriques non visibles au CT ou au PET-CT. L'écho-endoscopie permettra la réalisation de prélèvements cytologiques ou histologiques. Elle pourra être suivie par une cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique pour drainer les voies biliaires en obstruction en cas d'ictère. Le PET-CT et le CT thorax apporteront des informations complémentaires pour améliorer le diagnostic et l'évaluation pré-thérapeutique. La laparoscopie exploratrice n'est pas systématique et est discutée en cas de volumineuse lésion du corps ou de la queue du pancréas, en présence d'un taux élevé de CA 19-9 (> 400 u/ml), ou lors d'une suspicion de métastases hépatiques ou péritonéales. En fonction du bilan iconographique, l'AP sera défini comme résécable, borderline ou localement avancé, métastatique ou non (16, 17).

Le CA 19-9 doit être interprété avec prudence. La valeur prédictive positive est insuffisante pour le diagnostic. Par contre, il a une valeur pronostique lorsqu'il est inférieur à 200 U/ml (résécabi-

lité possible de la tumeur) ou supérieur à 1.000 U/ml (déjà stade métastatique) lors du diagnostic. Le CA 19-9 est également utilisé dans le cadre du suivi post-opératoire et afin d'évaluer le contrôle tumoral en cas de traitement (néo-) adjuvant. Pour ce biomarqueur CA 19-9, 5 à 10 % des patients sont faux négatifs (n'exprimant pas d'antigène Lewis) et il existe de nombreux faux positifs (cholestase, diabète, pancréatite chronique, cirrhose) (6).

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

CENTRALISATION ET CRITÈRES DE QUALITÉ

La chirurgie pancréatique est définie comme complexe de par la variabilité importante en termes de morbi-mortalité post-opératoire. Une relation inverse entre le nombre de résections pancréatiques et la mortalité post-opératoire a récemment été démontrée dans deux méta-analyses et revues systématiques, ce qui justifie une centralisation et la création de centres de référence (18, 19), comme ce fut instauré aux Pays-Bas. Des données similaires ont été recensées par le registre belge du cancer. En effet, le taux de mortalité post-opératoire, ajusté à l'âge, au stade de la tumeur et aux comorbidités du patient, chute significativement dans les centres effectuant au moins 20 duodéno-pancréatectomies céphaliques (DPC) par an (de 3,9 % à 1,7 % [$p = 0,001$] et de 7,8 % à 5,6 % [$p = 0,02$] à 30 et 90 jours, respectivement) (20). Le CHU de Liège, grâce à une étroite collaboration médico-chirurgicale avec le CHR de Liège, le CHR de Huy, le Centre Hospitalier du Bois de l'Abbaye, la Clinique André Renard et l'association intercommunale Vivalia, est devenu un centre de référence en chirurgie pancréatique depuis juillet 2019. Les résections pancréatiques pour des lésions bénignes, pré-malignes ou malignes du pancréas et/ou de la région ampullaire y sont donc réalisées en équipe avec le chirurgien auquel le patient a été initialement adressé, et sont remboursées par l'assurance soins de santé. La prise en charge pré-opératoire et le follow-up oncologique sont assurés dans l'hôpital référent (Tableau I).

Selon les directives de l'INAMI, notre centre offre des soins chirurgicaux, intensifs, anesthésiologiques, oncologiques, radiologiques, infirmiers et paramédicaux de qualité dans le cadre d'une approche multidisciplinaire caractérisée par une expertise en matière du traitement de l'AP, 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7.

Tableau I. Approche centralisée et multidisciplinaire au centre de référence de chirurgie complexe du CHU de Liège

• Route «Urgences Pancréas» avec rapport du centre expert dans les plus brefs délais (Email : pancreas@chuliege.be - Tél : 04/366.79.34 – 04/366.76.45)
• Collaboration médico-chirurgicale inter-hospitalière (CHR de Liège, CHR de Huy, Centre Hospitalier du Bois de l'Abbaye, Clinique André Renard et l'association intercommunale Vivalia)
• CHU Liège centre expert en chirurgie pancréatique répondant aux directives imposées par l'INAMI
• Concertations oncologiques multidisciplinaires et de chirurgie complexe hebdomadaire par vidéo-conférence
• Pré-habilitation multi-modale pré-opératoire des patients
• Approche mini-invasive

CONCERTATION DE CHIRURGIE COMPLEXE DU PANCRÉAS ET VIDÉO-CONFÉRENCE

Outre la concertation oncologique multidisciplinaire (COM) lors de laquelle est discutée la stratégie thérapeutique, une concertation de chirurgie complexe du pancréas est également organisée de façon hebdomadaire. Lors de celle-ci, l'histoire des patients chez qui une affection bénigne, pré-maligne ou maligne du pancréas et/ou de la région ampullaire est abordée et l'indication chirurgicale validée par les chirurgiens, radiologues, oncologues et anesthésistes-réanimateurs. Cette étape essentielle, accessible par vidéo-conférence pour les médecins traitants, évalue de façon rigoureuse les comorbidités existantes du patient et le risque de mortalité post-opératoire, les éventuelles contre-indications à la chirurgie, l'abord chirurgical et la possibilité d'exérèse complète de la lésion (R0), permettant ainsi de préparer au mieux le patient à la chirurgie, une fois l'indication posée. Beaucoup d'importance est accordée à une préhabilitation multimodale en vue d'optimiser l'état pré-opératoire général des patients. Il a, en effet, été démontré que l'immuno-nutrition, l'équilibre du diabète et de l'hypertension artérielle, l'arrêt du tabac et de l'alcool, la prise en charge psychologique du stress, les exercices structurés aérobie et de renforcement musculaire (activité physique adaptée) sont associés à un bénéfice sur les capacités aérobiques et le risque de complications post-opératoires en chirurgie digestive (21).

CHIRURGIE MINI-INVASIVE ET TRAITEMENT D'INDUCTION

La chirurgie est le seul traitement à visée curative. Elle ne pourra être réalisée que chez 15 à 20 % des patients atteints d'un AP. La sur-

vie globale des patients ayant été opérés d'un AP reste faible, laissant suspecter la possibilité d'une maladie métastatique au moment de la chirurgie (22). Un traitement néoadjuvant est proposé afin d'identifier les patients atteints d'une tumeur agressive à l'évolution métastatique précoce, d'induire une réponse tumorale, d'augmenter les chances de résection complète R0, de traiter précocement une éventuelle maladie micro-métastatique au moment du diagnostic, de tester la chimio-sensibilité de la tumeur et la tolérance du patient. Ce traitement néoadjuvant permet donc de se donner un temps d'observation (4-6 mois). Les données actuelles font de ce traitement une approche attractive (23).

La diminution du volume des pertes sanguines per-opératoires, l'atténuation des douleurs post-opératoires, l'accélération de la reprise de transit permettant une réalimentation précoce et la réduction des séjours hospitaliers sont des avantages indéniables de l'abord mini-invasif. Cet abord mini-invasif connaît un essor croissant en chirurgie pancréatique. Sa faisabilité a été démontrée dans des études uni- et multicentriques (24, 25). L'abord mini-invasif pour les pancréatectomies distales (Figure 1) est validé comme technique de référence (26) et est fréquemment pratiqué dans notre centre pour des lésions pré-malignes et malignes. L'abord mini-invasif pour les DPC (Figure 2) est également systématiquement considéré au sein de notre établissement et sa faisabilité méthodiquement discutée lors de nos colloques multidisciplinaires de chirurgie complexe. Cette intervention requiert une expertise particulièrement élevée en chirurgie mini-invasive de par la nécessité de réaliser de nombreuses reconstructions. Pas encore validée, elle confirme, actuellement, la réduction de durée de séjour, sans pour autant démontrer une diminution des complications liées à la résection pancréatique (fistule, hémorragie, retard de vidange gastrique) (27, 28).

CONCLUSION

En conclusion, la route «Urgences Pancréas» et les réunions hebdomadaires de concertation de chirurgie complexe sont essentielles pour assurer une prise charge rapide et coordonnée des patients chez qui une lésion pancréatique suspecte est découverte. Afin de diminuer la morbi-mortalité liée à cette chirurgie complexe lorsqu'elle est indiquée, une convention de centralisation a été imposée par l'INAMI. Grâce à une étroite collaboration médico-chirurgicale regroupant le CHR de Liège, le CHR de Huy, le Centre

Figure 1. Spléno-pancréatectomie distale laparoscopique pour une lésion pré-cancéreuse

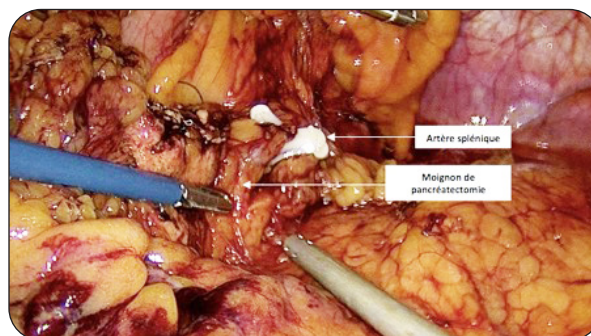
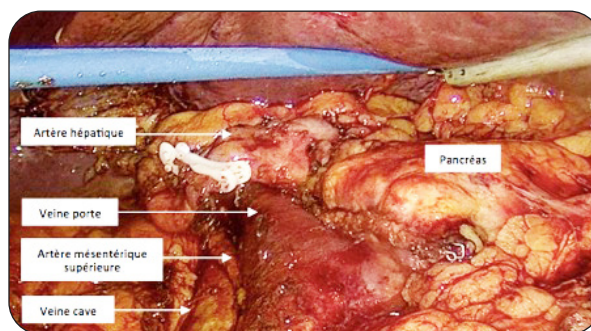


Figure 2. Duodéno-pancréatectomie céphalique laparoscopique pour une lésion pré-cancéreuse



Hospitalier du Bois de l'Abbaye, la Clinique André Renard et l'association intercommunale Vivalia, le centre de référence du CHU de Liège offre des soins chirurgicaux, intensifs, anesthésiologiques, oncologiques, radiothérapeutiques, gastro-entérologiques, radiologiques, infirmiers et paramédicaux de qualité et ce, dans le cadre d'une approche multidisciplinaire caractérisée par une expertise en matière du traitement de l'adénocarcinome du pancréas, 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bouvier A, Uhry Z, Jooste V, et al. Focus on an unusual rise in pancreatic cancer incidence in France. *Int J Epidemiol* 2017;**46**:1764-72.
2. Ferlay J, Partensky C, Bray F. More deaths from pancreatic cancer than breast cancer in the EU by 2017. *Acta Oncol* 2016;**55**:1158-60.
3. Rahib L, Smith B, Aizenberg R, et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res* 2014;**74**:2913-21.
4. Cowppli-Bony A, Colonna M, Ligier K, et al. Descriptive epidemiology of cancer in metropolitan France : incidence, survival and prevalence. *Bull Cancer* 2019;**106**:617-34.

5. Ducreux M, Sa Cuhna A, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann oncol* 2015;**26**:56-68.
6. Neuzillet C, Gaujoux S, Williet N, et al. Pancreatic cancer: French clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Dig Liver Dis* 2018;**50**:1257-71.
7. Daly MB, Pilarski R, Yurgelun MB, et al. NCCN guidelines insights: genetic/familial high risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic, version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;**18**:380-91.
8. Shindo K, Suenaga M, Fesharakizadeh S, et al. Deleterious germline mutations in patients with apparently sporadic pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2017;**35**:3382-90.
9. Yeo TP. Demographics, epidemiology, and inheritance of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Semin Oncol* 2015;**42**:8-18.
10. Canto M, Harinck F, Hruban R, et al. International cancer of pancreas screening consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut* 2013;**62**:339-47.
11. Basturk O, Hong S, Wood L, et al. A revised classification system and recommendations from the Baltimore consensus meeting for neoplastic precursor lesions in the pancreas. *Am J Surg Pathol* 2015;**39**:1730-41.
12. European Study Group on Cystic Tumour of the pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasm. *Gut* 2018;**67**:789-804.
13. Kulkarni N, Soloff E, Tolat P, et al. White paper on pancreatic ductal adenocarcinoma from society of abdominal radiology's disease-focused panel for pancreatic ductal adenocarcinoma: part I, AJCC staging system, NCCN guidelines, and borderline resectable disease. *Abdom Radiol* 2020;**45**:716-28.
14. Tempero MA. NCCN Guidelines updates: pancreatic cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;**17**:603-5.
15. Al-Hawari M, Francis I, Chari S, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the society of abdominal radiology and the American pancreatic association. *Gastroenterology* 2014;**146**:291-304.
16. Gallery MP, Chang KJ, Fishman EK, et al. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2009;**16**:1727-33.
17. Tempero MA, Malafa MP, Chiorean EG, et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 1.2019. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;**17**:202-10.
18. Gooiker GA, Lemmens VE, Besselink MG, et al. Impact of centralization of pancreatic cancer surgery on resection rates and survival. *Br J Surg* 2014;**101**:1000-5.
19. Hata T, Motoi F, Ishida M, et al. Effect of hospital volume on surgical outcomes after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2016;**263**:664-72.
20. INAMI. <https://www.inami.fgov.be/fr/professionnels/etablissements-services/hopitaux/soins/Pages/chirurgie-pancreas-remboursement.aspx>. Dernière consultation le 29/03/2021.
21. Barberan-Garcia A, Ubre M, Roca J, et al. Personalised prehabilitation in high-risk patients undergoing elective major abdominal surgery: a randomized blinded controlled trial. *Ann Surg* 2018;**267**:50-6.
22. Monkman J, Thompson E, Nagaraj S, et al. Targeting epithelial mesenchymal plasticity in pancreatic cancer: a compendium of preclinical discovery in a heterogeneous disease. *Cancers (Basel)* 2019;**11**:1745.
23. Versteijne E, Vogel JA, Besselink MG, et al. Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. *Br J Surg* 2018;**105**:946-58.
24. Asbun HJ, Stauffer JA. Laparoscopic vs open pancreaticoduodenectomy : overall outcomes and severity of complications using the accordion severity grading system. *J Am Coll Surg* 2012;**215**:810-9.
25. Nassour I, Wang SC, Christie A, et al. Minimally invasive versus open pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2018;**268**:151-7.
26. Asbun HJ, Moekotte AL, Vissers FL et al. The Miami international evidence-based guidelines on minimally invasive pancreas resection. *Ann Surg* 2020;**271**:1-14.
27. Poves I, Burdio F, Morato O et al. Comparison of perioperative outcomes between laparoscopic and open approach for pancreatoduodenectomy : the PADULAR randomized controlled trial. *Ann Surg* 2018;**268**:1-9.
28. Palanivelu C, Senthilnathan P, Sabnis SC et al. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for periampullary tumours. *Br J Surg* 2017;**104**:1443-50.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr N. Meurisse, Service de Chirurgie abdominale, endocrine et Transplantation, CHU Sart-Tilman B35, 4000 Liège, Belgique.
Email: Nicolas.Meurisse@chuliege.be