

Tumeurs exocrines du pancréas

Cette référence de bonnes pratiques cliniques, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaborée par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels de santé des réseaux régionaux de cancérologie de Bourgogne-Franche-Comté (OncoBFC) et du Grand Est (NEON), en tenant compte des recommandations et réglementations nationales, conformément aux données acquises de la science au 19 janvier 2022.

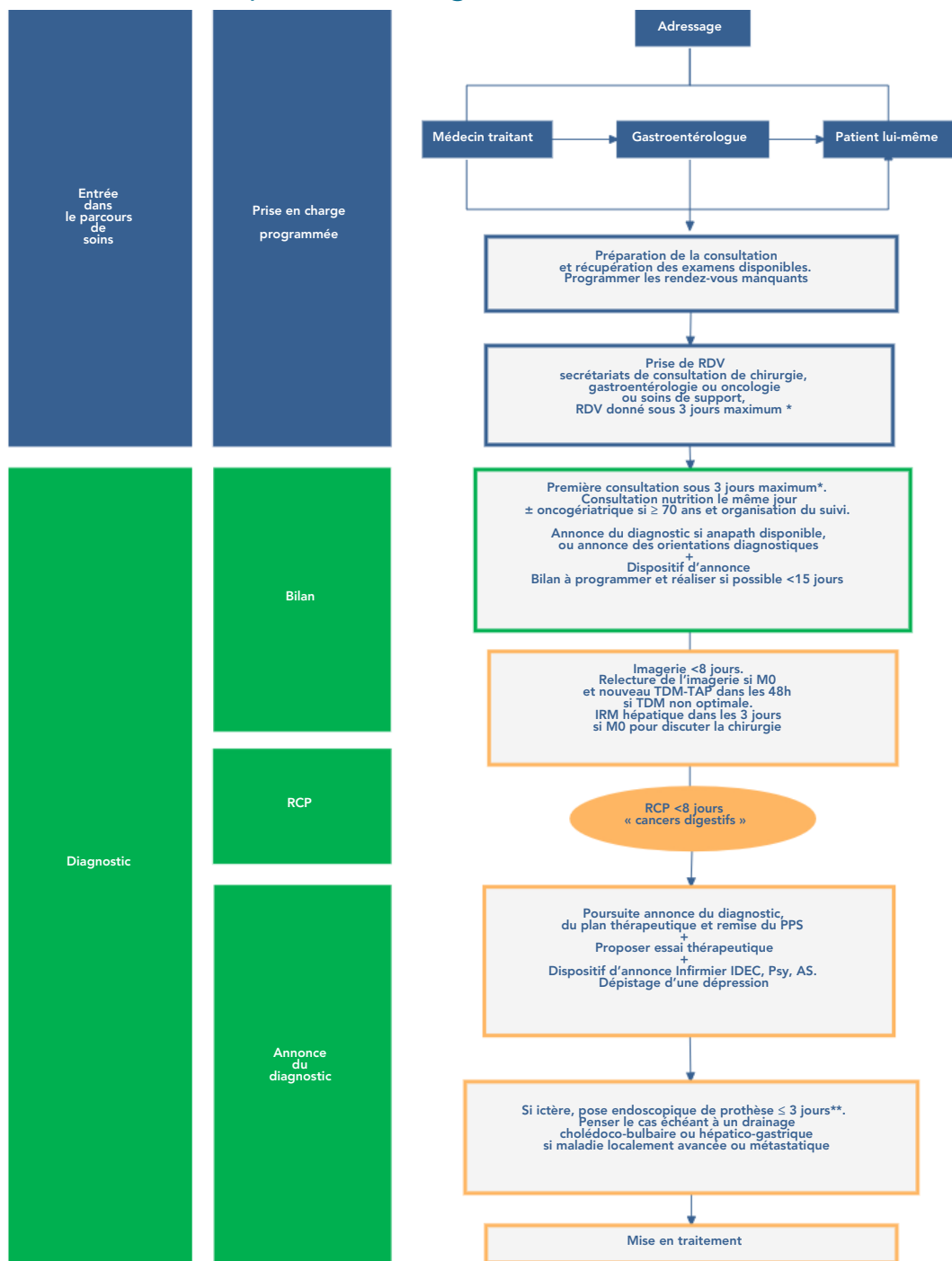
1. Généralités

- Cette référence propose la démarche diagnostique et thérapeutique devant une tumeur exocrine maligne du pancréas.
- Les [tumeurs endocrines](#) malignes, les [tumeurs kystiques](#) du pancréas et les [cholangiocarcinomes de la voie biliaire principale du pancréas](#) font l'objet de références distinctes.
- Les dossiers de tumeurs non métastatiques résécables doivent être impérativement discutés en RCP spécialisée comportant toujours un radiologue et un chirurgien hépatobiliaire.
- Les dossiers de tumeurs borderline et de tumeurs localement avancées non métastatiques doivent être évalués en RCP de recours, comportant un radiologue et un chirurgien pancréatique ayant une expertise en reconstruction vasculaire.

2. Tumeurs endocanalaire du pancréas (ou ectasies mucineuses)

- Ce chapitre est traité dans la référence sur les [tumeurs kystiques du pancréas](#).

3. Parcours coordonné de prise en charge



* Le cancer du pancréas est une urgence médicale et/ou psychologique (pancréatite aiguë, douleurs intenses, phlébite, embolie, diabète déséquilibré, ictère, angoisse, dépression etc.)

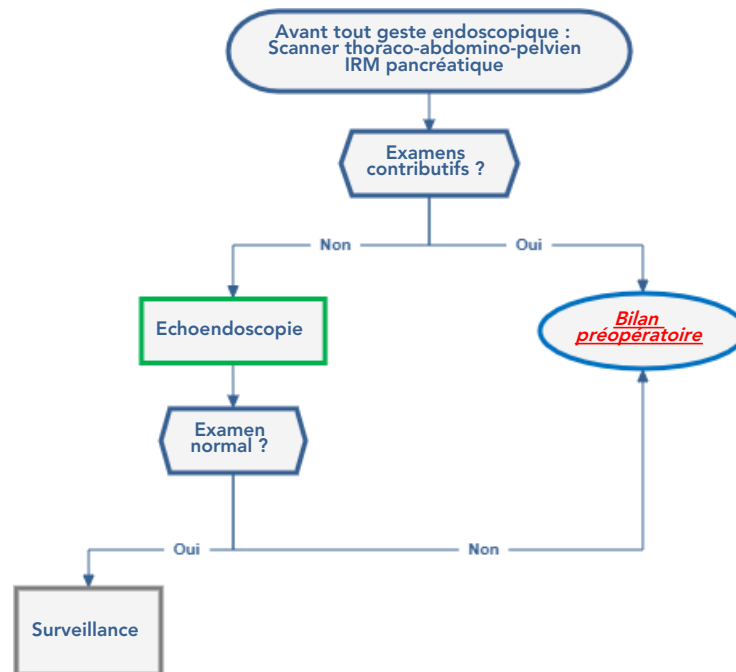
** si M0, jamais de pose de prothèse biliaire avant imagerie adaptée, RCP ou avis chirurgical spécialisé

Ne pas oublier de noter dans les courriers le nom du médecin référent et comment le contacter

4. Informations minimales pour présenter un dossier de tumeur exocrine du pancréas en RCP

- Données démographiques (âge, lieu d'habitation)
- Médecin correspondant, date et lieu du diagnostic
- Index OMS, taille, poids et perte de poids, état nutritionnel
- Antécédents familiaux de pancréatite chronique ou de cancer (en particulier du pancréas, du côlon, de l'ovaire, du sein ou de mélanome), variation dans le gène *BRCA1* ou *BRCA2* connue ou non chez le patient ou dans sa famille,
- Comptes-rendus opératoire et anatomo-pathologique (si malade déjà opéré)
- Comorbidités du patient (cardiaque, rénale, neurologique en particulier)
- Nombre de cycles et type de chimiothérapie en cas de chimiothérapie néo-adjuvante (dans le cadre d'un essai thérapeutique)
- Bilan d'extension tel qu'il est prévu dans la référence (dont scanner thoraco-abdomino-pelvien)
- Evaluation oncogériatrique si score G8 ≤ 14 et patient >75 ans.

5. Conduite à tenir diagnostique devant une suspicion de tumeur exocrine

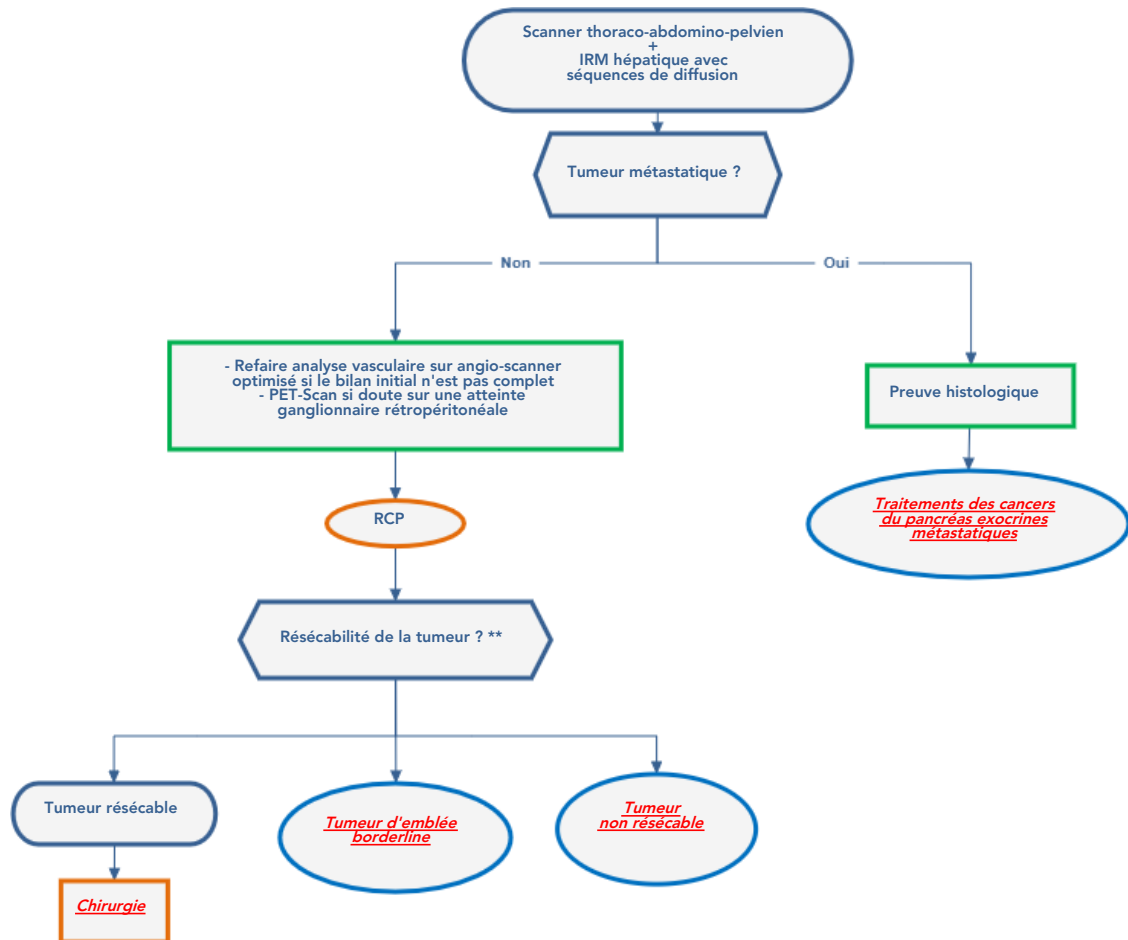


5.1. Particularités du bilan diagnostique

(Raman, 2015 ; Al-Hawary, 2014 ; Société Française de Radiologie, 2009)

- Le **scanner thoraco-abdomino-pelvien**, accompagné d'une demande motivée et explicite, doit dater de moins de 3 semaines avant la chirurgie lorsque le patient est opérable et la tumeur résécable.
Il est effectué conformément aux recommandations de la [Société Française de Radiologie](#) :
 - donner à boire 500 mL d'eau avant d'installer le patient
 - injection de produit de contraste : 1,5 mL/kg à 2 mL/kg à un débit de 3 mL/seconde, 4 phases d'acquisition :
 - phase parenchymateuse du pancréas, des coupes diaphragmatiques à la pointe hépatique, 40 secondes après le début de l'injection en inspiration bloquée
 - abdomen pelvis, des coupes diaphragmatiques à la symphyse pubienne, 80 secondes après le début de l'injection en inspiration bloquée
 - Paramètres d'acquisition :
 - coupes fines submillimétriques
 - reconstructions coronales et sagittales notamment en projection d'intensité maximale avec reconstruction vasculaire.
- L'**IRM pancréatique** est indiquée :
 - pour le diagnostic positif si le scanner n'est pas contributif (lésion <2 cm, isodense) ou en cas de contre-indication au scanner injecté
 - pour le diagnostic différentiel de lésions pancréatiques auto-immunes.
- L'**IRM hépatique avec séquences de diffusion** est indiquée :
 - pour le bilan d'extension chez les malades opérables
 - pour la recherche et la caractérisation de lésions hépatiques indéterminées au scanner (Cf. "[Tumeur résécable](#)").
- L'**échoendoscopie avec biopsie** (à l'aiguille tranchante), pratiquée par un opérateur entraîné est fortement recommandée pour :
 - éliminer les diagnostics différentiels de l'adénocarcinome du pancréas
 - obtenir une histologie si nécessaire (maladie inopérable ou traitement néo-adjuvant proposé en RCP)
 - optionnelle : pour préciser la résécabilité (pas de biopsie hors essai thérapeutique si lésion résécable).
- Le **Morpho-TEP** est très discuté (Cf. "[Tumeur résécable](#)") :
 - il ne différencie pas pancréatite chronique et cancer
 - il a un intérêt pour éliminer une carcinose péritonéale si tumeur résécable sur la tomographie à émission de positons (mais sera moins fiable qu'une coelioscopie)
 - il a un intérêt si doute sur une atteinte ganglionnaire rétropéritonéale
 - il peut être utile dans les cas de doute diagnostique mais doit être réservé aux patients sans hyperglycémie (<2 g/L).
- Le **drainage biliaire endoscopique ou radiologique ne se conçoit qu'après le bilan d'extension terminé et relève impérativement d'une discussion en RCP** et/ou d'une discussion avec les résultats du bilan d'extension, avec l'équipe chirurgicale. Un drain biliaire surtout lorsqu'il est métallique, rend l'interprétation des images, la décision d'opérabilité, l'opérabilité elle-même, très difficiles.
- Une **biopsie négative** n'élimine pas le diagnostic de tumeur du pancréas.

6. Bilan préopératoire d'une tumeur exocrine



- Le scanner doit être effectué moins de 3 semaines avant la chirurgie (Raman, 2015).

**Résécabilité de la tumeur :

- Le dossier doit être discuté en RCP hautement spécialisée, avec au moins un chirurgien expert et un radiologue expert dans la prise en charge du cancer du pancréas.
- Les critères NCCN 2021 définissent la résécabilité avec 3 situations au diagnostic pour les tumeurs non métastatiques : résécable, borderline, non résécable.

Définition d'une tumeur résécable :
<ul style="list-style-type: none"> • Pas de contact artériel avec la tumeur (axe cœliaque, artère mésentérique supérieure ou artère hépatique commune).
<ul style="list-style-type: none"> • Et pas de contact de la tumeur avec la veine mésentérique supérieure ou la veine porte, ou contact de moins de moitié de la circonférence $\leq 180^\circ$ sans irrégularité du contour de la veine.
Définition d'une tumeur à la limite de la résécabilité (Borderline) :
Pour toutes les localisations (tête, uncus, corps, queue), contacts veineux :
<ul style="list-style-type: none"> • Tumeur solide en contact avec la veine mésentérique supérieure ou la veine porte de $>180^\circ$, ou contact de $\leq 180^\circ$ avec une irrégularité du contour de la veine ou une thrombose de la veine mais avec présence de vaisseaux appropriés proximal et distal par rapport au site impliqué compatible avec une résection et une reconstruction veineuse sûres et complètes.
<ul style="list-style-type: none"> • Tumeur solide en contact avec la veine cave inférieure.
Tête pancréatique/processus unciné, contacts artériels :
<ul style="list-style-type: none"> • Tumeur solide en contact avec l'artère hépatique commune sans extension au tronc cœliaque ou à la bifurcation de l'artère hépatique permettant une résection et une reconstruction sûres et complètes.
<ul style="list-style-type: none"> • Tumeur solide en contact avec l'artère mésentérique supérieure de $\leq 180^\circ$.
<ul style="list-style-type: none"> • Tumeur solide en contact avec une variante anatomique artérielle (par exemple : artère hépatique droite accessoire, artère hépatique droite ou remplaçante (artère hépatique droite foie total) ou accessoire, artère hépatique commune remplaçante et origine de l'artère remplaçante ou accessoire) et la présence et le degré de contact avec la tumeur doivent être notés en cas de présence, car cela peut avoir un impact sur l'indication chirurgicale.
Corps et queue du pancréas, contacts artériels :
<ul style="list-style-type: none"> • Tumeur solide en contact avec le tronc cœliaque de moins de moitié de la circonférence $\leq 180^\circ$.
<ul style="list-style-type: none"> • Tumeur solide en contact avec le tronc cœliaque de plus de moitié de la circonférence $>180^\circ$ sans atteinte de l'aorte et avec artère gastroduodénale intacte et non envahie permettant ainsi une procédure de Appleby modifiée (avec ces critères, certains membres du panel NCCN préfèrent un classement dans la catégorie localement avancée).
Définition d'une tumeur localement avancée :
Pour toutes les localisations (tête, uncus, corps, queue), contacts veineux :
<ul style="list-style-type: none"> • Veine mésentérique supérieure ou veine porte non accessible à une reconstruction en raison soit d'une atteinte tumorale, soit d'une occlusion (due à la tumeur ou à un thrombus non tumoral).
Tête/processus unciné, contacts artériels :
<ul style="list-style-type: none"> • Tumeur solide en contact avec l'artère mésentérique supérieure de plus de moitié de la circonférence $>180^\circ$.
<ul style="list-style-type: none"> • Tumeur solide en contact avec le tronc cœliaque de plus de moitié de la circonférence $>180^\circ$.
Corps/queue pancréatique, contacts artériels :
<ul style="list-style-type: none"> • Tumeur solide en contact de plus de la moitié de la circonférence $>180^\circ$ avec l'artère mésentérique supérieure ou le tronc cœliaque.
<ul style="list-style-type: none"> • Tumeur solide en contact avec le tronc cœliaque et atteinte aortique.

7. Anato-pathologie

7.1. Sous-localisations anatomiques

7.1.1. Tête du pancréas (C25.0)

- Les tumeurs de la tête du pancréas sont celles qui se situent à la droite du bord gauche de la veine mésentérique supérieure. L'uncus est considéré comme faisant partie de la tête.

7.1.2. Corps du pancréas (C25.1)

- Les tumeurs du corps sont celles qui se situent entre le bord gauche de la veine mésentérique supérieure et le bord gauche de l'aorte.

7.1.3. Queue du pancréas (C25.2)

- Les tumeurs de la queue sont celles qui se situent entre le bord gauche de l'aorte et le hile de la rate.

7.2. Radicalité de la résection

- En cas de chirurgie de la tumeur primitive, il faut apprécier la qualité de la **résection** :
 - **R0** : résection complète macroscopiquement et microscopiquement (marges négatives)
 - **R1** : marges positives (1 mm) en microscopie (d'après le Royal College of Pathology)
 - **R2** : résidu macroscopique.Ces données ne font pas partie de la classification TNM mais ont une importance pronostique (AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed).

7.3. Recommandations pour la rédaction d'un compte-rendu anatomo-pathologique standardisé pour les adénocarcinomes du pancréas exocrine réséqués

(Royal College of Pathologists, 2017)

- **Le type de pièce opératoire doit être précisé :**
 - duodéno pancréatectomie standard
 - duodéno pancréatectomie totale
 - pancréatectomie gauche avec ou sans splénectomie et avec ou sans résection vasculaire veineuse ± artérielle.
- Le type de curage ganglionnaire lymphatique doit être renseigné (à part ou en bloc avec la pièce de résection) :
 - Les ganglions non régionaux, pour les tumeurs de la tête du pancréas, (inter-aortico-caves ou sous-rénaux) devraient être adressés à part, car si métastatiques, il s'agit de métastases à distance (M1) (TNM 8^{ème} édition 2017)
 - Autres (par exemple biopsies péritonéales) devraient être adressés/analysés à part (potentiels sites métastatiques M)
- **Les aspects macroscopiques incluent :**
 - des mesures sur la pièce opératoire : longueur du duodénum, de l'estomac, de la voie biliaire et du pancréas
 - la situation de la tumeur dans le pancréas
 - la taille de la tumeur
 - la distance entre la tumeur et la marge la plus proche : uncus, voie biliaire, isthme pancréatique, marge rétropéritonéale, capsule antérieure, duodénum.
- **Les aspects microscopiques incluent :**
 - le type histologique
 - la différenciation
 - l'envahissement local
 - l'envahissement éventuel des marges chirurgicales (résection R1), dont les marges médiale et postérieure pancréatique
 - l'envahissement lymphatique
 - l'envahissement vasculaire en cas de résection vasculaire associée
 - l'envahissement périnerveux.

(Fiona Campbell and CS Verbeke, 2021)

Evaluation macroscopique (tableau 1)
Type de pièce opératoire (DPC, SPG, DPT)
Dimensions :
Pancréas : cranio-caudal, médio-latéral, antéro-postérieur
Duodénum
Estomac
Canal cholédoque : longueur et diamètre
Vésicule biliaire / canal cystique
Epiploon
Confluent veineux mésentérico-porte (si présent)
Autres organes ou adhérences
Présence ou non de stents (métalliques, plastiques, autre)
Encrage des marges rétro-pancréatiques : rétro/péri-veineuses mésentérico-porte, péri-artérielle, médiale et lame rétro-portale (3 couleurs)
Nombre de coupes axiales réalisées
Tumeur :
Apparence (solide, kystique, hémorragique...)
Taille en trois dimensions
Localisation dans le pancréas
Rapport avec autres organes
Rapport par rapport aux marges
Autres remarques
N° du bloc de paraffine clé (bloc tumeur)

Evaluation microscopique (tableau 2) : Histopathologie de l'adénocarcinome canalaire du pancréas
Type, pattern ou sous-type de l'adénocarcinome :
Type pancréato-biliaire ou intestinal
Pattern : microvacuolisé, à cellules claires, à canaux larges, kystiques ou kystiques et papillaires
Sous-type : adénosquameux / épidermoïde, colloïde, à cellules en bague à chaton, médullaire, hépatoïde, micropapillaire, indifférencié, indifférencié à cellules géantes ostéoclastiques
Immunohistochimie :
Pour phénotypage tumoral (CK7, CK20, CDX2, SMAD4, MUC1, MUC2, MUC6, p53, CA125...)
Expression des protéines MMR (MLH1/PMS2, MSH2/MSH6)
Biologie moléculaire : BRCA1/2 / NGS tumeurs solides
Grade de différenciation (G1-3) (Cf. tableaux 3 et 4)
Taille tumorale mesurée sur lames (cranio-caudale / axiale) incluant des résurgences et la multifocalité (T)
Extension tumorale :
Limitée au pancréas ou avec extension extra-pancréatique
Invasion vasculaire avec profondeur d'invasion (adventice, média, intima) (V0/2)
Propagation tumorale :
Angioinvasions lymphatiques (L0/1)
Angioinvasion veineuse / à paroi musculuse (V0/1)
Invasion nerveuse (N0/1)
Marges de résection rétro-pancréatiques : R0 = tumeur à ≥ 1 mm / R1 = tumeur à <1 mm
Si exérèse sans résection vasculaire : analyse des limites du lit de la VMS/VP* et du lit de l'AMS** \pm de la lame rétro-portale identifiables après encrage préalable de la pièce (3 couleurs)
Si exérèse avec résection vasculaire (VMS/VP \pm AMS \pm TC \pm AH***) : analyse des limites périartérielles / veineuses, rétro-pancréatiques médiales et rétro-portales après encrage de la pièce + analyse des limites vasculaires artérielles et veineuses
*Veine mésentérique supérieure/veine porte
**Artère mésentérique supérieure/Tronc cœliaque
***Artère hépatique
Autres limites à analyser : Limites chirurgicales : pancréatique, de la voie biliaire, duodénale et gastrique
Grade de régression tumorale après chimiothérapie néo-adjuvante (Cf. tableau 5)
Stade pTNM/ypTNM (8^{ème} édition 2017)
Lésions précurseurs : PanIN, TIPMP, néoplasie mucineuse kystique
Autres lésions pancréatiques associées (pancréatite...)
Autres constatations

Grade histologique de l'ACP selon l'UICC TNM 8ème édition (tableau 3) :	
Grade / différenciation	
Grade x	Grade ne peut être renseigné
Grade 1	Bien différencié
Grade 2	Modérément différencié
Grade 3	Peu différencié
Grade 4	indifférencié

Grade histologique de l'ACP selon l'OMS 2019 (tableau 4) :				
Grade de différenciation	Différenciation glandulaire	Production de mucus	Mitoses/10 HPF	Aspects nucléaires
Grade 1	Glandes bien différenciées	Importante	5	Noyaux polaires peu pléomorphes
Grade 2	Ductules et tubes modérément différenciés	Irrégulière	6 - 10	Pléomorphisme nucléaire modéré
Grade 3	Glandes peu différenciées, structures vaguement mucoépidermoïdes et pléomorphes	Faible	>10	Important pléomorphisme et augmentation des tailles nucléaires

Grade de la cytoréduction tumorale après chimiothérapie néo-adjuvante (tableau 5) :		
	Lee, 2016 (a) Chatterjee, 2012 (b)	College of American Pathologists (CAP)
Critères	Extension % de cellules tumorales viables	Extension de la tumeur résiduelle
Grade	0 = pas de cellules tumorales résiduelles	0 = réponse complète
	1 = <5 % de cellules tumorales résiduelles	I = réponse presque complète (rares cellules)
	2 = >5 % de cellules tumorales résiduelles	II = réponse partielle (tumeur évidente) III = réponse minimale ou absente (tumeur résiduelle étendue)

(a) Chatterjee, 2012 ; (b) Lee, 2016

8. Classification clinique TNM (8^{ème} édition 2017)

- La classification s'applique aux carcinomes du pancréas exocrine et aux carcinomes neuroendocrines de haut grade. La maladie doit être confirmée histologiquement ou par cytologie.

8.1. T- Tumeur primitive

Tis	Carcinome <i>in situ</i>
T1	Tumeur ≤ 2 cm
T1a	Tumeur ≤ 0,5 cm
T1b	Tumeur >0,5 cm et <1 cm
T1c	Tumeur >1 cm et ≤ 2 cm
T2	Tumeur >2 cm et ≤ 4 cm
T3	Tumeur >4 cm
T4	Tumeur étendue à l'axe cœliaque, à l'artère mésentérique supérieure et/ou à l'artère hépatique commune

8.2. N- Adénopathies régionales

N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	Envahissement de 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
N2	Envahissement \geq 4 ganglions lymphatiques régionaux

- La définition des ganglions lymphatiques régionaux dépend du site tumoral : les ganglions lymphatiques régionaux pour les tumeurs de la tête et de l'isthme sont ceux le long du canal cholédoque, de l'artère hépatique commune, de la veine porte, pyloriques, infra-pyloriques, sous-pyloriques, mésentériques proximaux, cœliaques, antérieurs ou postérieurs aux vaisseaux pancréatico-duodénaux, et le long de la veine mésentérique supérieure et du bord latéral droit de l'artère mésentérique supérieure.
- Les ganglions lymphatiques régionaux pour les tumeurs du corps et de la queue du pancréas sont ceux le long de l'artère hépatique commune, de l'axe cœliaque, de l'artère splénique, du hile splénique, et ceux rétro-péritonéaux et latéro-aortiques.

8.3. M- Métastases

M0	Pas de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

- La présence d'une carcinose péritonéale classe la maladie en M1, de même que la présence de cellules tumorales dans l'ascite. En l'absence d'ascite, un lavage péritonéal positif est également considéré comme M1 (AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed).
- Une adénopathie inter-aortico-cave histologiquement prouvée pour une tumeur de la tête du pancréas est une métastase, et non une adénopathie régionale.

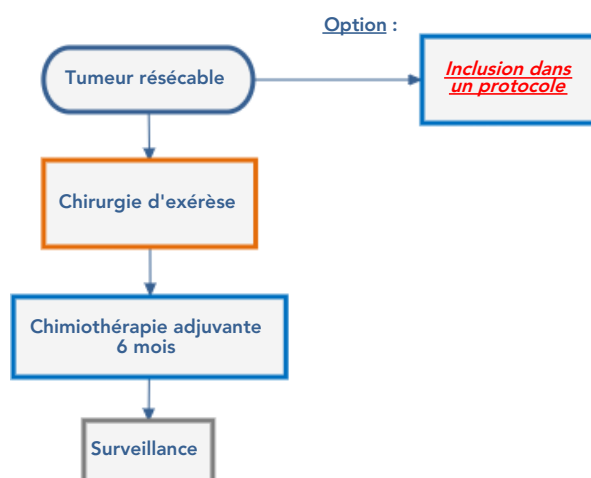
8.4. Groupement par stades

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1	N0	M0
Stade IB	T2	N0	M0
Stade IIA	T3	N0	M0
Stade IIB	T1, T2, T3	N1	M0
Stade III	T4	Tous N	M0
Stade IV	Tous T	Tous N	M1

8.5. Classification histopathologique pTNM

- Les catégories pT, pN et pM correspondent aux catégories T, N et M.
- **pN0** : l'examen histologique de la pièce de lymphadénectomie régionale doit inclure au moins 12 ganglions. Classer pN0 si les ganglions ne sont pas envahis, même si le nombre de 12 ganglions n'est pas atteint.

9. Prise en charge d'une tumeur opérable à visée curative



9.1. Recommandations concernant la chirurgie d'exérèse des adénocarcinomes du pancréas

- Cette référence a été élaborée en intégrant la [recommandation](#) produite par la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD) et l'Association de Chirurgie Hépatobiliaire et de Transplantation Hépatique (ACHBT) intitulée "**Cancérologie digestive : pratiques chirurgicales**". Elle a reçu le label INCa-HAS en février 2009. Le texte argumenté des recommandations ([version longue](#)) est disponible sur le site de l'INCa ainsi qu'une [version synthétique](#).

9.1.1. Cancers de la tête du pancréas

(Goonetilleke, 2006 ; SFCD, 2009)

- **La nutrition péri-opératoire est adaptée à la gravité de la dénutrition :**
 - une prise en charge nutritionnelle péri-opératoire est impérative, d'autant que bon nombre de patients accusent une perte pondérale conséquente lors de la première consultation.
 - discuter l'intérêt d'une nutrition entérale préopératoire surtout si les patients ont bénéficié d'un drainage biliaire et que l'on a le temps.
 - elle améliore l'évolution des patients.
 - une immunonutrition est recommandée 5 à 7 jours avant la chirurgie et 7 jours après la chirurgie (si le patient est dénutri) type IMPACT®.
- **La duodéno pancréatectomie céphalique (DPC)** est l'intervention standard pour les cancers de la tête du pancréas : l'exérèse s'étend jusqu'au bord droit de l'artère mésentérique supérieure et elle emporte la lame rétroportale.
- Certains points techniques sont discutés :
 - un "picking" ganglionnaire inter-aortico-cave systématique est recommandé.
 - **sauf angiocholite, la place du drainage biliaire** est toujours à discuter avec un chirurgien spécialisé. Un essai randomisé a démontré un taux de complications accru associé au drainage biliaire préopératoire systématique chez les patients ayant un taux de bilirubine total inférieur à 250 µmol/L (146 mg/L) (Van der Gaag, 2010). En cas de taux de bilirubine supérieur à 250 µmol/L, un drainage endoscopique est recommandé chez les patients présentant une angiocholite, ceux pour lesquels un traitement néo-adjuvant est envisagé, ou ceux dont la chirurgie n'est pas possible avant 2 semaines. Dans le cas contraire, cela doit être discuté au cas par cas.
- **La conservation pylorique :**
 - elle aurait comme intérêt de diminuer les séquelles fonctionnelles de l'intervention avec notamment amélioration du statut nutritionnel.
 - elle ne doit pas être envisagée chez les patients qui présentent un envahissement du premier duodénum ou une tumeur proche du pylore.
- **Le mode de rétablissement de la continuité digestive notamment le drainage du pancréas restant :**
 - l'occlusion du canal de Wirsung n'est pas recommandée.
 - différentes anastomoses pancréatico-digestives peuvent être réalisées. Aucune de ces techniques n'a fait la preuve scientifique de sa supériorité et le choix sera fonction des habitudes de l'équipe chirurgicale.
- **L'extension de principe de l'exérèse au pancréas distal :**
 - il n'y a aucun avantage carcinologique à étendre de principe l'exérèse au pancréas distal
 - cette extension induit des troubles métaboliques et nutritionnels parfois graves
 - elle ne peut être envisagée qu'en cas d'extension du néoplasme à l'ensemble du pancréas sans extension extra-pancréatique.
- **L'extension de principe ou de nécessité de l'exérèse à la veine porte :**
 - il n'y a pas de preuve scientifique de l'amélioration des résultats carcinologiques quand une exérèse de la veine porte est réalisée de principe. Ce geste ne peut pas être recommandé.
 - l'existence en préopératoire d'un envahissement de la veine porte ou de la veine mésentérique supérieure doit faire discuter l'indication opératoire première (discussion d'une chimiothérapie néo-adjuvante).
 - inversement, une exérèse veineuse de nécessité lors d'une découverte peropératoire d'un envahissement veineux n'accroît pas la mortalité et la morbidité postopératoire et peut être envisagée par des équipes entraînées.
 - une extension de l'exérèse à l'artère mésentérique supérieure ne peut être recommandée car elle accroît la mortalité postopératoire sans bénéfice carcinologique.
- **L'étendue des curages lymphatiques :**
 - l'exérèse standard est recommandée et elle emporte les premiers relais ganglionnaires qui sont les ganglions péri-pancréatiques et bord droit de l'artère mésentérique supérieure jusqu'au niveau du tronc coélique. Ils n'améliorent pas le pronostic carcinologique et ne peuvent donc pas être proposés en routine.

9.1.2. Cancers du corps et de la queue du pancréas

(Pancreatic section of the British Society of Gastroenterology, 2005 ; Stojadinovic, 2003 ; Sastre, 2005 ; Alexakis, 2004 ; Van der Gaag, 2010)

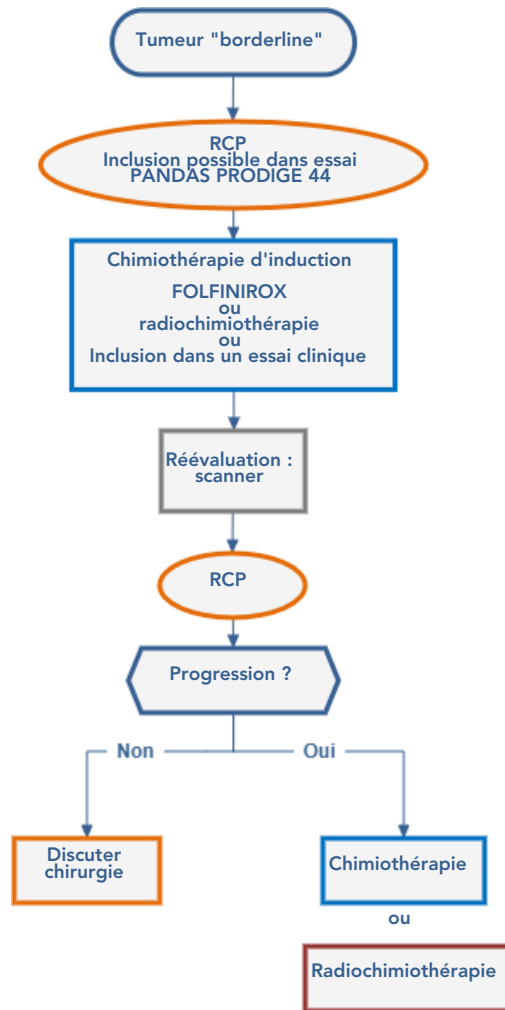
- La spléno pancréatectomie est le traitement d'exérèse standard des adénocarcinomes du corps et de la queue du pancréas.
- Il s'y associe une lymphadénectomie régionale emportant les premiers relais ganglionnaires qui sont les ganglions péri-pancréatiques et bord gauche de l'artère mésentérique supérieure jusqu'au versant gauche du tronc cœliaque.
- Les vaccinations habituelles en cas de splénectomie sont effectuées (de préférence au moins 15 jours avant la chirurgie et idéalement entre 2 à 6 semaines avant la chirurgie. Si les vaccinations n'ont pu être réalisées avant la splénectomie, les faire dans les 10 à 30 jours qui suivent) :
 - **Vaccin anti-méningococcique (A+C+Y+W-135)**
 - 1 dose
 - **Vaccin anti-méningococcique B**
 - 2 doses à 1 mois d'intervalle (REMBOURSÉ)
 - **Vaccins anti-pneumococciques**
 - 1 dose de PREVENAR 13[®] puis 2 mois après, 1 dose de PNEUMO 23[®]
 - **Vaccin anti-*Haemophilus influenzae de type b***
 - 1 dose (ou vaccin pentavalent combinant anti-diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche et *Haemophilus type b*, si non à jour)
 - **Vaccin antigrippal saisonnier**
 - 1 dose tous les ans.

10. Chimiothérapie adjuvante

(Neptolemos, 2004, 2009, 2010, 2020 ; Oettle, 2007 ; Regine, 2011 ; Valle, 2014 ; Conroy, 2018, 2021)

- Avant de commencer la chimiothérapie adjuvante, un scanner postopératoire est souhaitable ainsi qu'un dosage du CA 19.9.
- La chimiothérapie a démontré sa supériorité sur la radiochimiothérapie adjuvante.
- Dosage d'uracilémie avant 5-FU ou capécitabine.
- **Un traitement adjuvant par mFOLFIRINOX est recommandé pendant 6 mois (12 cycles de chimiothérapie) en tant que standard thérapeutique (que la résection soit R0 ou R1 et quel que soit le stade) pour les patients OMS 0-1 et en l'absence de contre-indication (en particulier problème cardiaque ou diarrhée sévère). La gemcitabine en monothérapie ou l'association gemcitabine-capécitabine sont proposées en cas de contre-indication au mFOLFIRINOX.**
- Le début de la chimiothérapie adjuvante peut commencer entre 6 à 12 semaines après la chirurgie.
- L'inclusion dans un [essai thérapeutique](#) est hautement recommandée. Recevoir le traitement au complet pour le nombre de cures prescrites a une importance pronostique en survie globale.

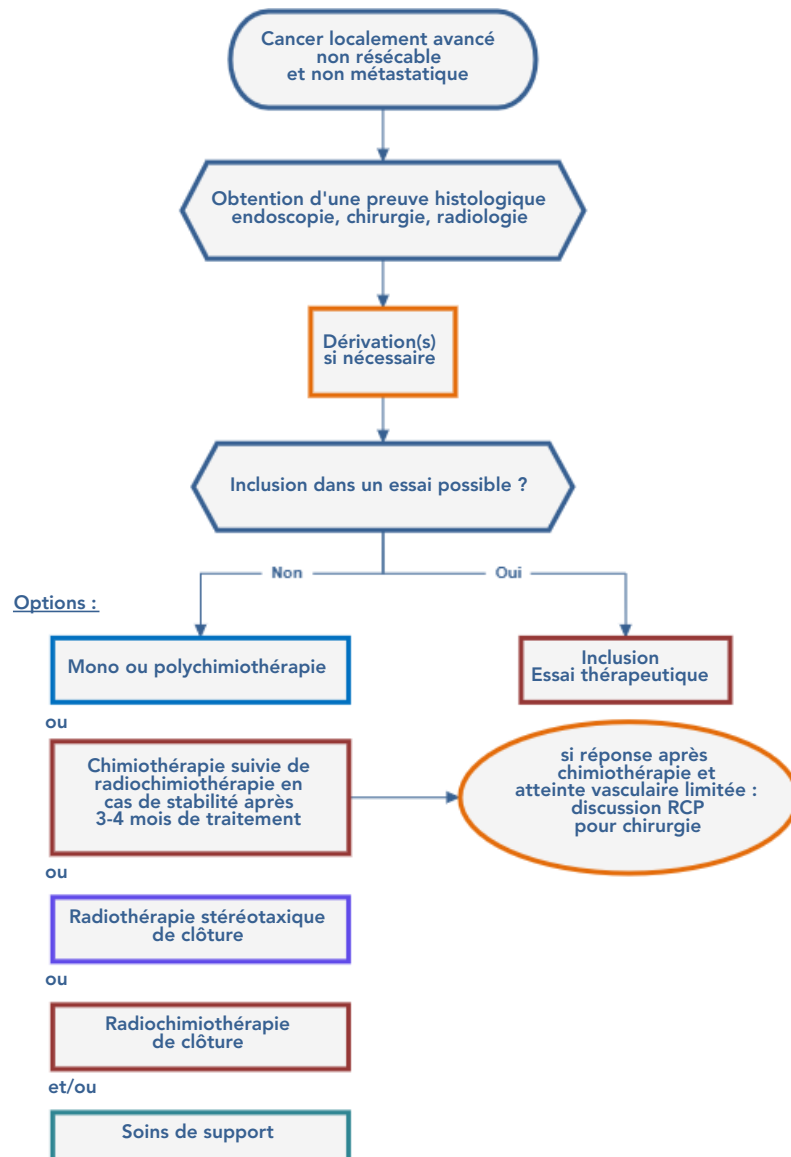
11. Tumeur "borderline"



(Tzeng, 2012 ; Bockhorn, 2014 ; Suker, 2016 ; Isaji, 2018 ; Janssen, 2019 ; Del Chiaro, 2019 ; Seufferlein, 2019 ; Versteijne, 2020 ; Jang, 2018 ; Ghaneh, 2020)

- Lors du diagnostic, les dossiers doivent être évalués en RCP de recours, comportant un chirurgien pancréatique ayant une expertise en reconstruction vasculaire.
- Un traitement d'induction est préférable pour permettre une chirurgie R0.
- Suite à 3 essais thérapeutiques (Jang, 2018 ; Ghaneh, 2020 ; Versteijne, 2020) montrant un bénéfice par rapport à la chirurgie d'emblée, le traitement d'induction est à présent recommandé. Il repose sur plusieurs options : bi- ou tri-chimiothérapie néo-adjuvante, radiochimiothérapie avec gemcitabine ou essai thérapeutique.
- Si l'état général et les comorbidités le permettent, une période de chimiothérapie d'induction de 3 à 4 mois (mFOLFIRINOX ou Gemcitabine et Nab-Paclitaxel ou essai thérapeutique) avec/sans radiochimiothérapie, puis la chirurgie semble être la meilleure option avec réévaluation scanographique tous les 2 mois avant nouvelle présentation en RCP de recours.
- En cas de tumeur borderline associée à une thrombose veineuse, la prescription d'une HBPM de type tinzaparine ou enoxaparine est recommandée pour éviter qu'en cas d'extension de la thrombose, la tumeur devienne non résécable.
- Les patients opérables sans maladie évolutive, M0 et avec une diminution du taux du CA 19.9 doivent bénéficier d'une intervention chirurgicale sauf contre-indication. La disparition des douleurs pancréatiques est un critère favorable qui peut aider à poser l'indication opératoire (Bockhorn, 2014).

12. Prise en charge d'une tumeur localement avancée non résecable et non métastatique



12.1. Commentaires

(Wyze, 2011 ; Hammel, 2016 ; Zhong, 2017 ; Loehrer, 2011 ; Johung, 2012 ; Herreros-Villanueva, 2012 ; Suker, 2016 ; Janssen, 2019 ; Del Chiaro, 2019 ; Seufferlein, 2019)

- Lors du diagnostic, les dossiers doivent être évalués en RCP de recours, comportant un chirurgien pancréatique ayant une expertise en reconstruction vasculaire.
- En cas d'atteinte vasculaire limitée associée à un bon état général du patient et à une bonne réponse aux traitements, il est justifié de rediscuter le dossier en RCP régulièrement, avec relecture radiologique par un expert. Le panel d'experts doit comporter un chirurgien pancréatique entraîné aux résections et aux reconstructions vasculaires (veineuses et artérielles).
- Le but d'un traitement de conversion est d'obtenir une réduction de la taille tumorale pour permettre une résection R0 chez les patients atteints d'une maladie non résécable d'emblée. La chimiothérapie combinée peut réduire la tumeur chez 1/3 des patients.
- Dans la mesure où peu d'essais randomisés sont disponibles, la participation à des essais thérapeutiques est recommandée.
- Après présentation en RCP avec présence d'un chirurgien pancréatique, la chimiothérapie d'induction comporte (jusqu'à) 6 mois de polychimiothérapie d'induction (FOLFIRINOX ou nab-paclitaxel plus gemcitabine).
- Le patient doit être évalué par scanographie et le dossier présenté en RCP de recours pour juger de la résécabilité tous les 2 à 3 mois.
- La réponse au traitement initial doit faire reconsidérer la possibilité d'autres options thérapeutiques : exérèse chirurgicale (chirurgie dite « de conversion ») ou radiochimiothérapie.
- Pour les patients présentant une tumeur définitivement inopérable, l'essai LAP07 évaluant l'intérêt d'une radiochimiothérapie (RCT) après stabilité tumorale obtenue par une première ligne de chimiothérapie par gemcitabine n'a pas montré de bénéfice en terme de survie globale par rapport à la poursuite de la chimiothérapie seule. En revanche, il existe un intérêt en terme de contrôle local de 46 % contre 32 % (p=0,03). La RCT doit être discutée au cas par cas. Une étude rétrospective a évalué l'intérêt de la radiothérapie stéréotaxique par rapport à la RCT et a montré une supériorité en terme de survie globale (13,9 vs 11,6 mois) et un bénéfice sur le taux de survie à 2 ans (21,7 versus 16,5 mois p= 0,0014). Cette stratégie peut être discutée en clôture pour les tumeurs localement avancées ou les patients présentant une contre-indication chirurgicale.
- L'alcoolisation cœliaque précoce, faisable en échoendoscopie, peut réduire significativement les douleurs. La douleur peut régresser significativement.

Critères de résécabilité après traitement d'induction

Ils reposent sur les critères ABC, Anatomiques, Biologiques et Cliniques, dérivés de la classification utilisée pour les tumeurs borderline (Tzeng, 2012 ; Isaji, 2018).

Critères anatomiques :

- Stabilité ou régression du volume tumoral pancréatique sans apparition de métastases.
- Absence de métastase ganglionnaire lymphatique inter-aortico-cave ou latéro-aortique et sous-rénale macroscopique (classés comme potentiels sites de métastases à distance dans le TNM 2017 pour les tumeurs de la tête).
- Absence d'extension tumorale à l'aorte.
- Résection vasculaire artérielle et/ou veineuse techniquement possible.

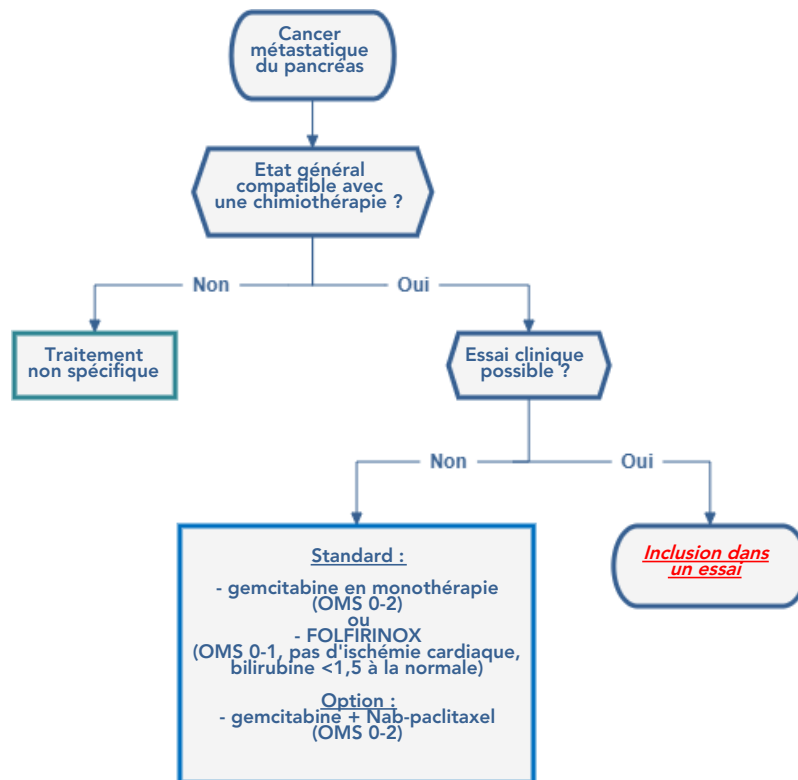
Critères biologiques :

- Diminution sous chimiothérapie du CA19.9.
- Absence d'hépatopathie.
- Albuminémie correcte.

Critères cliniques :

- Etat général OMS <3 après traitement d'induction.
- Etat nutritionnel correct.

13. Prise en charge d'une tumeur métastatique



(Chen, 2015 ; Taieb, 2020)

- La chimiothérapie du cancer du pancréas est une **chimiothérapie ambulatoire**. L'état général du patient (OMS <3 après équilibration antalgique) doit cependant permettre d'entreprendre un tel traitement. Une altération de l'état général (performance status OMS \geq 2), un âge >65 ans, une albuminémie <35g/L, la présence de métastases synchrones et leur localisation hépatique, le nombre de sites métastatiques et un taux sérique élevé de CA 19.9 sont des facteurs pronostiques défavorables de survie. Si l'indice de performance OMS est évalué à 3 ou 4 associé à une espérance de vie très courte, seul un traitement symptomatique peut être envisagé.
- L'ensemble des **mesures symptomatiques** n'est pas détaillé dans cette référence (Cf. référentiels [soins de support](#)). Une attention particulière doit être portée à la prise en charge de la douleur dans le cancer du pancréas, à la fréquence des états dépressifs et à la douleur induite par les actes douloureux (biopsies).
- **L'association FOLFIRINOX** améliore la survie par rapport à la gemcitabine chez les patients en bon état général (OMS 0-1), en maladie métastatique et ayant une bilirubine normale ou subnormale (Conroy, 2011). Ce protocole est détaillé dans le chapitre "Thésaurus". L'association nab-paclitaxel + gemcitabine améliore également la survie par rapport à la gemcitabine, avec une efficacité apparemment un peu moindre, mais avec une moindre toxicité (Von Hoff, 2013). Aucune donnée comparative directe n'est disponible entre ces 2 protocoles en maladie métastatique. Le traitement de première ligne est administré jusqu'à progression ou toxicité importante. Pour les patients en réponse à la chimiothérapie, la durée optimale de traitement au-delà de 6 mois n'est pas connue. La poursuite du traitement à l'identique, son allègement ou une pause thérapeutique sont discutés au cas par cas.
- En présence de variations pathogènes constitutionnelles des gènes *BRCA1/2* connus, les schémas thérapeutiques à privilégier sont FOLFIRINOX ou, en cas de contre-indication, gemcitabine + cisplatine.
- L'efficacité du traitement doit être évaluée tous les deux mois par un scanner comparatif. Le traitement doit être arrêté si une progression RECIST est observée et un traitement de deuxième intention doit être discuté.
- L'olaparib en monothérapie constitue une option de traitement d'entretien, uniquement pour les patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique avec variations pathogènes constitutionnelles des gènes *BRCA1/2*, et sans signes de progression après au moins 16 semaines de chimiothérapie de première ligne à base de platine et non éligibles à la poursuite de la chimiothérapie contenant des sels de platine.

(Golan, 2019)

- Pour les patients traités par FOLFIRINOX en première ligne, présentant un état général satisfaisant (OMS <2), une deuxième ligne de chimiothérapie à base de gemcitabine (gemcitabine seule ou gemcitabine + nab-paclitaxel) doit être proposée (Taieb, 2020).
Si l'état général est altéré (OMS \geq 3), des soins de supports exclusifs sont à proposer.
- Pour les patients traités par gemcitabine en première ligne, présentant un état général satisfaisant (OMS <2), la deuxième ligne par FOLFOX, FOLFIRI ou LV5FU-NALIRI ou FOLFIRINOX est validée (Oettle, 2014 ; Chen, 2015). C'est également applicable aux patients traités en première ligne par nab-paclitaxel + gemcitabine (en s'assurant de l'absence de neuropathie périphérique induite par le nab-paclitaxel).
Si l'état général est altéré (OMS \geq 3), des soins de supports exclusifs sont à proposer.
- Favoriser l'inclusion dans des **essais thérapeutiques**.

14. Surveillance

- **Surveillance** : aucune modalité particulière de surveillance n'est recommandée. La surveillance clinique peut être confiée au médecin traitant et d'éventuels examens complémentaires seront réalisés en fonction des symptômes présentés, en particulier perte de poids ou apparition de douleurs.

15. Formes familiales de cancers du pancréas

(Slater, 2010 ; Harinck, 2012 ; Liu, 2012 ; Vaquero, 2012 ; Chen, 2009)

A l'heure actuelle, identifier les patients porteurs d'une variation pathogène constitutionnelle d'un gène majeur de prédisposition associée à un risque élevé de développer un cancer du pancréas est devenu une nécessité afin de mettre en place des stratégies de prévention et de dépistage du cancer du pancréas pour les apparentés indemnes mais aussi afin de pouvoir orienter au mieux les stratégies thérapeutiques chez les patients présentant un cancer du pancréas (inhibiteur de PARP (Olaparib) pour les patients porteurs d'une variation pathogène constitutionnelle des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*).

- Les patients atteints de cancers du pancréas doivent être interrogés sur **leurs antécédents familiaux** afin d'identifier un éventuel syndrome de prédisposition aux cancers : pancréatite, cancers du sein ou de l'ovaire, cancers du pancréas, cancers colorectaux ou de l'endomètre, et mélanomes en particulier. Cependant, un cas isolé d'AP au sein d'une famille ne doit pas faire exclure l'hypothèse d'une prédisposition (ex : histoire familiale non informative).
- En présence d'antécédents familiaux de cancers du pancréas ou d'autres types de cancers, les patients doivent se voir proposer une consultation d'oncogénétique.
- Les recommandations de sevrage tabagique doivent également être délivrées.

- Parmi l'ensemble des patients atteints d'un cancer du pancréas, on estime que 5 % à 10 % correspondent à des formes héréditaires, s'intégrant dans le cadre de syndromes de prédisposition aux cancers imputables à la présence de variants pathogènes (« mutations ») constitutionnels situés dans certains gènes suppresseurs de tumeurs. Dans ce cas, l'AP n'est qu'une localisation tumorale qui peut s'observer parmi d'autres.
- La présomption d'une prédisposition héréditaire à l'AP peut aussi se faire devant l'agrégation familiale de cancer du pancréas, et plus précisément en présence d'au moins deux cas chez des apparentés de premier degré ou d'au moins trois cas quel que soit le degré de parenté. Ces agrégations familiales d'AP sont rassemblées sous le nom de « CaPaFa » pour Cancer du Pancréas Familial (forme non syndromique). Une mutation familiale causale n'est cependant identifiée que dans 15 % des familles validant les critères diagnostiques de « CaPaFa ».
- **La pancréatite héréditaire** est liée dans 80 % des cas à une mutation ponctuelle du gène *PRSS1/2*. Elle est alors de transmission autosomique dominante, à pénétrance élevée.
- **Les cancers du pancréas peuvent être observés dans des familles avec des syndromes héréditaires de cancers** pour lesquels un ou plusieurs gènes prédisposant ont déjà été identifiés.
 - Il s'agit principalement de :
 - Formes héréditaires des cancers du sein et de l'ovaire en lien avec une variation pathogène constitutionnelle des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* (appelé syndrome Hereditary Breast Ovarian Cancer, HBOC).
 - Formes héréditaires des cancers du sein et du pancréas en lien avec une variation pathogène constitutionnelle du gène *PALB2*.
 - Formes héréditaires de mélanome cutané en rapport avec une variation pathogène constitutionnelle du gène *CDKN2A* (Familial Atypical Multiple Mole Melanoma, FAMMM syndrome).
 - Syndrome de Lynch (cancers du côlon/rectum, de l'estomac, de l'intestin grêle, des voies excrétrices urinaires mais aussi chez la femme des cancers de l'endomètre ou plus rarement de l'ovaire) en rapport avec une variation pathogène constitutionnelle d'un gène du système de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR, MisMatch Repair soit *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*).
 - Syndrome de Peutz-Jeghers associant lentiginose périorificielle, polypes hamartomateux (avec par ordre de prévalence le jéjunum, l'iléon et le duodénum mais aussi estomac et côlon), des cancers de l'estomac, du pancréas, du sein, des tumeurs des cordons sexuels de l'ovaire, des tumeurs des cellules de Sertoli chez les hommes (variation pathogène constitutionnelle du gène *STK11/LKB1*).
 - Polypose adénomateuse familiale identifiée dans la famille (variation pathogène constitutionnelle du gène *APC*).
 - Syndrome de Li-Fraumeni (cf. référence Sein) observé dans certaines familles (prédisposition associée à une variation pathogène constitutionnelle de *TP53*).
 - Toutes ces situations doivent faire l'objet d'une consultation d'oncogénétique.
- **La connaissance de formes familiales de cancer du pancréas ou en présence de cancer du pancréas dans les syndromes génétiques identifiés amène à discuter des stratégies de dépistage chez les sujets à haut risque.**
 - Ces patients doivent être adressés à un centre expert et auprès d'une équipe entraînée (échoendoscopie).
 - Les patients qui présentent un risque élevé de développer un AP se voient proposer un dépistage individuel et une surveillance spécifique afin de pouvoir détecter la survenue d'un AP à un stade précoce, accessible à une résection, ou des lésions précurseurs de l'AP.
 - Les recommandations concernant l'âge d'initiation du dépistage varient selon le gène muté **et les antécédents familiaux (antécédent familial d'AP et âge de survenue de l'AP chez un apparenté)**, raison pour laquelle ces patients doivent être orientés vers une équipe d'oncogénétique en centre expert.
 - A l'heure actuelle, l'IRM et l'échoendoscopie pancréatiques sont les examens morphologiques de première intention pour la surveillance du pancréas. La tomographie pancréatique doit être réservée aux patients qui ne peuvent pas bénéficier d'IRM ou d'échoendoscopie.
 - La surveillance proposée est habituellement annuelle, avec IRM annuelle et échoendoscopie tous les 3 ans uniquement sous réserve de l'absence d'anomalie péjorative/suspecte à l'IRM.

(Goggins, 2020 ; Golan, 2019)

16. Thésaurus de chimiothérapie

- *Préambule : le thésaurus de chimiothérapie ci-dessous décrit les protocoles utilisés en situation adjuvante et, en cas de maladie métastatique ou de maladie localement avancée. Il se limite aux protocoles utilisés en première intention (première ligne).*
- Le thésaurus national de cancérologie digestive est disponible sur le [site de la SNFGE](#).
- Dosage d'uracilémie avant 5-FU ou capécitabine.

16.1. Traitements adjuvants

16.1.1. 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

Référence :

- Conroy T, Hammel P, Hebbar M et al.
FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer.
N Engl J Med. 2018; 379:2395-406

16.1.2. 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.

Références :

- Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al.
Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoig curative-intent resection of pancreatic cancer : a randomized controlled trial.
JAMA. 2007; 297:267-77
- Neuhaus P, Riess H, Post S, et al.
CONKO-001 : Final results of randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC).
J Clin Oncol 2008 : 26 : (18S, Part II) ; abstract LBA4504
- Regine WF, Winter KA, Abrams R et al.
Fluorouracil-based chemoradiation with either gemcitabine or fluorouracil chemotherapy after resection of pancreatic adenocarcinoma: 5-year analysis of the U.S. Intergroup/RTOG 9704 phase III trial.
Ann Surg Oncol. 2011; 18:1319-26

16.2. Maladie localement avancée ou maladie métastatique : première ligne

16.2.1. 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

16.2.1.1. Critères de sélection des patients

- 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.
- L'équipe doit être **expérimentée dans la gestion des neutropénies fébriles et des diarrhées après irinotécan**.

16.2.1.2. Propositions d'adaptation de doses

- En cas de nécessité de réduction de doses, les posologies réduites seront maintenues ultérieurement.

A. Toxicité hématologique

1. Selon le bilan biologique à J15

NFS à J15	RETARD DE CYCLE	REDUCTION DE DOSE		
		Irinotécan	Oxaliplatine	LV5FU
PNN ³ 1.5x10 ⁹ /L et Pla ³ 75x10 ⁹ /L	Pas de retard de cycle	Pas de réduction de dose		
PNN <1.5x10 ⁹ /L	Retarder le traitement jusqu'à PNN \geq 1500 (jusqu'à J22 ou J29 si nécessaire). En cas de non récupération à J29, arrêt du traitement	1^{er} épisode : réduction de dose à 150 mg/m ² 2^{ème} épisode : maintien de la dose à 150 mg/m ² 3^{ème} épisode : arrêt du traitement	1^{er} épisode : pas de réduction de dose 2^{ème} épisode : réduire la dose à 60 mg/m ² 3^{ème} épisode : arrêt du traitement	1^{er} épisode : supprimer le bolus de J1
Pla ³ <75x10 ⁹ /L	Retarder le traitement jusqu'à récupération (pla ³ \geq 75x10 ⁹ /L). En cas de non récupération à J29, arrêt du traitement	1^{er} épisode : pas de réduction de dose 2^{ème} épisode : diminuer la dose à 150 mg/m ² 3^{ème} épisode : arrêt du traitement	1^{er} épisode : diminuer la dose à 60 mg/m ² 2^{ème} épisode : maintien de la dose réduite 3^{ème} épisode : arrêt du traitement	1^{er} épisode : diminuer la dose du bolus et de la perfusion continue de 25 %

2. Selon la toxicité hématologique pendant l'intercure (nadir)

Evénements	Réduction de dose au cycle suivant
- Neutropénie fébrile isolée - Neutropénie G4 de plus de 7 jours - Infection avec neutropénie de grade 3-4 concomitante	1^{er} épisode : réduire la dose d'irinotécan à 150 mg/m ² et supprimer le bolus de 5-Fluorouracile à J1 2^{ème} épisode : malgré la réduction de dose d'irinotécan et la suppression du bolus de 5-Fluorouracile, réduire la dose d'oxaliplatine à 60 mg/m ² 3^{ème} épisode : arrêt du traitement
Thrombopénie grade 3-4	1^{er} épisode : réduire la dose d'oxaliplatine à 60 mg/m ² et la dose de 5-Fluorouracile continu de 25 % 2^{ème} épisode : malgré la réduction de dose à 60 mg/m ² , réduire la dose d'irinotécan à 150 mg/m ² et la dose de 5-Fluorouracile continu de 25 % supplémentaires 3^{ème} épisode : arrêt du traitement

B. Toxicités digestives

Événements	Réduction de dose au cycle suivant
- Diarrhée grade 3-4 isolée ou - Diarrhée + fièvre et/ou neutropénie de grade 3-4	1^{er} épisode : réduire la dose d'irinotécan à 150 mg/m ² et supprimer le bolus de 5-Fluorouracile à J1 2^{ème} épisode : malgré la diminution de dose d'irinotécan à 150 mg/m ² , réduire la dose d'oxaliplatine à 60 mg/m ² et réduire la dose de 5-Fluorouracile continu de 25 % 3^{ème} épisode : arrêt du traitement
Diarrhée résistante (>48h) en dépit des hautes doses de loperamide	Pas de réduction de dose d'irinotécan ni d'oxaliplatine ni de 5-Fluorouracile après récupération sauf si diarrhée grade 3-4, ou diarrhée + fièvre et/ou neutropénie grade 3-4

C. Mucites ou syndrome « main-pied »

- En cas de toxicité grade 3-4, une réduction de posologie de 25 % à la fois du 5-Fluorouracile bolus et du 5-Fluorouracile continu sera réalisée pour les cures suivantes.

D. Toxicité cardiaque

- En cas d'angine de poitrine ou d'infarctus du myocarde, le traitement par 5-Fluorouracile sera arrêté.

E. Neuropathie périphérique

- La dose d'oxaliplatine peut être adaptée selon le tableau ci-dessous :

Toxicité	Durée de la toxicité		
	≤ 7 jours	>7 jours et <14 jours	Persistant entre les cycles
Paresthésies/dysesthésies sans altération fonctionnelle (grade 1 NCI)	Aucune modification	Aucune modification	Aucune modification
Paresthésies/dysesthésies avec altération fonctionnelle mais ne gênant pas les activités de la vie quotidienne (grade 2 NCI)	Aucune modification	Aucune modification	65 mg/m ²
Paresthésies/dysesthésies avec douleurs ou altération fonctionnelle gênant les activités de la vie quotidienne (grade 3 NCI)	65 mg/m ²	65 mg/m ²	Arrêt
Paresthésies/dysesthésies persistantes, invalidantes	/	/	Arrêt
AIGUE : dysesthésies laryngopharyngées	Allonger la durée de la perfusion suivante à 6 heures. Ajouter éventuellement 1 g de gluconate de calcium et 1 g de sulfate de magnésium 15 min avant la perfusion d'oxaliplatine et à la fin de la perfusion d'oxaliplatine.		

- Si l'oxaliplatine est arrêté pour neurotoxicité, l'irinotécan et le 5-Fluorouracile seront poursuivis.

F. Elévation de la bilirubine

- Au diagnostic, une élévation de la bilirubine incite à une extrême prudence sur les doses d'irinotécan. La présence d'une maladie de Gilbert (génotype UGT1A1 28/28) doit faire réduire les doses d'irinotécan (au plus 150 mg/m²).
- En cours de traitement, une élévation de la bilirubine doit faire rechercher une progression tumorale et/ou une obstruction de prothèse biliaire. Il est prudent de surseoir à la chimiothérapie et en particulier ne pas administrer d'irinotécan, éliminé par voie biliaire.

G. Autres toxicités

- Toute autre toxicité ≥ grade 2, exceptées l'anémie et l'alopécie, pourra justifier une réduction de dose si indiquée médicalement, par exemple réduction d'irinotécan à 150 mg/m² et/ou oxaliplatine à 60 mg/m² et/ou le 5-Fluorouracile de 25 % en fonction du type de toxicité.

Références :

- Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2011; 364:1817-25

- Conroy T, Paillot B, François E et al.
Irinotecan plus oxaliplatin and leucovorin-modulated fluorouracil in advanced pancreatic cancer – A groupe Tumeurs digestives of the Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer Study.
J Clin Oncol 2005; 23; 1228-1236
- Singhal MK, Kapoor A, Bagri PK et al.
A phase III trial comparing folfirinix versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer.
Ann Oncol 2014; 25 (suppl 4) : iv210-iv211

16.2.2. Gemcitabine

Gemcitabine 1 000 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).

16.2.2.1. Proposition d'adaptation de doses

Toxicités hématologiques		
	100 % de dose si PNN >1 000 et plaquettes ≥ 100 000/mm ³	
	50 % de dose si 750 < PNN <1 000/mm ³ ou 75 000 ≤ plaquettes <100 000/mm ³	
	0 % (chimiothérapie reportée) si ≤ 750 PNN ou <75 000 plaquettes/mm ³	
Toxicités non hématologiques		
	Grade CTC	Dose
	0-2	100 %
	3	75 %
	4	arrêt

16.2.3. Gemcitabine-Nab-paclitaxel

Gemcitabine 1 000 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
 - évaluation gériatrique des patients >75 ans
 - OMS 0-2
 - Karnofsky ≥ 80 %.

Référence :

- Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP et al.
Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine.
N Engl J Med. 2013; 369:1691-703

16.3. Maladie localement avancée ou maladie métastatique : deuxième ligne

16.3.1. 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**

Référence :

- Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, Adler M, et al.
Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer : a phase III-study from the German CONKO-study group.
Eur J Cancer 2011; 47:1676-81

16.3.2. Association irinotécan nanoliposomal + 5-FU + acide folinique

- L'irinotécan nanoliposomal a fait l'objet d'une étude randomisée de phase III comparant cette molécule en monothérapie, la combinaison 5-FU et acide folinique et l'association des 3 molécules chez des patients réfractaires à la gemcitabine.
 - L'association irinotécan nanoliposomal (nal-IRI), 5-FU et acide folinique s'est avérée supérieure en taux de réponse, survie sans progression et survie globale au 5-FU et acide folinique seuls.
 - La molécule n'est toutefois pas disponible en France.

Référence :

- Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G et al.
Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial.
Lancet. 2016; 387:545-57

17. Essais cliniques

- **ALIX** : Etude de phase II, randomisée évaluant l'efficacité et la tolérance d'une chimiothérapie XELOXIRI-3 comprenant de la capécitabine, de l'oxaliplatine et de l'irinotécan, chez des patients âgés ou fragiles ayant un adénocarcinome pancréatique métastatique
 - Statut : Ouvert (08-07-2019 - 31-07-2024)
 - Promoteur : Centre Hospitalier Universitaire de Besançon
- **APACap** : Essai évaluant l'impact d'un programme d'activité physique adaptée sur la qualité de vie, chez des patients ayant un cancer du pancréas localement avancé ou métastatique.
 - Status : Ouvert (15-09-2014 - 31-12-2021)
 - Promoteur : Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR)
- **APACAPOP - PRODIGE 56** : Etude multicentrique de phase II randomisée d'évaluation d'un programme d'activité physique adaptée chez des patients ayant un cancer du pancréas opéré
 - Status : Ouvert (03-08-2018 - 28-02-2022)
 - Promoteur : Centre Hospitalier Universitaire de Besançon
- **ARABICA** : Etude évaluant la mesure ambulatoire de l'activité physique au cours des cancers du pancréas
 - Statut : Ouvert (16-10-2018 - 31-07-2021)
 - Promoteur : Centre Hospitalier Universitaire Dijon
- **ASTELLAS 8951-CL-5201** : Etude randomisée de phase II, en ouvert, visant à évaluer l'activité antitumorale et la sécurité du zolbétuximab (IMAB362) en association au nab-paclitaxel et à la gemcitabine (nab-p + GEM) en première ligne de traitement de l'adénocarcinome du pancréas métastatique exprimant la claudine 18.2 (CLCN18.2)
 - Status : Ouvert (15-03-2019 - 28-02-2022)
 - Promoteur : Astellas
- **AVENGERS 500 PANC003** : Etude de phase III multicentrique randomisée en ouvert, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de l'association de CPI-613 avec du FOLFIRINOX (mFFX) modifié comparé au FOLFIRINOX (FFX) chez des patients présentant un adénocarcinome métastatique du pancréas
 - Status : Ouvert (09-11-2018 - 01-10-2021)
 - Promoteur : Rafael Pharmaceuticals
- **BP29842** : Etude de phase Ia/Ib visant à évaluer la sécurité, la pharmacocinétique et l'activité thérapeutique du RO6874281, une immunocytokine, variante de l'interleukine-2 (IL-2V) ciblant la protéine d'activation des fibroblastes- α (FAP), administré en monothérapie (partie A) ou en association avec le trastuzumab ou le cétuximab (partie B ou C).
 - Statut : Ouvert (29-01-2018 - 30-06-2021)
 - Promoteur : Hoffmann-La Roche
- **CA209-9GW** : Etude de phase I/II évaluant la sécurité d'emploi et l'efficacité préliminaire du nivolumab associé au daratumumab chez des patients ayant une tumeur solide métastatique ou de stade avancé
 - Status : Clos aux inclusions (07-06-2017 - 30-08-2020)
 - Promoteur : Bristol Myers Squibb
- **CANSTEM111P** : Etude de phase III chez des patients avec un adénocarcinome pancréatique métastatique, BBI-608 (napabucasin) plus nab-Placlitaxel avec gemécitabine.
 - Status : Fermé (31-12-2016 - 31-12-2020)
 - Promoteur : Boston Biomedical

- **EPIC** : Etude de phase III, randomisée, multicentrique, évaluant l'impact sur la survie globale d'une prise en charge palliative précoce chez des patients ayant un cancer métastatique du haut appareil digestif traité par une chimiothérapie de première ligne.
 - Statut : Ouvert (10-10-2016 - 31-10-2022)
 - Promoteur : Centre Oscar Lambret Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC) de Lille
- **EXOMA** : Etude exploratoire visant à évaluer l'impact d'une analyse du profil génétique par la technique « Next Generation sequencing » (NGS) à haut débit sur la décision thérapeutique chez des patients ayant une tumeur solide
 - Statut : Ouvert (12-05-2016 - 26-06-2021)
 - Promoteur : Centre Georges François Leclerc
- **FIBROGEN** : Etude de phase 3 randomisée comparant l'efficacité et la sécurité d'emploi du pamrevlumab associé à la gemcitabine et au nab-paclitaxel (G/NP) en traitement néoadjuvant, par rapport à un traitement par G/NP seul, chez des patients ayant un cancer du pancréas localement avancé inopérable
 - Statut : Ouvert (10-05-2019 - 31-12-2023)
 - Promoteur : FibroGen
- **FUNGEMAX - PRODIGE 61** : Etude de phase II randomisée comparant l'efficacité et la tolérance du 5-FU/LV associé au nal-IRI à celles de la gemcitabine associée au nab-paclitaxel et à celles d'un traitement alternant tous les 2 mois l'association 5-FU/LV + nal-IRI et l'association gemcitabine + nab-paclitaxel chez des patients ayant un cancer du pancréas métastatique
 - Statut : Ouvert (26-11-2018 - 31-01-2025)
 - Promoteur : Federation Francophone de Cancerologie Digestive
- **GABRINOX-ART** : Etude de phase 2, évaluant l'efficacité d'un schéma intensifié de chimiothérapie par le nab-paclitaxel associé à la gemcitabine (GEMBRAX) et d'oxaliplatine associée au folinate de calcium, à l'irinotécan et au 5-fluorouracile (5-FU) (FOLFIRINOX) ainsi que la faisabilité d'une poursuite par radiothérapie optimisée, chez des patients ayant un adénocarcinome du pancréas localement avancé
 - Statut : Ouvert (15-12-2020 - 31-10-2026)
 - Promoteur : Institut du Cancer de Montpellier - Val d'Aurelle
- **GEMFOX** : Etude de phase III, randomisée comparant l'efficacité du FOLFOX par rapport à la gemcitabine, comme traitement de 1ère ligne métastatique, chez des patients ayant un adénocarcinome du pancréas et non éligibles au FOLFIRINOX.
 - Statut : À venir (05-08-2020 - 31-01-2025)
 - Promoteur : Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
- **GEMPAX - PRODIGE 65** : Etude de phase III évaluant l'efficacité et la tolérance de la gemcitabine associée à du paclitaxel par rapport à la gemcitabine seule, après échec ou intolérance à une chimiothérapie de première intention de type FOLFIRINOX, chez des patients ayant un adénocarcinome canalaire métastatique du pancréas
 - Statut : Ouvert (23-05-2019 - 23-05-2022)
 - Promoteur : UNICANCER
- **GRASPANC 2018-01** : étude de phase III randomisée évaluant l'Eryaspase administrée en association avec une chimiothérapie comparée à une chimiothérapie seule comme traitement de deuxième intention chez des patients atteints d'un adénocarcinome pancréatique
 - Statut : Ouvert (01-09-2018 - 30-11-2020)
 - Promoteur : Erytech Pharma
- **NEOPAN** : Essai de phase III, randomisé, comparant une chimiothérapie par Folfirinox à la gemcitabine dans le traitement du cancer pancréatique localement avancé.
 - Statut : Ouvert (15-03-2015 - 15-03-2021)
 - Promoteur : UNICANCER
- **OPTIMIZE-1** : Étude de phase Ib/II en ouvert évaluant la sécurité et l'efficacité du mitazalimab en association avec une chimiothérapie chez des patients atteints d'un adénocarcinome canalaire pancréatique en phase métastatique
 - Statut : Ouvert (21-05-2021 - 19-11-2021)
 - Promoteur : Alligator Bioscience AB
- **PRODIGE 48 - PANACHE 01** : Essai de phase II multicentrique randomisé évaluant l'intérêt d'une chimiothérapie néoadjuvante par FOLF(IRIN)OX dans les adénocarcinomes pancréatiques résécables
 - Statut : Ouvert (06-03-2017 - 31-01-2022)
 - Promoteur : CHU ROUEN

- **PANDAS-PRODIGE 44** : Etude de phase II randomisée visant à évaluer l'efficacité d'une chimiothérapie néoadjuvante par mFOLFIRINOX, suivie ou non d'une radio-chimiothérapie concomitante avant la chirurgie chez des patients ayant un adénocarcinome du pancréas à la limite de la résectabilité.
 - Statut : Ouvert (09-01-2017 - 31-01-2026)
 - Promoteur : Institut de Cancérologie de Lorraine
- **PRODIGE 72 - MAZZEPA - GERCOR D19-02** : Étude de phase II visant à évaluer le traitement de maintenance par l'olaparib ou le durvalumab plus le sélumétinib selon le statut somatique personnalisé du profil BRCAness et le statut KRAS chez les patients présentant un adénocarcinome du pancréas métastatique.
 - Statut : Ouvert (07-12-2020 - 31-12-2023)
 - Promoteur : GERCOR - Multidisciplinary Oncology Cooperative Group
- **PANCREAS-CGE** : Evaluation des facteurs pronostiques de la survie des patients atteints d'un cancer du pancréas exocrine résécable ou potentiellement résécable : une cohorte prospective multicentrique
 - Statut : Ouvert (01-11-2016 - 30-05-2023)
 - Promoteur : CHU Besançon
- **PANDAS-PRODIGE 44** : Etude de phase II randomisée visant à évaluer l'efficacité d'une chimiothérapie néoadjuvante par mFOLFIRINOX, suivie ou non d'une radio-chimiothérapie concomitante avant la chirurgie chez des patients ayant un adénocarcinome du pancréas à la limite de la résectabilité.
 - Statut : Ouvert (09-01-2017 - 31-01-2026)
 - Promoteur : Institut de Cancérologie de Lorraine
- **PANOVA-3** : Effet des champs de traitement des tumeurs (TTFields, 150 kHz) comme traitement de première ligne de l'adénocarcinome pancréatique avancé localement en association avec la gemcitabine et le Nab-paclitaxel
 - Statut : Ouvert (10-05-2018 - 31-12-2022)
 - Promoteur : NovoCure Ltd.
- **PREFIPS** : Prévention des fistules pancréatiques par la somastatine comparée à l'octréotide : étude prospective randomisée
 - Statut : Ouvert (08-11-2018 - 14-03-2021)
 - Promoteur : AP-HP
- **PRODIGE 48 - PANACHE 01** : Essai de phase II multicentrique randomisé évaluant l'intérêt d'une chimiothérapie néoadjuvante par FOLF(IRIN)OX dans les adénocarcinomes pancréatiques résécables
 - Statut : Ouvert (06-03-2017 - 31-01-2022)
 - Promoteur : CHU ROUEN
- **STELLAR-001** : Etude de phase I évaluant l'innocuité, la tolérance et l'activité antitumorale du IPH5401 associé à du durvalumab chez des patients adultes ayant des tumeurs solides avancées sélectionnées
- **STEMNESS PANC** : Une étude clinique de phase II / III randomisée et en ouvert de la Nababucasin en association avec le paclitaxel hebdomadaire et la gemcitabine à faible dose chez les patients atteints d'un cancer du pancréas métastatique après un échec de la chimiothérapie
 - Statut : Ouvert (28-06-2022 - 28-06-2024)
 - Promoteur : 1Globe Health Institute - Boston
- **TEDOPAM - PRODIGE 63** : Etude de phase II évaluant l'efficacité et la tolérance d'un traitement de maintenance par Tedopi seul ou associé au nivolumab, par rapport à une chimiothérapie FOLFIRI (acide folinique, irinotécan, 5-FU) après une chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX (acide folinique, irinotécan et 5-fluorouracil, l'oxaliplatine), chez des patients ayant un cancer du pancréas localement avancé ou métastatique.
 - Statut : Ouvert (07-02-2019 - 30-12-2022)
 - Promoteur : Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR)
- **TOPAZE** : Modalités d'utilisation du G-CSF Zarzio® dans la pratique clinique chez des patients recevant un protocole de chimiothérapie dont la période de repos est inférieure ou égale à 14 jours, dans le cadre du traitement d'un cancer mammaire, bronchique, digestif ou d'un lymphome.
 - Statut : Clos aux inclusions (01-10-2015 - 01-10-2019)
 - Promoteur : Laboratoire SANDOZ
- **URGENCE PANCREAS** : Prise en charge optimisée des adénocarcinomes du pancréas localement avancés ou métastatiques symptomatiques.
 - Statut : Ouvert (30-11-2016 - 31-07-2020)
 - Promoteur : GERCOR - Groupe coopératif multidisciplinaire en oncologie

18. Bibliographie

- Alexakis N.

Currents standards of surgery for pancreatic cancer.

Br J Surg. 2004; 91:1410-27

- Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST *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
- Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham, M, et al.
International Study Group of Pancreatic, S. (2014). Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS).
Surgery. 2014; 155:977-988
- Campbell, Fiona, and Caroline S. Verbeke.
Pathology of the pancreas : a practical approach.
Springer Nature, 2020
- Chatterjee D, Katz MH, Rashid A, et al.
Histologic grading of the extent of residual carcinoma following neoadjuvant chemoradiation in pancreatic ductal adenocarcinoma: a predictor for patient outcome.
Cancer. 2012; 118(12):3182-3190
- Chatterjee D, Katz MH, Foo WC, et al.
Prognostic Significance of New AJCC Tumor Stage in Patients With Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Treated With Neoadjuvant Therapy.
Am J Surg Pathol. 2017;41(8):1097-1104.
- Chen JM, Férec C.
Chronic pancreatitis: genetics and pathogenesis.
Annu Rev Genomics Hum Genet. 2009; 10:63-87
- Conroy T, Desseigne F, Ychou M *et al.*
FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer.
N Engl J Med. 2011; 364:1817-25
- Conroy T, Hammel P, Hebbar M *et al.*
FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer.
N Engl J Med. 2018; 379:2395-406
- Conroy T, Paillot B, François E *et al.*
Irinotecan plus oxaliplatin and leucovorin-modulated fluorouracil in advanced pancreatic cancer – A groupe Tumeurs digestives of the Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer Study.
J Clin Oncol 2005; 23; 1228-1236
- Del Chiaro M, Rangelova E, Halimi A, et al.
Pancreatectomy with arterial resection is superior to palliation in patients with borderline resectable or locally advanced pancreatic cancer.
HPB (Oxford). 2019; 21:219-225
- Ghaneh P, Palmer DH, Cicconi S, et al.
ESPAC-5F: Four-arm, prospective, multicenter, international randomized phase II trial of immediate surgery compared with neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine (GEMCAP) or FOLFIRINOX or chemoradiotherapy (CRT) in patients with borderline resectable pancreatic cancer.
J Clin Oncol 2020 38:15_suppl, 4505-4505
- Goggins M, Overbeek KA, Brand R, Syngal S, Del Chiaro M, Bartsch DK, et al.
Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium.
Gut. 2020 Jan; 69(1):7–17
- Golan T, Hammel P, Reni M, et al.
Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer
N Engl J Med. 2019; 381:317-27
- Goonetilleke KS, Siriwardena AK.
Systematic review of peri-operative nutritional supplementation in patients undergoing pancreaticoduodenectomy.
JOP 2006; 7:5-13
- Guide pratique d'imagerie diagnostique à l'usage des médecins radiologues.
Société Française de Radiologie, juin 2009, page 145
- Hammel P, Huguet F, van Laethem JL *et al.*
Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial.
JAMA. 2016; 315:1844-53

- Harinck F, Kluijdt I, van Mil SE *et al.*
Routine testing for PALB2 mutations in familial pancreatic cancer families and breast cancer families with pancreatic cancer is not indicated.
Eur J Hum Genet. 2012; 20:577-9
- Harinck F, Kluijdt I, van der Stoep Net *et al.*
Indication for CDKN2A-mutation analysis in familial pancreatic cancer families without melanomas.
J Med Genet. 2012; 49:362-5
- Herreros-Villanueva M, Hijona E, Cosme A *et al.*
Adjuvant and neoadjuvant treatment in pancreatic cancer.
World J Gastroenterol. 2012; 18:1565-72
- Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, *et al.*
International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017.
Pancreatology. 2018; 18:2-11
- Jang JY, Han Y, Lee H, *et al.*
Oncological Benefits of Neoadjuvant Chemoradiation With Gemcitabine Versus Upfront Surgery in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Prospective, Randomized, Open-label, Multicenter Phase 2/3 Trial.
Ann Surg. 2018; 268:215-22
- Janssen QP, Buettner S, Suker M, *et al.*
Neoadjuvant FOLFIRINOX in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Patient-Level Meta-Analysis.
J Natl Cancer Inst. 2019; 111:782-794
- Johung K, Saif MW, Chang BW.
Treatment of locally advanced pancreatic cancer: the role of radiation therapy.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012; 82:508-18
- Lee SM, Katz MH, Liu L, *et al.*
Validation of a Proposed Tumor Regression Grading Scheme for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma After Neoadjuvant Therapy as a Prognostic Indicator for Survival.
Am J Surg Pathol. 2016;40(12):1653-1660.
- Liu Q, Chen J, Mai B *et al.*
A single-nucleotide polymorphism in tumor suppressor gene SEL1L as a predictive and prognostic marker for pancreatic ductal adenocarcinoma in Caucasians.
Mol Carcinog. 2012; 51:433-8
- Loehrer PJ Sr, Feng Y, Cardenas H *et al.*
Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial.
J Clin Oncol. 2011; 29:4105-12
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN).
NCCN Clinical practice guidelines in oncology.
Pancreatic adenocarcinoma. Version 2.2021 : <http://www.nccn.org/>
- Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H *et al.*
A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer.
N Engl J Med 2004; 350:1200-10
- Neoptolemos JP, Stocken DD, Tudur Smith C *et al.*
Adjuvant 5-fluorouracil and folinic acid vs observation for pancreatic cancer: composite data from the ESPAC-1 and -3(v1) trials.
Br J Cancer. 2009 ; 100:246-50
- Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P *et al.*
ESPAC-4 : A multicenter, international, open-label randomized controlled phase III trial of adjuvant combination chemotherapy of gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP) versus monotherapy gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma: Five year follow-up.
J Clin Oncol 2020 38:15_suppl, 4516-4516
- Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C *et al.*
Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial.
JAMA. 2010 8; 304:1073-81
- Neuhaus P, Riess H, Post S, *et al.*
CONKO-001 : Final results of randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC).
J Clin Oncol 2008 : 26 : (18S, Part II) ; abstract LBA4504

- Oettle H, Post S, Neuhaus P, *et al.*
Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer : a randomized controlled trial.
JAMA. 2007; 297:267-77
- Oettle H, Riess H, Stieler JM, *et al.*
Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial.
J Clin Oncol. 2014; 32:2423-9
- Pancreatic section of the British Society of Gastroenterology *et al.*
Guidelines for the management of patients with pancreatic cancer periampullary and ampullary carcinomas.
Gut 2005; 54:v1-v16
- Pelzer U, Schwane I, Stieler J, Adler M, *et al.*
Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer : a phase III-study from the German CONKO-study group.
Eur J Cancer 2011; 47:1676-81
- Raman SP, Reddy S, Weiss MJ *et al.*
Impact of the time interval between MDCT imaging and surgery on the accuracy of identifying metastatic disease in patients with pancreatic cancer.
AJR Am J Roentgenol. 2015; 204:W37-42
- Regine WF, Winter KA, Abrams R *et al.*
Fluorouracil-based chemoradiation with either gemcitabine or fluorouracil chemotherapy after resection of pancreatic adenocarcinoma: 5-year analysis of the U.S. Intergroup/RTOG 9704 phase III trial.
Ann Surg Oncol. 2011; 18:1319-26
- Royal College of Pathologists.Website : www.rcpath.org
CELLULAR PATHOLOGY, GUIDELINES, DATASETS
Minimum dataset for the histopathological reporting of pancreatic, ampulla of Vater and bile duct carcinoma, mars 2017
- *SFCD*
- Sastre B, Ouassi M, Pirro N *et al.*
La duodéno pancréatectomie céphalique à l'ère de la médecine factuelle.
Ann Chir 2005; 130:295-302
- Seufferlein T, Hammel P, Delpero JR, *et al.*
Optimizing the management of locally advanced pancreatic cancer with a focus on induction chemotherapy: Expert opinion based on a review of current evidence.
Cancer Treat Rev 2019; 77:1-10
- Singhal MK, Kapoor A, Bagri PK *et al.*
A phase III trial comparing folfirinix versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer.
Ann Oncol 2014 ; 25 (suppl 4) : iv210-iv211
- Slater EP, Langer P, Niemczyk E *et al.*
PALB2 mutations in European familial pancreatic cancer families.
Clin Genet. 2010 Nov; 78:490-4
- Stojadinovic A, Brooks A, Hoos A *et al.*
An evidence-based approach to the surgical management of resectable pancreatic adenocarcinoma.
J Am Coll Surg 2003; 196:954-64
- Suker M, Beumer BR, Sadot E, *et al.*
FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis.
Lancet Oncol 2016; 17:801-10
- Taieb J, Prager GW, Melisi D, Westphalen CB, D'Esquermes N, Ferreras A, Carrato A, Macarulla T. (2020). First-line and second-line treatment of patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma in routine clinical practice across Europe: a retrospective, observational chart review study.
ESMO Open; 5(1):e000587
- Tzeng CW, Fleming JB, Lee JE, *et al.*
Defined clinical classifications are associated with outcome of patients with anatomically resectable pancreatic adenocarcinoma treated with neoadjuvant therapy.
Ann Surg Oncol. 2012; 19:2045-53

- Valle JW, Palmer D, Jackson R.
Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC-3 study.
J Clin Oncol. 2014; 32:504-12
- Van Der Gaag NA, Rauws EA, Van Eijck CH, *et al.*
Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas.
N Engl J Med. 2010; 362:129-37
- Vaquero Raya EC.
Chronic pancreatitis: beyond alcohol.
Gastroenterol Hepatol. 2012 17
- Versteijne E, Suker M, Groothuis K, *et al.*
Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial.
J Clin Oncol 2020, 38, 1763–73
- Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP *et al.*
Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine.
N Engl J Med. 2013; 369:1691-703
- Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G *et al.*
Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial.
Lancet. 2016; 387:545-57
- Wyse JM, Carone M, Paquin SC *et al.*
Randomized, double-blind, controlled trial of early endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis to prevent pain progression in patients with newly diagnosed, painful, inoperable pancreatic cancer.
J Clin Oncol. 2011 ; 29:3541-6
- Zhong J, Patel K, Switchenko J *et al.*
Outcomes for patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma treated with stereotactic body radiation therapy versus conventionally fractionated radiation.
Cancer. 2017; 123:3486-3493