

# Peut-on dépister le cancer du pancréas ?

## Objectifs pédagogiques

- Connaître les lésions précancéreuses et quelles sont les populations à risque d'adénocarcinome pancréatique ?
- À qui proposer le dépistage ?
- Par quels moyens diagnostiques peut-on dépister le cancer du pancréas et avec quel rythme ?

## Introduction

L'adénocarcinome du pancréas est la 4<sup>e</sup> cause de décès par cancer aux États-Unis. Son incidence en France et en Europe est en légère augmentation (2-3 %) alors que l'ensemble des cancers connaît une baisse en Europe [1]. Par ailleurs, sa gravité reste élevée avec une mortalité supérieure à l'incidence annuelle. La proportion des patients survivants à 5 ans reste très faible, aux alentours de 5,8 % (données SEER États-Unis). Les raisons en sont connues, la majorité des patients étant diagnostiquée à un stade symptomatique déjà avancé et la plupart du temps hors des possibilités de résection chirurgicale. De même, les patients ayant pu bénéficier d'une chirurgie curative ont une survie à 5 ans limitée aux alentours de 25 %. En revanche, chez des patients sélectionnés dont le diamètre tumoral est inférieur à 1 cm, la survie à 5 ans après chirurgie dépasse 75 %. Il est ainsi naturel de penser que les meilleures chances de survie sont réservées

aux patients chez qui un cancer infra-clinique a été diagnostiqué. Plusieurs travaux ont montré que les patients opérés pour des cancers *in situ* sur lésions préneoplasiques pancréatiques avaient des survies très encourageantes. Les équipes du Johns Hopkins Hospital, dont les travaux en matière de dépistage et de prise en charge du cancer du pancréas sont reconnus, ont ainsi rapporté des survies de 77 % à 5 ans après chirurgie pour cancer sur Tumeurs intracanalaires Papillaires Mucineuses Pancréatiques (TIPMP) non invasives (dont 55 % de carcinomes *in situ*) [2].

La notion de lésions préneoplasiques du pancréas prend ainsi tout son sens dans la stratégie de prise en charge du cancer du pancréas. Il apparaît essentiel de connaître et reconnaître les différents types de lésions préneoplasiques, ainsi que leur moyen de dépistage et diagnostic. Par ailleurs, certaines de ces lésions se développent dans un contexte de prédisposition héréditaire, dont le déterminisme génétique connaît quelques avancées récentes. La connaissance de ces notions doit permettre de repérer les patients à risque élevé de cancer du pancréas, afin de leur faire bénéficier, au minimum d'un programme de surveillance, dont les modalités sont encore à définir, et éventuellement d'une chirurgie prophylactique, seule à même à écarter le risque d'un cancer.

---

Philippe Grandval

---

## Les lésions à risque de cancer pancréatique

Trois lésions sont classiquement reconnues comme étant des lésions potentiellement associées au développement d'un cancer du pancréas. Deux sont bien connues et aisément identifiées sur les examens d'imagerie ; il s'agit du cystadénome mucineux et des TIPMP. La troisième, dénommée PanIN (« pancreatic intra epithelial neoplasia ») dont la taille dépasse rarement 5 mm, est une lésion histologique, même si, nous le verrons, certains signes permettent de les suspecter à l'échoendoscopie.

### Le cystadénome mucineux (CAM)

Les CAM sont des kystes muco sécrétant dont la taille, souvent supérieure à 5 cm, les rend facilement identifiables sur les examens d'imagerie. Leurs parois sont constituées d'un épithélium cylindrique muco sécrétant et d'un chorion présentant l'aspect d'un stroma ovarien caractéristique. Ces lésions sont rares, éventuellement associées à des symptômes. Elles surviennent chez la femme de 40-50 ans, principalement au niveau de la tête et de la queue du pancréas. Le risque d'évolution des CAM vers une lésion *borderline*, un carcinome *in situ*, puis finalement un cancer invasif, est élevé (6 à 36 %). Ce risque élevé justifie la recommandation d'une résection chirurgicale systématique, ce d'autant

---

■ Ph. Grandval (✉) Service d'hépatogastroentérologie, Hôpital de la Timone, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille Cedex 05 – Tél. : 04 91 38 60 23 – Fax : 04 91 38 48 73  
E-mail : philippe.grandval@ap-hm.fr

que la survie des CAM opérés en l'absence de carcinome invasif est proche de 100 % à 5 ans. Les facteurs prédictifs d'un risque de dégénérescence sont la présence d'un nodule mural (se = 100 %), un épaissement marqué de la paroi, une taille > 60 mm [3]. Le dosage de l'ACE intrakystique prélevé lors d'une ponction sous échocardiographie permet de faire suspecter la nature mucineuse du kyste avec 95-100 % de spécificité lorsqu'il est supérieur à 400 ng/ml. Les kystes asymptomatiques, de diamètre inférieur à 3 cm, sans nodules muraux, peuvent faire l'objet d'une surveillance rapprochée par échocardiographie et imagerie.

### Les Tumeurs Intracanales Papillaires Mucineuses Pancréatiques (TIPMP)

Cette entité, bien que connue depuis longtemps, a fait l'objet d'une définition précise en 1996. Les lésions touchent le canal de Wirsung et/ou les branches secondaires et associent une prolifération papillaire, un épithélium cylindrique muco sécrétant et des dilatations kystiques des canaux. La classification OMS des TIPMP différencie 4 sous-groupes : les adénomes avec ou sans dysplasie légère, les néoplasies *borderline* avec dysplasie modérée, les carcinomes *in situ* et enfin les carcinomes invasifs [4]. À cette classification, se rajoutent 4 sous-types histologiques distincts pour lesquels le pronostic semble différer. Il s'agit des types intestinaux, gastriques, pancréatico-biliaires et oncocytiques. Le sous-type intestinal est plus fréquemment rencontré. Il exprime spécifiquement MUC 2, et, en cas de cancer invasif, semble associé à une meilleure survie, contrairement aux autres types qui s'apparentent au cancer du pancréas classique.

Le risque de dysplasie de haut grade à 5 ans dépend étroitement de l'atteinte du canal principal (63 % vs 15 % si atteinte des branches secondaires,  $p < 0,001$ ) [5]. Une atteinte du canal principal justifie une pancréatectomie.

Tableau I. Surveillance des TIPMP des canaux secondaires (Tanaka 2012 [6])

En l'absence des critères suivants :			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ictère en cas de kyste céphalique</li> <li>• Masse intrakystique</li> <li>• Canal principal &gt; 10 mm</li> <li>• Taille du kyste &gt; 3 cm</li> <li>• Nodule mural</li> <li>• Cytologie positive</li> </ul>			
Taille du kyste le plus large			
< 1 cm	1-2 cm	2-3 cm	> 3 cm
<ul style="list-style-type: none"> <li>• CT/IRM tous les 2-3 ans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CT/IRM annuels pendant 2 ans</li> <li>• Puis espacer si absence d'évolution</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Échoendoscopie à 3-6 mois puis espacer avec IRM/échoendoscopie en alternance</li> <li>• Chirurgie selon la durée prévisible de surveillance</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Échoendoscopie et IRM / 3-6 mois</li> <li>• Chirurgie chez les patients jeunes</li> </ul>

En ce qui concerne les formes secondaires, un consensus international a émis en 2006 des recommandations de prise en charge, qui viennent d'être réactualisées en 2012 [6]. L'algorithme proposé par les experts définit des critères dont la présence doit faire poser l'indication d'une chirurgie (Tableau I), la taille du plus gros kyste en l'absence des critères précédents définissant les modalités de la surveillance.

### Les PanIN

Ces lésions sont également connues depuis de nombreuses années. Il s'agit de lésions microscopiques mesurant en règle générale moins d'un centimètre, plus fréquemment retrouvées au niveau des canaux secondaires de la tête et la queue du pancréas. Leur fréquence augmente avec l'âge. Trois types de PanIN existent (Tableau II) [7]. Les PanIN sont souvent associées, sans en être spécifiques au cancer du pancréas, mais également retrouvées au cours de la pancréatite chronique et dans le pancréas normal. Ainsi, Andea *et al.* ont montré la présence de ces lésions dans 82 %, 60 % et 16 % respectivement. La présence de PanIN 3 était retrouvée dans 40 %, 4 % et 0 % des cas [8]. À l'inverse, les PanIN 1 sont communes dans le pancréas normal où elles sont considérées comme bénignes.

Bien que microscopiques et invisibles sur les examens d'imagerie comme le

scanner et l'IRM, il semble que le PanIN puissent avoir un « phénotype » échocardiographique. Brune *et al.* ont en effet rapporté des aspects de pancréatite chronique focale associés aux PanIN, correspondant à une atrophie centrolobulaire et associant des anomalies canales (dilatations) et parenchymateuses (lobularité) [9].

PanIN et TIPMP ont des similitudes histologiques et des origines communes. Elles diffèrent cependant par leur taille, celle des papilles, plus longues dans les TIPMP, et l'expression de MUC 2 pour les TIPMP. Toutefois, la coexistence des deux types de lésions est fréquente et atteint 86 % dans les séries autopsiques.

Les PanIN sont également fréquemment retrouvées dans le cancer pancréatique familial. Brune *et al.* ont retrouvé des lésions de PanIN sur toutes les pièces de pancréatectomies de patients opérés pour anomalies pancréatiques dans un contexte de cancer pancréatique familial [9]. Il était également remarquable de noter que ces lésions avaient la particularité d'être multifocales et atteignaient 10,7 % des canaux.

### Les situations à risque de cancer pancréatique

Le chiffre de 10 % est régulièrement cité pour définir la part de cancers

pancréatiques ayant une origine familiale. Cependant, ce chiffre est peut-être surestimé et plus proche de 2 % comme le suggère une métaanalyse des études ayant quantifié le risque familial de cancer du pancréas [10]. On distingue trois types de situations exposant à un risque élevé de cancer du pancréas (Tableau III).

### Syndromes héréditaires prédisposant aux tumeurs

Ces syndromes ont un déterminisme génétique connu et se transmettent sur un mode autosomique dominant. Le syndrome de Peutz-Jeghers est secondaire à une mutation du gène *STK11*. Il associe une polypose hamartomateuse, une lentiginose péri-artificielle, et un risque élevé de cancers (colorectal, sein, thyroïde). Le risque de cancer pancréatique chez les individus porteurs de la mutation est 132 fois supérieur à la population normale et est évalué à 36 % [11]. Le syndrome du mélanome multiple familial (FAMMM) prédispose à un risque élevé de mélanome. Le gène incriminé est un suppresseur de tumeur (*CDKN2A*) codant pour p16/MTS1. Ce syndrome est associé à un risque de cancer pancréatique de 17 % au cours de la vie [12]. Le syndrome sein-ovaire, associé à une mutation des gènes *BRCA 1* et *2*, expose à un risque de cancer du pancréas 3,5 à 10 fois supérieur à la normale. Ce risque prédomine pour *BRCA2* pour lequel le risque estimé au cours de la vie est de 5 % [13]. Le syndrome de Lynch, lorsqu'il existe un cas de cancer pancréatique dans la famille, expose aussi à un risque de 1,3 % à 50 ans et 3,6 % à 70 ans [14]. Enfin, la polypose familiale liée au gène *APC* est associée à un risque de 4,6 [15].

### Syndromes associés à une inflammation pancréatique

La pancréatite chronique héréditaire est principalement secondaire à une mutation du gène *PRSS1* codant pour le trypsinogène cationique [16]. Les patients développent dès l'enfance des lésions de pancréatite chronique évo-

Tableau II. Les différents types de PanIN [31]

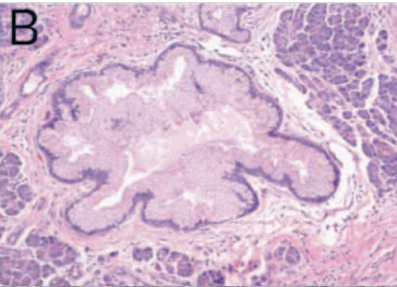
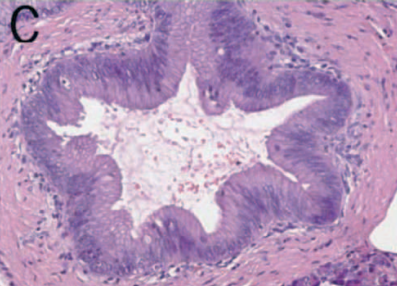
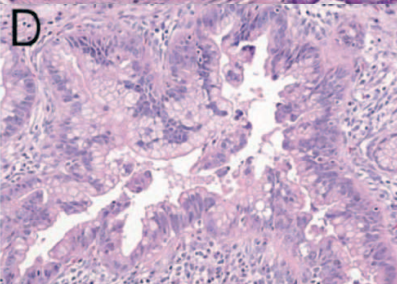
PanIN 1	Épithélium cylindrique Orientation normale Noyaux ronds Lésions planes = PanIN 1A Lésions papillaires = PanIN 1B	
PanIN 2	Perte de polarité Rapport nucléocytoplasmique variable Noyaux élargis Pseudo stratifications Hyperchromatisme	
PanIN 3	Lésions papillaires, rarement planes Cluster de cellules épithéliales dans la lumière Perte de polarité Mitoses anormales Irrégularités nucléaires	

Tableau III. Prédispositions héréditaires au cancer du pancréas [30]

Type de prédisposition	Gène	Risque de cancer pancréatique à 70 ans (%)
<b>Syndromes héréditaires prédisposant aux tumeurs</b>		
Syndrome de Peutz-Jeghers	<i>STK11</i>	36
FAMMM syndrome	<i>CDKN2A</i> , <i>CDK4</i>	17
Syndrome sein-ovaire	<i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i>	3-8
Syndrome de Lynch	<i>MLH1</i> , <i>MSH2</i>	< 5
Polypose adénomateuse familiale	<i>APC</i>	< 5
<b>Syndromes associés à une inflammation pancréatique</b>		
Pancréatite chronique héréditaire	<i>PRRS1</i> , <i>SPINK1</i>	40
Mucoviscidose	<i>CFTR</i>	< 5
Cancer pancréatique familial	<i>BRCA2</i> , <i>PALB2</i> , <i>ATM</i>	2 apparentés : 8-12 % > 3 apparentés : 16-38 %

luée. Le risque de cancer, évalué par Lowenfels *et al.* en 2000, était de 40 % à 70 ans [17]. Ce travail mettait également en évidence un sur-risque de 75 % en cas de transmission paternelle du gène, de même qu'un effet aggravant du tabagisme qui double le risque de cancer, et avance l'âge de 20 ans

par rapport aux non fumeurs. Rebours *et al.* ont confirmé ces données dans une étude française et rapporté un risque de 11 % à 50 ans et 49 % à 75 ans [18]. La mucoviscidose, également responsable d'une inflammation pancréatique est associée à un sur-risque de cancer du pancréas de l'ordre de 5,3.

## Cancer pancréatique familial

C'est certainement l'entité qui pose le plus de problème, du fait de l'absence à ce jour de gène identifié, empêchant ainsi un dépistage organisé. La conférence de consensus de 2007 a défini les critères requis pour ce syndrome, à savoir la présence d'au moins deux apparentés au 1<sup>er</sup> degré ayant un cancer du pancréas en dehors de syndrome héréditaire prédisposant aux tumeurs [19]. Certains auteurs considéraient également les individus ayant plus de 3 apparentés quel que soit le degré. Les études consacrées à ces familles [20, 21, 22] suggèrent une transmission autosomique dominante, un âge de survenue avant 50 ans pour 16 % des patients, et 10 ans avant dans les nouvelles générations. Le tabac est également fortement associé à une augmentation du risque ainsi qu'à une diminution de l'âge de survenue. Il est intéressant de noter que des cancers extrapancréatiques sont plus fréquemment rencontrés, en particulier cancers du sein, côlon et poumon. Le risque cumulé de cancer pancréatique augmente avec le nombre d'apparentés au 1<sup>er</sup> degré (8-12 % si 2 apparentés, 16-30 % si 3 apparentés) [22].

Les études de liaison ont pu mettre en évidence, avec une grande significativité (LOD score à 5,36), une région du chromosome 4q32-34 associée à une transmission autosomique dominante. Le gène codant pour la Pallidine (PALLD) a été suspecté d'être un gène majeur de susceptibilité du cancer du pancréas. Malheureusement, les études réalisées dans d'autres familles n'ont pas retrouvé d'anomalies sur ce locus. À l'exception des gènes BRCA2 et peut-être ATM (ataxia telangiectasia mutated gene), qui semblent fréquemment retrouvés (17 % dans la série néerlandaise de Murphy *et al.* [23] pour BRCA2 et 4,6 % pour ATM [24], les autres gènes ayant fait l'objet de publications encourageantes, comme CDKN2A et PALB2, sont à l'inverse sujets à des résultats trop contradictoires [25, 26].

## Résultats des dépistages des patients asymptomatiques à haut risque

Les buts d'un programme de dépistage du cancer du pancréas dans les situations à risque sont le diagnostic des cancers T1N0, des carcinomes *in situ*, et lésions de haut grade (PanIN 3 et TIPMP). Plusieurs études américaines et européennes ont analysé les résultats du dépistage de lésions pancréatiques chez les personnes asymptomatiques à risque de cancer pancréatique. Une première étude réalisée en Allemagne, chez les patients du registre FaPaCa, a analysé les données d'imagerie (IRM) et d'échoendoscopie chez 76 apparentés asymptomatiques. Des anomalies étaient retrouvées dans 33 % des échoendoscopies et 23,3 % des IRM et ont conduit à réaliser 7 chirurgies. Aucune dysplasie de haut grade ou cancer invasif n'ayant été retrouvé, les auteurs concluaient en l'absence de justification d'un programme de surveillance dans cette indication au regard des conséquences d'une pancréatectomie [27]. Une deuxième étude néerlandaise sur un effectif plus petit, comportant un grand pourcentage de patients porteurs d'un syndrome de mélanome familial et de cancer pancréatique familial, a montré que l'échoendoscopie permettait chez ces patients de diagnostiquer un cancer dans 7 % des cas et une TIPMP dans 16 % [28]. Une étude récente, issue du Johns Hopkin Medical Institution, a porté sur 216 patients (90 % d'apparentés au 1<sup>er</sup> degré de cancers pancréatiques familiaux) [29]. Tous avaient une IRM, un scanner et une échoendoscopie. Ces examens étaient réalisés dans l'un des 5 centres experts et analysés en aveugle des autres examens. Au final, 42,6 % des personnes dépistées présentaient une anomalie sur un des examens. Les anomalies consistaient principalement en une lésion kystique (38,9 %), une dilatation du Wirsung ou des branches secondaires (2,3 %) et une masse solide (1,4 %). Il s'agissait de petites

lésions (0,55 mm), souvent multiples et multifocales dans 54,7 % des cas. Les performances des examens ont été analysées. Pour les lésions infracentimétriques, l'IRM et l'échoendoscopie étaient plus performantes que le scanner, avec une supériorité de l'échoendoscopie par rapport à l'IRM, cette dernière étant en revanche plus performante pour visualiser une communication entre un kyste et un canal. Cinq patients étaient opérés. Tous présentaient une TIPMP, dont une seule était en dysplasie de haut grade, ainsi que des PanIN 2 et 3.

Bartsch *et al.* [30], dans une revue récente, ont synthétisé les résultats d'un tel programme de surveillance dans l'ensemble des travaux réalisés. Sur 988 individus à risques, 18 cancers ont été détectés dont 4 seulement étaient de petits cancers (T1N0), et 22 PanIN 3 et/ou TIPMP en dysplasie de haut grade.

## Stratégies de surveillance, indications

Les patients à risque de cancer du pancréas doivent bénéficier d'une consultation d'oncogénétique. Celle-ci a pour mission d'expliquer au mieux le risque de cancer pancréatique, au regard des éventuelles mutations retrouvées, le bénéfice et les modalités des stratégies de dépistage et surveillance. En l'absence de gène majeur, les données phénotypiques familiales (au moins trois générations), ainsi que les diagnostics précis des cancers (histologie), prennent toute leur importance. Les recommandations de sevrage tabagique doivent également être délivrées. Un prélèvement génétique pour analyse constitutionnelle des gènes BRCA2, PALB2, ATM doit être proposé, et selon les situations, des gènes CDKN2A et BRCA1 (Tableau IV). Un modèle de prédiction du risque de cancer pancréatique pour les cancers pancréatiques familiaux, appelé PancPRO, par analogie au BRCAPRO du syndrome sein-ovaire, a été développé

Tableau IV. Indication d'un dépistage du cancer du pancréas chez les patients asymptomatiques à risque

Plus de 2 cancers pancréatiques apparentés au 1 <sup>er</sup> degré
Plus de 3 cancers pancréatiques quel que soit le degré de parenté
Syndrome de Peutz-Jeghers
Pancréatite chronique héréditaire
Porteurs d'une mutation CDKN2A
Porteurs d'une mutation BRCA1/2 et PALB2 avec au moins un cancer du pancréas au 1 <sup>er</sup> degré
Syndrome de Lynch avec au moins un apparenté au 1 <sup>er</sup> degré ayant un cancer du pancréas

afin d'aider à la caractérisation des patients à risques.

L'échoendoscopie (associée à la ponction) et l'IRM sont les outils actuellement les plus performants pour dépister les lésions précancéreuses infracentimétriques telles que les TIPMP (voire certaines PanIN), alors que le scanner et la cholangiographie rétrograde endoscopique en raison de l'irradiation et des risques inhérents ne sont pas indiqués dans les prédispositions héréditaires. L'âge de début de la surveillance classiquement retenu dans les études est de 40 ans (ou 10 avant l'âge du plus jeune des cancers dans la famille). Toutefois ce critère peut être discuté au vu de l'âge moyen à partir duquel les lésions pancréatiques, et en particulier les dysplasies de haut grade, sont observées, en l'occurrence plutôt 50 ans. Enfin, la fréquence de réalisation des examens conseillée est actuellement d'un an.

## Conclusion

L'identification de gènes incriminés dans le cancer du pancréas est attendue au vu du développement des méthodes de séquençage à haut débit. Dans l'attente de tels résultats, il apparaît nécessaire, au vu des risques de cancer, de développer des programmes de surveillance des patients à haut risque. En raison du caractère invasif et de la fréquence des examens requis, ceux-ci sont actuellement développés dans le cadre de protocoles, dans des centres experts, et devront faire l'objet d'une validation de leur efficacité. Il est toutefois impératif que l'ensemble de la communauté des gastroentéro-

logues soit capable de reconnaître les lésions précancéreuses et les situations à risques afin d'être à même de référer les patients.

## Références

- Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2012. *Ann Oncol* 2012;23:1044-52.
- Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience. *Ann Surg* 2004;239:788-97; discussion 797-789.
- Crippa S, Salvia R, Warshaw AL, et al. Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients. *Ann Surg* 2008;247:571-9.
- Kloppel G, Solcia E, Longnecker DS, et al. Histological typing of tumours of the exocrine pancreas. In: World Health Organization International Classification of Tumors, 2nd ed. Berlin: Springer; 1996. p. 11-20.
- Levy P, Jouannaud V, O'Toole D, et al. Natural history of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: actuarial risk of malignancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:460-8.
- Tanaka M, Fernandez-del Castillo C, Adsay V, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatol* 2012;12:183-97.
- Hruban RH, Adsay NV, Albores-Saavedra J, et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia: a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. *Am J Surg Pathol* 2001;25:579-86.
- Andea A, Sarkar F, Adsay VN. Clinicopathological correlates of pancreatic intraepithelial neoplasia: a comparative analysis of 82 cases with and 152 cases without pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mod Pathol* 2003;16:996-1006.
- Brune K, Abe T, Canto M, et al. Multifocal neoplastic precursor lesions associated with lobular atrophy of the pancreas in patients having a strong family history of pancreatic cancer. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1067-76.
- Permeth-Wey J, Egan KM. Family history is a significant risk factor for pancreatic cancer: results from a systematic review and meta-analysis. *Fam Cancer* 2009;8:109-17.
- Giardiello FM, Welsh SB, Hamilton SR, et al. Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. *N Engl J Med* 1987;316:1511-4.
- Vasen HF, Gruis NA, Frants RR, et al. Risk of developing pancreatic cancer in families with familial atypical multiple mole melanoma associated with a specific 19 deletion of p16 (p16-Leiden). *Int J Cancer* 2000;87:809-11.
- van Asperen CJ, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ, et al. Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. *J Med Genet* 2005;42:711-9.
- Kastrinos F, Mukherjee B, Tayob N, et al. Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. *JAMA* 2009;302:1790-5.
- Giardiello FM, Offerhaus GJ, Lee DH, et al. Increased risk of thyroid and pancreatic carcinoma in familial adenomatous polyposis. *Gut* 1993;34:1394-6.
- Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996;14:141-5.
- Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMaggio EP, Elitsur Y, Gates LK Jr, Perrault J, Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(6):442-6.
- Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaus-

- tive series. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:111-9.
19. Brand RE, Lerch MM, Rubinstein WS, et al. Advances in counselling and surveillance of patients at risk for pancreatic cancer. *Gut* 2007;56:1460-9.
  20. Schneider R, Slater EP, Sina M, et al. German national case collection for familial pancreatic cancer (FaPaCa): ten years experience. *Fam Cancer* 2011 Jun;10(2):323-30 21.
  21. McFaul CD, Greenhalf W, Earl J, et al. Anticipation in familial pancreatic cancer. *Gut* 2006;55:252-8.
  22. Klein AP, Brune KA, Petersen GM, et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res* 2004;64:2634-8.
  23. Murphy KM, Brune KA, Griffin C, et al. Evaluation of candidate genes MAP2K4, MADH4, ACVR1B, and BRCA2 in familial pancreatic cancer: deleterious BRCA2 mutations in 17%. *Cancer Res* 2002;62:3789-93.
  24. Roberts NJ, Jiao Y, Yu J, et al. ATM mutations in patients with hereditary pancreatic cancer. *Cancer Discov* 2012;2:41-6.
  25. Ghiorzo P, Fornarini G, Sciallero S, et al. CDKN2A is the main susceptibility gene in Italian pancreatic cancer families. *J Med Genet* 2012;49:164-70.
  26. 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.
  27. Langer P, Kann PH, Fendrich V, et al. Five years of prospective screening of high-risk individuals from families with familial pancreatic cancer. *Gut* 2009;58:1410-8.
  28. Poley JW, Kluijdt I, Gouma DJ, et al. The yield of first-time endoscopic ultrasonography in screening individuals at a high risk of developing pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2175-81.
  29. Canto MI, Hruban RH, Fishman EK, et al. Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals. *Gastroenterology* 2012; 142:796-80430.
  30. Bartsch DK, Gress TM, Langer P. Familial pancreatic cancer--current knowledge. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:445-53.
  31. Hruban RH, Maitra A, Goggins M. Update on pancreatic intraepithelial neoplasia. *Int J Clin Exp Pathol* 2008;1:306-16.

## Les 5 points forts

- ❶ Trois types de lésions précancéreuses associées au cancer du pancréas sont connues : le cystadénome mucineux, les TIPMP et les PanIN.
- ❷ Les situations à risque de cancer du pancréas sont les syndromes héréditaires prédisposant aux tumeurs (syndrome de Peutz-Jeghers, syndrome sein-ovaire (mutation BRCA 1 et 2), mélanome multiple familial – FAMMM), la pancréatite chronique principalement dans sa forme héréditaire, et le cancer pancréatique familial.
- ❸ L'adénocarcinome pancréatique familial est évoqué devant la présence d'au moins 2 apparentés au 1<sup>er</sup> degré, atteints de cancer du pancréas.
- ❹ Des lésions pancréatiques en IRM et en échoendoscopie sont trouvées chez près de la moitié des patients inclus dans un programme de dépistage du cancer pancréatique familial.
- ❺ Ces programmes de dépistage du cancer du pancréas dans les situations familiales à risque doivent être réalisés en centre expert en raison de la difficulté d'en faire le diagnostic à un stade précoce.

## Question à choix multiple

### Question 1

---

Le dépistage des personnes à haut risque de cancer du pancréas est proposé dans les situations suivantes :

- A. La pancréatite chronique alcoolique
- B. Le syndrome de Peutz-Jeghers
- C. Le syndrome sein-ovaire (mutation BRCA 1et 2) en l'absence de cas familiaux de cancer pancréatique
- D. Deux apparentés au 1<sup>er</sup> degré avec cancer du pancréas
- E. Le mélanome multiple familial (FAMMM)

### Question 2

---

Les PanIN :

- A. Sont des lésions spécifiques du cancer du pancréas
- B. Sont fréquentes dans le pancréas normal
- C. Ont plusieurs grades histologiques
- D. Ont une taille fréquemment supérieure à un centimètre
- E. Sont invisibles à l'échoendoscopie

### Question 3

---

La surveillance des personnes à haut risque de cancer du pancréas familial :

- A. Démarre à 50 ans
- B. Nécessite la réalisation d'une IRM et échoendoscopie annuelle
- C. Une pancréatographie rétrograde endoscopique est indiquée en cas d'anomalies canalaire
- D. N'est justifiée qu'en cas de mutation génétique causale identifiée
- E. Nécessite une consultation d'oncogénétique