

# Tumeurs exocrines du pancréas

Ce référentiel, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaboré par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels des réseaux régionaux de cancérologie de Lorraine (ONCOLOR), d'Alsace (CAROL) et de Franche-Comté (ONCOLIE), en tenant compte des recommandations nationales, et conformément aux données acquises de la science au **22 janvier 2018**.

## 1. Généralités

- Ce référentiel 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 référentiels distincts.

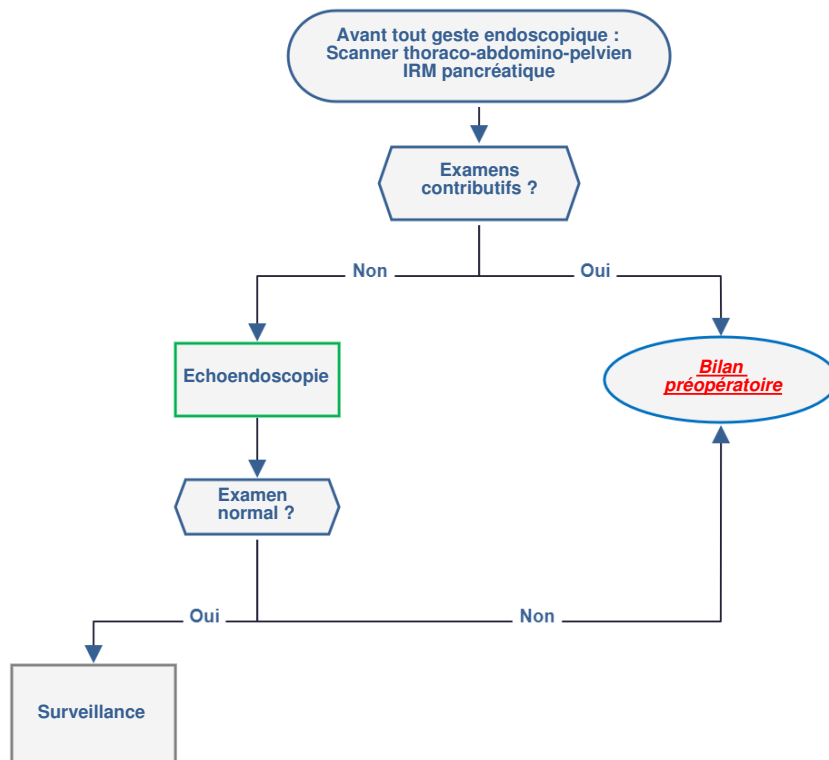
## 2. Tumeurs endocanalaire du pancréas (ou ectasies mucineuses)

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

## 3. 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)
- Comptes-rendus opératoire et anatomo-pathologique (si malade déjà opéré)
- Comorbidités du patient (cardiaque, rénal, 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 le référentiel (dont scanner thoraco-abdomino-pelvien).
- [Evaluation onco-gériatrique](#) si score G8  $\leq$  14 et patient  $>75$  ans.

## 4. Conduite à tenir diagnostique devant une suspicion de tumeur exocrine



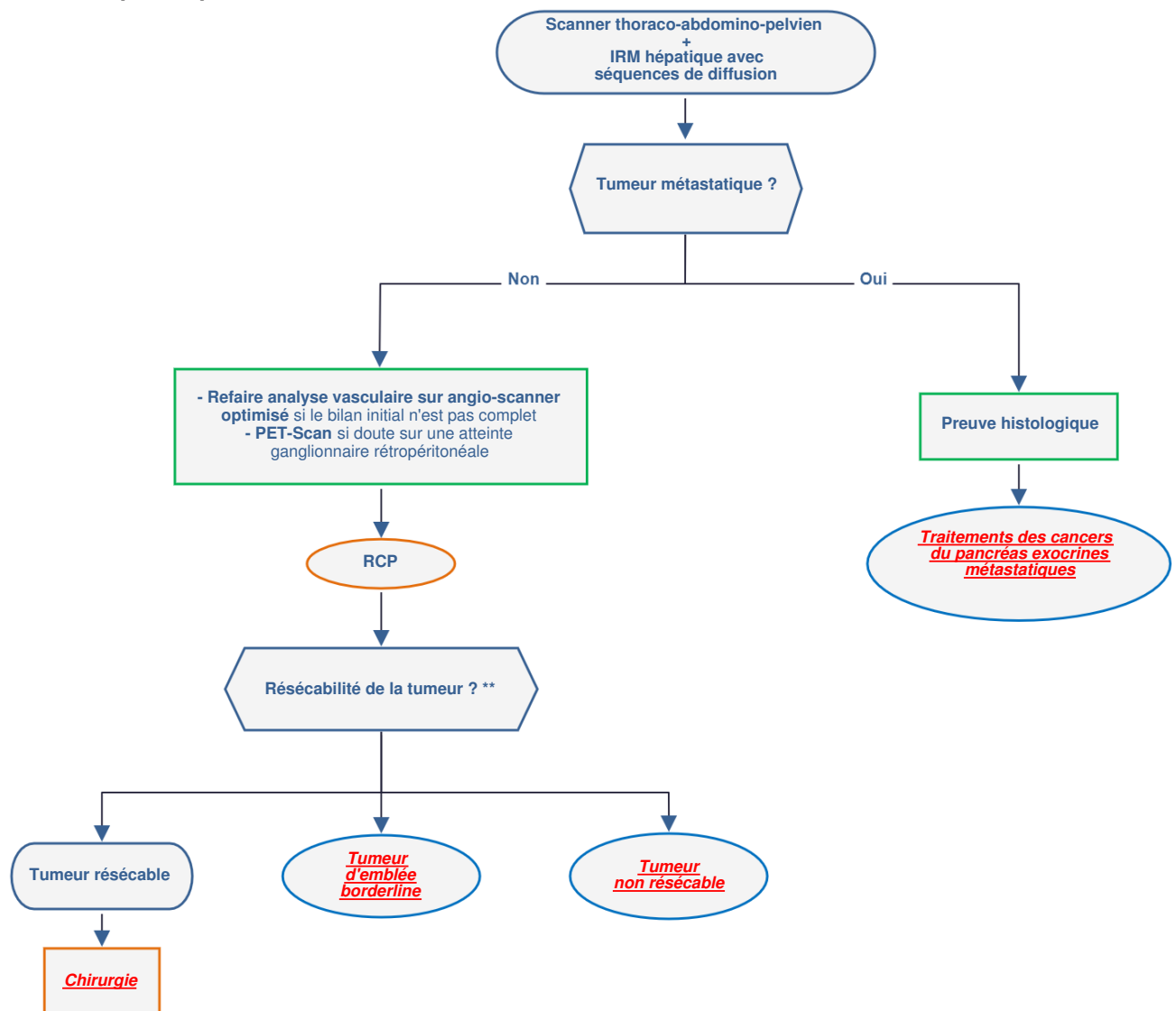
#### 4.1. Particularités du bilan diagnostique

(Raman, 2015 ; Al-Hawary, 2014 ; SFRO, 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.

- 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 tomодensitométrie (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 (<1,25 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 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 difficile.
- Une **biopsie négative** n'élimine pas le diagnostic de tumeur du pancréas.

## 5. 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.

- **Critères [NCCN 2015](#) : 3 situations (résécable, borderline, non résécable)**
  - **Critères de résécabilité d'un cancer du pancréas :**
    - absence de métastase à distance,
    - présence d'un liseré graisseux entre la tumeur, l'axe cœliaque, l'artère hépatique et l'artère mésentérique supérieure : pas de contact artériel,
    - pas de contact de la tumeur avec la veine mésentérique supérieure ou la veine porte, ou contact veineux (VMS ou veine porte)  $\leq 180^\circ$ , mais sans irrégularités du contour de la veine.
  - **Définition des tumeurs borderlines :**
    - pour toute tumeur pancréatique, quelle que soit sa localisation dans le pancréas :
      - contact avec l'artère mésentérique supérieure sur moins de la moitié de sa circonférence ( $\leq 180^\circ$ ),
      - contact avec la veine mésentérique supérieure (VMS) ou la veine porte  $>180^\circ$ ,
      - contact veineux (VMS ou veine porte)  $\leq 180^\circ$ , mais avec irrégularités du contour de la veine (altérations pariétales), ou une occlusion veineuse segmentaire courte avec présence de vaisseaux distaux et proximaux compatibles avec un geste de résection/reconstruction veineuse,
      - contact avec la veine cave inférieure ou envahissement de celle-ci.
    - pour les tumeurs de la tête (dont uncus et isthme) :
      - contact avec l'artère hépatique commune, sans extension au tronc cœliaque ou à la bifurcation de l'artère hépatique, compatible avec un geste de résection, suivie d'une reconstruction,
      - les variations anatomiques, notamment des artères hépatiques, doivent être prises en compte pour définir la résécabilité (exemple : une lésion tumorale au contact de l'artère hépatique droite foie total naissant de l'artère mésentérique supérieure, est considérée comme une tumeur localement avancée).
    - pour les tumeurs du corps et de la queue du pancréas : contact avec le tronc cœliaque  $\leq 180^\circ$ .
  - **Cancers du pancréas non résécables :**
    - les tumeurs de la tête du pancréas en cas de contact avec le tronc cœliaque,
    - les tumeurs du corps et de la queue du pancréas en cas d'engainement du tronc cœliaque de plus de la moitié de sa circonférence ( $>180^\circ$ ),
    - les tumeurs au contact de l'artère mésentérique supérieure sur plus de la moitié de sa circonférence ( $>180^\circ$ ),
    - les tumeurs avec occlusion veineuse (VMS ou veine porte) non accessible à une reconstruction,
    - les tumeurs avec des adénopathies inter-aortico-caves ou para-aortiques avec envahissement tumoral histologiquement prouvé.

## 6. Classifications

### 6.1. Sous-localisations anatomiques

#### 6.1.1. 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.

#### 6.1.2. 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.

#### 6.1.3. 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.

### 6.2. Adénopathies régionales

- Les ganglions lymphatiques régionaux pour les tumeurs de la tête et de l'isthme sont ceux du canal biliaire commun, 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 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.

### 6.3. Classification clinique TNM (8ème 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.

#### 6.3.1. T- Tumeur primitive

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

#### 6.3.2. N- Adénopathies régionales

<b>N0</b>	Pas de métastase ganglionnaire régionale
<b>N1</b>	Envahissement de 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
<b>N2</b>	Envahissement ≥ 4 ganglions lymphatiques régionaux

#### 6.3.3. M- Métastases

<b>M0</b>	Pas de métastase à distance
<b>M1</b>	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.

#### 6.3.3.1. 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.

#### 6.3.4. 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 (< 1mm) 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).

### 6.3.5. Groupement par stades

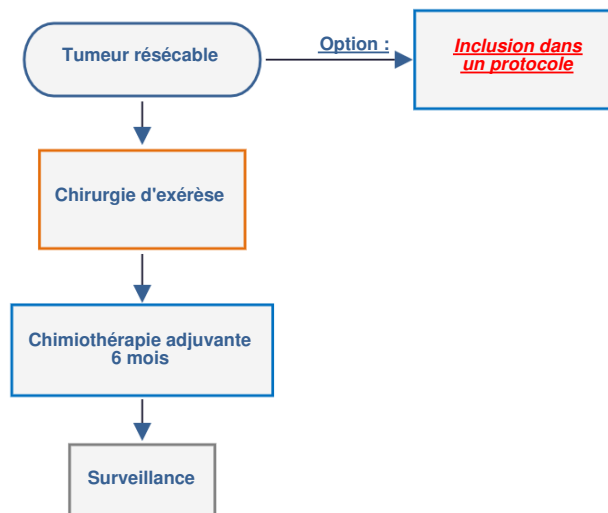
<b>Stade 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stade IA</b>	T1	N0	M0
<b>Stade IB</b>	T2	N0	M0
<b>Stade IIA</b>	T3	N0	M0
<b>Stade IIB</b>	T1, T2, T3	N1	M0
<b>Stade III</b>	T4	Tous N	M0
<b>Stade IV</b>	Tous T	Tous N	M1

### 6.3.6. 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.
- **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)
  - l'envahissement lymphatique
  - l'envahissement vasculaire en cas de résection vasculaire associée
  - l'envahissement périnerveux.

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



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

- Ce référentiel a été élaboré 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](#).

### 7.1.1. Cancers de la tête du pancréas

(Goonetilleke, 2006 ; SFCD, 2009)

- **La nutrition périopératoire est adaptée à la gravité de la dénutrition :**
  - une prise en charge nutritionnelle peri-opératoire est impérative, ce 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** 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
  - **la place du drainage biliaire** est à discuter avec un chirurgien spécialisé
  - **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
    - Différents anastomoses pancréato-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 cœliaque. Ils n'améliorent pas le pronostic carcinologique et ne peuvent donc pas être proposés en routine.

### 7.1.2. 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 splénectomie 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 antiméningococcique (A+C+Y+W-135)**
    - 1 dose
  - **Vaccin anti méningococcique B**
    - 2 doses à 1 mois d'intervalle (REMBOURSÉ)
  - **Vaccins antipneumococciques**
    - 1 dose de PREVENAR 13<sup>®</sup> puis 2 mois après, 1 dose de PNEUMO 23<sup>®</sup>.
  - **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.

## 8. Chimiothérapie adjuvante

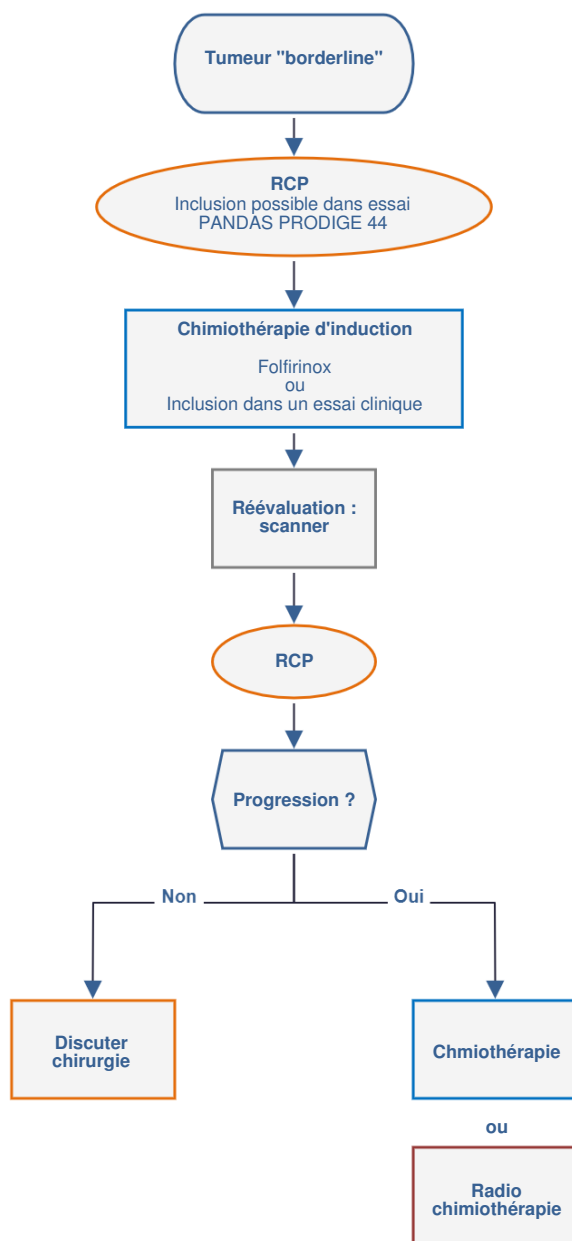
(Neptolémós, 2004; 2009; 2010)(Oettle, 2007)(Regine, 2011)(Valle,2014)

- Avant de commencer la chimiothérapie adjuvante, un scanner en postopératoire est souhaitable ainsi qu'un dosage du CA 19-9.
- La chimiothérapie a démontré sa supériorité sur la radiochimiothérapie adjuvante.



- Un traitement adjuvant par gemcitabine est recommandé pendant 6 mois (6 cycles de chimiothérapie soit 18 doses de gemcitabine) en tant que standard thérapeutique, que la résection soit R0 ou R1 et quel que soit le stade.
- Le début de la chimiothérapie adjuvante peut commencer entre 6 à 12 semaines après la chirurgie.
- L'inclusion dans un [essai](#) thérapeutique est hautement recommandé.

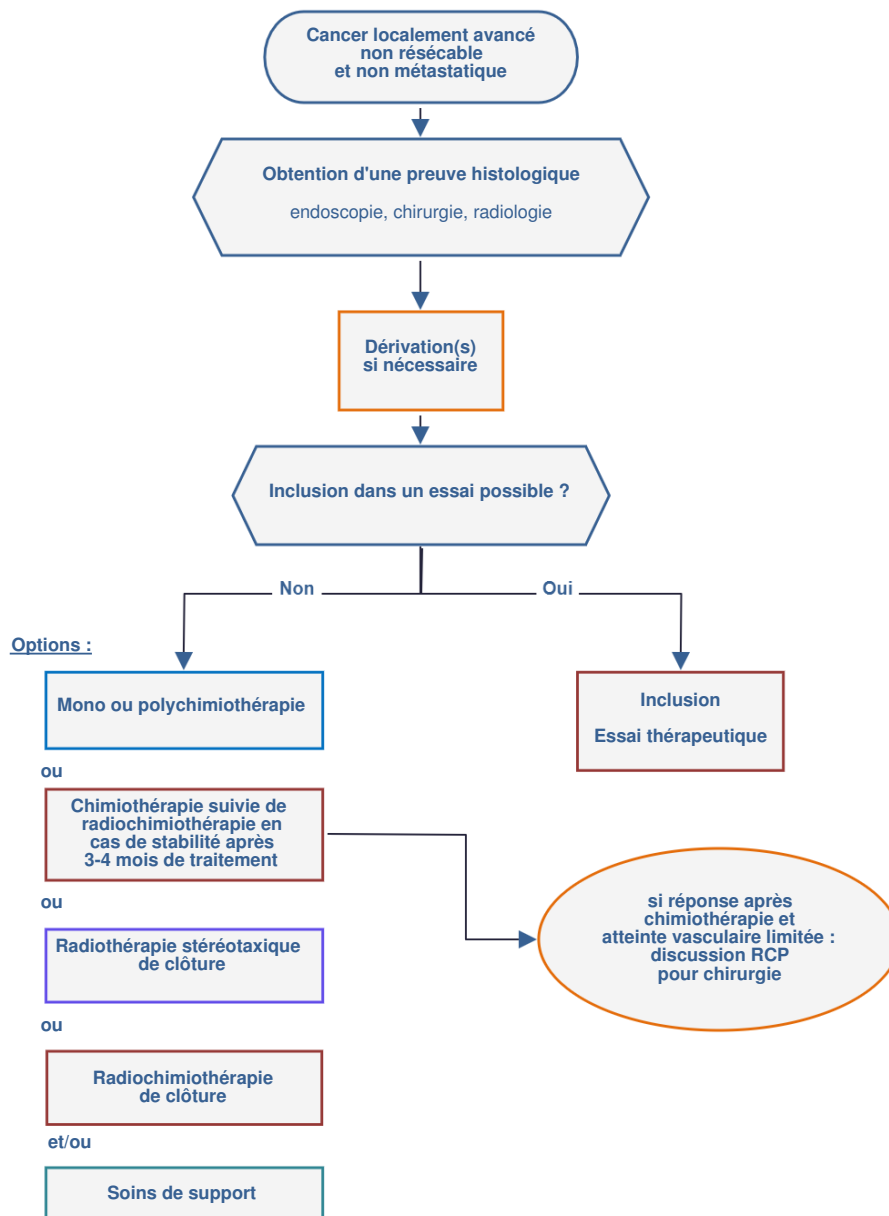
## 9. Tumeur "borderline"



- Le traitement d'induction est à présent recommandé. Il repose sur plusieurs options : bi ou tri-chimiothérapie néo-adjuvante, radiochimiothérapie ou essai thérapeutique (base de 5FU oxaliplatine ± irinotécan)
- 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 dossiers de tumeurs « Borderline » doivent être impérativement discutés en RCP spécialisée.
- Une réévaluation par scanner s'impose si l'on constate l'absence de progression, pour pouvoir rediscuter la chirurgie en RCP.

**10. Prise en charge d'une tumeur localement avancée non résécable**

## et non métastatique

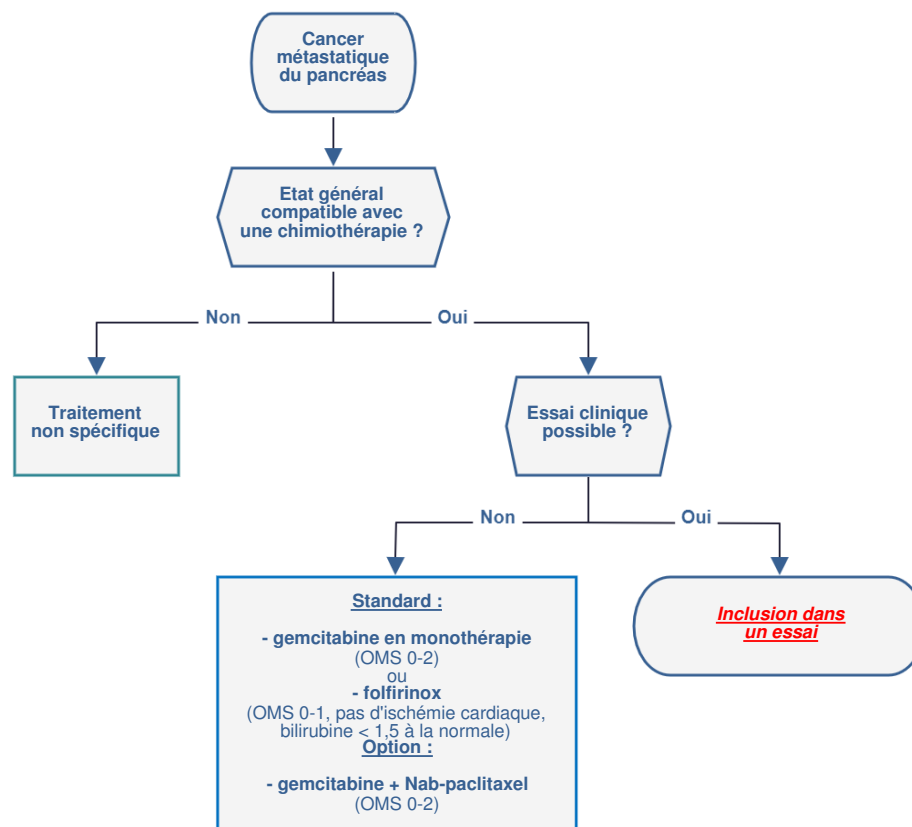


### 10.1. Commentaires

(Wyse, 2011; Hammel, 2016; Zhong, 2017)(Loehrer, 2011; Johung, 2012; Herreros-Villanueva, 2012)

- La réponse au traitement initial doit faire reconsidérer la possibilité d'autres options thérapeutiques : exérèse chirurgicale ou radiochimiothérapie.
- L'essai LAP07 initié par le Pr P. Hammel évaluant l'intérêt d'une radiochimiothérapie (RCT) après stabilité tumorale obtenue par une première ligne de chimiothérapie 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 discuté 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.
- 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.

## 11. Prise en charge d'une tumeur métastatique



- La chimiothérapie du cancer du pancréas est une **chimiothérapie ambulatoire**. L'état général du patient doit cependant permettre d'entreprendre un tel traitement.
- L'ensemble des **mesures symptomatiques** n'est pas détaillé dans ce référentiel (Cf. référentiels [soins de support](#)). Une attention particulière doit être portée à la prise en charge de la **douleur** dans le cancer du pancréas, 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](#)".
- Pour les patients traités par gemcitabine en première ligne, la deuxième ligne par FOLFOX est validée ([Oettle, 2014](#)). 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).

## 12. 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.

## 13. Formes familiales de cancers du pancréas

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

- Les patients atteints de cancers du pancréas doivent être interrogés sur **leurs antécédents familiaux** : pancréatite, cancers du sein ou de l'ovaire, cancers du pancréas, cancers colorectaux ou de l'endomètre, et mélanomes en particulier.
- En présence d'antécédents familiaux de cancers du pancréas ou d'autres types de cancers, ils doivent faire

l'objet d'une consultation d'oncogénétique visant à déterminer s'il s'agit de cancers du pancréas familiaux ou bien si ces cancers s'intègrent dans des syndromes génétiques connus.

- Les recommandations de sevrage tabagique doivent également être délivrées.
- **Le syndrome du cancer pancréatique familial (CaPaFa)** est une entité récemment définie par l'existence d'au moins deux apparentés au premier degré (parents, enfants, frères, sœurs) ou au moins 3 apparentés quel que soit le degré ayant un adénocarcinome pancréatique, en l'absence d'un autre syndrome de cancer familial. **Le risque de cancer pancréatique est multiplié par 1,9 à 13 en cas d'antécédent familial par rapport à la population générale. Son incidence annuelle est comprise entre 1 et 10/1000000. Il représente 5-10 % de l'ensemble des CPFs.**
- De nombreux gènes suspectés être des gènes prédisposant au développement de CPF (comme les gènes *BRCA2*, *PALB2*, *ATM*, *CDKN2A*) sont en cours d'étude.
- **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 :**
    - **du syndrome Mélanome-Pancréas (FAMMM-PC)** associant des cancers du pancréas et des mélanomes, prédisposition associée à une mutation de *CDKN2A*
    - **de certaines familles de syndrome de cancers du sein et de l'ovaire** associant aux cancers du pancréas des cancers du sein et/ou des cancers de l'ovaire, prédisposition associée à une mutation de *BRCA1* ou *BRCA2*
    - **du 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, prédisposition associée à une mutation de *LKB1/STK11*
    - **du syndrome de Lynch** associant des cancers du côlon, de l'estomac, de l'intestin grêle, des voies excrétrices mais aussi chez la femme des cancers de l'endomètre ou plus rarement de l'ovaire, prédisposition associée à une mutation des gènes de la famille *MMR*
    - **de la polypose adénomateuse familiale**, prédisposition associée à une mutation des gènes de la famille *APC*
    - **du syndrome de Li-Fraumeni** (voir [référentiel Sein](#)), observé dans certaines familles (prédisposition associée à une mutation 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.**
  - Plusieurs équipes ont proposé de réaliser, à partir de 40/50 ans tous les 1 à 2 ans, une échoendoscopie, +/- avec ponction en cas d'image anormale et/ou IRM pancréatique.
  - A ce jour, aucune stratégie de dépistage ne fait l'objet d'un consensus, mais la proposition en alternance d'une IRM pancréatique et d'une échoendoscopie tous les 2 ans à partir de 45 ans, en se calquant sur ce qui est offert actuellement aux porteurs d'une mutation de *LKB1* (appelée aussi *STK11*) dans le contexte du syndrome de Peutz-Jeghers représente une alternative à discuter.
- **D'autres situations prédisposent aux cancers du pancréas exocrine.**

## 14. 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).*

## 14.1. Traitements adjuvants

### 14.1.1. 1) Gemcitabine

- **Gemcitabine** (1000 mg/m<sup>2</sup> 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 tial.  
*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..*

### 14.1.2. 2) 5-Fluorouracile et acide folinique

- **FUFOL Mayo Clinic**

**Acide folinique** 20 mg/m<sup>2</sup> en bolus de **J1 à J5**

**5-Fluorouracile** 425 mg/m<sup>2</sup> en bolus de **J1 à J5**

**Reprise à J29  
6 cycles**

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

#### Référence

- Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, *et al.*  
A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer.  
*N Engl J Med. 2004 ;350:1200-10.*
- Le thésaurus national de cancérologie digestive est disponible sur le site de la SNFGE [en cliquant ici](#).

## 14.2. Maladie localement avancée ou maladie métastatique : première ligne

### 14.2.1. 1) Folfirinox

**A J1**

**Oxaliplatine** 85 mg/m<sup>2</sup> IV en perfusion de 2 heures, puis

**Irinotécan** 180 mg/m<sup>2</sup> IV en perfusion de 90 min

**Acide folinique** 400 mg/m<sup>2</sup> IV en perfusion de 2 heures (pendant la perfusion d'irinotécan)

**5-Fluorouracile** bolus 400 mg/m<sup>2</sup> IV en 15 minutes.

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

## 14.2.1.1. 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.**

## 14.2.1.2. 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 <sup>3</sup> 1.5x10 <sup>9</sup> /L et Plaq <sup>3</sup> 75x10 <sup>9</sup> /L	Pas de retard de cycle	Pas de réduction de dose		
PNN <1.5x10 <sup>9</sup> /L	Retarder le traitement jusqu'à PNN $\geq$ 1500 (jusqu'à J22 ou J29 si nécessaire). En cas de non récupération à J29, <b>arrêt du traitement</b>	<b>1<sup>er</sup> épisode :</b> réduction de dose à 150 mg/m <sup>2</sup> <b>2<sup>ème</sup> épisode :</b> maintien de la dose à 150 mg/m <sup>2</sup> <b>3<sup>ème</sup> épisode :</b> <b>arrêt du traitement</b>	<b>1<sup>er</sup> épisode :</b> pas de réduction de dose <b>2<sup>ème</sup> épisode :</b> réduire la dose à 60 mg/m <sup>2</sup> <b>3<sup>ème</sup> épisode :</b> <b>arrêt du traitement</b>	<b>1<sup>er</sup> épisode :</b> supprimer le bolus de J1
Plaq <75x10 <sup>9</sup> /L	Retarder le traitement jusqu'à récupération (plaq $\geq$ 75x10 <sup>9</sup> /L). En cas de non récupération à J29, <b>arrêt du traitement</b>	<b>1<sup>er</sup> épisode :</b> pas de réduction de dose <b>2<sup>ème</sup> épisode :</b> diminuer la dose à 150 mg/m <sup>2</sup> <b>3<sup>ème</sup> épisode :</b> <b>arrêt du</b>	<b>1<sup>er</sup> épisode :</b> diminuer la dose à 60 mg/m <sup>2</sup> <b>2<sup>ème</sup> épisode :</b> maintien de la dose réduite <b>3<sup>ème</sup> épisode :</b> <b>arrêt du traitement</b>	<b>1<sup>er</sup> épisode :</b> diminuer la dose du bolus et de la perfusion continue de 25 %

		<b>traitement</b>	
--	--	-------------------	--

## 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	<b>1<sup>er</sup> épisode</b> : réduire la dose d'irinotécan à 150 mg/m <sup>2</sup> et supprimer le bolus de 5-Fluorouracile à J1 <b>2<sup>ème</sup> épisode</b> : malgré la réduction de dose d'irinotécan et la suppression du bolus de 5-Fluorouracile, réduire la dose d'oxaliplatine à 60 mg/m <sup>2</sup> <b>3<sup>ème</sup> épisode</b> : <b>arrêt du traitement</b>
Thrombopénie grade 3-4	<b>1<sup>er</sup> épisode</b> : réduire la dose d'oxaliplatine à 60 mg/m <sup>2</sup> et la dose de 5-Fluorouracile continu de 25 % <b>2<sup>ème</sup> épisode</b> : malgré la réduction de dose à 60 mg/m <sup>2</sup> , réduire la dose d'irinotécan à 150 mg/m <sup>2</sup> et la dose de 5-Fluorouracile continu de 25 % supplémentaires <b>3<sup>ème</sup> épisode</b> : <b>arrêt du traitement</b>

## B. Toxicités digestives

Evénements	Réduction de dose au cycle suivant
- Diarrhée grade <b>3-4</b> isolée ou - Diarrhée + fièvre et/ou neutropénie de grade 3-4	<b>1<sup>er</sup> épisode</b> : réduire la dose d'irinotécan à 150 mg/m <sup>2</sup> et supprimer le bolus de 5-Fluorouracile à J1 <b>2<sup>ème</sup> épisode</b> : malgré la diminution de dose d'irinotécan à 150 mg/m <sup>2</sup> , réduire la dose d'oxaliplatine à 60 mg/m <sup>2</sup> et réduire la dose de 5-Fluorouracile continu de 25 % <b>3<sup>ème</sup> épisode</b> : <b>arrêt du traitement</b>
Diarrhée résistante (>48 h) en dépit des hautes doses de lopéramide	<b>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</b>

## 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	Aucune	Aucune	

gênant pas les activités de la vie quotidienne (grade 2 NCI)	modification	modification	65 mg/m <sup>2</sup>
Paresthésies/dysesthésies avec douleurs ou altération fonctionnelle gênant les activités de la vie quotidienne (grade 3 NCI)	65 mg/m <sup>2</sup>	65 mg/m <sup>2</sup>	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/m<sup>2</sup>).
- 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'alopecie, pourra justifier une réduction de dose si indiquée médicalement, par exemple réduction d'irinotécan à 150 mg/m<sup>2</sup> et/ou oxaliplatine à 60 mg/m<sup>2</sup> 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 folfirinnox versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer.  
[Ann Oncol 2014;25 \(suppl 4\): iv210-iv211.](#)

#### 14.2.2. 2) Gemcitabine

**Gemcitabine** 1000 mg/m<sup>2</sup> 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).

#### 14.2.2.1. Proposition d'adaptation de doses

##### Toxicités hématologiques

100 % de dose si **PNN** >1 000 et plaquettes ≥ 100 000/mm<sup>3</sup>

*Tumeurs exocrines du pancréas*



	50 % de dose si $750 < \text{PNN} < 1\ 000/\text{mm}^3$ <b>ou</b> $75\ 000 \leq \text{plaquettes} < 100\ 000/\text{mm}^3$	
	0 % (chimiothérapie reportée) si $\leq 750 \text{ PNN}$ ou $< 75\ 000 \text{ plaquettes}/\text{mm}^3$	
<b>Toxicités non hématologiques</b>		
	<b>Grade CTC</b>	<b>Dose</b>
	0-2	100 %
	3	75 %
	4	arrêt

### 14.2.3. 3) Gemcitabine-Nab-paclitaxel

<p><b>Gemcitabine</b> 1000 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 30 min puis</p> <p><b>Nab-paclitaxel</b> 125mg/m<sup>2</sup> à <b>J1, J8, J15</b></p> <p style="text-align: right;"><b>Reprise à J29</b></p>
--

- Critères de sélection des patients :
  - maladie métastatique
  - évaluation gériatrique des patients >75 ans
  - OMS 0-2
  - Karnofsky  $\geq 80$  %.

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.](#)

## 14.3. Maladie localement avancée ou maladie métastatique : deuxième ligne

### 14.3.1. FOLFOX

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

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.](#)

### 14.3.2. 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.](#)

## 15. Essais cliniques

- **PRODIGE 44-PANDAS** : étude de phase II randomisée multicentrique, de chimiothérapie néoadjuvante par mFolfirinox, suivie ou non d'une radiochimiothérapie concomitante avant chirurgie d'un adénocarcinome du pancréas à la limite de la résecabilité.
  - Etablissement ouvert en Alsace : Centre Paul Strauss (Strasbourg).
  - Etablissements ouverts en Lorraine : Institut de Cancérologie de Lorraine (Vandoeuvre-lès-Nancy), CHRU de Nancy, CHR de Metz-Thionville.
- **Pancreas-CGE** : cohorte sur les cancers du pancréas résécables ou potentiellement résécables.
  - Etablissement ouvert en Franche-Comté : CHRU de Besançon.
- **NEOPAN/PRODIGE 29** : essai de phase III, randomisé, comparant une chimiothérapie par folfirinox à la gemcitabine dans le traitement du cancer pancréatique localement avancé.
  - Etablissement ouvert en Alsace : Centre Paul Strauss (Strasbourg).
- **Étude D081FC0001-POLO** : étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, comparant l'efficacité et la tolérance d'un traitement d'entretien par olaparib administré seul par rapport à un placebo, chez des patients ayant un cancer pancréas métastatique avec mutation gBRCA n'ayant pas progressé sous chimiothérapie de première ligne à base de sel de platine.
  - Etablissement ouvert en Franche-Comté : CHRU 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.
  - Etablissement ouvert en Lorraine : Institut de Cancérologie de Lorraine (Vandoeuvre-lès-Nancy).
- **EPIC** : impact sur la survie d'une prise en charge palliative précoce dans les cancers du haut appareil digestif (pancréas, voies biliaires et gastriques) métastatiques traités par chimiothérapie: Etude randomisée de phase III.
  - Etablissement ouvert en Lorraine : Institut de Cancérologie de Lorraine (Vandoeuvre-lès-Nancy)
  - Etablissement ouvert en Alsace : CHU de Strasbourg, Centre Paul Strauss (Strasbourg).

## 16. 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.
- 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.
- 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, Kluijt 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, Kluijt I, van der Stoep N *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.](#)
- 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.](#)
- 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, Gardenes 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 3.2017 : <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, 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.](#)
- 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.](#)

- 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.](#)
- 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](http://www.rcpath.org)  
CELLULAR PATHOLOGY, GUIDELINES, DATASETS  
[Minimum dataset for the histopathological reporting of pancreatic, ampulla of Vater and bile duct carcinoma](#), mars 2017
- SFGD 2009.
- 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.](#)
- 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](#)
- 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.](#)
- 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.](#)
- Vaquero Raya EC.  
Chronic pancreatitis: beyond alcohol.  
[Gastroenterol Hepatol. 2012 17.](#)
- 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.](#)