



HAL
open science

Les formes rares de cancer du pancréas, faut-il les opérer ?

Eva Laurent

► **To cite this version:**

Eva Laurent. Les formes rares de cancer du pancréas, faut-il les opérer ?. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02291444

HAL Id: dumas-02291444

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02291444>

Submitted on 18 Sep 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Les formes rares de cancer du pancréas, faut-il les opérer?

Eva Laurent

► **To cite this version:**

Eva Laurent. Les formes rares de cancer du pancréas, faut-il les opérer?. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02291444

HAL Id: dumas-02291444

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02291444>

Submitted on 18 Sep 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Année 2018

Thèse n°

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 10 Octobre 2018 à Bordeaux

Par **Eva LAURENT**

Née le 14 mai 1988 à Chalon sur Saône

**LES FORMES RARES DE CANCER DU PANCREAS, FAUT-IL
LES OPERER ?**

Directeur de Thèse

Madame le Pr CHICHE

Jury

Monsieur le Pr Jean-Robert DELPERO	Rapporteur
Monsieur le Pr Christophe LAURENT	Président
Madame le Dr Geneviève BELLEANNEE	Juge
Monsieur le Pr Jean-Frédéric BLANC	Juge
Monsieur le Dr Quentin DENOST	Juge
Monsieur le Dr Bruno LAPUYADE	Juge

Remerciements

A ma directrice de thèse,

Madame le Pr CHICHE,

Chirurgien,

Professeur des universités,

Vous m'avez fait l'honneur de m'encadrer dans ce travail. Je vous remercie de votre rigueur et de votre disponibilité qui m'ont permis de mener à terme ce travail. Je suis fière d'avoir bénéficié de votre enseignement et de votre expérience clinique et chirurgicale au cours des 6 mois passés dans votre service et au cours des 6 derniers mois pour ce travail.

Que ce travail soit le reflet de ma plus sincère reconnaissance.

A mon président du jury,

Monsieur le Pr LAURENT,

Chirurgien,

Professeur des universités,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Vous nous inculquez vos connaissances à la fois clinique et chirurgicale avec plaisir et enthousiasme. Votre expérience et vos conseils avisés sont des éléments précieux dans notre formation.

Recevez par ce travail l'expression de mon profond respect.

A mon rapporteur de thèse,

Monsieur le Pr DELPERO,

Chirurgien à l'Institut Paoli-Calmettes de Marseille

Professeur des universités,

Je vous remercie d'avoir accepté de lire et de juger ce travail. Votre expertise en chirurgie pancréatique impose le respect et l'admiration. Veuillez accepter le témoignage de mon profond respect.

Aux membres du jury,

Monsieur le Pr BLANC,

Oncologue,

Professeur des universités,

Merci de me faire l'honneur d'accepter de lire et de juger ce travail. J'ai pu accepter au cours de mon internat votre expertise en oncologie et la justesse de vos décisions en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Veillez accepter le témoignage de mon profond respect.

Madame le Dr BELLEANNEE

Anatomopathologiste,

Praticien hospitalier,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Soyez assurée de ma gratitude.

Monsieur le Docteur DENOST,

Chirurgien

Maître de conférence,

Tu me fais l'honneur d'avoir accepté d'être membre du jury. Je te remercie de m'avoir inculqué la rigueur et le professionnalisme. Je suis fière d'avoir bénéficié de ton encadrement et de ton enseignement au cours de ces deux semestres passés en colo-rectal.

Reçois ici l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Dr LAPUYADE

Radiologue,

Praticien hospitalier,

Vous me faites l'honneur de lire et juger ce travail. Je vous remercie de votre enseignement et votre expertise en radiologie au cours des réunions de concertation pluridisciplinaire.

Veillez accepter le témoignage de mon profond respect.

A l'ensemble des chirurgiens qui m'ont accueilli dans leur service :

Aux autres chirurgiens digestifs de Bordeaux : Pr RULLIER, Pr COLLET, Pr SARIC, Dr Jean-Philippe ADAM, Dr Bertrand CELERIER, Dr Caroline GRONNIER, Dr Najah HAYTHEM, Dr Tristan WAGNER pour votre enseignement clinique et chirurgical au cours de tous ces semestres passés en votre compagnie.

A l'équipe de chirurgie cardiaque : Pr ROQUES, Pr LABROUSSE, Pr BARANDON, Dr OSES, Dr MADONNA, Dr LABORDE pour m'avoir encadré au début de mon internat en m'apprenant la rigueur de la chirurgie cardiaque.

A l'équipe de chirurgie pédiatrique viscérale : Pr DOBREMEZ, Dr Frédéric LAVRAND, Dr Maya LOOT et toute l'équipe de chirurgie orthopédique pour ce semestre passé en votre compagnie avec toute la gentillesse et la disponibilité dont vous avez fait part à mon égard.

A l'équipe de chirurgie vasculaire et digestive : Dr Vincent DUBUISSON, Pr DUCASSE, Pr MIDY, Pr BERARD et Dr SASSOUST pour m'avoir fait passer un semestre riche en enseignement et en décontraction. A Marie SAVARY pour ton enseignement avec Vincent tout au long du DIU de traumatologie viscérale.

A l'équipe de chirurgie digestive de Libourne : Dr GRIOT, Dr Thomas PAUMET et Dr Mathieu MARTENOT pour votre encadrement et votre disponibilité sans faille envers moi au cours de mes tous premiers pas en chirurgie digestive.

A l'équipe de chirurgie digestive de Bayonne : Dr Renaud GONTIER, Dr Laura ETCHECHOURRY, Dr Romain DIDAILLER et Dr Uté DURRANTEAU. Merci pour votre enseignement, votre patience et votre confiance au cours de mon neuvième semestre qui a été pour moi une bouffée d'air dans mon cursus d'interne.

A tous mes chefs de clinique de digestif que j'ai eu à plein temps ou temporairement au cours des gardes, et qui m'ont appris la chirurgie avec plaisir et bonne humeur :

A Arnaud PONTALLIER, le premier qui m'a encadré dans cette spécialité et qui m'a permis d'apprécier les visites grâce à son humour et sa rigueur, A Anaëlle DAVID et sa confiance dont elle a fait preuve avec moi, A Guillaume LUC et Magalie CABAU pour leur enseignement et

les cafés au relai H au cours de mon 4ème semestre, A Olivier DEGRANDI et sa bonne humeur permanente sauf quand les PMO sont venus à bout de lui ! A Vincent LAUNAY et son pragmatisme quotidien, A Johanna ZEMMOUR pour ces 6 mois d'hépatobiliaire, A Pauline JAFFREZIC, Charline BONHEME et Antoine THICOIPE que j'ai croisé au cours des gardes et qui ont su me faire rire pendant ces longues soirées à Magellan.

Merci tout particulièrement à Rémy CHEVALLIER, Marco FRANCOIS et Mathieu MIGUET qui m'ont encouragé dans ce travail de thèse pendant mon dernier semestre en supportant mon stress et mes incertitudes. Merci pour votre disponibilité, votre décontraction, votre bonne humeur et merci pour m'avoir fait confiance au bloc.

Merci à Etienne BUSCAIL pour ta disponibilité et pour m'avoir aidé à commencer ce travail et au docteur Marion MARTY pour m'avoir accueilli avec gentillesse et disponibilité dans le laboratoire d'anatomopathologie de Haut Lévêque afin de récupérer l'ensemble des patients de notre centre.

A Marie DABILLY et Audrey ANGELLAUME, mes deux chefs de pédiatrie, votre patience et votre amour des enfants m'ont toujours impressionné. A Heloïse AUQUE, Nicolas OTTAVIANI et Julie BROUILLET, 3 chefs qui ont su me faire confiance en vasculaire. Votre amour et votre patience pour vos patients à une jambe m'ont toujours étonné !

A mes amis,

D'enfance : Ma Julie, Alicia et Lulu toujours dans mon cœur malgré la distance qui nous sépare !

A mon amie Maud, toujours là depuis la D1 malgré toutes les épreuves vécues au cours de nos différents voyages à l'étranger comme en France. Nul n'a réussi à te faire perdre ta joie de vivre et ta positivité qui m'aident tous les jours. Merci pour ton amitié inconditionnelle. Et vivement le prochain voyage ensemble !

A Ph pour ton amitié depuis quelques années développée initialement autour des matchs de Roland Garros puis entretenue au cours de différents voyages et avec le temps.

Aux Bordelais rencontrés, ou pas à l'hôpital : A Marie, Anne-so et Sarah, 3 co-internes qui sont devenues des amies après toutes ces péripéties et que je retrouve toujours avec plaisir autour d'un verre de vin. A Laura, Wiwi et p'ti Hugo, à Thibaut et Gaby, à Clotilde et Jordan qui m'ont fait l'honneur de m'accepter dans leur groupe et que je suis très contente de voir pour déconner et parler de tout et de rien.

A mes co-internes de promo, Marie, Vincent, Alex et Maxime avec qui j'ai passé des semestres au top ! Hâte de vous retrouver pendant ces futures années de post-internat qui se profilent !

Aux autres co-internes que j'ai croisé de près ou de loin au cours de mes différents semestres : Louis, Agathe, JB, Thibault, Antoine, Ugo, Thomas, Flor, Hélène, Julien, Vincent, Pierre Tesson, Elodie, Caroline, Mathilde, Maxime, Paul, Guillaume, Benjamin, Clément, Abder, Camille, Marion, Ali, Valentin, Ugo, Antoine, Damien, Ophélie, Alyson et Josselyn.

A ma famille,

Papa et Maman, je vous remercie de m'avoir soutenue dans toutes les expériences de ma vie, pour la plupart du temps, bien loin de la maison, et qui m'ont fait grandir et évoluer. J'ai su être heureuse malgré la distance en raison de votre soutien et de votre présence au cours de toutes ces années. Et maman, merci d'avoir relu et corrigé les fautes d'orthographe de ma thèse (en espérant qu'il n'y en ait plus !). J'espère que vous serez fières de moi.

A Simon, mon frère que je ne vois pas souvent. Fière du père que tu es devenu. Je te souhaite plein de bonheur pour les années à venir avec Marion et Robin.

A Denis, Liliane, Mathieu et Gwen, que j'ai rencontré il y a déjà quelques années et qui m'ont accepté comme je suis. Toujours un plaisir les discussions du mardi soir autour d'un plat de pommes de terre accompagné d'un verre de vin !

A Romain, toi qui est à mes côtés depuis plusieurs années déjà, toi qui me rend la vie plus facile tous les jours, toi qui me soutient dans ces moments difficiles et toi avec qui je passe les meilleurs moments. Merci du fond du cœur pour ton amour, ta présence et ta capacité à me

rendre meilleure. Et merci de m'avoir embarqué dans tes aventures sportives me permettant d'aérer mon ordinateur pendant toutes ces heures passées à t'attendre !

A Pepper, encore appelée Fistule par certains, qui m'a soutenue, allongée sur mon ordinateur, pendant toutes ces heures passées à travailler.

Aux autres,

A toutes les infirmières et aide-soignantes des services où je suis passée.

A toutes les équipes des blocs opératoires, que ça soit du bon ou du mauvais côté du champ.

Aux stomathérapeutes de Haut Lévêque.

Aux attachés de recherche clinique.

Aux secrétaires de Haut Lévêque et en particulier à Linda et Olivia pour ce dernier semestre.

Merci à tous et à toutes

TABLE DES MATIERES

I) INTRODUCTION	11
A. Généralités	11
1. Epidémiologie	11
2. Classification des tumeurs du pancréas.....	12
3. Anatomie du pancréas	14
4. Histologie et physiologie du pancréas	17
B. Prise en charge diagnostique et thérapeutique	19
1. Diagnostic des tumeurs malignes du pancréas.....	19
2. Stade tumoral des cancers du pancréas	21
3. Principes de prise en charge carcinologique.....	22
a) Notion de résécabilité	22
b) Chirurgie carcinologique pancréatique	24
<i>Règles en carcinologie pancréatique</i>	24
<i>Techniques chirurgicales</i>	25
Duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC).....	25
Spléno-pancréatectomie gauche (SPG).....	27
Duodéno-pancréatectomie totale (DPT).....	29
Résection vasculaire associée	29
c) Stratégies thérapeutiques des cancers du pancréas	31
<i>Cancer résécable</i>	31
<i>Cancer borderline et localement avancé</i>	31
<i>Cancer métastatique</i>	32
II) Formes rares de cancer pancréatique : que savons-nous de la littérature ?	33
A. Carcinomes à cellules acineuses (ACC).....	33
B. Formes mixtes endocrines/exocrines (CMEE)	40
C. Formes avec composante épidermoïde (ECC)	44
1. Carcinomes épidermoïdes pancréatiques purs primitifs (CE).....	44
2. Carcinomes adéno-squameux (CAS)	48
D. Problématique posée : quelle prise en charge pour les formes rares de cancer du pancréas ?	53

III)	MATERIEL ET METHODE	54
A.	Population d'étude	54
B.	Analyse statistique.....	55
IV)	RESULTATS.....	56
A.	Caractéristiques générales	56
1.	Critères cliniques et biologiques	56
2.	Caractéristiques scannographiques	60
3.	Caractéristiques anatomopathologiques.....	63
4.	Evolution	67
B.	Analyses de survie.....	69
1.	Survie globale : population générale, avec ou sans résection	69
2.	Survie globale des groupes réséqués.....	71
a)	Carcinome à composant épidermoïde (ECC).....	71
b)	Carcinome mixte endocrine/exocrine (CMEE)	72
c)	Carcinome à cellules acineuses (ACC)	73
3.	Survie sans récurrence.....	73
C.	Prise en charge thérapeutique	76
D.	Cas particuliers pour la série Bordelaise	79
V)	DISCUSSION	81
VI)	CONCLUSION.....	86
VII)	ANNEXES.....	87
A.	ANNEXE 1 : Critères NCCN 2015.....	87
B.	ANNEXE 2 : Tableaux récapitulatifs des cancers.....	88
C.	ANNEXE 3 : Algorithme de prise en charge proposée.....	91
D.	ANNEXE 4 : base de données.....	92
VIII)	BIBLIOGRAPHIE	98

GLOSSAIRE

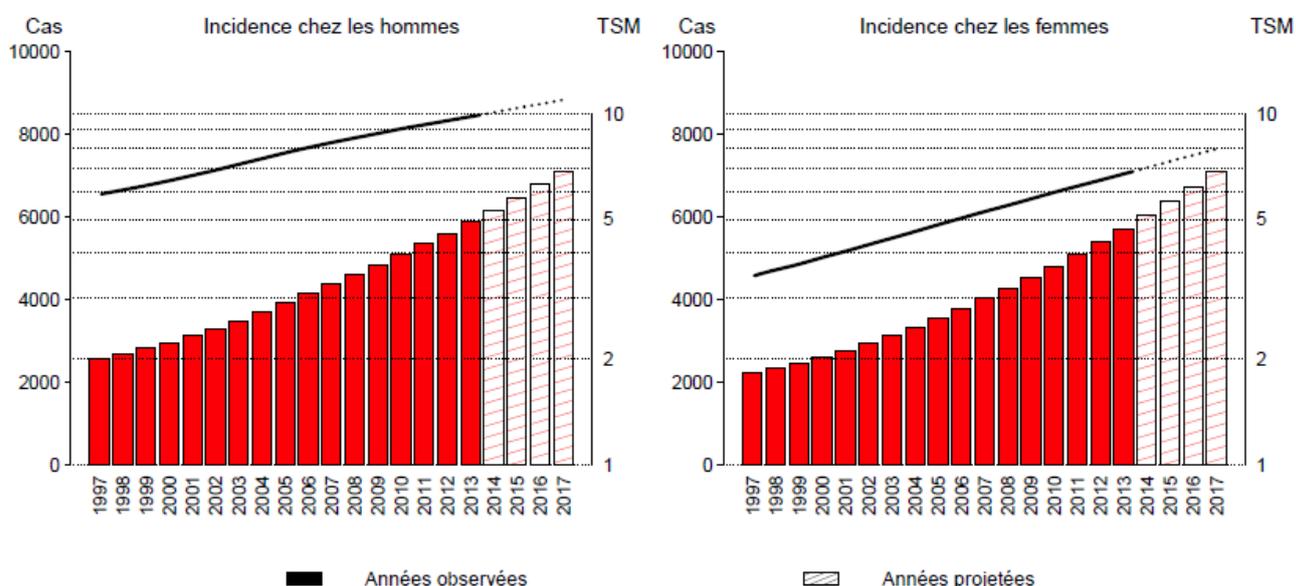
ACC : Carcinomes à Cellules Acineuses
ADK : Adénocarcinomes Pancréatiques
AHC : Artère Hépatique Commune
AMS : Artère Mésentérique Supérieure
CAS : Carcinomes Adéno-Squameux
CE : Carcinomes Epidermoïdes
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
CMEE : Carcinomes à Composantes Mixtes Endocrines/Exocrines
CPRE : Cholangio-Pancréatographie Rétrograde Endoscopique
DPC : Duodéno-Pancreatectomie Céphalique
DPT : Duodéno-Pancreatectomie Totale
ECC : Carcinomes à Composantes Epidermoïdes
EES : Echo-Endoscopie Supérieure
INCA : Institut National du Cancer
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PBH : Ponction Biopsie Hépatique
SPG : Spléno-Pancreatectomie Gauche
TC : Tronc Cœliaque
TDM : Tomodensitométrie
TNCD : Thesaurus National De Chirurgie Digestive
TNE : Tumeur Neuro-Endocrine
TP : Tronc Porte
VMI : Veine Mésentérique Inférieure
VMS : Veine Mésentérique Supérieure

I) INTRODUCTION

A. Généralités

1. Epidémiologie

Le cancer du pancréas est un problème majeur de santé publique, responsable d'environ 227 000 décès par an dans le monde (1). En France, selon l'institut national du cancer (INCa), le nombre de nouveaux cas de cancer diagnostiqués en Métropole en 2017 est estimé à 399 500 (214 000 hommes et 185 500 femmes). Le cancer du pancréas est le 6^{ème} cancer le plus fréquent après le cancer du sein, de la prostate, du poumon, le cancer colo-rectal et le mélanome de la peau. Il est la deuxième cause de cancer digestif après le cancer colo-rectal. Son incidence augmente progressivement depuis plusieurs années, chez les hommes comme chez les femmes.



* Taux pour 100 000 personnes-années, standardisés sur la structure d'âge de la population mondiale

Évolution du nombre de nouveaux cas (barres) et des taux d'incidence standardisés monde (TSM) de 1997 à 2017 en France métropolitaine selon l'INCa

L'adénocarcinome pancréatique représente plus de 80% des cancers du pancréas. La grande majorité des recherches, des essais cliniques, des recommandations et des publications est axée sur cette histologie. En revanche, il existe d'autres formes de cancer beaucoup plus rares. Peu d'études ont été réalisées pour les caractériser et pour déterminer leur épidémiologie. Nous pouvons citer les carcinomes à cellules acineuses, les carcinomes à composantes épidermoïdes ou encore les carcinomes à formes mixtes endocrines/ exocrines. Sur le peu de données qu'il existe dans la littérature pour chacune de ces formes, il a été mis en évidence que certaines caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques ou pronostiques semblent différentes de celles des adénocarcinomes pancréatiques.

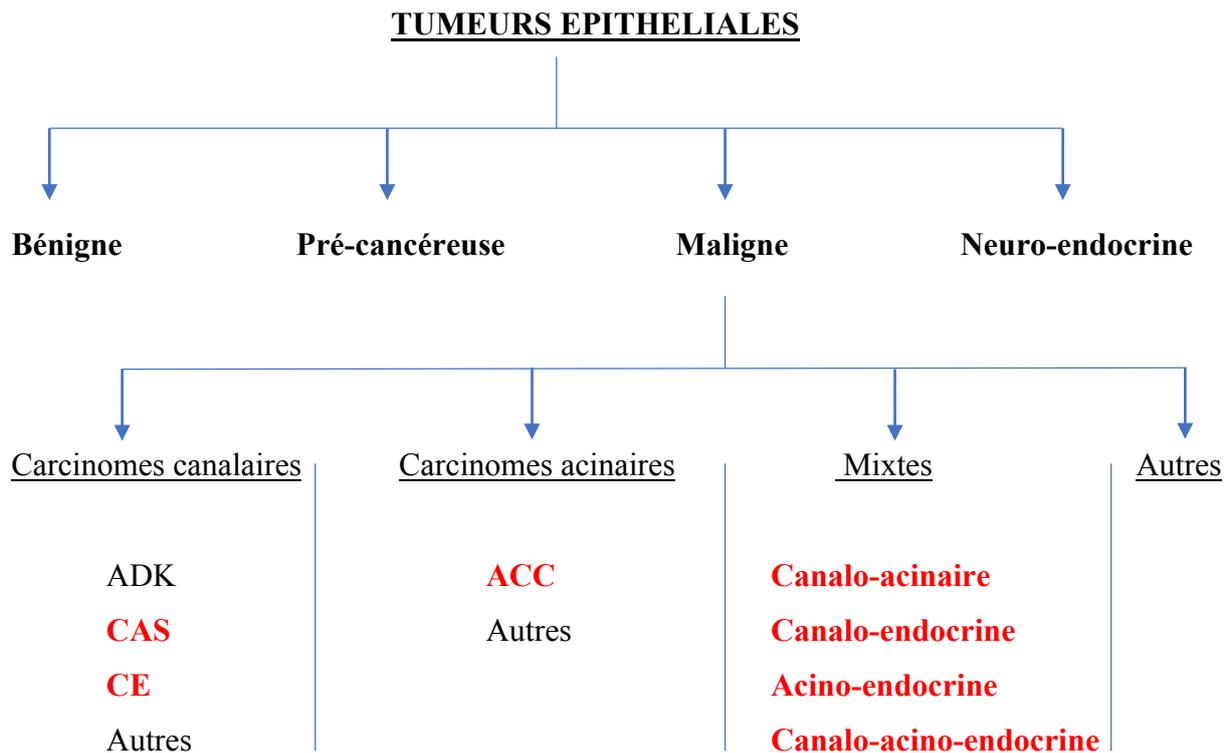
2. Classification des tumeurs du pancréas

Il existe plusieurs formes de tumeur du pancréas : les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes. La classification des cancers du pancréas exocrine est basée sur celle de l'OMS éditée dans l'« *Histological Typing of Tumours of the Exocrine Pancreas* ». La dernière version a été publiée en 2017 et répertorie l'ensemble de ces tumeurs.

Dans cette classification, cinq grandes classes tumorales sont décrites :

- Les tumeurs épithéliales.
- Les tumeurs mésenchymateuses.
- Les lymphomes.
- Les tératomes.
- Les métastases.

Les caractéristiques anatomopathologiques permettent de classer les différentes tumeurs du pancréas. Il existe 2 grandes classes de tumeur : les tumeurs endocrines et les tumeurs exocrines. Cependant, les néoplasies pancréatiques peuvent présenter plus d'une ligne de différenciation cellulaire et ces deux grandes catégories peuvent potentiellement s'associer entre elles pour former des formes mixtes endocrines/exocrines. De même, différentes tumeurs au sein de la forme exocrine peuvent également s'associer pour former des formes mixtes. Selon la classification de l'OMS 2017, chaque composant doit être représenté à plus de 30% pour pouvoir parler de forme mixte endocrine/exocrine.



Classification non exhaustive des tumeurs épithéliales selon l’OMS 2017

- ADK = Adénocarcinome Canalaire*
- CAS = Carcinome Adéno-Squameux*
- ACC = Carcinome à Cellules Acineuses*
- CE = Carcinome Epidermoïde*

Dans la littérature, on peut retrouver plusieurs séries permettant d’analyser les cancers du pancréas exocrines. Selon Cubilla et Fitzgerald en 1985 (2) , dans leur étude menée sur 645 cas de cancers du pancréas (525 cas post-mortem et 120 cas réséqués chirurgicalement) au MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) à New-York, les carcinomes d’origine canalaire représentaient 88,8% des tumeurs pancréatiques dont notamment 76,6% d’ADK et 3,1% de CAS, 7,4% de tumeurs endocrines, 1,2% de carcinomes acineux et les formes mixtes endocrines/exocrines correspondaient à 0,2% de toutes les tumeurs pancréatiques.

	<u>ADK</u>	<u>ACC</u>	<u>MIXTE</u> <u>Endocrine /</u> <u>exocrine</u>	<u>CE</u>	<u>CAS</u>
<u>Baylor (3)</u>	63,3%			0,5%	0,9%
<u>Cubilla (2)</u>	76,6%	1,2%	0,2%		3,1%
<u>Morohoshi (4)</u>	81,1%	3%			3,8%
<u>Chen (5)</u>	78,8%	1%			3,4%

Tableau récapitulatif des fréquences des types histologiques

ADK = Adénocarcinome ; ACC =Carcinome à Cellules Acineuses ; MIXTE = forme mixte MINEN associant un composant endocrine avec un composant exocrine ; CE = Carcinome Epidermoïde ; CAS = Carcinome Adéno-Squameux

Nous avons décidé de nous pencher sur ces 4 formes rares de cancer du pancréas dont la fréquence n'excède pas les 5% de l'ensemble des cancers et dont les études sont limitées afin de mieux comprendre leurs caractéristiques et leurs profils évolutifs.

3. Anatomie du pancréas

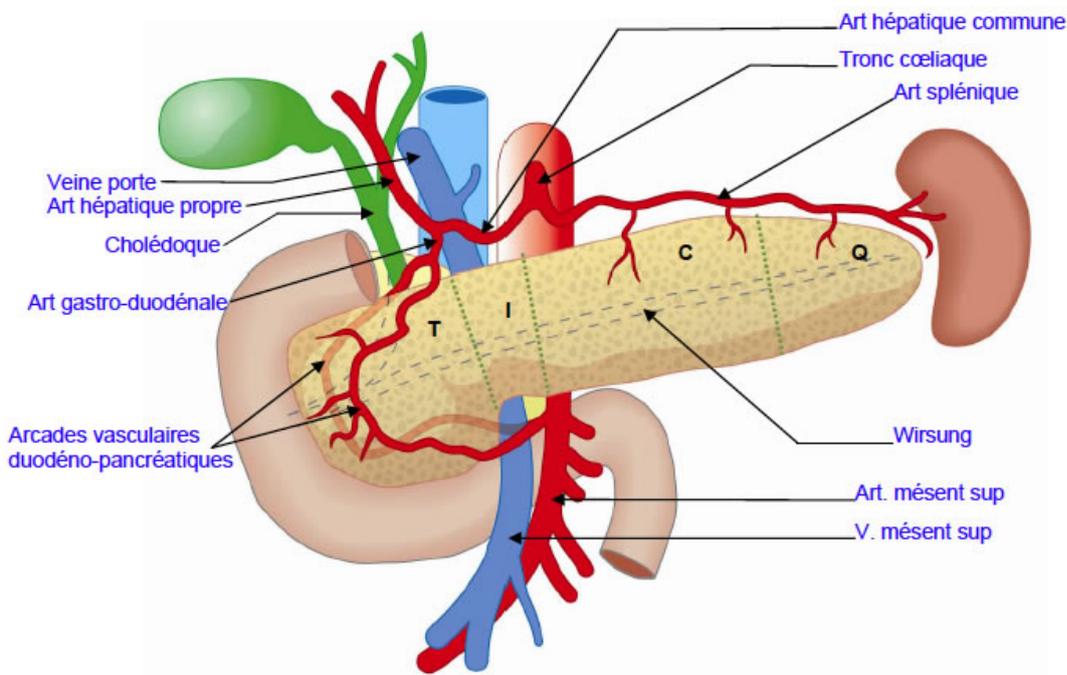
La connaissance de l'anatomie du pancréas est nécessaire pour comprendre le cancer pancréatique en général et pour proposer une prise en charge thérapeutique adaptée.

Le pancréas est un organe présent dans la partie postérieure de la cavité abdominale. Il a un trajet oblique en haut, à gauche et en arrière. Il est considéré comme un organe rétro-péritonéal. Il est en partie fixe, accolé pas des fascias à la partie postérieure de l'abdomen (notamment le fascia de Treitz). Seule la queue du pancréas est mobile.

Le pancréas est divisé en 4 parties qui sont de droite à gauche : la tête, l'isthme, le corps et la queue. Le « petit pancréas », ou processus inciné, fait suite à la tête du pancréas et chemine en arrière des vaisseaux mésentériques supérieurs.

Le pancréas présente des rapports étroits avec de nombreux organes :

- Duodénum : à droite du pancréas permettant de former le cadre duodéno-pancréatique.
- Estomac : il est situé à la partie supérieure du pancréas.
- Racine du mésocolon transverse : face antérieure du pancréas permettant de séparer le pancréas en partie sus-mésocolique et sous-mésocolique.
- Artère mésentérique supérieure (AMS) : contact étroit avec la face postérieure de l'isthme et du corps pancréatique.
- Artère hépatique droite : inconstante, naît des premiers centimètres de l'AMS.
- Artère splénique : face supérieure du corps et de la queue pour rejoindre la rate.
- Cholédoque : rejoint le canal pancréatique principal pour se jeter dans l'ampoule de Vater au niveau du deuxième duodénum. Le cholédoque présente un trajet postérieur au niveau de la tête du pancréas.
- Veineux : la veine splénique rejoint en arrière du pancréas la veine mésentérique inférieure pour former le tronc spléno-mésaraïque ; ce tronc veineux rejoint la veine mésentérique supérieure (VMS) à la face postérieure du pancréas pour former le tronc porte qui chemine en arrière de l'isthme pancréatique, à droite de l'AMS.
- Rate : elle est enchâssée à la queue du pancréas.
- Profondeur : rapports avec la veine cave inférieure, l'aorte, les reins et les uretères.



Rapports anatomiques du pancréas

(<http://chirurgie-digestive-sat.aphp.fr>)

T = tête, I = isthme, C = corps, Q = queue

La vascularisation artérielle du pancréas est très riche :

La tête et l'isthme du pancréas sont vascularisés par deux arcades : l'arcade duodéno-pancréatique artérielle antérieure et l'arcade duodéno-pancréatique postérieure. Ces deux arcades sont formées par des anastomoses artérielles entre les artères en provenance de l'artère gastro-duodénale (branche du tronc cœliaque) et les artères en provenance de l'AMS.

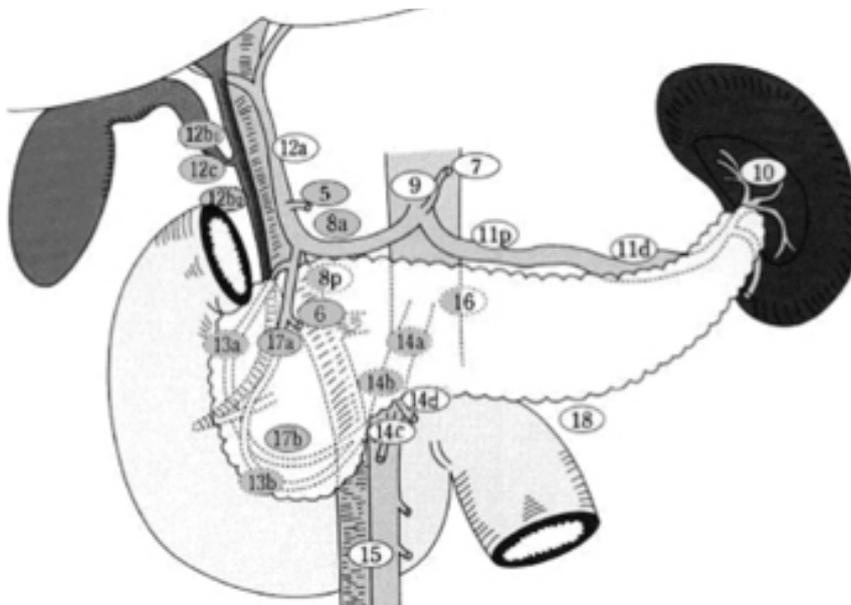
Le corps et la queue du pancréas sont principalement vascularisés par des branches en provenance de l'artère splénique.

Les veines sont satellites des artères et se drainent au niveau du tronc porte.

L'innervation du pancréas provient du plexus solaire (innervation sympathique) et des nerfs pneumogastriques droit et gauche (innervation parasympathique).

Les relais ganglionnaires péri-pancréatiques sont nombreux et complexes :

Les premiers relais ganglionnaires sont situés au contact de la glande, aux bords supérieur et inférieur, le long des arcades vasculaires antérieures et postérieures, de la tête ainsi qu'au tour de l'origine du pédicule mésentérique supérieur et du hile splénique. Des relais plus lointains sont situés au pied du pédicule hépatique, de l'artère hépatique commune et à l'origine du tronc cœliaque. Plus à distance se trouvent des relais inter-aortico-caves.



Relais ganglionnaires pancréatiques selon la société Japonaise (6)

5 : supra-pylorique ; 6 : infra-pylorique ; 7 : gastrique gauche ; 8 : artère hépatique commune ; 9 : tronc cœliaque ; 10 : hile splénique ; 11 : artère splénique ; 12 : artère hépatique propre ; 13 : relai péri-pancréatique postérieur ; 14 : artère mésentérique supérieure ; 15 : artère colique moyenne ; 16 : inter-aortico-cave ; 17 : relai péri-pancréatique antérieur ; 18 : bord inférieur du pancréas

Pour les tumeurs de la tête et de l'isthme, les adénopathies régionales sont définies comme étant celles du pédicule hépatique, de l'artère hépatique commune, de la veine porte, des veines pyloriques antérieures ou postérieures aux vaisseaux pancréatico-duodénaux, et le long de la veine mésentérique supérieure et du bord latéral droit de l'artère mésentérique supérieure (AJCC 2017 : American Joint Committee on Cancer). Pour les tumeurs du corps et de la queue, les adénopathies pourraient être différentes en fonction de la localisation tumorale. Classiquement, les adénopathies régionales sont définies comme étant celles qui se trouvent le long de l'artère hépatique commune, du tronc cœliaque, de l'artère splénique, et du hile splénique (AJCC 2017).

Les atteintes des autres groupes lymphatiques sont considérées comme des métastases à distance.

4. Histologie et physiologie du pancréas

Le pancréas est une volumineuse glande amphicrine du corps humain qui comprend, de par sa définition, une double fonction endocrine et exocrine.

Le pancréas endocrine régule le métabolisme et l'homéostasie du glucose. Il comprend cinq types de cellules : α , β , δ , ϵ et pp disposées en grappes (les îlots de Langerhans) principalement localisées au niveau de la queue. Toutes ces cellules produisent des hormones comme l'insuline, le glucagon, la somatostatine, la ghréline et le polypeptide pancréatique (7).

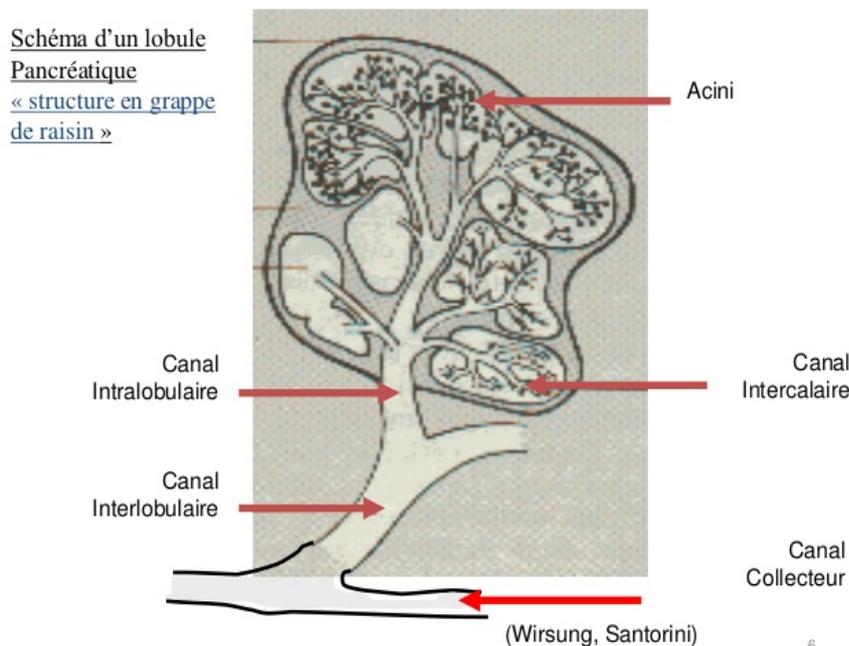
Le pancréas exocrine permet la production et le transport d'enzymes ayant un rôle dans la digestion des aliments. Il est composé des cellules acineuses produisant ces enzymes (amylase, lipase et des protéases (trypsinogène, chymotrypsinogène, carbosylpolypeptidase, phospholipase)) ainsi qu'un réseau ramifié de canaux excréteurs permettant de diriger les enzymes vers les intestins (7). Les cellules épithéliales formant la paroi de ces canaux déversent dans leur lumière une sécrétion aqueuse, riche en bicarbonate et en chlore et dépourvue

d'enzyme, qui contribue, avec la sécrétion enzymatique des acini, à former le « suc pancréatique » finalement déversé dans le duodénum.

Le pancréas est constitué de différents lobules séparés par de fines travées de tissus conjonctifs dans lesquelles circulent les vaisseaux sanguins et lymphatiques, les nerfs et les canaux excréteurs. Chaque lobule est formé de grappes d'acini et de canaux excréteurs intercalaires. Les canaux intercalaires deviennent ensuite intralobulaires puis des canaux interlobulaires qui se réunissent enfin en canaux collecteurs (canal de Wirsung et canal de Santorini). Ce sont ces canaux collecteurs qui déversent leur sécrétion dans le duodénum. L'ampoule de Water correspond à la zone d'abouchement du canal de Wirsung dans le duodénum.

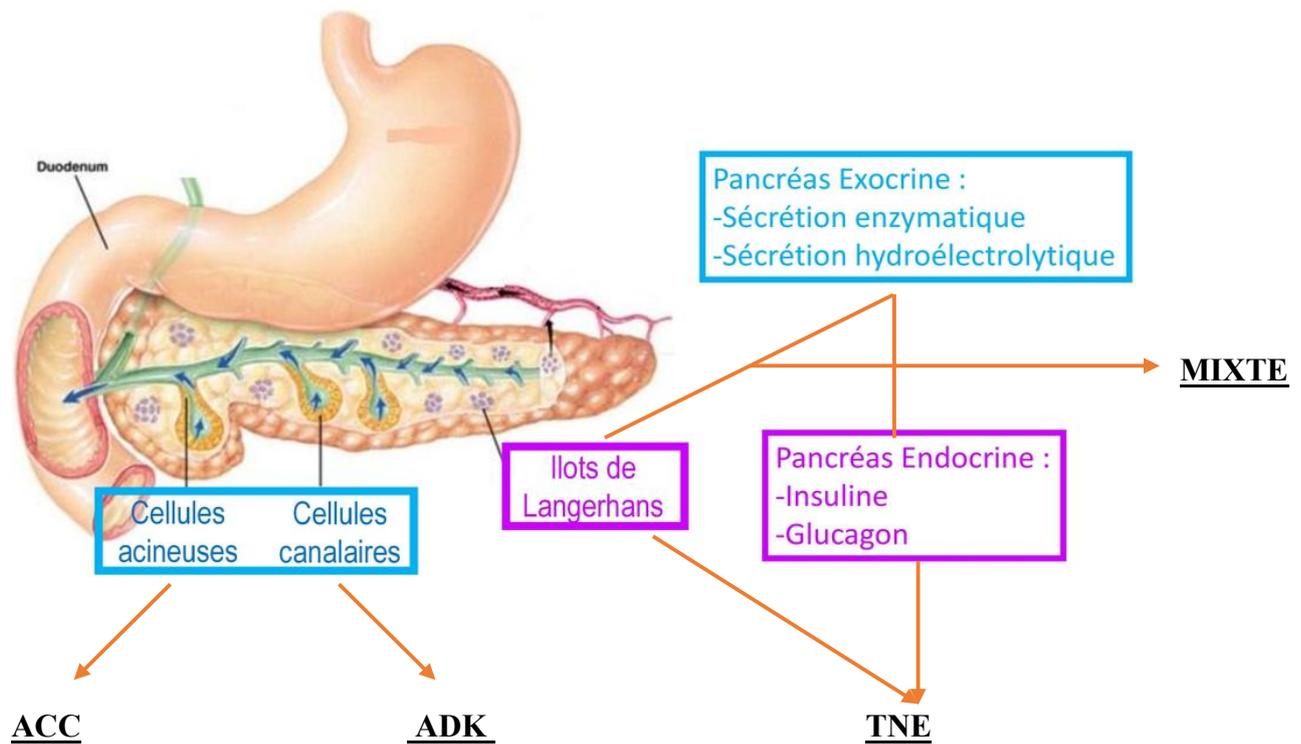
En pourcentage, le pancréas est formé par 82% de cellules acinaires, 14% de cellules des îlots de Langerhans et 4% de cellules épithéliales des canaux excréteurs (8).

En revanche, le pancréas normal est dépourvu de cellule épidermoïde, uniquement présente en cas d'inflammation du pancréas lors de pancréatite chronique ou suite à la pose de stent biliaire ou pancréatique. Il existe parfois, dans ces situations, une métaplasie squameuse des cellules canalaire c'est-à-dire, la transformation des cellules canalaire en cellules épidermoïdes (9), présente au cours des autopsies dans 9 à 64 % des cas (10)(11).



Histologie d'un lobule pancréatique

(<https://fr.slideshare.net/aqodad/la-scrition-pancratique-2012>)



Physiologie du pancréas

(Université de Lille)

B. Prise en charge diagnostique et thérapeutique

1. Diagnostic des tumeurs malignes du pancréas

Les symptômes cliniques des cancers du pancréas sont aspécifiques et se manifestent généralement à un stade avancé. Ceci est d'autant plus vrai que la localisation du cancer se situe au niveau du corps ou de la queue du pancréas. Les cancers du pancréas localisés au niveau de la tête du pancréas (70/80%) sont plus rapidement symptomatiques (12).

Les symptômes les plus fréquents sont :

- Douleur abdominale avec irradiation postérieure (présage d'une tumeur envahissant le plexus cœliaque et donc généralement non résécable).
- Ictère nu pour les tumeurs de la tête du pancréas comprimant la voie biliaire principale.

- Diabète soit récent (< 2 ans) soit ancien avec décompensation, présent dans 50%.
- Autres : nausée, vomissement, anorexie, asthénie et perte de poids.

D'autres modes de révélation de ces cancers sont plus rares. Nous pouvons citer : la pancréatite aiguë, les événements thromboemboliques, l'occlusion intestinale, l'hémorragie digestive, la diarrhée par maldigestion, l'ascite, l'anxiété, la dépression et la panniculite (syndrome de Weber-Christian). Au niveau biologique, le CA 19,9 est le marqueur le plus utilisé tant pour les adénocarcinomes pancréatiques que pour les formes mixtes, bien que son interprétation doit être prise avec prudence et qu'il n'est pas considéré comme un marqueur fiable. Le CA 19,9 peut présenter un double intérêt : pronostic (un taux élevé est souvent corrélé à un cancer non résécable) et pour le suivi thérapeutique. Le diagnostic des cancers du pancréas est basé sur le diagnostic anatomopathologique. En effet, l'histologie permet de confirmer le diagnostic de cancer du pancréas et de définir le type. De ce fait, elle est licite pour authentifier les formes rares dérivées ou proches des adénocarcinomes pancréatiques. L'anatomopathologie doit être réalisée sur un échantillon biopsié sur le site tumoral le plus facile d'accès : site primitif pancréatique ou localisation secondaire (notamment hépatique). Pour le site pancréatique, les biopsies par écho-endoscopie sont à favoriser aux biopsies réalisées par voie trans-pariétale scano-guidée.

Le diagnostic anatomopathologique est indiqué dans 3 situations :

- Tumeur non résécable et sans métastase ou avec métastase facilement accessible à un prélèvement pour avoir une preuve histologique avant de débiter tout traitement.
- Tumeur potentiellement résécable mais nécessitant un traitement néo-adjuvant.
- Doute diagnostique avec une tumeur pancréatique bénigne.

Cependant, l'obtention d'un diagnostic anatomopathologique n'est pas indispensable même pour débiter une chimiothérapie. Dans les cas de tumeurs avancées, avec retentissement sur l'état général, avec présence d'une biopsie tumorale non contributive et pour laquelle, une indication de chimiothérapie en urgence a été décidée, un faisceau d'arguments cliniques (CA 19,9 > 10N sans cholestase) et radiologiques (tumeur hypodense) peuvent suffire avant de débiter une chimiothérapie. En revanche, cette décision doit être validée en réunion de concertation pluridisciplinaire.

2. Stade tumoral des cancers du pancréas

Le stade tumoral est indispensable à définir avant de décider de la prise en charge thérapeutique. Il est le même quelle que soit la forme histologique des cancers du pancréas exocrine.

Le scanner thoraco-abdomino-pelvien avec 3 temps (sans injection, artériel tardif et portal) datant de moins de 4 semaines est indispensable pour déterminer le stade tumoral. Il permet de préciser plusieurs éléments nécessaires à la prise en charge : la taille tumorale, la localisation, la densité avec et sans injection de produit de contraste, l'existence d'une dilatation du canal pancréatique principal et / ou de la voie biliaire principale avec dilatation en amont, les rapports vasculaires de la tumeur et les localisations secondaires.

L'IRM est une alternative à la réalisation du TDM et permet une analyse hépatique et pancréatique plus précise (à la fois pour les métastases et pour définir les rapports de la tumeur avec les axes vasculaires). En revanche, si l'IRM est réalisée pour l'étage abdominal, il doit être systématiquement accompagné au niveau thoracique par un scanner.

Le PET-TDM, la CPRE et la cœlioscopie exploratrice ne sont pas indiqués à titre systématique.

L'écho-endoscopie digestive présente 4 principales indications :

- En cas de forte suspicion d'ADK non visualisé par les autres examens d'imagerie, notamment en cas de sténose du canal pancréatique principal.
- D'identifier une masse pancréatique de nature incertaine à la TDM et l'IRM.
- L'obtention d'une confirmation histologique de l'ADK en l'absence d'autre site tumoral d'accès plus facile.
- En association avec une cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) pour réaliser un geste de drainage biliaire (pour sténose biliaire).

La classification TNM, éditée par l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) permet de classer les cancers du pancréas en fonction de leur taille, de l'envahissement ganglionnaire ainsi que la présence ou non de métastase (13).

La 7^{ème} édition de 2010 a été remplacée en 2017 par la 8^{ème} édition qui différencie les cancers exocrines des cancers endocrines du pancréas avec quelques différences sur le T et le N. Cette classification est applicable depuis janvier 2018 (14).

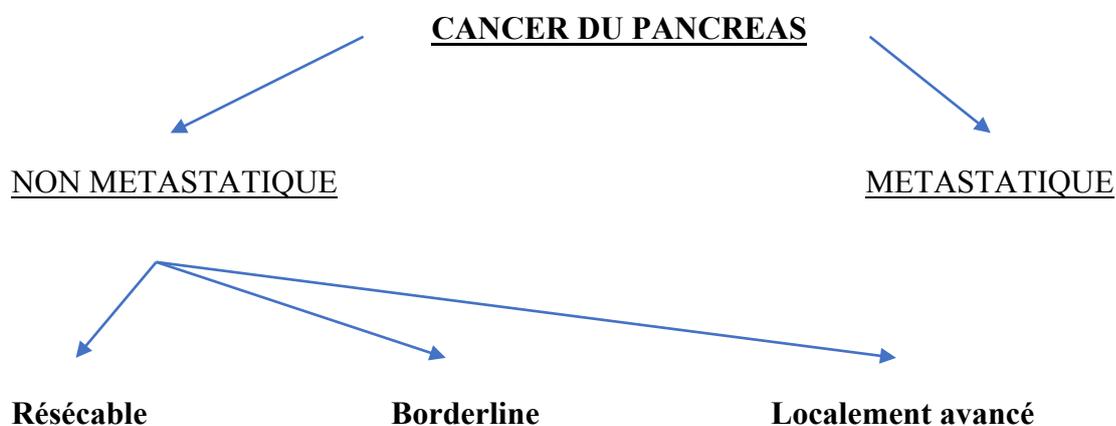
<u>Catégorie T</u>	T1 = Tumeur ≤ 2 cm T2 = Tumeur >2cm et ≤ 4 cm T3 = Tumeur > 4 cm T4 = Tumeur envahissant l'axe cœliaque, l'AMS et / ou l'artère hépatique
<u>Catégorie N</u>	N0 = Pas de métastase ganglionnaire régionale N1 = 1 à 3 ganglions régionaux envahis N2 = ≥ 4 ganglions régionaux envahis
<u>Catégorie M</u>	M0 = Pas de métastase à distance M1 = Présence de métastase(s) à distance

8^{ème} édition du TNM AJCC

3. Principes de prise en charge carcinologique

La prise en charge thérapeutique des cancers du pancréas doit être validée après évaluation de l'état général du patient, des comorbidités, des symptômes, de l'état nutritionnel, du bilan diagnostique, du bilan d'extension et de la résecabilité de la tumeur après bilan paraclinique complet. Les recommandations des ADK sont détaillées dans le TNCD, mis à jour en juin 2018. En revanche, aucune recommandation thérapeutique existe pour les formes rares de cancer du pancréas et la stratégie thérapeutique de ces formes rares est basée sur celle des ADK.

a) Notion de résecabilité



La résecabilité des cancers du pancréas est évaluée selon les critères NCCN de 2015 (National Comprehensive Cancer Network) et permet de différencier 3 situations en plus de la situation métastatique (annexe 1).

Cancer du pancréas résécable

Pour considérer un cancer du pancréas résécable, il faut remplir plusieurs critères :

- Absence de métastase à distance.
- Absence de contact artériel : c'est-à-dire, la présence d'un liseré graisseux entre la tumeur et les vaisseaux artériels suivants : artère hépatique, AMS et l'axe cœliaque.
- Absence de contact veineux au niveau de la VMS ou le tronc porte ou alors un contact veineux $\leq 180^\circ$ au niveau de la VMS ou le tronc porte et sans irrégularité du contour de la veine.

Cancer du pancréas borderline

Le cancer du pancréas dit, borderline, comprend toutes les tumeurs du pancréas quelle que soit leur localisation si :

- Existence d'un contact entre la tumeur et l'AMS sur moins de 180° .
- Existence d'un contact entre la tumeur et soit le tronc porte, soit la VMS, soit les deux sur plus de 180° .
- Existence d'un contact veineux (VMS ou veine porte) sur moins de 180° , mais avec irrégularité du contour de la veine (altérations pariétales), ou occlusion veineuse segmentaire courte avec présence de vaisseaux distaux et proximaux compatibles avec un geste de résection/reconstruction veineuse.
- Existence d'un contact avec la veine cave inférieure ou envahissement de celle-ci.

Pour les tumeurs de la tête, de l'uncus et de l'isthme, les cancers borderlines sont définis par :

- Existence d'un contact entre la tumeur et l'artère hépatique commune sans extension au tronc cœliaque ou à la bifurcation de l'artère hépatique compatible avec un geste de résection complète et sûre suivie d'une reconstruction.
- Existence de variation anatomique notamment artérielle rendant difficile la résecabilité de la tumeur (ex : artère hépatique droite foie total).

Pour les tumeurs du corps et de la queue du pancréas, l'existence d'un contact entre la tumeur et le tronc cœliaque sur moins de 180° est considérée comme borderline.

Cancer du pancréas localement avancé

Le cancer du pancréas considéré comme localement avancé répond à un ou plusieurs des critères suivants :

- Tumeurs de la tête du pancréas avec contact avec le tronc cœliaque.
- Tumeurs du corps ou de la queue du pancréas avec contact avec le tronc cœliaque sur plus de 180°.
- Tumeurs avec contact de l'AMS sur plus de 180°.
- Tumeurs avec occlusion veineuse (VMS ou veine porte) non accessible à une reconstruction vasculaire.
- Tumeurs avec des adénopathies inter-aortico-caves ou para-aortiques avec envahissement tumoral histologiquement prouvé.

Cancer métastatique

Les métastases des cancers du pancréas sont fréquentes avec des localisations préférentiellement au niveau hépatique, pulmonaire ou péritonéale.

Les métastases osseuses ou encore cérébrales ne sont pas les localisations les plus fréquentes.

b) Chirurgie carcinologique pancréatique

Règles en carcinologie pancréatique

Il est important avant tout geste de résection de s'assurer de l'absence de contre-indication chirurgicale recherchée par un bilan clinique et paraclinique exhaustif mais aussi en peropératoire avant de réaliser tout geste irréversible. La résection chirurgicale doit être menée uniquement en cas de résection chirurgicale complète possible et nécessite une exploration exhaustive de la cavité péritonéale au préalable.

Une résection chirurgicale complète est associée à un meilleur pronostic (15).

Ce bilan permet de rechercher :

- La présence de métastase (hépatique, ganglionnaire, ou péritonéale).
- La présence d'un envahissement artériel contre indiquant la résection.
- La présence d'un envahissement veineux non accessible à une reconstruction.

- La présence d'une anatomie artérielle rendant difficile la chirurgie pancréatique.
- La présence d'un ligament arqué (test de clampage de l'artère gastro-duodénale) pour les résections pancréatiques céphaliques.

Bien que plusieurs techniques chirurgicales soient possibles en fonction de la localisation tumorale par cœlioscopie ou par laparotomie, ces différentes techniques ont comme point commun la réalisation d'une exérèse tumorale totale monobloc avec des marges passant en zone saine associée à un curage ganglionnaire adapté au type de résection pancréatique. L'envahissement ganglionnaire est, avec une résection R0, le facteur pronostic le plus important après résection chirurgicale (16).

La perspective d'une résection carcinologique complète est nécessaire avant tout geste chirurgical.

Techniques chirurgicales

Trois principales techniques chirurgicales sont réalisées en pratique courante dans la carcinologie pancréatique :

- La duodéno-pancréatectomie céphalique avec ou sans conservation pylorique.
- La spléno-pancréatectomie gauche.
- La duodéno-pancréatectomie totale.

D'autres techniques chirurgicales sont plus anecdotiques pour la prise en charge des cancers du pancréas comme la pancréatectomie centrale ou encore la pancréatectomie céphalique avec conservation duodénale.

Duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC)

Les pancréatectomies céphaliques sont les plus fréquentes et regroupent l'ensemble des procédés chirurgicaux permettant l'exérèse de la tête du pancréas. La DPC est la plus pratiquée en raison des rapports intimes de la tête du pancréas avec le cadre duodénal.

Il est important, avant toute chirurgie, d'analyser le mode de vascularisation hépatique avec la recherche d'une artère hépatique droite ainsi que la présence d'un ligament arqué qui contre

indique la chirurgie sans pose de stent du tronc cœliaque en pré-opératoire en raison du risque d'insuffisance hépatique aiguë après ligature de l'artère gastro-duodénale.

L'intervention initialement décrite par Whipple en 1935 était une exérèse en deux temps, mettant en place les voies de dérivation avant l'exérèse du bloc duodéno-pancréatique. Ce nom est aujourd'hui consacré à la résection en bloc de la tête du pancréas, et des structures bilio-digestives attenantes : antrum gastrique, cadre duodéal, première anse jéjunale, vésicule biliaire en continuité avec le canal cystique et la partie distale du cholédoque. Cette exérèse interrompt la continuité biliaire et digestive et laisse ouverte une tranche pancréatique centrée par l'extrémité distale du canal de Wirsung.

Cette chirurgie commence par la recherche de métastase qui serait, une contre-indication à un geste chirurgical. L'exploration de la région cœliaque, du pédicule hépatique, de l'artère mésentérique supérieure ainsi que du sillon inter-aortico-cave est indispensable.

L'exploration des rapports de la tumeur est réalisée par 3 étapes nécessaires :

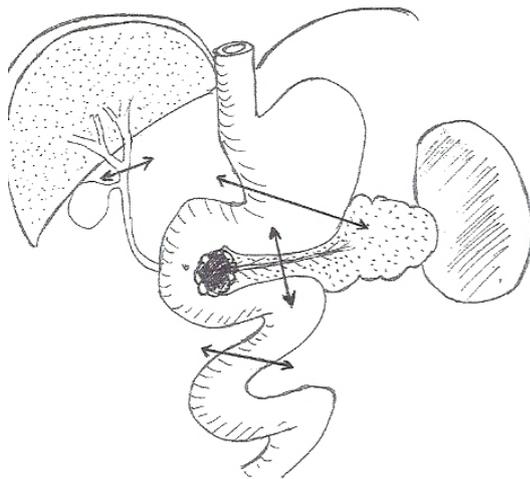
- Décollement colo-épiploïque complet permettant l'analyse de la face antérieure du pancréas et des rapports avec le méso-colon transverse.
- Manœuvre de Kocher permettant de libérer la partie droite et postérieure du cadre duodéno-pancréatique pour mobiliser la tête du pancréas et rechercher un envahissement de la lame rétro-porte et de l'AMS.
- Libération à gauche de l'axe mésentérico-porte de la face postérieure de l'isthme pancréatique, à gauche de la tumeur.

Une fois ces différentes étapes réalisées, la chirurgie se poursuit par des manœuvres irréversibles :

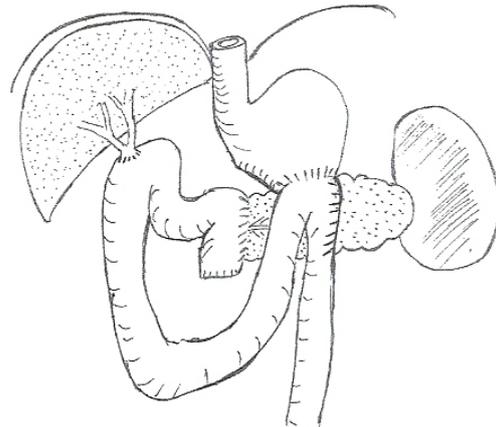
- Libération des attaches hépatiques : section de la voie biliaire principale et cholécystectomie.
- Section de l'estomac en emportant le 1/3 distal (en cas de non conservation pylorique).
- Section du pancréas à gauche de la tumeur, au niveau du passage préalablement réalisé en rétro-isthmique.
- Section jéjunale après section du ligament de Treitz et décroisement duodéal.
- Libération de la lame rétro-porte en passant dans la gaine de l'AMS.

Un curage ganglionnaire, emportant au moins 15 ganglions et les relais 5, 6, 8a, 12b1, 12b2, 12c, 13a, 13b, 14a, 14b, 17a, et 17b et une résection de la lame rétro-porte mettant à nu le bord droit de l'AMS doivent être réalisés (6). Une chirurgie plus agressive, avec lymphadénectomie étendue et/ou résection artérielle en bloc, n'améliore pas la survie à long terme et n'est pas recommandée (curage cœliaque, bord gauche de l'AMS et inter aortico-cave).

Un procédé de reconstruction est alors nécessaire. Il en existe de très nombreux mais le plus répandu reste le procédé décrit par Child en 1943 qui comporte le drainage successif du pancréas, de la voie biliaire principale et de l'estomac sur la première anse jéjunale. Une alternative est la réalisation d'une anastomose pancréatico-gastrique à proximité de l'anastomose gastro-jéjunale.



A = résection



B = reconstruction

Résection en A du bloc duodéno-pancréatique et reconstruction en B selon Child

(<http://www.chirurgie-thyroide-lyon.fr>)

Spléno-pancréatectomie gauche (SPG)

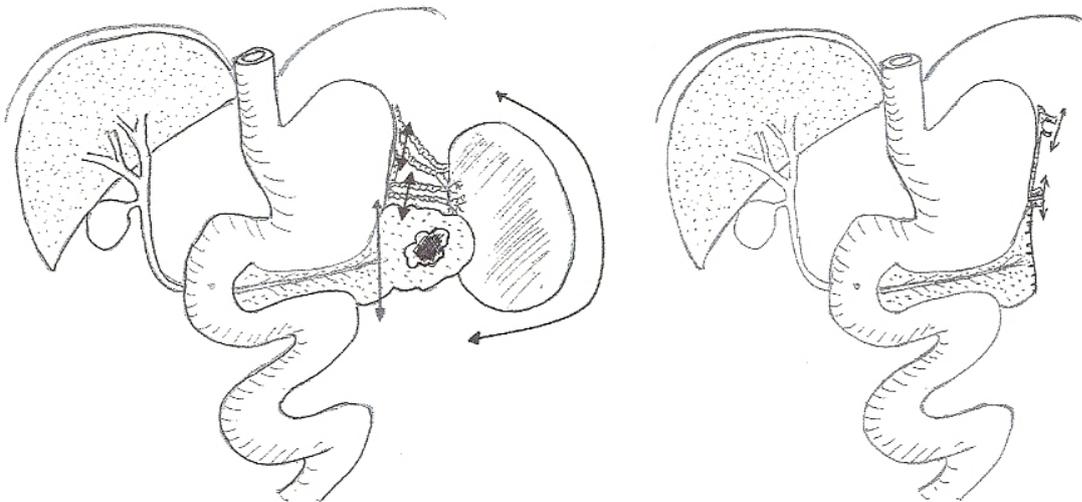
La SPG est réalisée pour les cancers du corps et de la queue du pancréas et permet l'exérèse en monobloc du corps, de la queue et de la rate à titre systématique en cas de cancer.

La technique chirurgicale commence par le décollement colo-épiploïque permettant l'accès direct au pancréas et se poursuit par la section du ligament gastro-splénique avec ligature des vaisseaux courts libérant la rate de l'estomac.

La résection est généralement réalisée de droite à gauche. Elle commence par le repérage de l'artère splénique qui est liée à son origine. Elle se poursuit par la section de l'isthme pancréatique en regard de la face antérieure du tronc porte donnant accès à la veine splénique qui est liée avant sa réunification avec la VMS.

La dissection se poursuit en arrière en emportant le fascia pré-rénal permettant de libérer le pancréas réséqué. La veine mésentérique inférieure (VMI) peut être liée en cas de tronc commun spléno-mésaraïque. Elle se finit par la libération de la rate et de ses attaches pariétales et diaphragmatiques.

Le curage ganglionnaire recommandé permet d'emporter le tissu cellulo-lymphatique à gauche du tronc cœliaque et de l'AMS ainsi qu'au niveau du hile splénique (relai ganglionnaire 10,11 et 18°) Il doit comporter un minimum de 15 ganglions (17).



A = résection

B = reconstruction

Résection correspondant à une SPG
(<http://www.chirurgie-thyroide-lyon.fr>)

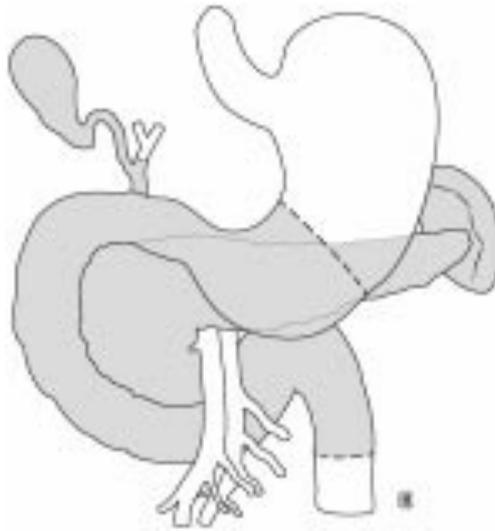
Duodéno-pancréatectomie totale (DPT)

La DPT correspond à l'exérèse du bloc duodéno-pancréatique associée à une SPG. Ses indications sont limitées et discutées pour :

- Extemporane positif sur la tranche pancréatique.
- Présence de plusieurs tumeurs plurisegmentaires dans le pancréas.
- En cas de suture pancréatico-digestive très difficile.
- Les diabétiques insulino-dépendants.

Les plans de dissection correspondent aux plans de la DPC et de la SPG associés à des curages ganglionnaires en lien avec les deux types de chirurgie.

Plusieurs techniques de rétablissement de la continuité sont proposées après DPT. Quel que soit le montage, le rétablissement est effectué à l'aide de la première anse jéjunale montée à l'étage sus-mésocolique. Il comporte une anastomose hépatico-jéjunale première, suivie d'une gastro-entéro-anastomose.



En gris : la zone correspondant à la résection d'une DPT (EMC)

Résection vasculaire associée

Dans certaines situations, il est nécessaire de réaliser des résections vasculaires pour permettre de passer en zones saines. Ces résections ne sont pas dénuées de complications post-opératoires.

Envahissement artériel : quelles sont les contre-indications ?

- La présence d'un envahissement de l'artère gastro-duodénale n'est pas une contre-indication à la réalisation d'une résection curative en cas de DPC céphalique.
- La présence d'un envahissement de l'artère splénique n'est pas une contre-indication à la réalisation d'une résection curative en cas de SPG.
- En revanche, la présence d'une atteinte de l'AMS et de l'artère hépatique contre-indiquent la réalisation d'un geste curatif. La résection avec reconstruction de ces artères en cas d'envahissement tumoral n'est pas recommandée.
- Un envahissement du tronc cœliaque ne représente plus une contre-indication depuis le développement de l'intervention d'Appleby. Mais celle-ci n'est proposée que chez certains patients pour qui il n'existe pas d'envahissement de l'artère gastro-duodénale ni de l'artère hépatique propre.

Résection du tronc cœliaque : intervention d'Appleby modifiée

La présence d'un envahissement tumoral du tronc cœliaque (TC) était considéré comme une contre-indication à la résection pancréatique il y a encore peu. Appleby a été le premier à proposer une résection du TC dans les cancers de l'estomac. La technique d'Appleby modifiée, sans gastrectomie, a été proposée par la suite pour des cancers du corps pancréatique localement avancés avec atteinte du TC pour une population sélectionnée. Cette intervention comprend une SPG associée à une résection du TC en monobloc (18) ; la vascularisation du foie et de l'estomac est conservée via le développement de collatéralité artérielle par les arcades duodéno-pancréatiques et l'artère gastro-duodénale. Cette collatéralité peut être développée en préopératoire par embolisation des 3 artères du TC (artère gastrique gauche, artère splénique et artère hépatique commune).

Envahissement veineux : quelles sont les contre-indications ?

L'envahissement tumoral veineux est plus lié à l'emplacement et à la localisation anatomique de la tumeur qu'à l'agressivité de celle-ci. La résection veineuse (veine porte et/ou VMS) doit être suffisamment importante pour éviter les résections R1 mais doit également être la moins traumatique possible.

- L'envahissement du système mésentérico-porte n'est pas une contre-indication. Si la tumeur n'a qu'un contact latéral avec la veine, il est possible de retirer uniquement la partie concernée et de reconstruire le vaisseau (suture directe ou patch). En revanche, si l'envahissement englobe une plus grande partie du périmètre veineux,

il est recommandé de procéder à une résection tronculaire suivi d'une anastomose termino-terminale pour les résections courtes ou d'une pose de greffe ou de prothèse pour les résections plus longues.

- La présence d'un envahissement de la veine splénique n'est pas une contre-indication en cas de SPG.

c) Stratégies thérapeutiques des cancers du pancréas

Cancer résécable

La prise en charge du cancer du pancréas d'emblée résécable est la chirurgie curative en première intention sans réalisation de traitement néo-adjuvant. Le diagnostic histologique pré-thérapeutique n'est pas indispensable dans ces situations. Il convient de réaliser l'exérèse de la tumeur avec curage lymphatique en fonction de la localisation du site. Il est considéré que seulement 20% des cancers sont résécables d'emblée. La découverte de forme rare est dans ce cas une surprise histologique. Se pose alors la question d'un traitement adjuvant, recommandé en cas d'ADK en raison du risque majeur de récurrence locale ou métastatique. Lorsqu'il s'agit d'une forme rare, il n'existe pas de consensus ni sur l'intérêt d'un traitement adjuvant, ni sur le type de traitement adjuvant quand celui-ci a été décidé.

Cancer borderline et localement avancé

Pour ces deux stades tumoraux, la prise en charge commence par déterminer le type histologique de cancer du pancréas en réalisant généralement une écho-endoscopie digestive haute avec biopsies. Il peut être réalisé par la suite une chimiothérapie d'induction, dont le but est de diminuer la taille de la tumeur et d'assurer une chirurgie R0. Il n'y a pas de recommandation quant à l'opportunité et la nature de cette chimiothérapie en cas de formes rares.

Cancer métastatique

La prise en charge palliative de ces cancers se fait en priorité par l'admission de soins de support (prise en charge de la douleur, de l'état nutritionnel et de sténose duodénale ou biliaire symptomatique). Ces soins de supports peuvent être accompagnés de chimiothérapie. En cas d'évolution sous chimiothérapie de première ligne, une chimiothérapie de deuxième ligne peut être proposée.

II) Formes rares de cancer pancréatique : que savons-nous de la littérature ?

A.Carcinomes à cellules acineuses (ACC)

Presque tous les néoplasmes acineux du pancréas sont solides et malins. Le seul néoplasme acineux bénin signalé est le cystadénome des cellules acineuses. Nous allons ici nous intéresser aux carcinomes à cellules acineuses (ACC). Les carcinomes à cellules acineuses ont été décrits pour la première fois en 1903 par Berner. Il s'agit de néoplasmes épithéliaux dont la morphologie est similaire aux cellules acineuses et qui produisent les enzymes pancréatiques exocrines. Il s'agit d'un cancer rare correspondant de 1 à 2% des cancers du pancréas exocrine (19) (20). L'incidence ne semble pas augmenter selon Schmidt et al avec le temps (21).

L'étiologie de ce cancer est incertaine et reste débattue. Pour certains, il s'agit de la transformation des cellules acineuses existantes (4) alors que pour d'autres, le carcinome à cellules acineuses correspond à la métaplasie des cellules canalaire en cellules acineuses en cas d'instabilité génétique (22).

Plusieurs séries de la littérature se sont intéressées à cette forme de cancer. Parmi les plus grandes séries, on peut citer celle de Kitagami et al (23) qui rapportent dans leur article une série de 115 ACC répertoriés au cours de 23 ans dans plusieurs centres au Japon. La série de Schmidt et al (21) s'intéresse à 865 ACC recueillis dans le NCDB (national cancer data base) aux Etats Unis sur une période de 20 ans. La série de Wisnoski et al (22) correspond à une cohorte de 672 patients inclus à partir de la base de données SEER (surveillance, épidémiology and results) entre 1988 et 2003.

Ces cancers touchent plus volontiers les hommes avec respectivement des taux variant entre 54,5% pour Wisnoski et al (22) à 67% pour Kitagami et al (23). Peu d'études mettent en évidence une prédominance féminine. On peut citer la série de Seth et al (24) s'intéressant aux ACC opérés. Le pourcentage d'homme dans cette série est de 36%. Mais il s'agit d'une petite série avec un effectif de 14 patients.

Il existe deux pics de fréquence :

- Adulte jeune de moins de 20 ans : 15% des néoplasmes pancréatiques sont des carcinomes à cellules acineuses (25).
- Adulte d'âge avancé au-delà de 60 ans : 67ans pour Schimdt et al (21) et 60 ans pour Kitagami et al (23). Dans la série de Wisnoski et al (22), l'âge moyen était un peu plus bas : 56,7 ans.

En revanche, les carcinomes à cellules acineuses sont exceptionnels entre 20 et 40 ans même si on peut retrouver quelques cas reports dans la littérature.

Les manifestations cliniques sont aspécifiques et comprennent les douleurs abdominales (32%), l'amaigrissement (52%) ou encore les nausées ou vomissements (20%) (19) (26).

Ces manifestations peuvent rendre la distinction clinique avec l'ADK difficile.

Il existe deux particularités cliniques :

- Pourcentage faible d'ictère obstructif (12%) même en présence d'une tumeur au niveau de la tête du pancréas en raison d'un développement plutôt exophytique qu'infiltrant de la tumeur (8) (27).
- Syndrome d'hypersécrétion lipasique (syndrome de Weber-Christian) dans 10 à 15% : syndrome associant une panniculite (nodules sous-cutanés douloureux localisés de préférence au niveau des jambes), fièvre, polyarthralgie, hyperéosinophilie et hyperlipasémie (28) (26). Ce syndrome est lié à la libération massive de lipase dans la circulation sanguine et notamment favorisé par une fistule pancréatico-cave (29). Il est plus fréquent en cas de maladie métastatique et notamment hépatique et peut apparaître avant, pendant ou après le diagnostic de carcinome à cellules acineuses mais dans 40% des cas, les symptômes arrivent 1 à 7 mois avant le diagnostic (30) (31). Dans la série de Klimstra et al (26), 75% des patients avec une hyperlipasémie présentaient d'emblée une maladie avec un stade IV. En revanche, la présence d'une thrombose portale semblerait diminuer le risque de panniculite. La panniculite n'est pas un signe pathognomonique et peut exister en cas de pancréatite aiguë, chronique, de pancréas divisum ou encore en cas d'autres tumeurs du pancréas. Elle peut même ne pas être synonyme d'une maladie pancréatique. Il faut noter que l'hyperlipasémie peut ne pas être symptomatique (32). Histologiquement, elle correspond à des foyers de cystostéatonécrose des tissus liés à la libération massive de lipase dans la circulation

sanguine. Le traitement de ces lésions correspond avant tout au traitement de la cause de l'hyperlipasémie, dans notre cas, au traitement de l'ACC.

Dans la série de Klimstra et al (26), 1 patient sur 28 présentait un syndrome de Weber-Christian et quatre patients présentaient un taux anormalement élevé de lipase. Le taux de survie globale dans cette étude était de 18,1 mois contre 8,8 mois pour les patients qui présentaient un ACC avec hyperlipasémie même asymptomatique.

Il semblerait que la présence d'un syndrome d'hyperlipasémie serait associé à une maladie plus avancée et par conséquent, avec un pronostic moins favorable.

Les ACC se manifestent généralement sous une forme métastatique d'emblée au moment du diagnostic. Dans la série d'Holen et al (19) de 2002 basée sur 39 ACC, le taux de métastases au diagnostic était de 50%, essentiellement au niveau hépatique. Les métastases extra-abdominales sont beaucoup plus rares (20). Dans la série de Hoorens et al (33) portant sur 28 ACC, le taux de métastases au diagnostic était encore plus élevé (68,7%).

Au niveau biologique, l'hyperlipasémie est présente dans 50% des cas (20) et peut être utilisée comme marqueur tumoral pour le suivi, à la fois comme marqueur d'efficacité thérapeutique mais aussi pour dépister une récurrence précoce (19).

L'amylase peut également être ascensionnée mais la dissociation entre une lipase élevée et une amylase normale est classique dans l'ACC comme l'ont rapporté Dahl et al en 1995 (34).

Tian et al (35) ont décrit dans leur série de 17 ACC la présence d'une élévation isolée de l'amylase chez 2 patients sur 17 avec une lipase normale.

La présence d'une hypoglycémie a également été rapportée dans un case report (36). La raison de l'hypoglycémie était la production de facteur de croissance insulino-mimétique.

L'hyper-éosinophilie est généralement associée à un syndrome de Weber-Christian.

Les marqueurs tumoraux classiques des cancers du pancréas, à savoir l'ACE et le CA 19,9, peuvent être augmentés et de manière isolée. Dans la série de Chiou et al (8) basée sur 10 patients, 30% des patients avaient un CA 19,9 élevé. Ces 30% étaient tous non résecables.

L'AFP peut également être augmentée comme dans certaines tumeurs à cellules germinales. Pour Eriguchi et al (37), dans leur étude sur 11 ACC, ils concluent que la présence d'une AFP augmentée est corrélée à des ACC plus souvent métastatiques.

Au niveau de l'imagerie, les carcinomes à cellules acineuses ont été étudiés dans plusieurs séries. On peut citer notamment celle de Chiou et al (8) ou encore celle de Tatli et al (38). Les ACC se manifestent généralement à l'imagerie avec les caractéristiques suivantes :

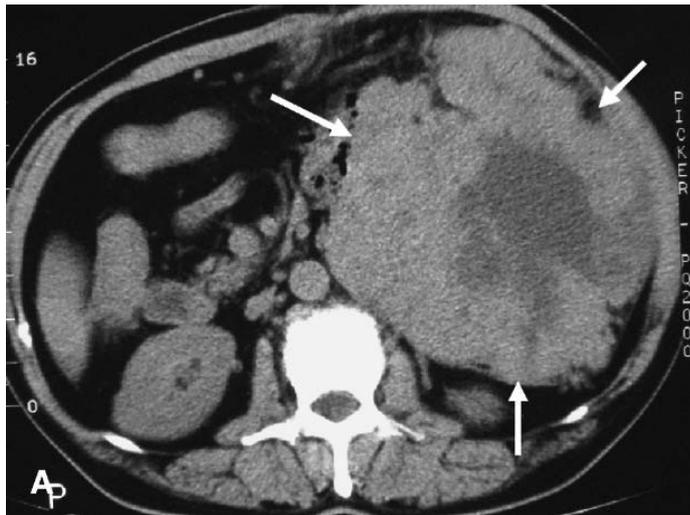
- Volumineuses tumeurs (taille moyenne 7/10cm).
- Développement exophytique avec compression des organes adjacents plutôt que leur infiltration.
- Tumeurs bien limitées et circonscrites avec généralement la présence d'une capsule bien rehaussée soit complète, soit partielle.
- Une consistance solide ou kystique en fonction de la taille, plus elle est importante et plus le composant kystique est prépondérant avec nécrose centrale.
- Rarement une dilatation de la voie biliaire principale.
- Certaines formes d'ACC se manifestent par un développement intra-canalair.
- Localisation tumorale préférentiellement au niveau de la tête.
- Un caractère hypodense de ces tumeurs avec un profil de rehaussement tumoral plus important en phase artérielle (33%) ou en phase veineuse (66%).
- Rarement la présence d'une hémorragie intra-tumorale et de calcification.
- Caractère généralement unique de ces tumeurs.
- A l'IRM : plutôt un caractère hypo-T1 et hyper-T2.

Selon ces auteurs, ces caractéristiques devraient permettre de les différencier des ADK qui se manifestent plus généralement sous la forme de petites tumeurs hypodenses, solides, infiltrantes, localisées principalement au niveau de la tête du pancréas avec double dilatation canalair.



Mr D. Jacky : ACC de la tête

- Masse hypodense
- Bien circonscrite
- Pas de double dilatation



Chiou et al : ACC de la queue

- Masse volumineuse
- Bien limitée
- Foyers de nécrose

L'échographie endoscopique (EES) avec aspiration guidée à l'aiguille fine (FNA) est une modalité de diagnostic efficace et sûre qui a été utilisée de plus en plus pour le diagnostic des lésions pancréatiques. Un autre moyen d'avoir une preuve histologique est la PBH en cas de lésion secondaire hépatique facilement accessible. (39)

Les ACC se manifestent histologiquement sous la forme de 5 schémas : acinaire et solide dans la majorité des cas ou encore giriforme, trabéculaire ou glandulaire. (32)

Histologiquement, ces tumeurs sont hyper cellulaires avec un stroma faible. Les cellules présentent un noyau rond, un nucléole abondant et central avec un cytoplasme contenant les granules éosinophiles correspondant aux granules de zymogène. Ces granules sont colorés à la PAS et résistants à la diastase. (26) (40)

Le profil immunohistochimique des ACC est assez typique et permet de les différencier des autres cancers du pancréas. Les marqueurs de l'ACC comprennent la trypsine, la chymotrypsine, la lipase, le bcl10, l'amylase ou encore le phospholipase A2. Trypsine et chymotrypsine sont positives dans 90% des cas (94 et 97% respectivement dans la série de Lowery et al (40)). L'utilisation des anticorps anti-trypsine et anti-chymotrypsine sont positifs dans 95% des cas (26). Le bcl 10 est considéré comme indispensable pour le diagnostic des formes acineuses (41). La Rosa et al (25) conclue dans son étude la nécessité de la recherche combinée de trypsine et bcl 10 pour dépister 100% des ACC. La recherche d'un seul de ces éléments ne permettrait pas le diagnostic de l'ensemble des ACC. Les marqueurs canaux comme la présence de mucine sont généralement négatifs. La recherche des marqueurs neuro-endocrines est indispensable pour le diagnostic des formes mixtes acineuses et endocrines. La présence de synaptophysine et de chromogranine A doit être recherchée. Ils sont positifs dans

1/3 des cas (33) sans pour autant dépasser le seuil des 30% reclassant l'ACC en forme mixte acino-endocrinienne. Certaines formes d'ACC présentent un mode de croissance intra-canalair (42). Le pronostic de ses formes a été analysé par Ban et al (43) sur une série de 13 ACC. La présence d'un développement intra-canalair est corrélée à une forme moins sévère en raison d'un caractère moins infiltrant, d'envahissement ganglionnaire ou vasculaire moindre que les ACC sans développement intra-canalair.

D'un point de vue génétique et moléculaire, il semblerait que les ACC ne présenteraient pas le même profil moléculaire que les ADK.

En effet, selon Abraham et al (44), dans son étude portant sur 21 ACC, il conclue :

- Pas de mutation du proto-oncogène K-RAS, des gènes suppresseurs de tumeur P53, SMAD4, p16 et DPC4.
- En revanche, les altérations les plus fréquentes sont :
 - . La perte allélique sur le chromosome 11p dans 50%.
 - . Mutation dans la voie APC/ B caténine dans 23,5%.
 - . Instabilité des microsatellites rarement en cause (7,4%).

Les mutations dans la voie APC/ B caténine sont également présentes au cours de la PAF (poly-adénomatose familiale). Seket et al (45) ont rapporté la présence d'un ACC chez un patient porteur d'une PAF. Les mutations BRCA sont également associées aux cancers du pancréas. La mutation de BRCA2 semblerait être plus impliquée dans les ACC que la mutation de BRCA1 comme l'ont expliqué Furukawa et al (46).

Le pronostic de ce cancer est légèrement plus favorable que celui de l'ADK avec un taux de récurrence après chirurgie de 72% (19). La survie globale médiane est de 19 mois (26). Le caractère métastatique est corrélé à une plus mauvaise survie globale médiane avec une survie chez les patients non métastatique de 19m contre 14 mois chez les patients métastatiques (19). Dans la série de Schmidt (21), les taux de survie à 5 ans chez les patients étaient respectivement de 52%, 40%, 23% et 17% pour les stades I, II, III et IV. Pour Klimstra et al (26), il existe 4 principaux facteurs ayant un impact sur la survie globale : un âge supérieur à 60 ans, une taille tumorale importante, l'absence de traitement chirurgical et la présence d'une hyperlipasémie sont associés à une moindre survie.

La stratégie thérapeutique est basée sur celle des ADK. Aucune étude prospective n'a été réalisée pour connaître les meilleures stratégies thérapeutiques.

La chirurgie semble être l'option de choix pour les ACC résécables d'emblée et même pour les formes métastatiques limitées selon Hartwig et al (47). Pour Kitagami et al (23), il existe une différence significative de survie médiane des patients opérés et non opérés. Ils expliquent aussi que le taux de résection de 75% est plus élevé que pour celui des ADK et que la présence d'une capsule permet d'augmenter les chances d'avoir une résection R0. Pour Schmidt et al (21), la présence d'une marge de résection négative est significativement liée à une meilleure survie à 5 ans, contrairement à un envahissement ganglionnaire. Pour Holen (19), en raison du nombre important de récurrence à distance après chirurgie curative (70%), le traitement adjuvant est justifié pour traiter les micro-métastases persistantes après chirurgie.

Glaser et al (48) proposent dans leur article un algorithme de prise en charge des ACC :

- Forme résécable : favoriser la chirurgie chez les patients opérables avec traitement adjuvant par chimiothérapie (folfox) ou radiothérapie adjuvante stéréotaxique en cas de marges positives et en l'absence d'irradiation antérieure.
- Borderline : l'utilisation d'une chimiothérapie néo-adjuvante (folfox) et une radiothérapie stéréotaxique semble être la meilleure option avec une chirurgie secondaire en cas de bonne réponse.
- Forme localement avancée : traitement de première intention par radio-chimiothérapie (folfox).
- Forme métastatique : chimiothérapie systémique seule par folfox.

Le type de chimiothérapie est à adapter en fonction de l'état du patient : folfirinox, folfox ou gemcitabine + paclitaxel pour les patients plus fragiles voire même la gemcitabine en monothérapie. Pour ces auteurs, les ACC sont des tumeurs radiosensibles. La radiothérapie a sa place dans la prise en charge des ACC.

Dans l'étude de Shamgoon et al de 2017 (49) dont la population correspondait à des patients avec ACC métastatiques, non résécables ou récidivants, les auteurs ont comparé les traitements (CT ou RT-CT) avec l'efficacité des chimiothérapies entre gemcitabine ou folfox. L'association RT-CT utilisée chez 2 patients a présenté une réponse partielle dans un cas et une réponse complète dans l'autre cas. Une chimiothérapie a été associée à un taux de réponse objective de 23%. L'utilisation du folfox en deuxième ligne est associée à une meilleure survie significative que la gemcitabine. De même, dans l'étude de Seth (24), 2 patients présentaient une maladie borderline pour qui un traitement néo-adjuvant par RT-CT a été mis en place permettant une chirurgie secondaire en raison d'une bonne réponse tumorale.

Pour conclure, les caractéristiques démographiques, cliniques et paracliniques des ACC ont été rapportées dans plusieurs séries dont certaines avec des effectifs importants ce qui nous permet d'avoir une bonne connaissance de ces tumeurs pour ces caractéristiques-là.

En revanche, la prise en charge de ces tumeurs et l'efficacité des traitements en fonction des différentes formes de présentation au diagnostic restent peu connues et la prise en charge est variable d'un patient à l'autre en fonction des centres où ils sont pris en charge.

B. Formes mixtes endocrines/exocrines (CMEE)

Habituellement, les tumeurs pancréatiques d'origine épithéliale proviennent des composants acineux, canaux ou endocriniens. Cependant, il a été rapporté que certaines néoplasies pancréatiques peuvent présenter plus d'une ligne de différenciation cellulaire (50). Ces formes mixtes sont extrêmement rares, correspondant à 0,2% de l'ensemble des cancers du pancréas selon Cubilla et Al (2).

On peut en définir 4 essentiellement :

- Carcinome mixte acino-canalair.
- Carcinome mixte acino-endocrinien.
- Carcinome mixte canalo-endocrinien.
- Carcinome mixte acino-canalo-endocrinien.

C'est en 1982 qu'Ulich et al ont décrit les formes mixtes endocrines/exocrines pour la première fois. Le terme MANEC (forme mixte ADK + carcinome neuro-endocrinien de haut grade) a été introduit en 2010 dans la classification OMS des tumeurs du pancréas. Il a été élargi en 2017 par le terme MiNEN ou MeNEN et correspond aux tumeurs mixtes endocrines-non-endocrines. Pour l'OMS, les formes mixtes acino-endocriniennes font parties des ACC et les formes mixtes canalo-endocriniennes font parties des ADK. Bien qu'1/3 des ACC et 40 à 80% des ADK expriment des composants neuro-endocriniens, il faut un minimum de 30% de chaque composant pour pouvoir parler de forme mixte (51).

L'histogénèse des tumeurs mixtes exocrines-endocrines du pancréas est encore controversée. La coexistence d'éléments exocrines et endocrines dans ces tumeurs peut être

attribuée à leur origine embryologique commune. Ces dernières années, l'origine de ces cancers a été attribuée à l'existence d'une cellule souche commune d'origine endodermique dont sont dérivées les cellules pancréatiques. Les tumeurs mixtes peuvent présenter plusieurs arrangements histologiques. On peut citer notamment l'arrangement amphicrine correspondant à la présence de cellules exprimant les deux composants endocrines et exocrines ou un arrangement mixte formé de cellules exprimant les marqueurs endocrines et d'autres cellules exprimant les marqueurs exocrines. Pour l'OMS, les tumeurs par collision, c'est-à-dire, composées de 2 tumeurs (une endocrine et une exocrine) séparées et entremêlées entre elles, ne rentrent pas dans le cadre des tumeurs mixtes.

Peu d'études ont été réalisées pour analyser le comportement de ces tumeurs.

Ohike et al (52) ont comparé le comportement de 39 ACC avec celui de 6 carcinomes mixtes acino-endocriniens. La seule différence significative était la prédominance sexuelle : 33,5% étaient de sexe masculin dans les carcinomes mixtes acino-endocriniens contre 74% pour les ACC. Dans cette série, l'âge moyen était de 58 ans. La taille moyenne tumorale était de 8cm et il n'existait pas de localisation préférentielle. L'âge moyen autour de 60 ans et la prédominance féminine avaient déjà été décrits par Klimstra et al (51) dans leur étude de 5 formes mixtes acino-endocriniennes en 1994. Selon Kobayashi et al (53), ces formes mixtes sont localisées préférentiellement au niveau de la tête du pancréas. Les manifestations cliniques sont aspécifiques avec des symptômes correspondant à des douleurs abdominales profondes, une perte de poids ou encore des nausées et des vomissements. La présence d'un ictère, d'un syndrome d'hyperlipasémie ainsi que des symptômes liés à une hypersécrétion hormonale sont rares. Les composants neuro-endocriniens sont habituellement non fonctionnels.

Le taux de métastase au diagnostic avoisine les 30%, que ça soit dans l'étude d'Ogawa et al de 2000 (54) que dans l'étude de Kobayashi et al de 2010 (53).

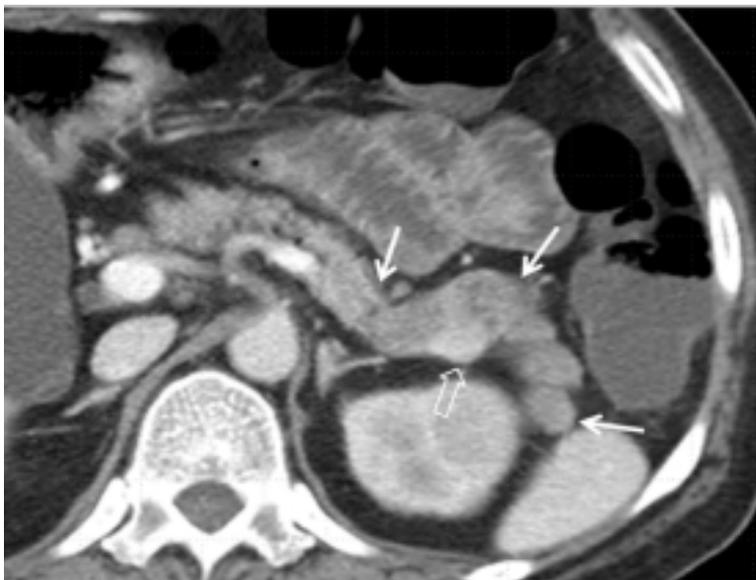
Les taux de survie sont faibles. Selon Klimstra et al (51), dans sa série de 5 patients, 2 étaient décédés avec un taux de survie globale moyen de 10,2 mois, 2 patients étaient encore en vie avec un délai moyen de suivi de 12 mois. Dans l'étude d'Ogawa et al (54), 15 patients ont été étudiés. Sur 15 patients, 5 étaient métastatiques et 11 ont été opérés. Un patient avec métastases synchrones a été opéré et était en vie à 2 ans et 9 mois du diagnostic. Les 4 autres patients sont décédés dans les 3 à 17 mois. Pour les 10 patients réséqués et non métastatiques, les patients étaient encore en vie 1 à 14 ans après le diagnostic.

Ohike et al (55) ont comparé dans leur étude de 2003, 3 carcinomes mixtes canalo-endocriniens avec 34 ADK. Deux des 3 patients étaient des hommes avec une moyenne d'âge de 70 ans. Les tumeurs étaient toutes localisées au niveau de la tête du pancréas. Le pronostic était sombre puisque 2 patients étaient décédés (4 et 9 mois) et un était perdu de vue.

Les caractéristiques TDM de ces formes sont très variables, dépendant notamment du pourcentage des composants de chaque tumeur. Les tumeurs neuro-endocrines se présentent plus volontiers par des petites tumeurs bien limitées et hyperdenses, sans infiltration canalaire. A l'inverse, les ADK se présentent généralement sous la forme de petites tumeurs mal limitées, infiltrantes, hypodenses avec double dilatation canalaire. Comme nous l'avons déjà vu, les ACC se présentent sous la forme de volumineuses tumeurs bien circonscrites et hypodenses.

Le diagnostic d'une forme mixte sur les caractéristiques de l'imagerie est difficile (56).

L'étude anatomopathologique de ces formes mixte est indispensable pour en faire le diagnostic. La recherche systématique des 3 composantes doit être réalisée. Cependant, il est difficile de poser un diagnostic de forme mixte sur des petits prélèvements et un certain nombre de forme mixte est probablement sous diagnostiqué pour cette raison. (57)



Chung et al 2010, mixte ACC/TNE

- Masse bien limitée
- Nodule hyperdense

La différenciation canalaire est marquée par la production de mucine ainsi que l'expression des marqueurs comme l'ACE ou MUC1. La différenciation endocrine est mise en

évidence par la positivité de la chromogranine A, de la synaptophysine ou encore des hormones pancréatiques. La composante endocrine présente généralement un haut grade de malignité. La différenciation acinaire dépend de la présence des marqueurs acinaires (trypsine, chymotrypsine ou encore lipase et bcl10).

Certains auteurs ont également émis l'hypothèse que les composants neuroendocriniens présentent des caractéristiques plus agressives et influencent plus facilement le pronostic que les composants de l'adénocarcinome ou de la forme acinaire. Cependant, Volante et al (58) ont indiqué que le comportement clinique de ces tumeurs dépend de la composante canalaire si la composante endocrinienne associée est bien différenciée et de la composante neuroendocrine si elle est peu différenciée. Dans la composante neuro-endocrine, l'indice de prolifération Ki67 est le facteur pronostic le plus important (étude sur des formes mixtes du pancréas mais aussi de cancers colo-rectaux et oeso-gastriques) (58).

Malgré le petit nombre de cas rapportés, les carcinomes mixtes semblent avoir le même pronostic que les adénocarcinomes pancréatiques canaux communs. Les métastases hépatiques sont présentes lors de la présentation initiale ou pendant le suivi dans 50% des cas.

En conclusion, il existe très peu d'études sur ces tumeurs qui restent pour la plupart méconnues d'autant plus que nous pouvons séparer ces tumeurs mixtes endocrines/exocrines en plusieurs sous-groupes en fonction des composantes histologiques. Nous pouvons émettre l'hypothèse que ces différentes sous-catégories présentent des caractéristiques (démographiques, biologiques, cliniques, paracliniques ou pronostics) différentes, mais ceci reste à prouver.

L'évolution de ces formes notamment au niveau métastatique n'a pas non plus été bien étudiée. Les questions que nous pouvons nous poser sont notamment les suivantes :

- Le pronostic est-il différent en fonction du type de forme mixte ?
- Quel traitement devons-nous recommander et pour quelle forme ?
- Existe-t-il un composant qui métastase le plus ?

Les séries sont très peu nombreuses et un grand nombre d'interrogations persiste encore.

C. Formes avec composante épidermoïde (ECC)

On peut différencier principalement deux types de carcinome pancréatique avec composante épidermoïde :

- Formes pures correspondant à la présence exclusive de composant épidermoïde (CE).
- Formes mixtes, appelées également carcinomes adéno-squameux (CAS), correspondant à la présence d'une composante glandulaire et d'une composante épidermoïde. Selon l'OMS 2017, la présence d'un composant glandulaire, même inférieure à 30% est suffisant pour faire passer un CE à CAS.

1. Carcinomes épidermoïdes pancréatiques purs primitifs (CE)

Le carcinome épidermoïde primitif pur du pancréas est un cancer rare et inhabituel. Le premier cas a été décrit en 1949 par Lowry (59). Sa fréquence varie, selon les différentes études, entre 0 et 5%. Ces différences de pourcentage peuvent notamment être expliquées par le fait que certaines études comptabilisent aussi les CAS. Les taux d'incidence du CE ont tendance à augmenter avec le temps. Makarova et al ont établi un recueil des CE entre 2000 et 2012 via la base de recherche SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) disponible à l'Institut National du Cancer répertoriant 14 états des Etats-Unis. Ils ont mentionné une hausse de l'incidence de ce cancer de +228,7% en 12 ans avec un pourcentage annuel d'augmentation de 5,5% (60).

Dans le tractus gastro-intestinal, les carcinomes épidermoïdes sont couramment diagnostiqués dans l'œsophage et le canal anal, où l'épithélium squameux est normalement présent. Au niveau du pancréas, l'étiologie reste incertaine en raison de l'absence d'épithélium squameux dans ce dernier.

Plusieurs théories ont été proposées mais aucune n'a été avérée pour le moment (61). La physiopathologie de ce cancer reste encore mal définie.

- La première théorie correspond à la présence d'une cellule primitive totipotente capable de se différencier soit en carcinome squameux soit en carcinome glandulaire (62).
- Une deuxième théorie fait part de la transformation en carcinome épidermoïde d'un adénocarcinome existant (63).

- La troisième est en faveur de la transformation carcinomateuse de la métaplasie squameuse liée à l'inflammation chronique du pancréas (64).
- La quatrième hypothèse correspond à la présence d'une cellule malpighienne aberrante présentant par la suite une transformation carcinomateuse (62) (65).
- Une cinquième hypothèse est en faveur de la perte de la composante glandulaire d'un carcinome adénoquameux (64).

Il n'existe pas de facteur de risque spécifique connu pour le développement du carcinome épidermoïde primaire du pancréas autre que les facteurs de risque classiques associés à l'ADK plus commun, à savoir notamment les hommes (66) de plus de 60 ans (67).

L'âge moyen au diagnostic est de plus de 60 ans comme l'ont rapporté un certain nombre de cases reports de la littérature. Il existe quelques cases reports chez des patients plus jeunes comme la patiente rapportée par Beyer et al dans leur article qui avait seulement une trentaine d'années au moment du diagnostic (64).

Il existe 5 principales études dans la littérature sur les CE :

- La série d'Itani est basée sur 6 carcinomes épidermoïdes purs primitifs du pancréas diagnostiqués entre 1988 et 1997 dans un seul centre (Houston) (63).
- La série de Brown avec 25 cas (68) de la littérature anglaise identifié via MEDLINE pour qui les données sont disponibles, entre 1934 et 2004.
- Série de Layfield basée sur les caractéristiques cytologiques de 4 CE ; 1 carcinome épidermoïde pancréatique métastatique d'origine pulmonaire ; 2 CAS et 2 métaplasies épidermoïdes atypiques.
- Série de Makarova (60) permettant la comparaison de 214 CE avec 72860 ADK pour déterminer les facteurs clinico-pathologiques ayant un impact sur la survie.
- Série de Stathopoulos (69) basée sur 54 cases reports de la littérature entre 1934 et 2016 identifiés à l'aide d'une recherche dans MEDLINE. Seuls les articles rédigés en Anglais, Français, Allemand ou Espagnol avaient été retenus.

Il existe une dernière étude s'intéressant aux formes rares de cancer du pancréas. Il s'agit d'une série de 66 patients avec 8 CE (12,12% des formes rares) (70).

Il existe une nette prédominance masculine comme peuvent en témoigner les différentes séries présentées ci-dessus. La prédominance masculine avoisine les 55 à 65% en moyenne

voire 100% comme dans la série d'Itani (63). Les manifestations cliniques sont totalement aspécifiques et globalement identiques aux autres formes de cancers du pancréas (71).

Les symptômes les plus courants sont les douleurs abdominales et dorsales, l'anorexie, la perte de poids, les nausées, les vomissements et l'ictère (72). D'autres symptômes plus rares ont déjà été mentionnés dans le CE, telle que l'hémorragie digestive ou encore la présence d'un ganglion de Troisier.

Il est important, au vu de la rareté de cette entité, d'éliminer avant tout une métastase d'un carcinome épidermoïde primitif d'un autre organe. Pour certains auteurs comme Wala Ben Kridis et al (73), il est nécessaire de réaliser un bilan morphologique complet par TDM cervico-thoracique, une endoscopie digestive supérieure ainsi qu'un bilan ORL et maxillo-facial à la recherche d'un carcinome épidermoïde pulmonaire ou de la sphère ORL.

Ces cancers sont plus fréquents au niveau de la tête du pancréas et sont en général volumineux avec des tailles pouvant aller de 4 à 10 cm (60) (69) (68). Ces tumeurs sont généralement hétérogènes et infiltrantes. Il existe un pourcentage important de métastase au diagnostic pouvant avoisiner les 66% selon Itani (63). Ces métastases touchent plus volontiers le foie, le poumon et en seconde intention, le péritoine et les os. Pour cette raison, la majorité de ces cancers n'est pas résécable et le patient est pris en charge avec des thérapies palliatives.

D'autres caractéristiques scannographiques ont été mises en évidence par Fajardo et Al en 1988 (74) et Spayregen et al en 1975 (75).

Ils ont identifié les CE comme étant généralement hétérogènes avec une cavité centrale hypodense pouvant correspondre à de la nécrose tumorale. Ils ont mis l'accent sur l'hypervascularisation avec réhaussement de la tumeur après injection de produit de contraste iodé et la présence d'un blush tumoral à l'angiographie.

Ces 2 caractéristiques sont liées comme l'a suggéré Charbit et al (76). Ils ont rapporté que les CE présentent un temps de doublement beaucoup plus court que celui des ADK et que par conséquent, l'angiogénèse n'est pas assez rapide pour vasculariser l'ensemble de la lésion ce qui explique la nécrose tumorale centrale. Toutes ces caractéristiques pourraient être une aide utile pour différencier un ADK d'un CE.



Mr R. Didier :

- Masse hypodense
- Nécrose intra-tumorale
- Envahissement AMS et VMS
- Double dilatation
- Forme localement avancée

Peu d'études pour le moment se sont penchées sur les marqueurs tumoraux dans le CE. Minami et al (72) ont mis en évidence l'intérêt de l'antigène du SCC pour dépister la récurrence précoce d'un CE. Comme pour l'ADK, le CA 19.9 semble être un marqueur pronostic. Quelques cas mentionnent la présence d'une hypercalcémie paranéoplasique liée à la sécrétion de PTH-rp en l'absence de métastase osseuse (77) (78).

D'un point de vue histologique, ces tumeurs sont caractérisées par une kératinisation des cellules, avec présence d'un cytoplasme éosinophile à la coloration d'hématoxyline et d'éosine, la formation de verticilles ou de « perles » avec des ponts intercellulaires, des nids irréguliers et des cordons épithéliaux (79) (9). Il n'existe pas de critère histologique permettant de différencier un carcinome épidermoïde primitif ou métastatique au niveau pancréatique comme l'ont expliqué Layfield et al (9) dans leur série. Certains CE expriment les cytokératines 5 et 6 ainsi que le p63 à l'immunohistochimie (80).

Selon Makarova et al (60), les CE présentent une majorité de forme peu différenciée en comparaison avec les ADK. Dans leur étude publiée en 2000, Ylagan et al ont mis en évidence l'intérêt de la recherche par immunohistochimie du CD 44 et de ses dérivés (CD44v6 et CD44V7-8) pour diagnostiquer les CE. Ce marqueur est absent de l'épithélium glandulaire normal et des adénocarcinomes. En revanche, il existe des limites à ce marqueur : en effet, il est retrouvé essentiellement pour les carcinomes pancréatiques épidermoïdes bien différenciés (81). Sa recherche en pratique courante est pour cette raison limitée.

Il n'existe pas de consensus concernant la prise en charge des CE. La prise en charge de ces cancers est superposable à la prise en charge des ADK. La résection chirurgicale est à préférer pour tous les patients qui présentent un cancer résécable. Malgré quelques cas reports sur des survies prolongées de CE (79), l'évolution est très défavorable avec une survie médiane globale de 7 mois pour les patients ayant subi une résection curative contre 3 mois pour ceux qui n'ont pas eu de résection curative (63). Selon Makarova et al (60), le pronostic est inférieur aux ADK du pancréas avec une survie médiane globale de 9 mois pour les patients traités en curatif contre 3 mois pour les autres. Plusieurs facteurs semblent influencer le pronostic. Selon Stathopoulos, la présence d'un cancer résécable, une prise en charge plus récente ou encore la présence d'un grade faible ou intermédiaire semblent être des facteurs associés à une meilleure survie globale. Aucune association n'a été retrouvée entre le sexe, l'âge, la localisation tumorale, l'envahissement ganglionnaire, la présence de métastase ou encore la taille avec le pronostic. L'introduction de gemcitabine et plus récemment de chimiothérapie S1 a permis d'augmenter la survie globale des patients atteints de cancer du pancréas. Aucune étude n'a été réalisée à ce jour permettant d'évaluer l'efficacité des différents traitements pour le CE.

2. Carcinomes adéno-squameux (CAS)

Le CAS du pancréas est un sous-type rare des cancers du pancréas représentant 1 à 4% des cancers du pancréas exocrines (2) (82). Ce type histologique est plus fréquent au niveau de l'œsophage, de l'anus ou encore de la filière gynécologique. Cette incidence est probablement sous-estimée en raison du faible nombre de CAS réséqués. Le premier rapport connu de CAS dans la littérature est attribué à Herxheimer en 1907.

Ces cancers sont caractérisés au niveau histologique par la présence de 2 composants : un composant glandulaire et un composant épidermoïde (83). Il a été défini par l'OMS que le composant épidermoïde doit dépasser le seuil de 30% de l'ensemble de la tumeur pour parler de forme mixte. En revanche, la présence, même focale, de composant glandulaire suffit pour parler de CAS.

L'origine de ce cancer reste incertaine (84) bien que quelques hypothèses ont été émises (85) :

(a) Adénocarcinome préexistant se transformant partiellement en carcinome épidermoïde.

(b) Théorie de la métaplasie : épithélium squameux hétérotopique subissant un changement malin.

(c) Théorie de la différenciation : présence d'une cellule totipotente capable de se différencier soit en cellule épidermoïde soit en cellule glandulaire subissant un changement malin.

(d) Théorie de collision : mélange de deux tumeurs épithéliales (épidermoïde et canalaire).

Les caractéristiques cliniques du CAS sont semblables à celles des ADK. Les CAS se manifestent plus volontiers chez les hommes au cours de la sixième décennie avec comme principaux symptômes, des douleurs abdominales ou dorsales associées à une perte de poids. En effet, nous avons répertorié 23 séries dans la littérature présentant des CAS avec plus de 5 patients, publiées entre 2000 et 2018. Les 4 plus grandes séries ont été publiées par Katz et al en 2011(86), Trikudanatan et al en 2010 (85), Boyd et al en 2012 (87) et Hester et al en 2018 (88) avec respectivement 95, 100, 415 et 1745 CAS. Pour la plupart de ces études, l'âge moyen au diagnostic se situait entre 60 et 69 ans. En dehors des séries de Rahemtullah et al de 2003 (89), Hsu et al de 2008 (90) et Brody et al (91) pour qui le sexe masculin était minoritaire, l'ensemble des autres séries mettait en évidence une prépondérance masculine. Les douleurs abdominales et la perte de poids sont présentes dans plus de 2/3 des séries. D'autres symptômes aspécifiques ont été répertoriés comme l'anorexie, les nausées/vomissements, l'hémorragie digestive, le diabète ou encore l'ictère.

Selon Nabae et al (92), les CAS se présentent au scanner sous la forme de volumineuses lésions avec une cavité centrale hypodense en rapport avec une nécrose centrale. Les caractéristiques TDM et IRM ont été étudiées par Ding et al en 2013(93), Yin et al en 2013 (94) et Toshima et al en 2016 (95). Les CAS sont plus volumineux que les ADK avec des tailles moyennes de 4-5 cm et présentent une localisation au niveau de la tête du pancréas moins fréquemment que les ADK. Pour Okabayashi et al (96), les tumeurs dans le corps et la queue du pancréas sont significativement plus volumineuses que celles dans la tête et sont associées à un moins bon pronostic. Ces cancers sont généralement hypodenses, hypo-intenses en T1 et hyper-intenses en T2. Ces tumeurs infiltrent les tissus péri-pancréatiques et ne présentent ni calcification ni hémorragie intra-tumorale. Il existe une dilatation du canal de Wirsung dans la moitié des cas. Toshima et al (95) ont mis en évidence la présence d'un thrombus tumoral portal dans 16,1% des patients de leur série, pourcentage significativement plus important dans le CAS que dans l'ADK. De plus, dans leur étude, le rehaussement tumoral après injection de produit de contraste iodé est en faveur d'une augmentation de la densité en phase artérielle avec

persistance en phase veineuse. Il s'agit d'une autre caractéristique permettant de différencier ces tumeurs des classiques ADK.



Mme D. Simone

- Masse hypodense
- Infiltrante
- Double dilatation

Avant pose de stent biliaire



Après pose de stent biliaire

Aucune étude n'a analysé les marqueurs biologiques dans le CAS, mais il semblerait que les marqueurs tumoraux des CAS ne soient pas différents des marqueurs de l'ADK avec élévation de l'ACE et du CA 19,9 dans plusieurs séries. Simone et al (97) ont étudié l'association de l'infection par l'HPV (human papillomavirus) avec les CAS. Bien que le nombre de cas soit limité dans leur série, aucun des patients suivis pour un CAS ne présentait une infection à HPV.

Les dernières analyses génétiques ont permis de mettre en évidence des mutations des gènes similaires à ceux de l'ADK : mutation de KRAS, tp53 et SMAD4 (98) (99). Brody et al (91) ont montré la réduction et / ou l'absence d'expression E-cadhérine dans 7 des 8 patients

de leur série, ce qui peut avoir des implications thérapeutiques (l'expression réduite de la E-cadhérine est également associée à une résistance à l'inhibition de l'EGFR).

Sur les spécimens réséqués, comparativement aux ADK, les CAS présentent un envahissement ganglionnaire plus fréquent et un grade de différenciation moins élevé comme l'ont rapporté Boyd et al (87) et Hester et al (88). Les engainements périnerveux et les envahissements vasculaires sont très fréquents. Le composant canalaire est marqué par l'expression intra et/ou extracellulaire de mucine soit focalement soit de manière plus abondante. La composante squameuse est marquée par la présence d'un cytoplasme basophile, avec degré variable de kératinisation.

La prise en charge thérapeutique des CAS est basée sur celle des ADK. La chirurgie, quand elle est réalisable, est à favoriser en première intention.

- Dans la série d'Imaoka et al (100), le taux de survie globale médiane des patients réséqués est de 8,3 mois contre 4,3 mois pour les patients non opérés.
- De même, pour Smoot et al (101), dans leur série de 23 CAS, 12 ont eu un traitement chirurgical curatif et 11 ont subi soit une chirurgie palliative, soit l'absence de chirurgie. La survie médiane globale des patients du groupe résection est de 13,1 mois (14,4 mois pour les patients avec des marges de résection saines contre 8 mois pour les patients ayant des marges de résection positives) contre 4,8 mois pour le groupe sans résection.

Aucune étude n'a analysé l'intérêt d'un traitement néo-adjuvant pour les CAS. Tanaka et al (102) ont rapporté que la chimiothérapie néo-adjuvante consiste en une combinaison d'interféron- α , de facteur de nécrose tumorale- α et de 5-fluorouracile avait réduit la taille d'un CAS non résécable du pancréas. Cependant, le patient n'a survécu que 7 mois après la chirurgie et il s'agit d'un case report ne permettant pas d'établir de recommandation. L'intérêt d'un traitement adjuvant par RT-CT a permis d'augmenter la survie globale médiane dans cette série et pourrait être recommandé. Voong et al (103) ont mis en évidence une augmentation significative de la survie médiane globale chez les patients ayant eu une radio-chimiothérapie adjuvante. Ces CAS étaient : peu différenciés, taille tumorale supérieure à 3cm, envahissement ganglionnaire positif, engainement périnerveux présent, antécédent de diabète et après DPC. En revanche, l'intérêt de la radio-chimiothérapie n'a pas permis d'augmentation de la survie chez les patients de plus de 65ans, avec des tumeurs indifférenciées et des marges positives.

Quelques séries se sont intéressées à la chimiothérapie adjuvante :

- Wild et al (104) ont mis en évidence l'intérêt du traitement adjuvant chez les patients opérés d'un CAS. L'association chirurgie + traitement adjuvant avait un impact significatif en analyse multivariée sur la survie médiane globale. De plus, ils préconisent une chimiothérapie adjuvante par association de la gemcitabine ou du 5FU avec un sel de platine. L'utilisation d'un sel de platine a été associée à une meilleure survie globale (10,7 mois contre 19,7 mois) En revanche, aucune préférence sur le type d'agent (cisplatine ou oxaliplatine) n'a été identifiée.
- Madura et al (105) ont quant à eux, mis en évidence l'absence d'intérêt de la chimiothérapie adjuvante.

Silvestris et al (98) ont évalué le statut mutationnel des gènes impliqués dans le contrôle immunitaire, l'inflammation et l'activation des cellules B et T dans les CAS et ont conclu que le CAS présente une sensibilité potentielle à la thérapie immunologique. Ils ont par la suite analysé l'angiogenèse des CAS chez un patient, et expliquent que ces deux découvertes nécessitent la réalisation d'une étude plus approfondie et à plus grand effectif à l'avenir.

Bien qu'il existe des cas de survie prolongée de CAS, comme dans la série de Hsu (90) qui a répertorié un CAS avec une survie prolongée de 22 mois pour un T4N0M0 traité par radiothérapie per-opératoire sans résection, le pronostic des CAS est sombre et apparaît plus défavorable que pour les ADK, comme l'ont indiqué Imaoka et al (100). Ils expliquent que la survie globale médiane des patients atteints de CAS réséqués et non réséqués est significativement plus courte que celle des ADK.

Pour Katz et al (86) ; Boyd et al (87) et Hester et al (88), la survie globale médiane est similaire entre les CAS et les ADK dans leurs différentes séries de grandes envergures. En revanche, dans une analyse de sous-groupe, le taux de survie globale médiane est statistiquement moins importante pour les CAS loco-régionaux réséqués que pour les ADK loco-régionaux réséqués. Pour Komatsu et al en 2015 (106), la survie globale médiane des CAS réséqués est de 8,8 mois (20,3 mois pour les ADK avec $p < 0,05$) avec une survie sans récurrence après chirurgie de 2,5 mois (9 mois pour les ADK avec $p < 0,05$). Wild et al (104) ont identifié plusieurs facteurs pronostics sur la survie : un âge supérieur à 65ans, des marges de résection positives, un envahissement ganglionnaire ainsi que l'absence de traitement adjuvant sont associés à une diminution de la survie en analyse multivariée.

En résumé, les carcinomes pancréatiques avec composant épidermoïde (soit pur soit en association avec le composant glandulaire) ont une origine incertaine. La présentation clinique semble similaire à celle des ADK mais leur évolution semble plus défavorable.

Leur profil évolutif et surtout la stratégie thérapeutique n'ont pas été clairement établis et un certain nombre d'interrogations demeure en suspens :

- Intérêt de la chirurgie ?
- Efficacité des autres traitements ?
- La présence d'un composant glandulaire doit-il faire modifier la prise en charge ?
- Ce même composant glandulaire modifie-t-il le pronostic des carcinomes pancréatiques avec composante épidermoïde ?

D.Problématique posée : quelle prise en charge pour les formes rares de cancer du pancréas ?

La prise en charge des ADK du pancréas est bien codifiée notamment par de nombreux essais thérapeutiques basés sur de grands effectifs qui ont comparé les différents protocoles proposés, même si les stratégies thérapeutiques soient en perpétuelle évolution. Il en est différent en ce qui concerne les formes rares de cancer du pancréas pour lesquelles il n'a pas été réalisé à ce jour d'essais comparatifs sur les possibilités thérapeutiques et notamment sur l'intérêt de la chirurgie en raison de la rareté de ces cancers et des faibles effectifs des différentes études. La prise en charge de ces cancers, comme les carcinomes à cellules acineuses, les carcinomes à composant épidermoïde ou encore les formes mixtes endocrines-exocrines suit les recommandations établies pour les ADK bien que de nombreuses différences existent entre ces cancers.

Nous nous sommes intéressés à ces formes histologiques rares de cancers du pancréas, afin de mieux connaître les caractéristiques de chacune et d'analyser l'efficacité des différentes thérapies proposées pour essayer de répondre à la question suivante : quelle est la place de la chirurgie dans la stratégie thérapeutique des formes rares du cancer du pancréas ?

III) MATERIEL ET METHODE

A. Population d'étude

Nous avons répertorié de manière rétrospective tous les patients qui sont ou qui ont été suivis pour un cancer du pancréas avec les histologies suivantes : carcinomes épidermoïdes, carcinomes adéno-squameux, carcinomes à cellules acineuses ou carcinomes à formes mixtes endocrines /exocrines, au CHU de Bordeaux de 2000 à 2018. Le recueil de données des patients du CHU de Bordeaux s'est arrêté au 01/07/2018.

Pour en avoir la liste, nous avons utilisé le serveur d'anatomopathologie qui répertorie tous les patients du CHU qui ont eu un diagnostic de cancer du pancréas. Nous avons interrogé le serveur pour les diagnostics obtenus sur les pièces d'exérèses chirurgicales du pancréas, les biopsies pancréatiques obtenues par écho-endoscopies pancréatiques et les ponctions biopsies hépatiques en cas de forme métastatique d'emblée chez qui un diagnostic a été réalisé sur une métastase hépatique.

Nous avons réalisé par ailleurs une revue systématique de la littérature de ces 4 formes histologiques de cancer du pancréas. Nous avons inclus dans notre base de données, l'ensemble des cases reports avec informations suffisantes publiés en réalisant une recherche sur Pub Med en utilisant les termes « Mesh » suivants : pancreatic neoplasms, carcinoma acinar cell ; carcinoma squamous cell, carcinoma adenosquamous, endocrine gland neoplasms.

Notre recherche a été réalisée sur la même période d'étude, c'est-à-dire entre 2000 et 2018. Nous avons gardé pour analyse les articles rédigés en Anglais et en Français.

Trois groupes d'analyses ont été réalisés :

- Le premier groupe correspond à l'ensemble des patients inclus.
- Le deuxième groupe correspond aux patients qui ont subi une résection curative.
- Le troisième groupe correspond aux patients qui n'ont pas eu de résection curative.

B. Analyse statistique

L'objectif principal de l'étude était de définir la place d'une prise en charge chirurgicale pour chacune de ces trois formes de cancer pancréatique.

L'objectif secondaire était d'identifier des critères diagnostiques propres à chacun de ces types histologiques afin de mieux les identifier avant toute prise en charge thérapeutique.

Une analyse comparative générale des trois groupes a été réalisée.

La première partie de cette analyse est basée sur la comparaison des caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques, scannographiques, thérapeutiques et histologiques. Pour les variables quantitatives, le test utilisé est celui de Kruskal Wallis alors que pour les variables qualitatives, le test utilisé est celui du Khi Deux. Un certain nombre de comparaisons n'a pas pu être réalisé en raison d'effectifs insuffisants (effectifs inférieurs à 5).

Des analyses de survie ont été réalisées selon la méthode de Kaplan Meier pour les patients du groupe général, du groupe réséqué et non réséqué pour chacune des trois formes. Une analyse de survie complémentaire a été faite pour chaque groupe de patients réséqués afin de comparer les survies en fonction des différents traitements associés ou non à une chirurgie curative (groupe chirurgie seule, groupe chirurgie + traitement néo-adjuvant, groupe chirurgie + traitement adjuvant et un dernier groupe chirurgie + traitement néo-adjuvant + traitement adjuvant).

La comparaison des courbes de survie a été réalisée en utilisant le test du Log Rank.

Lorsque les comparaisons des courbes de survie n'ont pas pu être réalisées en raison du croisement des courbes (test du Log Rank non adapté), une comparaison appariée des courbes deux par deux pour tester l'égalité des courbes a été réalisée uniquement lorsque les deux courbes ne se croisaient pas.

IV) RESULTATS

Nous avons recueilli 37 patients au sein même du CHU de Bordeaux entre 2000 et 2018 et 207 patients ont été répertoriés dans la littérature au cours de cette même période. Parmi ces 244 patients, 48 patients ont présenté une forme mixte endocrine / exocrine (CMEE) (34 formes mixtes acino-endocrines, 12 formes canalo-endocrines et 2 formes présentant une triple composante canalo-acino-endocrine), 112 formes acineuses pures (ACC) et 84 formes avec composante épidermoïde (ECC) (40 carcinomes épidermoïdes primitifs purs du pancréas et 44 carcinomes adéno-squameux).

Nous avons séparé ces trois groupes en formes réséquées et non réséquées, ce qui constitue les effectifs suivants : 165 patients ont subi une résection chirurgicale de leur primitif dont 48 ECC, 77 ACC et 40 CMEE ; 79 patients n'ont pas subi de résection chirurgicale, parmi lesquels nous retrouvons 36 ECC, 35 ACC et 8 CMEE.

Nous pouvons voir que dans notre série, environ 2/3 des patients ont subi une résection chirurgicale (annexe 4).

A. Caractéristiques générales

1. Critères cliniques et biologiques

Les patients avaient un âge, au moment du diagnostic, au-delà de 60 ans. Ces âges médians ne sont pas significativement différents entre les trois formes tumorales, que ça soit dans la population générale ($p=0,414$) mais aussi dans les deux sous-groupes de population, réséqué ($p=0,792$) et non réséqué ($p=0,610$). Toutes ces formes tumorales ont présenté une nette prédominance sexuelle masculine avec notamment 100% d'hommes dans le groupe des CMEE non réséqués. Les symptômes cliniques présentés par les patients étaient significativement différents entre les formes histologiques en ce qui concerne les douleurs abdominales, la présence d'une perte de poids ainsi que la présence d'un ictère. Dans la population générale, ces trois symptômes étaient plus souvent objectivés dans la forme ECC avec 75,5% de douleur abdominale, 52,5% de perte de poids et 36,3% d'ictère ($p=0,002$; $p=0,001$ et $p<0,001$ respectivement). Il en était de même pour les formes réséquées qui étaient plus souvent

symptomatiques dans la forme ECC. En revanche, dans la forme non réséquée, les effectifs n'étaient pas assez nombreux pour calculer des « p value » mais nous pouvons remarquer que ces symptômes étaient plus fréquents que dans la forme réséquée et notamment pour la forme ECC. Les autres symptômes cliniques à savoir, le diabète ou les autres symptômes digestifs (nausée, vomissement ou anorexie) ne sont significativement pas différents entre les 3 formes dans la population générale ($p= 0,808$ et $p= 0,419$ respectivement). Les ACC ont présenté une masse palpable, un diagnostic de pancréatite aiguë ainsi que la présence d'un syndrome d'hyperlipasémie clinique (Syndrome de Weber-Christian) plus fréquemment que pour les ECC et les CMEE dans la population générale (11,1%, 12% et 22,2% respectivement). Le syndrome d'hyperlipasémie est plus fréquent pour les ACC non réséqués (38,2%) que pour les ACC réséqués (14,9%). En revanche, le pourcentage de masse palpable pour les ACC est similaire entre les formes réséquées et non réséquées (10,8% et 11,8% respectivement).

Au niveau des antécédents, il n'y avait pas de différence significative entre les 3 formes histologiques en ce qui concerne les antécédents généraux non oncologiques (cardio-vasculaire, rénal, respiratoire et neurologique) et oncologiques dans l'ensemble de la population. Au total, 7 patients avaient un antécédent personnel de cancer colo-rectal, 5 pour les ACC et 2 pour les ECC. Les antécédents personnels de cancers gynécologiques étaient plus fréquents pour les CMEE (12,5%) et les antécédents de cancers familiaux (gynécologiques et / ou digestifs) étaient légèrement plus fréquents pour les ECC (17,9%).

Pour les critères biologiques, deux variables étaient significativement différentes entre les 3 formes dans la population générale :

- La présence d'une hyperlipasémie était plus fréquente pour les formes ACC (57,4% contre 22,2% pour les CMEE et 9,5% pour les ECC).
- Le CA 19,9 était plus fréquemment élevé dans les ECC et CMEE que dans les ACC (61,1%, 58,3% et 20,8% respectivement).

Nous pouvons nous rendre compte qu'une hyperlipasémie peut être retrouvée dans les trois formes histologiques alors que le syndrome de Weber-Christian était présent uniquement pour les ACC. De plus, 57,4% des ACC avaient une hyperlipasémie biologique mais seulement 22,2% avaient un syndrome d'hyperlipasémie clinique. L'hyperlipasémie était plus fréquente pour les formes non réséquées que pour les formes réséquées.

L'ACE était moins fréquemment élevé que le CA19.9 pour les 3 formes histologiques, le SCC était un marqueur spécifique de l'ECC alors que l'AFP était plus souvent élevée dans les ACC. En revanche, en dehors du CMEE, le CA 19,9 n'était pas plus souvent positif dans les formes non réséquées que dans les formes réséquées.

	CMEE (N=48)	ACC (N=112)	ECC (N=84)	p
Caractéristiques des patients				
Age	61,5 [52,5;70,25]	63 [53 ; 72]	64,5 [56,25;73]	0,414
Sexe				
Homme	32 (66,7)	82 (73,2)	51 (60,7)	0,178
Femme	16 (33,3)	30 (26,7)	3 (39,3)	
Symptômes				
Douleurs	24 (52,2)	59 (54,6)	62 (75,5)	0,002
Perte de poids	12 (26,1)	31 (28,7)	42 (52,5)	0,001
Ictère	11 (23,9)	10 (9,3)	29 (36,3)	<0,001
Diabète	5 (10,9)	16 (14,8)	11 (13,9)	0,808
Autres symptômes	13 (28,3)	22 (20,4)	22 (27,5)	0,419
Masse palpable	0 (0)	12 (11,1)	5 (6,3)	NA
Pancréatite aiguë	1 (2,2)	13 (12)	2 (2,5)	NA
Syndrome d'hyperlipasémie	0 (0)	24 (22,2)	0 (0)	NA
Antécédents significatifs				
Non oncologique	12 (44,4)	39 (60)	23 (59)	0,365
Oncologique	9 (37,5)	21 (38,9)	13 (33,3)	0,857
Cancer colorectal	0 (0)	5 (9,1)	2 (5,1)	NA
Cancer gynécologique	3 (12,5)	6 (10,9)	0 (0)	NA
Cancers familiaux	4 (16,7)	7 (12,7)	7 (17,9)	NA
Biologie				
Lipase élevée	4 (22,2)	39 (57,4)	2 (9,5)	<0,001
Marqueurs tumoraux				
CA 19,9 élevé	14 (58,3)	15 (20,8)	33 (61,1)	<0,001
ACE élevé	3 (12,5)	3 (4,2)	8 (14,8)	NA
AFP élevée	2 (8,3)	11 (15,3)	0 (0)	NA
SCC élevé	0 (0)	0 (0)	6 (11,1)	NA

Tableau récapitulatif des caractéristiques cliniques et biologiques dans l'ensemble de la population en fonction des 3 groupes histologiques

	CMEE (N=40)	ACC (N=77)	ECC (N=48)	p
Caractéristiques des patients				
Age	60 [52 ; 70,25]	62 [53 ; 70,5]	62,5 [54,5 ; 71,5]	0,792
Sexe				
Homme	24 (60)	55 (71,4)	29 (60,4)	0,320
Femme	16 (40)	22 (28,6)	19 (39,6)	
Symptômes				
Douleurs	19 (50)	39 (52,7)	34 (75,6)	0,023
Perte de poids	9 (23,7)	13 (17,6)	18 (40)	0,023
Ictère	9 (23,7)	8 (10,8)	18 (40)	0,001
Diabète	3 (7,9)	11 (14,9)	6 (13,6)	NA
Autres symptômes	11 (28,9)	15 (20,3)	14 (31,1)	0,359
Masse palpable	0 (0)	8 (10,8)	3 (6,7)	NA
Pancréatite aigüe	1 (2,6)	12 (16,2)	1 (2,2)	NA
Syndrome d'hyperlipasémie	0 (0)	11 (14,9)	0 (0)	NA
Antécédents significatifs				
Non oncologique	9 (42,9)	28 (68,3)	11 (61,1)	0,153
Oncologique	6 (31,6)	15 (40,5)	6 (33,3)	0,764
Cancer colorectal	0 (0)	4 (10,5)	2 (11,1)	NA
Cancer gynécologique	3 (15,8)	5 (13,2)	0 (0)	NA
Cancers familiaux	3 (15,8)	5 (13,2)	6 (33,3)	NA
Biologie				
Lipase élevée	2 (15,4)	21 (44,7)	0 (0)	NA
Marqueurs tumoraux				
CA 19,9 élevé	9 (47,4)	10 (20,8)	19 (61,3)	0,001
ACE élevé	2 (10,5)	3 (6,4)	4 (12,9)	NA
AFP élevée	2 (10,5)	6 (12,5)	0 (0)	NA
SCC élevé	0 (0)	0 (0)	3 (9,7)	NA

**Tableau récapitulatif des caractéristiques cliniques et biologiques entre les formes
réséquées de chacune des trois formes histologiques**

	CMEE (N=8)	ACC (N=35)	ECC (N=36)	p
Caractéristiques des patients				
Age	65,5 [60,75 ; 72,75]	63,5 [50 ; 76,25]	67,5 [58,5 ; 76]	0,610
Sexe				
Homme	8 (100)	27 (77,1)	22 (61,1)	NA
Femme	0 (0)	8 (22,9)	14 (38,9)	
Symptômes				
Douleurs	5 (62,5)	20 (58,8)	28 (80)	NA
Perte de poids	3 (37,5)	18 (52,9)	24 (68,6)	NA
Ictère	2 (25)	2 (5,9)	11 (31,4)	NA
Diabète	2 (25)	5 (14,7)	5 (14,3)	NA
Autres symptômes	2 (25)	7 (20,6)	8 (22,9)	NA
Masse palpable	0 (0)	4 (11,8)	2 (5,7)	NA
Pancréatite aigüe	0 (0)	1 (2,9)	1 (2,9)	NA
Syndrome d'hyperlipasémie	0 (0)	13 (38,2)	0 (0)	NA
Antécédents significatifs				
Non oncologique	3 (50)	11 (45,8)	12 (57,1)	NA
Oncologique	3 (60)	6 (35,3)	7 (33,3)	NA
Cancer colorectal	0 (0)	1 (5,9)	0 (0)	NA
Cancer gynécologique	0 (0)	1 (5,9)	0 (0)	NA
Cancers familiaux	1 (20)	2 (11,8)	1 (4,8)	NA
Biologie				
Lipase élevée	2 (40)	18 (85,7)	2 (13,3)	NA
Marqueurs tumoraux				
CA 19,9 élevé	5 (100)	5 (20,8)	14 (60,9)	NA
ACE élevé	1 (20)	0 (0)	4 (17,4)	NA
AFP élevée	0 (0)	5 (20,8)	0 (0)	NA
SCC élevé	0 (0)	0 (0)	3 (13)	NA

Tableau récapitulatif des caractéristiques cliniques et biologiques entre les formes non réséquées de chacune des trois formes histologiques

2. Caractéristiques scannographiques

Concernant la taille tumorale, celle-ci n'était pas significativement différente entre les 3 formes histologiques que cela soit au niveau de la population générale ($p=0,123$), des formes réséquées ($p=0,317$) et non réséquées ($p=0,220$). La taille semble plus petite dans les carcinomes à composante mixte (taille médiane des CMEE de 3,7cm) que dans les carcinomes à cellules acineuses (ACC = 5cm) et les carcinomes à composante épidermoïde (ECC = 5cm). Bien que les masses palpables étaient plus fréquentes pour les ACC, les ACC n'étaient pas plus volumineux que les autres formes histologiques.

La localisation préférentielle pour les 3 formes histologiques était au niveau de la tête du pancréas avec une prédominance surtout pour les formes mixtes : 60% pour les CMEE, 54,5% pour les ECC et 41% pour les ACC. Il est à noter un cas d'ACC dans un pancréas ectopique rapporté dans un case report de la littérature. Bien que la localisation soit préférentiellement au niveau de la tête du pancréas pour les 3 formes, un ictère est proportionnellement plus fréquent dans les ECC (environ 67% des localisations au niveau proximal) que dans les CMEE et les ACC (40% et 25% respectivement des tumeurs de la tête).

Ces formes histologiques sont pour la grande majorité hypodenses (59,1% des CMEE, 55,6% des ACC et 68,1% des ECC). Il est à noter que les formes hyperdenses sont plus fréquentes dans les formes mixtes (13,6%) probablement en raison de la présence du composant neuro-endocrinien. Dans 11 cas, la tumeur initiale pancréatique n'était pas visible au moment du diagnostic et est apparue secondairement au cours de la prise en charge thérapeutique.

Les tumeurs étaient mal limitées dans 75% des formes ECC, plutôt bien limitées dans 50% des ACC lorsqu'elles étaient visibles et autant bien limitées que mal limitées pour les formes CMEE (42,9% de formes bien limitées contre 47,6% de formes mal limitées).

Dans 1/3 de l'ensemble des formes histologiques, il n'y avait aucune dilatation canalaire. La double dilatation canalaire était présente dans 35,3% des CMEE, 26,8% des ECC et seulement 11,8% des ACC. Pour les ECC et les CMEE, il y avait sensiblement autant de dilatation du canal de Wirsung que de la voie biliaire principale alors que la dilatation du canal de Wirsung était bien plus fréquente que la dilatation de la voie biliaire principale dans les ACC (41,2% contre 14,7% respectivement).

La nécrose tumorale était plus fréquemment retrouvée pour les ACC que pour les autres formes (83,3% pour les ACC, 59,1% pour les ECC et 25% pour les CMEE).

Le diagnostic évoqué à l'imagerie était dans 100% des cas erroné, avec dans la majorité des cas, un diagnostic évoqué de TIPMP ou d'adénocarcinome pancréatique canalaire.

La résécabilité des patients a pu être définie après bilan d'imagerie complet.

Dans le groupe CMEE, 58,33% des patients avaient une forme résécable d'emblée contre 23% étaient métastatiques au moment du diagnostic (4 dans le groupe réséqué et 7 dans le groupe non réséqué). Les métastases hépatiques étaient présentes dans 91% des patients métastatiques et le poumon dans 27,3%. Les métastases ganglionnaires, péritonéales et rénales étaient rares. 6,25% avaient une forme borderline et aucun patient n'avait de forme localement avancée.

Dans le groupe ACC, 32% des patients étaient métastatiques au diagnostic, deux fois plus important dans le groupe non réséqué que réséqué. Le foie était le site préférentiel d'envahissement métastatique puisque 100% des patients métastatiques avaient des localisations secondaires hépatiques. Les localisations secondaires ganglionnaires, péritonéales et pulmonaires étaient beaucoup moins fréquentes au diagnostic représentant respectivement 0,9, 1,8 et 2,7% de l'ensemble des patients du groupe ACC. 51% avaient une forme résécable d'emblée, 5,4% avaient une forme borderline et 8% avec une forme localement avancée.

	CMEE (N=48)	ACC (N=112)	ECC (N=84)	p
Caractéristiques TDM				
Taille	3,5 [2,45 ; 7,85]	5 [3,07 ; 9]	5 [3,5 ; 7]	0,123
Localisation				
Tête	27 (60)	41 (41)	42 (54,5)	
Corps	4 (8,9)	12 (12)	8 (10,4)	
Queue	12 (26,7)	23 (23)	20 (26)	
Tout le pancréas	1 (2,2)	2 (2)	0 (0)	NA
Tête et corps	1 (2,2)	1 (1)	1 (1,3)	
Corps et queue	0 (0)	20 (20)	6 (7,8)	
Pancréas ectopique	0 (0)	1 (1)	0 (0)	
Densité				
Hypodense	13 (59,1)	25 (55,6)	32 (68,1)	
Isodense	4 (18,2)	7 (15,6)	11 (23,4)	NA
Hyperdense	3 (13,6)	5 (11,1)	3 (6,4)	
Tumeur non visible	2 (9,1)	8 (17,8)	1 (2,1)	
Contour				
Bien délimitée	9 (42,9)	20 (50)	9 (22)	NA
Mal délimitée	10 (47,6)	13 (32)	31 (75,6)	
Tumeur non visible	2 (9,1)	8 (17,8)	1 (2,1)	
Dilatation canalaire				
Non	5 (29,4)	11 (33,4)	15 (36,6)	
Oui cholédoque	3 (17,6)	5 (14,7)	8 (19,5)	NA
Oui wirsung	3 (17,6)	14 (41,2)	7 (17,1)	
Double dilatation	6 (35,3)	4 (11,8)	11 (26,8)	
Nécrose	1 (2,5)	15 (83,3)	13 (59,1)	NA
Diagnostic évoqué				
ACC	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
ADK	6 (75)	3 (37,5)	3 (75)	
TIPMP	1 (12,5)	4 (50)	0 (0)	NA
TNE	1 (12,5)	1 (12,5)	0 (0)	
Autre	0 (0)	0 (0)	1 (25)	

Tableau récapitulatif des caractéristiques au TDM de l'ensemble de la population

Dans le groupe ECC, 20% avaient une forme métastatique d'emblée avec une localisation hépatique dans 94% des patients métastatiques. Aucun patient métastatique d'emblée n'a subi d'intervention chirurgicale à visée curative. 44% avaient une forme résécable d'emblée, 18% une forme localement avancée et 4,8% une forme borderline.

3. Caractéristiques anatomopathologiques

Un diagnostic anatomopathologique pré-thérapeutique a été réalisé dans 100% des cas des formes non réséquées car il a permis le diagnostic définitif de la tumeur.

En revanche, un diagnostic anatomopathologique a permis d'identifier significativement ($p=0,047$) plus de carcinomes mixtes endocrines/exocrines (CMEE = 71,1%) que de carcinomes à composante épidermoïde (ECC = 69,1%) ou de carcinomes à cellules acineuses (ACC = 54,2%).

Le diagnostic a été le plus souvent réalisé par le biais de l'écho-endoscopie pancréatique (EES) plutôt que par la ponction-biopsie hépatique (PBH) dans la population générale. En revanche, la PBH a été plus souvent pratiquée pour les formes non réséquées que pour les formes réséquées en raison des métastases hépatiques plus fréquentes dans les formes non réséquées (2,5% CMEE ; 5,2% ACC ; et 0% des ECC pour les formes réséquées contre 50% CMEE ; 27,1% ACC et 11,1% des ECC). Par conséquent, l'EES a été le moyen diagnostique le plus utilisé pour les formes de cancer du pancréas qui ont été réséquées (57,5% pour les CMEE, 22,1% pour les ACC, 42,2% pour les ECC).

Pour les formes réséquées, parmi les 40 CMEE, nous avons retrouvé 65% de forme canalo-endocrinienne, 30% de forme acino-endocrinienne et 5% de forme avec triple composante acino-canalo-endocrinienne. Dans les ECC, il y avait 47,6% de forme épidermoïde pure contre 53,4% de forme adéno-squameuse.

Pour les formes réséquées, le diagnostic anatomopathologique définitif était le même que le diagnostic anatomopathologique pré-thérapeutique dans seulement 12 à 17 % des cas ce qui prouve la difficulté à diagnostiquer ces formes histologiques sur des petits prélèvements. L'erreur diagnostique initiale était significativement plus importante pour les CMEE (47,5%) que les ECC (27,1%) et les ACC (13%) avec $p=0,002$.

	CMEE (N=48)	ACC (N=112)	ECC (N=84)	p
Diagnostic anatomopathologique pré-thérapeutique				
Réalisation				
Oui	32 (71,1)	58 (54,2)	56 (69,1)	0,047
Non	13 (28,9)	49 (45,8)	25 (30,9)	
Moyen				
EES	26 (54,2)	37 (33)	44 (54,3)	NA
PBH	5 (10,4)	13 (11,6)	4 (4,9)	
Autre	1 (2,1)	6 (5,4)	6 (7,4)	
EES + PBH	0 (0)	2 (1,8)	3 (3,7)	
Diagnostic				
ACC	1 (2,1)	46 (41,1)	0 (0)	NA
TNE	9 (19,1)	4 (3,6)	0 (0)	
ADK	9 (19,1)	4 (3,6)	13 (16)	
CE	0 (0)	0 (0)	29 (35,8)	
Lymphome	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	
Autre	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	
Mixte	2 (4,3)	0 (0)	0 (0)	
CAS	0 (0)	0 (0)	14 (17,3)	
ACC / ADK / TNE	0 (0)	0 (0)	1 (1,2)	
ACC / TNE	7 (14,9)	0 (0)	0 (0)	
ADK / TNE	3 (6,4)	0 (0)	0 (0)	
Incertain	0 (0)	2 (1,8)	0 (0)	

Tableau récapitulatif du diagnostic histologique pré-thérapeutique pour la population générale

Le stade tumoral ypT était majoritairement un stade T3 pour les 3 formes tumorales avec 55,6% pour les CMEE, 53,8% pour les ACC et 66,7% pour les ECC. L'envahissement ganglionnaire était peu retrouvé dans notre série avec un stade ganglionnaire ypN0 dans 82,4% des CMEE, 60% pour les ACC et 36,7% pour les ECC. Le pourcentage de métastase au diagnostic était plus important pour les CMEE réséqués que pour les autres formes histologiques, notamment expliqué par le fait qu'un certain nombre de CMEE était diagnostiqué comme étant des carcinomes neuro-endocrines au diagnostic anatomopathologique pré-thérapeutique pour lesquels, les indications chirurgicales sont différentes et plus larges que celles des carcinomes exocrines.

	CMEE (N=40)	ACC (N=77)	ECC (N=48)	p
Diagnostic anatomopathologique définitif				
Type (pièce d'exérèse)				
ACC	0 (0)	77 (100)	0 (0)	
CE	0 (0)	0 (0)	11 (91,7)	
Mixte TNE / ADK	26 (65)	0 (0)	0 (0)	NA
CAS	0 (0)	0 (0)	1 (8,3)	
Mixte ACC / TNE	12 (30)	0 (0)	0 (0)	
Mixte ACC / TNE / ADK	2 (5)	0 (0)	0 (0)	
Corrélation				
Pas de diagnostic pré-thérapeutique	16 (40)	54 (70,1)	27 (56,3)	
Même diagnostic	5 (12,5)	13 (16,9)	8 (16,7)	0,002
Erreur de diagnostic	19 (47,5)	10 (13)	13 (27,1)	
Stade T				
TX	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Tis	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)	
T1	0 (0)	3 (11,5)	3 (14,3)	
T2	2 (22,2)	4 (15,4)	1 (4,8)	NA
T3	5 (55,6)	14 (53,8)	14 (66,7)	
T4	1 (11,1)	5 (19,2)	2 (9,5)	
T0	0 (0)	0 (0)	1 (4,8)	
Stade N				
NX	1 (5,9)	1 (2,5)	1 (3,3)	
N0	14 (82,4)	24 (60)	11 (36,7)	
N+	1 (5,9)	3 (7,5)	7 (23,3)	NA
N1	0 (0)	12 (30)	10 (33,3)	
N2	1 (5,9)	0 (0)	1 (3,3)	
Stade M				
MX	5 (33,3)	1 (3,3)	0 (0)	
M0	6 (40)	24 (80)	23 (92)	
M+	1 (6,7)	0 (0)	1 (4)	NA
M1	3 (20)	5 (16,7)	1 (4)	
M2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Marges				
R0	9 (90)	21 (75)	17 (89,5)	
R1	0 (0)	3 (10,7)	1 (5,3)	NA
R2	0 (0)	0 (0)	1 (5,3)	
R+	1 (10)	4 (14,3)	0 (0)	
Envahissement vaisseaux				
Oui	11 (73,3)	12 (60)	4 (33,3)	
Non	4 (26,7)	8 (40)	8 (66,7)	0,108
Engainement périnerveux				
Oui	6 (54,5)	6 (42,9)	8 (53,3)	
Non	5 (45,5)	8 (57,1)	7 (46,7)	0,801

Tableau récapitulatif des diagnostics anatomopathologiques sur pièce d'exérèse des 3 formes histologiques réséquées

Les marges de résection étaient plus facilement positives dans les carcinomes à cellules acineuses que dans les autres formes (90% R0 dans les CMEE et les ECC contre 75% pour les ACC). L'envahissement vasculaire et l'engainement périnerveux n'étaient pas significativement différents entre les 3 formes histologiques (p=0,108 et p= 0,801 respectivement). Dans les 3 formes, l'envahissement vasculaire et l'engainement périnerveux étaient positifs dans plus de 50% des patients en dehors de l'envahissement vasculaire présent dans 33,3% des ECC et de l'engainement périnerveux présent dans 42,9% des ACC.

	CMEE (N=48)	ACC (N=112)	ECC (N=84)	p
Marqueurs histologiques				
Marqueurs Acinaires				
Négatifs	3 (8,1)	0 (0)	10 (76,9)	NA
Positifs	13 (35)	70 (100%)	0 (0)	
Faiblement positif	21 (57)	0 (0)	3 (23)	
Marqueurs Neuro-endocriniens				
Négatifs	0 (0)	38 (69,1)	16 (88,9)	NA
Chromogranine A+	6 (13,3)	0 (0)	0 (0)	
Synaptophysine +	9 (20)	0 (0)	0 (0)	
Faiblement positifs	0 (0)	17 (30,9)	2 (11,1)	
Chromogranine +/- Synaptophysine +	30 (66,7)	0 (0)	0 (0)	
Marqueurs Canalaires				
Négatifs	13 (27)	16 (100)	77 (91,7)	NA
Cytokeratine +	0 (0)	0 (0)	4 (4,8)	
Mucine +	3 (6,25)	0 (0)	1 (1,2)	
Faiblement positifs	2 (3,1)	0 (0)	0 (0)	
Positifs sans précision	30 (62,5)	0 (0)	2 (2,4)	
Marqueurs Epidermoïdes				
Négatif	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
Positif	0 (0)	0 (0)	84 (100)	

Tableau récapitulatif des marqueurs histologiques des 3 formes dans la population générale

La présence d'un marqueur acinaire (trypsine, chymotrypsine, bcl10 ou lipase) était positive dans 100% des formes ACC et dans 91,9% des CMEE bien que seulement 35% avaient une composante acinaire supérieure à 30% permettant de parler de forme mixte acino-endocrinienne ou acino-canaléo-endocrinienne. 23% des formes ECC présentaient des marqueurs acinaires faiblement positifs.

La présence d'un marqueur neuro-endocrinien (synaptophysine, chromogranine A ou autres) était positive dans 30,9% des ACC et 100% des CMEE. Dans ces derniers, c'est l'association synaptophysine + chromogranine A qui était la plus souvent positive (66,7%). Seulement 11,1% des ECC présentaient des marqueurs neuroendocriniens faiblement positifs.

La présence d'un marqueur canalaire était retrouvée dans 70% des CMEE, absente dans 100% des ACC et positive dans 8,3% des ECC. Les marqueurs épidermoïdes étaient positifs uniquement pour les ECC.

4. Evolution

Dans la population globale et pour le groupe réséqué, le statut des patients à la fin du recueil de données (soit au premier juillet 2018 pour les patients du CHU, soit dans chacun des articles pour la revue de la littérature) était statistiquement différent dans les 3 groupes histologiques ($p= 0,01$ et $p= 0,021$ respectivement). Les données n'étaient pas interprétables statistiquement pour les formes non réséquées en raison d'effectifs insuffisants.

Les patients étaient significativement plus en vie dans le groupe CMEE (54,2% dans la population globale et 57,5% dans les formes réséquées) que dans le groupe ACC (46,4% dans la population générale et 54,5% dans les formes réséquées) et dans le groupe ECC (23,8% dans la population générale et 33,3% dans les formes réséquées).

Dans le groupe réséqué, pour ceux qui n'étaient pas métastatiques d'emblée et qui avait eu une résection chirurgicale curative, le taux de récurrence n'était pas statistiquement différent ($p = 0,341$) entre les CMEE (53,1%), les ACC (52,6%) et les ECC (67,9%). Ces taux de récurrence, bien que similaires, sont sensiblement plus fréquents au niveau des formes à composante épidermoïde. Le taux de récurrence est très important puisque plus d'un patient sur deux va récidiver après une prise en charge curative.

Le délai moyen de récurrence est beaucoup plus court pour les ECC (3,73 mois) que pour les ACC (13,9 mois) et les CMEE (29,7 mois). Les localisations des récurrences étaient préférentiellement au niveau du foie dans 78%. Dans 18,6%, la récurrence était localement, au niveau de la zone post-opératoire. Les métastases pulmonaires (6,8%) ainsi que les métastases péritonéales (11,67%) étaient beaucoup moins fréquentes.

	CMEE (N=48)	ACC (N=112)	ECC (N=84)	p
Evolution				
Etat des patients				
En vie	26 (54,2)	52 (46,4)	20 (23,8)	
Décédé	10 (20,8)	31 (27,7)	41 (48,8)	0,001
Perdu de vue	12 (25)	29 (25,2)	23 (27,4)	

Etat des patients dans la population globale

	CMEE (N=40)	ACC (N=77)	ECC (N=48)	p
Evolution				
Taux de récurrence	17 (53,1)	31 (52,6)	19 (67,9)	0,341
Etat des patients				
En vie	23 (57,5)	42 (54,5)	16 (33,3)	
Décédé	6 (15)	13 (16,9)	19 (39,6)	0,021
Perdu de vue	11 (27,5)	22 (28,6)	13 (27,1)	

Etat des patients dans le groupe réséqué

	CMEE (N=8)	ACC (N=35)	ECC (N=36)	p
Evolution				
Etat des patients				
En vie	3 (37,5)	10 (28,6)	4 (11,1)	
Décédé	4 (50)	18 (51,4)	22 (61,1)	NA
Perdu de vue	1 (12,5)	7 (20)	10 (27,8)	

Etat des patients dans le groupe non réséqué

En comparant les différentes formes mixtes entre elles, il ne semble pas que le taux de récurrence soit très différent d'une forme à l'autre. Dans la forme mixte acino-endocrinienne, pour les données disponibles, 52,6% ont présenté une récurrence contre 60% pour la forme mixte canalo-endocrinienne.

Pour la composante épidermoïde, pour les données disponibles, le taux de récurrence semblait légèrement supérieur entre les CAS et les CE avec respectivement 63,6% et 70,6%.

B. Analyses de survie

1. Survie globale : population générale, avec ou sans résection

La survie globale médiane des patients du groupe CMEE était de 33 mois dans la population globale, avec une survie meilleure pour le groupe réséqué (36 mois) que non réséqué (26 mois). La survie globale médiane des patients du groupe ACC était de 30 mois dans la population globale, plus importante pour le groupe réséqué (33 mois) que pour le groupe non réséqué (18 mois). La survie globale médiane pour le groupe ECC était de 8,4 mois dans la population générale, 8,7 mois dans le groupe réséqué et 8 mois dans le groupe non réséqué. Sur les courbes de survie de Kaplan-Meier, il n'est pas possible de comparer statistiquement les ACC avec les CMEE, que ça soit au niveau de la population générale, mais aussi au niveau des groupes réséqués et non réséqués. En réalisant des comparaisons appariées entre chaque courbe, les deux différences significatives que l'on peut conclure est la différence de survie moins élevée pour les ECC que pour les deux autres formes ($p = 0,001$ pour ACC et CMEE) dans la population générale et le groupe réséqué. Pour le groupe non réséqué, la seule différence qui existe est une survie moindre pour les ECC que pour les ACC ($p = 0,012$).

Comparaisons appariées							
	Forme	CMEE		ACC		ECC	
		Khi-carré	Sig.	Khi-carré	Sig.	Khi-carré	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	CMEE			,241	,623	16,457	,001
	ACC	,241	,623			26,838	,001
	ECC	16,457	,001	26,838	,001		

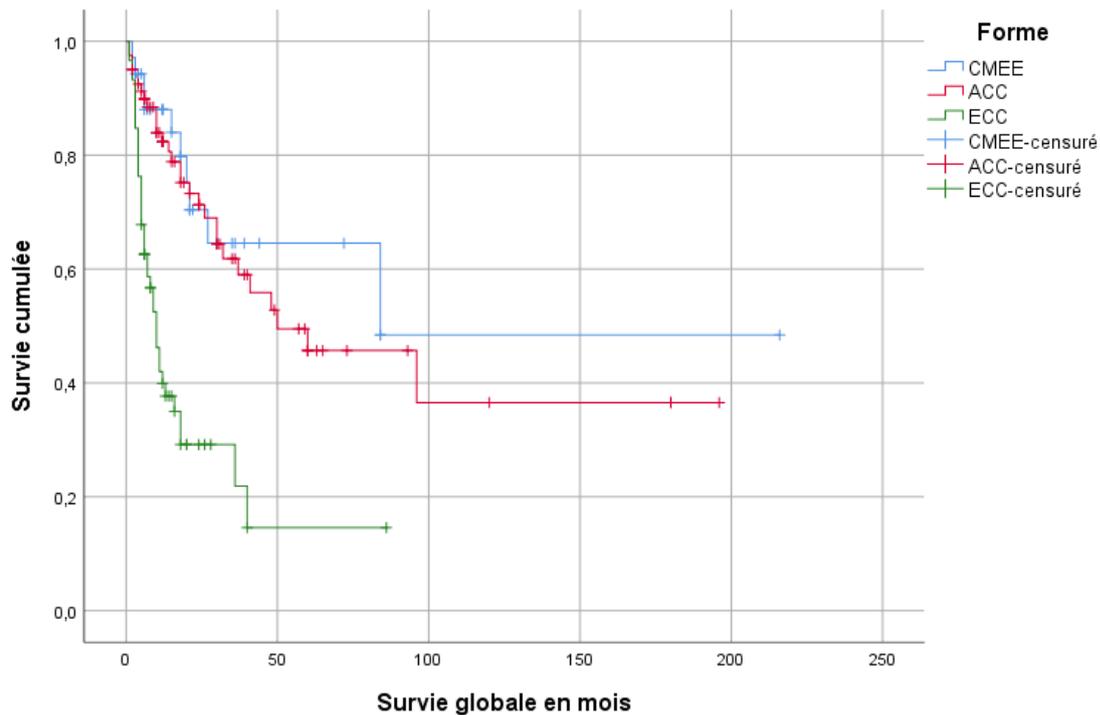
Comparaison des survies entre les 3 formes histologiques dans la population globale

Comparaisons appariées							
	Forme	CMEE		ACC		ECC	
		Khi-carré	Sig.	Khi-carré	Sig.	Khi-carré	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	CMEE			,004	,949	8,591	,003
	ACC	,004	,949			19,361	,001
	ECC	8,591	,003	19,361	,001		

Comparaison des survies entre les 3 formes histologiques pour les formes réséquées

Comparaisons appariées							
	Forme	CMEE		ACC		ECC	
		Khi-carré	Sig.	Khi-carré	Sig.	Khi-carré	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	CMEE			,005	,945	3,538	,060
	ACC	,005	,945			6,338	,012
	ECC	3,538	,060	6,338	,012		

Comparaison des survies entre les 3 formes histologiques pour les formes non réséquées



Analyse de survie des 3 formes histologiques dans la population générale

Pour résumer, la survie globale médiane est sensiblement similaire entre les ACC et les CMEE (bien que légèrement plus élevée pour les CMEE) et statistiquement inférieure pour les carcinomes avec composante épidermoïde, que ça soit pour la population globale mais aussi pour les formes réséquées. Pour les formes non réséquées, la seule différence significative de survie qui existe est celle entre les ACC et les ECC.

De plus, la chirurgie semble améliorer nettement la survie des patients atteints d'un ACC et d'un CMEE. En revanche, pour les ECC, la chirurgie ne semble pas augmenter la survie globale des patients. En analysant chaque sous-groupe histologique, la survie globale médiane des formes mixtes ACC/TNE semble meilleure que celle des formes mixtes ADK/TNE (39 contre

24 mois). En revanche, la survie globale médiane semble similaire entre les CE (9 mois) et les CAS (11 mois), bien que légèrement inférieure pour les CE.

2. Survie globale des groupes réséqués

Nous nous sommes intéressés à l'analyse spécifique des patients qui ont subi une résection curative pour chaque groupe. Les comparaisons statistiques entre les différents groupes n'ont pas pu être réalisées en raison du nombre important de données manquantes réduisant les effectifs à quelques rares cas.

a) Carcinome à composant épidermoïde (ECC)

Les effectifs pour chaque sous-groupe sont faibles, notamment pour le groupe chirurgie + traitement néo-adjuvant ou pour le groupe chirurgie + traitement adjuvant + traitement néo-adjuvant. Nous pouvons voir que l'association chirurgie + traitement adjuvant semblerait augmenter la survie globale médiane des patients. En revanche, la survie globale médiane semble similaire entre le groupe chirurgie seule et le groupe chirurgie + traitement néo-adjuvant. Un seul patient a eu un traitement néo-adjuvant avec chirurgie et traitement adjuvant. Cependant, aucune donnée de suivi n'a été retrouvée dans l'article.

	<u>Chirurgie seule</u> N = 13	<u>Chirurgie + néo- adjuvant</u> N = 3	<u>Chirurgie + adjuvant</u> N = 15	<u>Chirurgie + néo- adjuvant + adjuvant</u> N = 1
Etat				
<i>En vie</i>	6 (46,2)	1 (33)	5 (33)	NR
<i>Décédé</i>	5 (38,5)	2 (66)	6 (40)	NR
Récidive				
<i>Oui</i>	9 (69)	2 (66)	3 (20)	NR
<i>Non</i>	4 (30,8)	1 (33)	4 (26,7)	NR
Survie globale	7 mois	7 mois	11,5mois	NR

Pronostic des patients du groupe ECC réséqués en fonction du traitement

En d'autres termes, la survie globale des patients du groupe ECC est peu augmentée par la chirurgie curative. Quand la chirurgie est réalisée, la survie pourrait être augmentée par l'association d'un traitement adjuvant.

b) Carcinome mixte endocrine/exocrine (CMEE)

Les groupes chirurgie + traitement néo-adjuvant et chirurgie + traitement néo-adjuvant + traitement adjuvant présentent des effectifs très faibles avec seulement 2 et 1 patients respectivement. Nous pouvons voir que l'association traitement néo-adjuvant + chirurgie semblerait augmenter nettement la survie globale médiane des patients. La survie globale médiane semble augmentée dans une moindre mesure entre le groupe chirurgie + traitement adjuvant et le groupe chirurgie seule. Un seul patient a eu un traitement néo-adjuvant avec chirurgie et traitement adjuvant. Le patient était encore en vie à 12 mois.

	<u>Chirurgie seule</u> N = 16	<u>Chirurgie + néo- adjuvant</u> N = 2	<u>Chirurgie + adjuvant</u> N = 11	<u>Chirurgie + néo- adjuvant + adjuvant</u> N = 1
Etat				
<i>En vie</i>	14 (87,5)	1 (50)	4 (36,4)	1(100)
<i>Décédé</i>	1 (16,3)	1 (50)	4 (36,4)	0 (0)
Récidive				
<i>Oui</i>	3 (18,8)	2 (100)	8 (72,7)	1 (100)
<i>Non</i>	11 (68,8)	0 (0)	2 (18)	0 (0)
Survie globale	23 mois	52,5 mois	27 mois	12 mois

Pronostic des patients du groupe CMEE réséqués en fonction du traitement

Pour résumer, la survie globale des patients du groupe CMEE est augmentée par la chirurgie curative. Quand la chirurgie est réalisée, la survie pourrait être nettement augmentée par un traitement néo-adjuvant et augmentée dans une moindre mesure par un traitement adjuvant seul.

c) Carcinome à cellules acineuses (ACC)

Pour les ACC, bien que les effectifs soient plus importants que pour les deux autres formes histologiques, ils restent insuffisants pour établir des comparaisons statistiques. Dans notre série, nous pouvons voir que pour l'association chirurgie + traitement néo-adjuvant + traitement adjuvant, les 5 patients étaient encore en vie à la fin du recueil de données avec une survie globale prolongée. L'utilisation d'une chimiothérapie adjuvante seule semble augmenter le pronostic. En revanche, la survie n'est pas améliorée par un traitement néo-adjuvant seul.

	<u>Chirurgie seule</u> N = 29	<u>Chirurgie + néo- adjuvant</u> N = 19	<u>Chirurgie + adjuvant</u> N = 2	<u>Chirurgie + néo- adjuvant + adjuvant</u> N = 5
Etat				
<i>En vie</i>	20 (69)	12 (63,2)	2 (100)	5(100)
<i>Décédé</i>	6 (20,7)	5 (26,3)	0 (0)	0 (0)
Récidive				
<i>Oui</i>	15 (51,7)	8 (42)	1 (50)	2 (40)
<i>Non</i>	13 (44,8)	8 (42)	1 (50)	3 (60)
Survie globale	32 mois	29 mois	37 mois	78,6 mois

Pronostic des patients du groupe ACC réséqués en fonction du traitement

Pour conclure, la survie globale des patients du groupe ACC est augmentée par la chirurgie curative, d'autant plus quand elle est associée à un traitement néo-adjuvant et adjuvant. Le traitement adjuvant peut être utilisé même si un traitement néo-adjuvant n'a pas été utilisé quand l'anatomopathologie définitive a mis en évidence la présence d'un ACC.

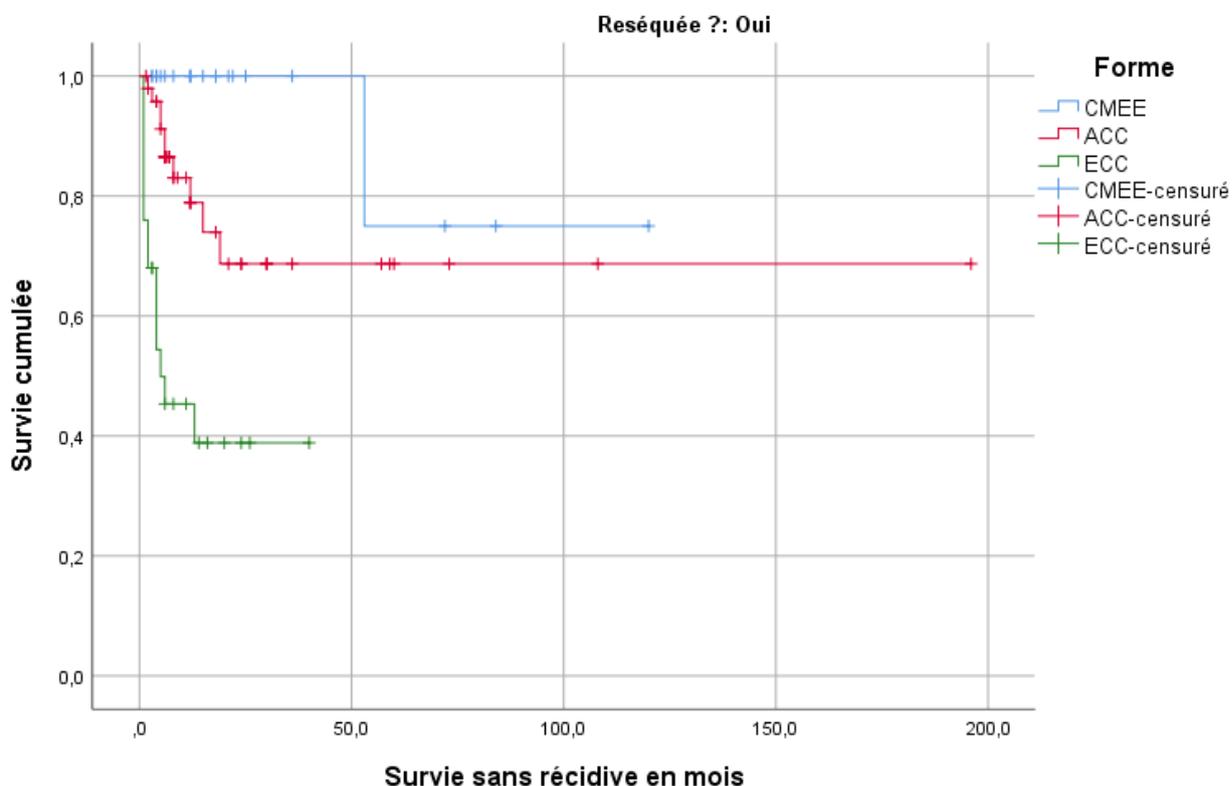
3. Survie sans récurrence

La survie sans récurrence a été analysée pour chacune des trois formes dans le groupe résection qui ont eu une chirurgie curative initialement. En comparaison globale, la survie sans récurrence était statistiquement différente entre les trois groupes. Quand nous analysons deux par deux chacune des formes, la seule différence significative qui existe est une survie sans récurrence

inférieure chez les patients du groupe ECC par rapport aux deux autres groupes (ACC et CMEE) ($p=0,001$ et $p= 0,001$ respectivement).

Comparaisons globales			
	Khi-carré	ddl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	24,439	2	,001

Analyse globale des survies sans récurrence des 3 formes histologiques



Analyse de survie sans récurrence pour les 3 groupes histologiques

Comparaisons appariées							
	Forme	CMEE		ACC		ECC	
		Khi-carré	Sig.	Khi-carré	Sig.	Khi-carré	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	CMEE			3,323	0,068	17,171	,001
	ACC	3,323	0,068			12,305	,001
	ECC	17,171	,001	12,305	,001		

Comparaison entre les 3 formes histologiques des survies sans récurrence

Lorsque nous comparons les survies sans récidive des patients résequés de chaque groupe en fonction du type de traitement adjuvant et / ou néo-adjuvant associé(s), nous retrouvons :

- En cas de présence de traitement néo-adjuvant : le groupe ACC présente une survie sans récidive statistiquement meilleure par rapport aux 2 autres groupes (p = 0,046 avec le groupe CMEE et p= 0,008 pour le groupe ECC).
- En l'absence de traitement néo-adjuvant : le groupe CMEE présente une survie sans récidive statistiquement meilleure par rapport aux 2 autres groupes (p = 0,019 avec les ACC et p = 0,001 avec les ECC). La survie sans récidive du groupe ACC est statistiquement meilleure que celle du groupe ECC (p = 0,009).
- En présence de traitement adjuvant : pas de différence significative entre les 3 groupes.
- En l'absence de traitement adjuvant : la survie sans récidive est statistiquement inférieure pour le groupe ECC par rapport au groupe ACC (p= 0,024) et au groupe CMEE (p= 0,003). Aucune comparaison statistique n'a pu être réalisée entre la survie sans récidive du groupe ACC et du groupe CMEE (croisement des courbes). La survie sans récidive semble meilleure pour les ACC au-delà de 52 mois et meilleure pour les CMEE en dessous de 52 mois.

Comparaisons appariées								
		CMEE		ACC		ECC		
		Forme	Khi-carré	Sig.	Khi-carré	Sig.	Khi-carré	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	CMEE				4,000	0,046	2,000	0,157
	ACC		4,000	0,046			7,000	0,008
	ECC		2,000	0,157	7,000	0,008		

Comparaison entre les 3 formes des survies sans récidive avec traitement néo-adjuvant

Comparaisons appariées								
		CMEE		ACC		ECC		
		Forme	Khi-carré	Sig.	Khi-carré	Sig.	Khi-carré	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	CMEE				5,50	0,019	13,523	0,001
	ACC		5,500	0,019			6,756	0,009
	ECC		13,523	0,001	6,756	0,009		

Comparaison entre les 3 formes des survies sans récidive en l'absence de traitement néo-adjuvant

Comparaisons appariées							
	Forme	CMEE		ACC		ECC	
		Khi-carré	Sig.	Khi-carré	Sig.	Khi-carré	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	CMEE			0,802	0,371	1,630	0,202
	ACC	0,802	0,371			0,789	0,374
	ECC	1,630	0,202	0,789	0,374		

Comparaison entre les 3 formes des survies sans récidive avec traitement adjuvant

Comparaisons appariées							
	Forme	CMEE		ACC		ECC	
		Khi-carré	Sig.	Khi-carré	Sig.	Khi-carré	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	CMEE			1,762	0,184	9,068	0,003
	ACC	1,762	0,184			5,093	0,024
	ECC	9,068	0,003	5,093	0,024		

Comparaison entre les 3 formes des survies sans récidive sans traitement adjuvant

C. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge chirurgicale était statistiquement différente entre les 3 formes histologiques (p= 0,001). La chirurgie avec résection était réalisée dans 83,3% des formes mixtes endocrines/exocrines, dans 68,75% des ACC et dans 57,14% des ECC.

La DPC était l'intervention la plus réalisée pour les 3 formes histologiques avec en deuxième position la SPG sauf pour les ECC où la pancréatectomie gauche était plus réalisée que la SPG. Une intervention d'Appleby modifiée a été réalisée une fois pour un ECC.

Dans le groupe des patients réséqués, bien que les « p value » n'aient pas pu être calculées en raison de faibles effectifs, les patients n'ont, dans la plupart des cas, eu aucun traitement néo-adjuvant (81,9% des CMEE, 89,2% des ACC et 91,1% des ECC). Quand un traitement néo-adjuvant avait été réalisé, il s'agissait principalement d'une chimiothérapie néo-adjuvante pour les ACC alors que pour les ECC et les CMEE, une chimiothérapie néo-adjuvante

et une radio-chimiothérapie ont été utilisées. Un patient du groupe CMEE a eu une chimio-embolisation avant la résection chirurgicale.

L'introduction d'un traitement adjuvant dans les 3 groupes n'était significativement pas différent (p=0,215). 40% des CMEE, 46,4% des ACC et 54,3% des ECC ont eu un traitement adjuvant en post-opératoire. La chimiothérapie adjuvante a été utilisée de manière préférentielle dans les 3 groupes. Dans le groupe ACC, une chirurgie complémentaire a été réalisée chez 3 patients.

	CMEE (N=48)	ACC (N=112)	ECC (N=84)	p
Prise en charge thérapeutique				
Chirurgie				
Oui	40 (83,3)	77 (68,75)	48 (57,14)	<0,001
Non	8 (16,7)	35 (31,25)	36 (42,86)	
Type de chirurgie				
DPC	18(37,5)	33 (29,4)	28 (33,33)	
Enucléation	1 (2,1)	0 (0)	0 (0)	
Pancréatectomie centrale	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
DPT	1 (2,1)	9 (8)	0 (0)	
Pancréatectomie gauche	7 (14,6)	6 (5,4)	9 (10,7)	
SPG	8 (16,7)	27 (24,1))	5 (6)	NA
NR	5 (10,5)	2 (1,8)	5 (6)	
Appleby	0 (0)	0 (0)	1 (1,2)	
Plus autres organes réséqués	0 (0)	0 (0)	2 (2,6)	
Chirurgie pancréas + autres organes	5 (10,5)	15 (13,4)	7 (9)	
Chirurgie pancréas + RT per op	0 (0)	1 (0,9)	1 (1,3)	

Tableau récapitulatif de la prise en charge chirurgicale

Pour les patients n'ayant pas eu de résection chirurgicale à titre curatif, la chimiothérapie palliative a été réalisée en première intention dans les 3 formes histologiques (85,7% des CMEE, 58,1% des ACC et 51,7 des ECC). La radio-chimiothérapie combinée a été utilisée en seconde intention.

	CMEE (N=40)	ACC (N=77)	ECC (N=48)	p
Prise en charge thérapeutique				
Traitement néo-adjuvant				
Oui	3 (8,1)	8 (10,8)	4 (8,9)	NA
Non	34 (91,9)	66 (89,2)	41 (91,1)	
Type de traitement néo-adjuvant				
Radiothérapie seule	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
Chimiothérapie seule	1 (2,7)	6 (8,1)	2 (4,4)	NA
Radio + Chimio	1 (2,7)	2 (2,7)	2 (4,4)	NA
Chimio-embolisation	1 (2,7)	0 (0)	0 (0)	NA
Radiofréquence	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
Traitement adjuvant				
Oui	12 (40)	26 (46,4)	19 (54,3)	0,215
Non	18 (60)	30 (53,6)	16 (45,7)	0,215
Type de traitement adjuvant				
Radiothérapie seule	2 (6,7)	6 (10,7)	3 (8,6)	NA
Chimiothérapie seule	8 (26,7)	15 (26,8)	11 (31,4)	NA
Radio-chimiothérapie	2 (6,7)	4 (7,1)	5 (14,3)	NA
Chirurgie complémentaire	0 (0)	3 (5,4)	0 (0)	NA

Traitement complémentaire pour les patients du groupe réséqué

	CMEE (N=8)	ACC (N=35)	ECC (N=36)	p
Prise en charge thérapeutique				
Traitement palliatif				
Oui	5 (83,3)	23 (76,7)	19 (67,9)	NA
Non	1 (16,7)	7 (23,3)	9 (32,1)	
Type de traitement				
Radiothérapie seule	0 (0)	1 (3,2)	0 (0)	NA
Chimiothérapie seule	6 (85,7)	18 (58,1)	15 (51,7)	NA
Radio-chimiothérapie	0 (0)	5 (16,1)	5 (17,2)	NA
Chimio-embolisation	0 (0)	1 (3,2)	0 (0)	NA
Radiofréquence	0 (0)	1 (3,2)	0 (0)	NA

Prise en charge palliative des patients non réséqués

Nous avons regardé les survies des patients métastatiques d'emblée et ceux opérés. Pour le groupe ECC, aucun patient métastatique d'emblée n'a été opéré. En revanche, pour le groupe CMEE, 3 patients étaient métastatiques d'emblée et chacun a été opéré avec résection des métastases dans le même temps opératoire. Deux patients étaient en vie à 12 et 36 mois, un patient était décédé mais avait eu une survie prolongée de 84 mois.

Pour le groupe ACC, 12 patients métastatiques d'emblée avaient été opérés avec ou sans traitement néo-adjuvant. Deux patients étaient perdus de vue, trois patients étaient décédés avec une survie globale médiane de 24 mois et 7 patients étaient encore en vie avec un délai médian de suivi de 30 mois.

Nous pouvons donc conclure que pour les groupes ACC et CMEE, la chirurgie peut être proposée même pour les formes métastatiques limitées car elle ne semble pas réduire le pronostic.

D. Cas particuliers pour la série Bordelaise

Parmi les carcinomes mixtes endocrines/exocrines, un patient a présenté une maladie avec récurrences multiples au niveau hépatique, traitées par de la chirurgie hépatique à deux reprises et de la radiofréquence à une reprise. Le patient était en vie à la fin du recueil avec un délai de suivi de 44 mois (patient du CHU Mme C. Geneviève). Une autre patiente de notre série (Mme L. Yvonne) a été opérée d'emblée d'une forme mixte ACC/TNE avec radiothérapie adjuvante. Elle est considérée guérie à 5 ans. Un de nos patients, non réséqué, présente une survie prolongée sous chimiothérapie (Mr P. Yves), encore en vie à 21 mois, malgré un ACC/TNE non résécable d'emblée et évolutif sous la forme métastatique au niveau hépatique.

Dans le groupe ACC, un patient du CHU (Mr M. Jean-Marie) a présenté un ACC de la tête localement avancé et traité par chimiothérapie néo-adjuvante (FOLFIRINOX) permettant de rendre résécable la tumeur. Le patient a été opéré d'une DPC avec chimiothérapie adjuvante par FOLFIRINOX avec switch par Gemzar en raison d'une mauvaise tolérance. Le patient est sans récurrence à 57 mois.

Un autre patient du CHU (Mr Z. Cherif) a bénéficié d'un traitement néo-adjuvant par radiochimiothérapie pour un ACC de la tête (résécable d'emblée mais volumineux) avant DPC et chimiothérapie adjuvante. Ce patient est actuellement en rémission de son cancer pancréatique. Un autre cas, déjà rapporté dans la littérature (107), a présenté une maladie stable sous chimiothérapie palliative par FOLFOX pour un ACC d'emblée métastatique au niveau hépatique, en vie à 24 mois.

Dans le groupe ECC, une tumeur du pancréas a été mise en évidence en 2015. Il avait été réalisé 2 EES avec biopsies, non contributives dans les deux cas. Le patient a été surveillé et sur une imagerie de contrôle réalisée 2 ans plus tard, il a été mis en évidence une augmentation de taille de la tumeur pancréatique avec deux localisations secondaires hépatiques. Une nouvelle écho-endoscopie avec biopsie a été réalisée et a permis le diagnostic de carcinome épidermoïde. Le patient a été mis sous chimiothérapie palliative et est décédé 2 mois après le diagnostic histologique de CE. Cependant, la survie globale entre le moment où la tumeur a été mise en évidence pour la première fois et le décès était de 36 mois.

Nous pouvons citer une deuxième survie prolongée dans notre base. Une patiente (Mme A. Pilar) a présenté une survie prolongée de 18 mois pour un ACC localement avancé mis sous chimiothérapie palliative de première ligne par gemcitabine (échappement avec apparition de métastases), puis de deuxième ligne par gemzar et cisplatine (échappement) et en troisième ligne par folfox permettant une stabilisation transitoire puis une progression.

V) DISCUSSION

Notre étude a permis d'analyser 244 patients atteints d'une forme rare de cancer du pancréas (carcinomes à cellules acineuses (ACC) ; carcinomes mixtes endocrines/exocrines (CMEE) ; carcinomes à composante épidermoïde (ECC)), 37 cas répertoriés au CHU de Bordeaux et 207 cas récupérés dans la littérature permettant de réaliser une importante base de données. Il n'existe, à ce jour, aucune étude française réalisée pour étudier chacune de ces formes histologiques. Notre série est la seule dans le monde qui compare ces trois formes histologiques.

Les ACC représentaient 46% de notre série, les ECC 34% et les CMEE 20%. Dans la littérature, ce sont les ECC qui sont les plus fréquents (présents au moins pour 3,1% de CAS (2) et 0,5% pour les CE (3)) par rapport aux ACC (1,2% pour Cubilla et al (2)) et aux formes mixtes endocrine/exocrine qui correspondent à 0,2% des cancers du pancréas (2). Le pourcentage plus important d'ACC dans notre série peut être expliqué par un biais de sélection. En effet, le CHU de Bordeaux est un centre chirurgical expliquant le fait que 2/3 de nos patients ont été réséqués avec une majorité de forme acineuse (les formes épidermoïdes étant moins souvent résécables).

Nous avons réalisé cette étude afin de connaître les caractéristiques de chacune de ces formes dans le but de les identifier et de les différencier des adénocarcinomes pancréatiques avant de proposer une prise en charge chirurgicale adaptée à chaque forme en fonction des recommandations que l'on a pu établir dans cet article.

L'âge et la prédominance masculine n'étaient pas statistiquement différents entre les 3 formes histologiques. L'âge moyen au cours de la sixième décennie était semblable à celui décrit dans les séries de la littérature (23) (87) (69). La prédominance masculine avait déjà été signalée pour les ACC et les ECC ainsi que pour les formes mixtes CMEE de type ADK/TNE. En revanche, selon Ohike et al (52), dans leur série qui comparait les ACC avec les CMEE de type ACC/TNE, il existait une différence significative avec un pourcentage de femmes plus important dans le groupe ACC/TNE, non retrouvé dans notre série qui a l'avantage d'avoir un effectif plus important. Nous pouvons déduire de notre expérience que l'âge et le sexe ne permettent pas de s'orienter vers une forme histologique précise.

Les formes à composante épidermoïde (ECC) :

Les ECC doivent être évoqués en premier lieu pour des cancers symptomatiques qui se manifestent par une altération marquée de l'état général. Bien que le reste des symptômes soit aspécifique comme il a été déjà indiqué dans la littérature, les cancers de type ECC se manifestent plus souvent par la triade : douleur abdominale, ictère et perte de poids. Notre étude a permis de mettre en évidence l'intérêt du dosage du SCC, apparaissant comme spécifique des formes épidermoïdes pour le cancer du pancréas. Ce marqueur est d'usage fréquent dans les cancers broncho-pulmonaires ou encore du col utérin et nous conseillons une recherche systématique du SCC dans le bilan pré-thérapeutique des cancers du pancréas. Le CA 19.9 peut également être demandé mais il ne permet pas d'orienter vers une forme histologique en particulier et nous avons vu que dans notre série, contrairement à ce qui a déjà été décrit, il n'est pas plus élevé pour les formes avancées.

Notre série a mis en évidence une taille tumorale à l'imagerie inférieure à celle de la littérature, probablement en raison du fait que nos patients présentaient un stade tumoral moins important (formes plus souvent résécables). Nous pouvons néanmoins conclure que les ECC sont des tumeurs infiltrantes, localisées préférentiellement au niveau de la tête du pancréas, hypodenses, majoritairement sans double dilatation canalaire avec présence de zone nécrotique. En dehors de la dilatation du Wirsung décrite dans 50% des CAS de la littérature, les autres caractéristiques sont semblables à celles déjà décrites (92) (93) (60). La nécrose tumorale est un élément diagnostique important permettant de différencier les ECC des ADK, le reste des caractéristiques semblant similaires.

Les ECC sont les cancers avec le pronostic le plus défavorable (63). Bien que le taux de métastases au diagnostic dans notre série soit inférieur à ce qui a été retrouvé dans la littérature, la survie globale de nos patients étaient de 8,4 mois avec l'absence de différence entre les patients réséqués (8,7 mois) et les patients non réséqués (8 mois). De plus, le taux de récurrence était très élevé avec un délai de récurrence court (3 mois). Nous pouvons conclure que la chirurgie curative dans cette forme histologique est à discuter au cas par cas en raison de l'absence d'amélioration de la survie globale après résection curative. Peut-être qu'un traitement palliatif seul doit être proposé en première intention même chez des patients avec une forme résécable d'emblée. Dans ces situations-là, il est nécessaire d'avoir un diagnostic histologique pré-thérapeutique fiable avant de s'orienter vers une abstention chirurgicale.

Dans notre série, la survie globale semblait légèrement meilleure après traitement adjuvant chez les patients opérés. Wild (104) avait mis en évidence dans son étude l'intérêt d'une chimiothérapie par sel de platine en adjuvant pour les CAS. Nous n'avons pas réalisé

d'étude spécifique concernant les traitements des CAS et des CE. En revanche, une analyse de survie globale et des taux de récurrence entre les CAS et les CE a montré que la présence d'un composant glandulaire pourrait améliorer le pronostic.

Les formes à composant mixte endocrine /exocrine (CMEE) :

Nous avons vu dans notre étude que les CMEE sont des formes moins agressives que les autres formes tumorales avec un meilleur pronostic. En effet, les symptômes sont aspécifiques et peu présents. Comme il a été indiqué dans la littérature, les composants neuroendocriniens ne sont généralement pas fonctionnels. Aucun symptôme en dehors d'une hypoglycémie n'a été retrouvé dans notre série. Aucun marqueur biologique n'est spécifique de cette forme histologique bien que le CA 19.9 ait été élevé dans 100% des formes non résectables dans notre série, ce qui peut nous orienter vers la présence d'une forme avancée en cas de CA 19.9 élevé pour une forme mixte endocrine/exocrine. Les caractéristiques scannographiques des CMEE avaient été très peu étudiées dans la littérature. Dans notre série, les CMEE se sont manifestés majoritairement au niveau de la tête du pancréas (53), plutôt hypodenses, autant bien limités que mal limités avec présence d'une double dilatation canalaire dans 1/3 des cas. La présence de nécrose tumorale était limitée à 1/4 des patients. En revanche, notre série n'a pas différencié les caractéristiques TDM entre TNE/ACC et les ADK/TNE, les données étant insuffisantes.

Cette forme tumorale présente le meilleur pronostic des cancers du pancréas exocrine contrairement à ceux qui ont été décrits dans la littérature (51). La survie globale est de 33 mois, 36 mois pour les formes résectées et 26 mois pour les formes non résectées. En revanche, le taux de récurrence n'est pas inférieur à celui des autres formes de cancer. Les CMEE sont des maladies avec des récurrences multiples au cours de l'évolution. Notre étude n'a pas pu analyser sous quelle forme histologique (endocrinienne ou exocrine) ces cancers récidivent, notamment à distance même s'il a été dit dans la littérature que le pronostic dépend du grade de différenciation de la composante neuroendocrine (58). Il serait nécessaire de réaliser des biopsies des récurrences pour permettre de les identifier pour orienter le traitement de la récurrence qui doit être optimal en raison de survie prolongée chez des patients qui présentent des récurrences multiples. Il est vrai qu'aucune recommandation n'existe à ce niveau-là. Notre étude permet de conclure qu'une prise en charge chirurgicale est recommandée pour ces formes histologiques, même dans les stades IV avec des métastases localisées. La chirurgie augmente le pronostic de ces cancers. De plus, un traitement néo-adjuvant pourrait améliorer la survie de ces patients, mettant en évidence l'importance du diagnostic histologique pré-thérapeutique.

En séparant les formes acino-endocriniennes et canalo-endocriniennes, les survies et le taux de récurrence semblent plus défavorables pour le groupe avec composante canalaire. Cependant, ces résultats n'ont pas été soumis à une analyse spécifique dans notre étude et les effectifs sont trop limités notamment pour l'analyse des sous-groupes de CMEE. Une étude complémentaire serait intéressante à réaliser pour confirmer ces tendances afin de mieux cibler les traitements.

Les formes acineuses (ACC) :

L'ACC est la forme histologique de notre série qui avait été la plus étudiée dans la littérature auparavant. Nos caractéristiques sont pour la plupart semblables à celles déjà mentionnées. Les ACC doivent être évoqués en premier lieu chez les patients qui présentent une tumeur pancréatique avec la présence d'un syndrome d'hyperlipasémie clinique associé plus connu sous le nom de syndrome de Weber-Christian notamment en l'absence d'ictère même pour les tumeurs de la tête du pancréas comme mentionné par Chiou et al (8). L'hyperlipasémie biologique permet d'orienter vers cette forme tumorale notamment en l'absence de pancréatite aiguë. En effet, nous avons mis en évidence dans notre série, qu'une élévation de la lipase peut être présente dans chacune de ces formes notamment en présence de pancréatite aiguë, souvent présente même à minima en amont des tumeurs. En revanche, une hyperlipasémie sans pancréatite avec masse pancréatique est assez typique des ACC (108). La lipasémie peut aussi être utilisée comme un marqueur tumoral des ACC et un marqueur pronostic.

A l'imagerie, les ACC de notre série présentent une taille nettement inférieure à ce qui a été décrit dans la littérature, probablement en raison de formes plus souvent résécables (8). Les caractéristiques retrouvées dans notre étude sont similaires à celles décrites antérieurement par Tatli et al (38) et Chiou et al (8) à savoir des tumeurs bien circonscrites, localisées majoritairement au niveau de la tête du pancréas, hypodenses, avec présence de nécrose tumorale sans dilatation canalaire. Nous pouvons conclure, au vu de notre série, qu'il est difficile de différencier à l'imagerie ces différentes formes, contrairement à ce qui a été décrit dans la littérature (13). Les patients avaient un pourcentage de métastases au diagnostic moins important que dans la littérature (19). En revanche le taux de récurrence était important avec un délai moyen de récurrence relativement court de 13,9 mois par rapport à la survie globale de ces patients de 30 mois, plus important dans les formes réséquées (33 mois) que non réséquées (18 mois). La chirurgie semble indispensable chez les patients présentant un ACC même avec des métastases limitées. La survie peut être améliorée par l'association de la chirurgie avec un

traitement néo-adjuvant et adjuvant, même pour les formes résécables d'emblée. Nous conseillons, en cas de suspicion de carcinomes à cellules acineuses sur les caractéristiques cliniques, scannographiques et biologiques, de réaliser un diagnostic anatomopathologique pour confirmer la suspicion histologique afin de débiter un traitement néo-adjuvant. Si le diagnostic histologique est porté sur le spécimen chirurgical et que le patient n'a pas eu de traitement néo-adjuvant, nous recommandons de réaliser une chimiothérapie adjuvante comme l'avait déjà indiqué Holen et al afin de diminuer le risque de récurrence métastatique.

Grâce à cette étude, nous avons permis de définir pour chaque forme histologique des caractéristiques propres à chacune avec une prise en charge adaptée spécifique des ACC, des CMEE et des ECC. Il est important de rechercher avant toute prise en charge thérapeutique les données cliniques et paracliniques permettant d'orienter vers une forme histologique particulière. Un diagnostic histologique pré-thérapeutique est indiqué en cas de suspicion d'ECC, d'ACC et de CMEE. En effet, une confirmation pré-thérapeutique d'ECC permettrait d'orienter vers une prise en charge palliative symptomatique, alors que la confirmation pré-thérapeutique d'un CMEE et d'un ACC permettrait d'orienter vers un traitement néo-adjuvant, même en cas de forme résécable d'emblée pour améliorer le pronostic. Cependant, même si notre étude est basée sur un effectif important, trop de données sont manquantes. Des études de plus grandes envergures sont nécessaires pour confirmer nos tendances thérapeutiques.

VI) CONCLUSION

Cette étude, bien que rétrospective, a permis de décrire et de mettre en évidence des caractéristiques propres à chacune des formes rares étudiées, à savoir les carcinomes à cellules acineuses (ACC), les carcinomes mixtes endocrines/exocrines (CMEE) et les carcinomes à composante épidermoïde (ECC). Les ECC sont des cancers plus agressifs avec un pronostic plus sombre. Ils se manifestent plus souvent par une altération de l'état général avec des symptômes plus sévères (douleurs, ictère et amaigrissement) que pour les autres formes. La particularité des ACC est la présence d'un syndrome d'hyperlipasémie clinique et biologique même en l'absence de pancréatite aiguë. Les CMME sont des formes qui récidivent sur le long terme avec un meilleur pronostic même en cas de récurrences multiples.

L'identification histologique correcte pré-thérapeutique est difficile mais semble primordiale en cas de suspicion d'une de ces 3 formes rares sur les critères cliniques, biologiques et scannographiques. La stratégie thérapeutique est différente de celle des adénocarcinomes pancréatiques.

Une prise en charge chirurgicale semble nécessaire, dès qu'elle est techniquement possible et réalisable chez les patients atteints d'un ACC ou d'un CMEE non métastatique ou avec des métastases limitées après la réalisation d'un traitement néo-adjuvant ce qui pourrait améliorer le pronostic. Un traitement adjuvant doit être utilisé pour les ACC.

En revanche, une prise en charge chirurgicale curative pour les ECC ne semble pas augmenter le pronostic et une prise en charge palliative symptomatique est à proposer chez ces patients, même en cas de cancer résecable.

VII) ANNEXES

A. ANNEXE 1 : Critères NCCN 2015

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

VMS : Veine Mésentérique Supérieure

TP : Tronc Porte

AMS : Artère Mésentérique Supérieure

AHC : Artère Hépatique Commune

TC : Tronc Cœliaque

B. ANNEXE 2 : Tableaux récapitulatifs des cancers

	<u>ADK</u>	<u>ACC</u>	<u>Amphicrine</u>	<u>CE</u>	<u>CAS</u>
<i>Fréquence</i>	76,6%	1 à 2%	0,2%	0,5%	3,1%
<i>Sexe</i>	Homme +++	Homme +++	Femme / homme	Homme +++	Homme +++
<i>Age</i>	65 ans	60 ans	60 ans	60 ans	60 ans
<i>Symptômes</i>	Douleur Perte de poids Nausée Vomissement	Douleur Perte de poids Nausée Vomissement	Douleur Perte de poids Nausée Vomissement	Douleur Perte de poids Nausée Vomissement	Douleur Perte de poids Nausée Vomissement
<i>Particularité clinique</i>	Ictère nu ++	Weber Christian ATCD cancer colo-rectaux (PAF)	Hypersécrétion Hormonale rare	Eliminer un primitif	Eliminer un primitif

Epidémiologie et manifestations cliniques

	<u>ADK</u>	<u>ACC</u>	<u>Amphicrine</u>	<u>CE</u>	<u>CAS</u>
<i>Histologie</i>	Petite Infiltrante Pauvre en cellule Stroma abondant Pas de nécrose Présence de mucine	Volumineuse Bien limitée Hyper- cellulaire Stroma faible nécrose	Variable en fonction du type	Kératinisation Formations de perles Ponts inter- cellulaires	Kératinisation variable Présence de mucine
<i>Immuno- histochimie</i>	Cytokératine 7 et 19 ACE CA 19,9	Trypsine Chymotrypsine Bcl10 Lipase PAS	Marqueurs ACC / TNE ou ADK en fonction du type	Cytokératine 5 et 6 P63	

Caractéristiques anatomopathologiques

	<u>ADK</u>	<u>ACC</u>	<u>Amphicrine</u>	<u>CE</u>	<u>CAS</u>
<i>Marqueurs biologiques</i>	Bilirubine +++	Lipase +++ Amylase + Eosinophiles	Lipase Hormones	Lipase	Lipase
<i>Marqueurs tumoraux</i>	CA 19.9 ACE	CA 19.9 ACE Lipase AFP	ACE CA 19,9	SCC CA 19.9 ACE	SCC CA 19.9 ACE

Spécificités biologiques

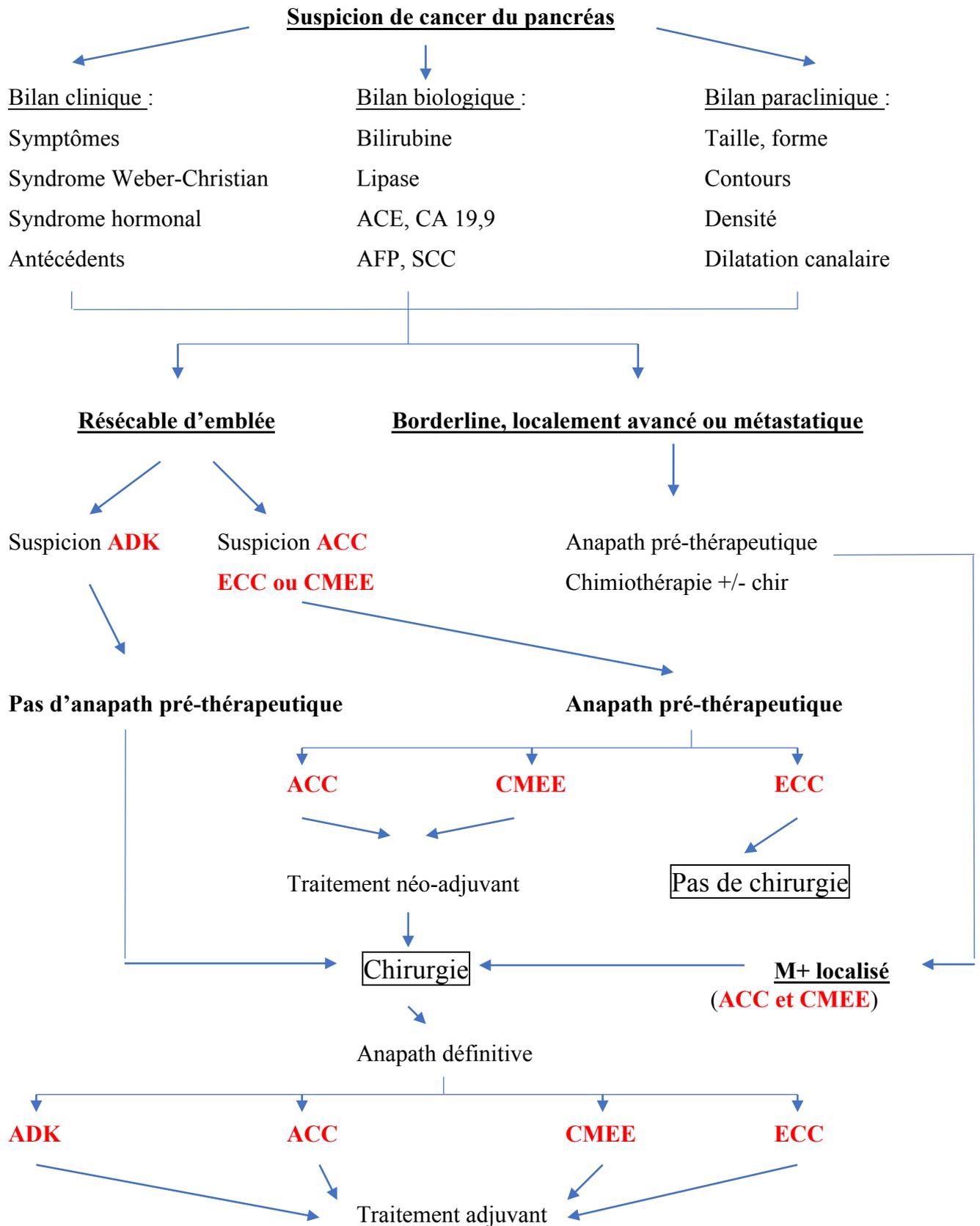
	<u>ADK</u>	<u>ACC</u>	<u>Amphicrine</u>	<u>CE</u>	<u>CAS</u>
<i>Taille</i>	Petite (2/3 cm)	Volumineuse (7/10 cm)	Variable (4cm)	Volumineuse (4 à 10 cm)	Volumineuse (4/5 cm)
<i>Localisation</i>	Tête +++	Tête +	Tête ++	Tête ++	Tête ++
<i>Densité</i>	Hypodense	Hypodense au centre	Hypodense ou hyperdense en fonction du type	Hypodense au centre	Hypodense au centre
<i>Contours / capsule</i>	Mal limitée Infiltrante	Bien limitée Exophytique Capsule	Variable	Mal limitée Infiltrante	Mal limitée Infiltrante
<i>Nécrose intra- tumorale</i>	-	++	-	++	++
<i>Hémorragie intra-tumorale</i>	Rare	Rare	-	+	-
<i>Calcification intra-tumorale</i>	Rare	Rare	-	-	-
<i>Dilatation canalaire</i>	Double +++	Rarement double Wirsung +	Variable	Rarement double Wirsung +	Rarement double Wirsung +
<i>Envahissement vasculaire</i>	++	+	++ dans la forme mixte avec composant canalaire	+	+
<i>Particularité</i>	Forme solide	Forme mixte : solide / kyste	Variable en fonction de la composante tumorale	Rehaussement périphérique Présence d'un blush tumoral à l'angiographie	Présence d'un thrombus tumoral fréquent

Caractéristiques à l'imagerie : TDM

	<u>ADK</u>	<u>ACC</u>	<u>Amphicine</u>	<u>CE</u>	<u>CAS</u>
<i>Taux de métastase au diagnostic</i>	70%	50% (holen)	30%	66% (itani)	20% (notre série)
<i>Survie globale médiane</i>	4 mois (Wisnoski)	47 mois (Wisnoski)	13 mois (klimstra)	7 mois (Stathopoulos)	8,8 mois (Komatsu)
<i>Survie médiane globale réséqués</i>	15 mois (Wisnoski)	123 mois (Wisnoski)	36 mois (notre série)	10 mois (Stathopoulos)	13,1 mois (Smoot)
<i>Survie globale médiane non réséqués</i>	3 mois (Wisnoski)	25 mois (Wisnoski)	26 mois (notre série)	4 mois (Stathopoulos)	4,8 mois (Smoot)

Pronostic et survie

C.ANNEXE 3 : Algorithme de prise en charge proposée



D.ANNEXE 4 : base de données

<u>NUMERO</u>	<u>HISTOLOGIE</u>	<u>PROVENANCE</u>	<u>RESECTION (R) OU PAS DE RESECTION (NR)</u>
1	CMEE	CHU	R
2	CMEE	CHU	R
3	CMEE	CHU	R
4	CMEE	CHU	R
5	CMEE	CHU	R
6	CMEE	(109)	R
7	CMEE	(110)	R
8	CMEE	(111)	R
9	CMEE	(112)	R
10	CMEE	(113)	R
11	CMEE	(114)	R
12	CMEE	(114)	R
13	CMEE	(115)	R
14	CMEE	(116)	R
15	CMEE	(117)	R
16	CMEE	(118)	R
17	CMEE	(119)	R
18	CMEE	(120)	R
19	CMEE	(111)	R
20	CMEE	(121)	R
21	CMEE	(122)	R
22	CMEE	(123)	R
23	CMEE	(123)	R
24	CMEE	(123)	R
25	CMEE	(123)	R
26	CMEE	(123)	R
27	CMEE	(53)	R
28	CMEE	(124)	R
29	CMEE	(57)	R
30	CMEE	(125)	R
31	CMEE	(126)	R
32	CMEE	(127)	R
33	CMEE	(128)	R
34	CMEE	(129)	R
35	CMEE	(130)	R
36	CMEE	(131)	R

37	CMEE	(132)	R
38	CMEE	(56)	R
39	CMEE	(133)	R
40	CMEE	(54)	R
41	CMEE	CHU	NR
42	CMEE	CHU	NR
43	CMEE	CHU	NR
44	CMEE	(134)	NR
45	CMEE	(135)	NR
46	CMEE	(122)	NR
47	CMEE	(136)	NR
48	CMEE	(137)	NR
49	ACC	CHU	R
50	ACC	CHU	R
51	ACC	CHU	R
52	ACC	CHU	R
53	ACC	CHU	R
54	ACC	CHU	R
55	ACC	CHU	R
56	ACC	CHU	R
57	ACC	CHU	R
58	ACC	CHU	R
59	ACC	CHU	R
60	ACC	CHU	R
61	ACC	(37)	R
62	ACC	(138)	R
63	ACC	(139)	R
64	ACC	(140)	R
65	ACC	(141)	R
66	ACC	(142)	R
67	ACC	(143)	R
68	ACC	(144)	R
69	ACC	(145)	R
70	ACC	(146)	R
71	ACC	(147)	R
72	ACC	(148)	R
73	ACC	(149)	R
74	ACC	(150)	R
75	ACC	(151)	R
76	ACC	(152)	R
77	ACC	(153)	R
78	ACC	(154)	R
79	ACC	(154)	R

80	ACC	(155)	R
81	ACC	(32)	R
82	ACC	(156)	R
83	ACC	(157)	R
84	ACC	(158)	R
85	ACC	(159)	R
86	ACC	(160)	R
87	ACC	(161)	R
88	ACC	(162)	R
89	ACC	(163)	R
90	ACC	(164)	R
91	ACC	(165)	R
92	ACC	(165)	R
93	ACC	(166)	R
94	ACC	(167)	R
95	ACC	(168)	R
96	ACC	(169)	R
97	ACC	(170)	R
98	ACC	(138)	R
99	ACC	(171)	R
100	ACC	(172)	R
101	ACC	(173)	R
102	ACC	(174)	R
103	ACC	(175)	R
104	ACC	(176)	R
105	ACC	(177)	R
106	ACC	(177)	R
107	ACC	(178)	R
108	ACC	(45)	R
109	ACC	(179)	R
110	ACC	(180)	R
111	ACC	(181)	R
112	ACC	(182)	R
113	ACC	(147)	R
114	ACC	(29)	R
115	ACC	(183)	R
116	ACC	(184)	R
117	ACC	(185)	R
118	ACC	(109)	R
119	ACC	(186)	R
120	ACC	(187)	R
121	ACC	(188)	R
122	ACC	(28)	R

123	ACC	(189)	R
124	ACC	(190)	R
125	ACC	(191)	R
126	ACC	CHU	NR
127	ACC	CHU	NR
128	ACC	CHU	NR
129	ACC	CHU	NR
130	ACC	CHU	NR
131	ACC	(190)	NR
132	ACC	(192)	NR
133	ACC	(193)	NR
134	ACC	(194)	NR
135	ACC	(141)	NR
136	ACC	(195)	NR
137	ACC	(196)	NR
138	ACC	(197)	NR
139	ACC	(198)	NR
140	ACC	(275)	NR
141	ACC	(199)	NR
142	ACC	(196)	NR
143	ACC	(200)	NR
144	ACC	(201)	NR
145	ACC	(202)	NR
146	ACC	(203)	NR
147	ACC	(204)	NR
148	ACC	(205)	NR
149	ACC	(206)	NR
150	ACC	(206)	NR
151	ACC	(207)	NR
152	ACC	(208)	NR
153	ACC	(209)	NR
154	ACC	(210)	NR
155	ACC	(211)	NR
156	ACC	(212)	NR
157	ACC	(211)	NR
158	ACC	(213)	NR
159	ACC	(214)	NR
160	ACC	(215)	NR
161	ECC	CHU	R
162	ECC	CHU	R
163	ECC	CHU	R
164	ECC	CHU	R
165	ECC	CHU	R

166	ECC	(216)	R
167	ECC	(217)	R
168	ECC	(218)	R
169	ECC	(219)	R
170	ECC	(219)	R
171	ECC	(220)	R
172	ECC	(221)	R
173	ECC	(222)	R
174	ECC	(223)	R
175	ECC	(224)	R
176	ECC	(225)	R
177	ECC	(226)	R
178	ECC	(227)	R
179	ECC	(228)	R
180	ECC	(229)	R
181	ECC	(230)	R
182	ECC	(231)	R
183	ECC	(232)	R
184	ECC	(233)	R
185	ECC	(234)	R
186	ECC	(235)	R
187	ECC	(236)	R
188	ECC	(72)	R
189	ECC	(237)	R
190	ECC	(238)	R
191	ECC	(239)	R
192	ECC	(240)	R
193	ECC	(240)	R
194	ECC	(240)	R
195	ECC	(241)	R
196	ECC	(242)	R
197	ECC	(243)	R
198	ECC	(243)	R
199	ECC	(244)	R
200	ECC	(244)	R
201	ECC	(68)	R
202	ECC	(245)	R
203	ECC	(73)	R
204	ECC	(71)	R
205	ECC	(246)	R
206	ECC	(247)	R
207	ECC	(248)	R
208	ECC	(79)	R

209	ECC	CHU	NR
210	ECC	CHU	NR
211	ECC	CHU	NR
212	ECC	CHU	NR
213	ECC	CHU	NR
214	ECC	CHU	NR
215	ECC	CHU	NR
216	ECC	(249)	NR
217	ECC	(250)	NR
218	ECC	(251)	NR
219	ECC	(252)	NR
220	ECC	(253)	NR
221	ECC	(254)	NR
222	ECC	(255)	NR
223	ECC	(256)	NR
224	ECC	(257)	NR
225	ECC	(73)	NR
226	ECC	(258)	NR
227	ECC	(259)	NR
228	ECC	(260)	NR
229	ECC	(261)	NR
230	ECC	(262)	NR
231	ECC	(263)	NR
232	ECC	(240)	NR
233	ECC	(264)	NR
234	ECC	(265)	NR
235	ECC	(266)	NR
236	ECC	(267)	NR
237	ECC	(268)	NR
238	ECC	(61)	NR
239	ECC	(269)	NR
240	ECC	(270)	NR
241	ECC	(271)	NR
242	ECC	(272)	NR
243	ECC	(273)	NR
244	ECC	(274)	NR

VIII) BIBLIOGRAPHIE

1. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *The Lancet*. 13 août 2011;378(9791):607-20.
2. Cubilla AL, Fitzgerald PJ. Cancer of the exocrine pancreas: the pathologic aspects. *CA Cancer J Clin*. févr 1985;35(1):2-18.
3. Cross-classification and survival characteristics of 5,000 cases of cancer of the pancreas - Baylor - 1973 - *Journal of Surgical Oncology* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 21 mai 2018]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jso.2930050410>
4. Morohoshi T, Kanda M, Horie A, Chott A, Dreyer T, Klöppel G, et al. Immunocytochemical markers of uncommon pancreatic tumors. Acinar cell carcinoma, pancreatoblastoma, and solid cystic (papillary-cystic) tumor. *Cancer*. 15 févr 1987;59(4):739-47.
5. Chen J, Baithun SI. Morphological study of 391 cases of exocrine pancreatic tumours with special reference to the classification of exocrine pancreatic carcinoma. *J Pathol*. mai 1985;146(1):17-29.
6. Tol JAMG, Gouma DJ, Bassi C, Dervenis C, Montorsi M, Adham M, et al. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. sept 2014;156(3):591-600.
7. Du Y-CN, Klimstra DS, Varmus H. Activation of PyMT in β Cells Induces Irreversible Hyperplasia, but Oncogene-Dependent Acinar Cell Carcinomas When Activated in Pancreatic Progenitors. *PLOS ONE*. 7 sept 2009;4(9):e6932.
8. Chiou Y-Y, Chiang J-H, Hwang J-I, Yen C-H, Tsay S-H, Chang C-Y. Acinar cell carcinoma of the pancreas: clinical and computed tomography manifestations. *J Comput Assist Tomogr*. avr 2004;28(2):180-6.
9. Layfield LJ, Cramer H, Madden J, Gopez EV, Liu K. Atypical squamous epithelium in cytologic specimens from the pancreas: Cytological differential diagnosis and clinical implications. *Diagn Cytopathol*. 1 juill 2001;25(1):38-42.
10. Sears HF, Kim Y, Strawitz J. Squamous cell carcinoma of the pancreas. *J Surg Oncol*. 1 juill 1980;14(3):261-5.
11. Anagnostopoulos GK, et al. Squamous Cell Carcinoma of the Pancreas: Report of a

Case and Review of the Literature. JOP. J Pancreas (Online) 2006; 7(1):47-50. [Full text] [Internet]. [cité 21 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.joplink.net/prev/200601/08.html>

12. Neuzillet C, Sauvanet A, Hammel P. Prognostic factors for resectable pancreatic adenocarcinoma. J Visc Surg. sept 2011;148(4):e232-243.

13. Allen PJ, Kuk D, Castillo CF, Basturk O, Wolfgang CL, Cameron JL, et al. Multi-institutional Validation Study of the American Joint Commission on Cancer (8th Edition) Changes for T and N Staging in Patients With Pancreatic Adenocarcinoma., Multi-Institutional validation study of the American Joint Commission on Cancer (8th edition) changes for T and N staging in patients with pancreatic adenocarcinoma. Ann Surg Ann Surg. janv 2017;265, 265(1, 1):185, 185-91.

14. Chun YS, Pawlik TM, Vauthey J-N. 8th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Pancreas and Hepatobiliary Cancers. Ann Surg Oncol. avr 2018;25(4):845-7.

15. Konstantinidis IT, Warshaw AL, Allen JN, Blaszkowsky LS, Castillo CF-D, Deshpande V, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: is there a survival difference for R1 resections versus locally advanced unresectable tumors? What is a « true » R0 resection? Ann Surg. avr 2013;257(4):731-6.

16. Sauvanet A. [Lymph node resection for carcinoma of the pancreas]. J Chir (Paris). déc 2008;145 Spec no. 4:12S31-5.

17. Malleo G, Maggino L, Ferrone CR, Marchegiani G, Mino-Kenudson M, Capelli P, et al. Number of Examined Lymph Nodes and Nodal Status Assessment in Distal Pancreatectomy for Body/Tail Ductal Adenocarcinoma. Ann Surg. 18 avr 2018;

18. Cesaretti M, Abdel-Rehim M, Barbier L, Dokmak S, Hammel P, Sauvanet A. Modified Appleby procedure for borderline resectable/locally advanced distal pancreatic adenocarcinoma: A major procedure for selected patients. J Visc Surg. juin 2016;153(3):173-81.

19. Holen KD, Klimstra DS, Hummer A, Gonen M, Conlon K, Brennan M, et al. Clinical Characteristics and Outcomes From an Institutional Series of Acinar Cell Carcinoma of the Pancreas and Related Tumors. J Clin Oncol. 15 déc 2002;20(24):4673-8.

20. Klimstra DS. Noductal neoplasms of the pancreas. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. févr 2007;20 Suppl 1:S94-112.

21. Schmidt CM, Matos JM, Bentrem DJ, Talamonti MS, Lillemoe KD, Bilimoria KY. Acinar cell carcinoma of the pancreas in the United States: prognostic factors and comparison to ductal adenocarcinoma. J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract. déc

2008;12(12):2078-86.

22. Wisnoski NC, Townsend CM, Nealon WH, Freeman JL, Riall TS. 672 patients with acinar cell carcinoma of the pancreas: a population-based comparison to pancreatic adenocarcinoma. *Surgery*. 1 août 2008;144(2):141-8.
23. Kitagami H, Kondo S, Hirano S, Kawakami H, Egawa S, Tanaka M. Acinar cell carcinoma of the pancreas: clinical analysis of 115 patients from Pancreatic Cancer Registry of Japan Pancreas Society. *Pancreas*. juill 2007;35(1):42-6.
24. Seth AK, Argani P, Campbell KA, Cameron JL, Pawlik TM, Schulick RD, et al. Acinar Cell Carcinoma of the Pancreas: An Institutional Series of Resected Patients and Review of the Current Literature. *J Gastrointest Surg*. 1 juin 2008;12(6):1061-7.
25. La Rosa S, Sessa F, Capella C. Acinar Cell Carcinoma of the Pancreas: Overview of Clinicopathologic Features and Insights into the Molecular Pathology. *Front Med [Internet]*. 2015 [cité 21 mai 2018];2. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2015.00041/full>
26. Klimstra DS, Heffess CS, Oertel JE, Rosai J. Acinar cell carcinoma of the pancreas. A clinicopathologic study of 28 cases. *Am J Surg Pathol*. sept 1992;16(9):815-37.
27. Matos JM, Schmidt CM, Turrini O, Agaram NP, Niedergethmann M, Saeger HD, et al. Pancreatic Acinar Cell Carcinoma: A Multi-institutional Study. *J Gastrointest Surg*. 1 août 2009;13(8):1495-502.
28. Ashley SW, Lauwers GY. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 37-2002. A 69-year-old man with painful cutaneous nodules, elevated lipase levels, and abnormal results on abdominal scanning. *N Engl J Med*. 28 nov 2002;347(22):1783-91.
29. Khalili M, Wax BN, Reed WP, Schuss A, Drexler S, Weston SR, et al. Acinar cell carcinoma of the pancreas. *Clin Imaging*. 1 sept 2006;30(5):343-6.
30. Delcenserie R, Bental A, Goll A, Butel J, Dupas JL. [Pancreatic-portal fistula and subcutaneous fat necrosis]. *Gastroenterol Clin Biol*. 1994;18(12):1132-7.
31. Rongioletti F, Caputo V. Pancreatic panniculitis. *G Ital Dermatol E Venereol Organo Uff Soc Ital Dermatol E Sifilogr*. août 2013;148(4):419-25.
32. Chaudhary P. Acinar Cell Carcinoma of the Pancreas: A Literature Review and Update. *Indian J Surg*. 1 juin 2015;77(3):226-31.
33. Hoorens A, Lemoine NR, McLellan E, Morohoshi T, Kamisawa T, Heitz PU, et al. Pancreatic acinar cell carcinoma. An analysis of cell lineage markers, p53 expression, and Ki-

ras mutation. *Am J Pathol.* sept 1993;143(3):685-98.

34. Dahl PR, Su WP, Cullimore KC, Dicken CH. Pancreatic panniculitis. *J Am Acad Dermatol.* sept 1995;33(3):413-7.

35. Tian L, Lv X-F, Dong J, Zhou J, Zhang Y, Xi S-Y, et al. Clinical features and CT/MRI findings of pancreatic acinar cell carcinoma. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(9):14846-54.

36. Mizuta Y, Isomoto H, Futuki Y, Ehara N, Takeshima F, Omagari K, et al. Acinar cell carcinoma of the pancreas associated with hypoglycemia: involvement of « big » insulin-like growth factor-II. *J Gastroenterol.* oct 1998;33(5):761-5.

37. Eriguchi N, Aoyagi S, Hara M, Okuda K, Saito N, Fukuda S, et al. Large acinar cell carcinoma of the pancreas in a patient with elevated serum AFP level. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2000;7(2):222-5.

38. Tatli S, Morteale KJ, Levy AD, Glickman JN, Ros PR, Banks PA, et al. CT and MRI Features of Pure Acinar Cell Carcinoma of the Pancreas in Adults. *Am J Roentgenol.* 1 févr 2005;184(2):511-9.

39. Ryozaawa S, Kitoh H, Gondo T, Urayama N, Yamashita H, Ozawa H, et al. Usefulness of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for the diagnosis of pancreatic cancer. *J Gastroenterol.* sept 2005;40(9):907-11.

40. Lowery MA, Klimstra DS, Shia J, Yu KH, Allen PJ, Brennan MF, et al. Acinar Cell Carcinoma of the Pancreas: New Genetic and Treatment Insights into a Rare Malignancy. *The Oncologist.* 12 janv 2011;16(12):1714-20.

41. La Rosa S, Franzi F, Marchet S, Finzi G, Clerici M, Vigetti D, et al. The monoclonal anti-BCL10 antibody (clone 331.1) is a sensitive and specific marker of pancreatic acinar cell carcinoma and pancreatic metaplasia. *Virchows Arch Int J Pathol.* févr 2009;454(2):133-42.

42. Basturk O, Zamboni G, Klimstra DS, Capelli P, Andea A, Kamel NS, et al. Intraductal and papillary variants of acinar cell carcinomas: a new addition to the challenging differential diagnosis of intraductal neoplasms. *Am J Surg Pathol.* mars 2007;31(3):363-70.

43. Ban D, Shimada K, Sekine S, Sakamoto Y, Kosuge T, Kanai Y, et al. Pancreatic ducts as an important route of tumor extension for acinar cell carcinoma of the pancreas. *Am J Surg Pathol.* juill 2010;34(7):1025-36.

44. Abraham SC, Wu T-T, Hruban RH, Lee J-H, Yeo CJ, Conlon K, et al. Genetic and Immunohistochemical Analysis of Pancreatic Acinar Cell Carcinoma: Frequent Allelic Loss on Chromosome 11p and Alterations in the APC/ β -Catenin Pathway. *Am J Pathol.* 1 mars 2002;160(3):953-62.

45. Seket B, Saurin J-C, Scoazec J-Y, Partensky C. [Pancreatic acinar cell carcinoma in a patient with familial adenomatous polyposis]. *Gastroenterol Clin Biol*. sept 2003;27(8-9):818-20.
46. Furukawa T, Sakamoto H, Takeuchi S, Ameri M, Kuboki Y, Yamamoto T, et al. Whole exome sequencing reveals recurrent mutations in BRCA2 and FAT genes in acinar cell carcinomas of the pancreas. *Sci Rep* [Internet]. 6 mars 2015 [cité 13 août 2018];5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4351513/>
47. Hartwig W, Denneberg M, Bergmann F, Hackert T, Hinz U, Strobel O, et al. Acinar cell carcinoma of the pancreas: is resection justified even in limited metastatic disease? *Am J Surg*. juill 2011;202(1):23-7.
48. Glazer ES, Neill KG, Frakes JM, Coppola D, Hodul PJ, Hoffe SE, et al. Systematic Review and Case Series Report of Acinar Cell Carcinoma of the Pancreas. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent*. oct 2016;23(4):446-54.
49. Yoo C, Kim BJ, Kim K-P, Lee J-L, Kim TW, Ryoo B-Y, et al. Efficacy of Chemotherapy in Patients with Unresectable or Metastatic Pancreatic Acinar Cell Carcinoma: Potentially Improved Efficacy with Oxaliplatin-Containing Regimen. *Cancer Res Treat Off J Korean Cancer Assoc*. juill 2017;49(3):759-65.
50. Schron DS, Mendelsohn G. Pancreatic carcinoma with duct, endocrine, and acinar differentiation. A histologic, immunocytochemical, and ultrastructural study. *Cancer*. 1 nov 1984;54(9):1766-70.
51. Klimstra DS, Rosai J, Heffess CS. Mixed acinar-endocrine carcinomas of the pancreas. *Am J Surg Pathol*. août 1994;18(8):765-78.
52. Ohike N, Kosmahl M, Klöppel G. Mixed acinar-endocrine carcinoma of the pancreas. A clinicopathological study and comparison with acinar-cell carcinoma. *Virchows Arch Int J Pathol*. sept 2004;445(3):231-5.
53. Kobayashi S, Asakura T, Ohike N, Enomoto T, Sakurai J, Koizumi S, et al. Mixed acinar-endocrine carcinoma of the pancreas with intraductal growth into the main pancreatic duct: Report of a case. *Surg Today*. avr 2010;40(4):380-4.
54. Ogawa T, Isaji S, Yabana T. A case of mixed acinar-endocrine carcinoma of the pancreas discovered in an asymptomatic subject. *Int J Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol*. juin 2000;27(3):249-57.
55. Ohike N, Jürgensen A, Pipeleers-Marichal M, Klöppel G. Mixed ductal-endocrine carcinomas of the pancreas and ductal adenocarcinomas with scattered endocrine cells:

- characterization of the endocrine cells. *Virchows Arch Int J Pathol.* mars 2003;442(3):258-65.
56. Imaoka H, Amano Y, Moriyama I, Itoh S, Yanagisawa A, Kinoshita Y. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of a mixed acinar-endocrine carcinoma: a case report. *Am J Gastroenterol.* oct 2008;103(10):2659-60.
57. Ballas KD, Rafailidis SF, Demertzidis C, Alatsakis MB, Pantzaki A, Sakadamis AK. Mixed exocrine-endocrine tumor of the pancreas. *JOP J Pancreas.* 10 sept 2005;6(5):449-54.
58. Milione M, Maisonneuve P, Pellegrinelli A, Grillo F, Albarello L, Spaggiari P, et al. Ki67 proliferative index of the neuroendocrine component drives MANEC prognosis. *Endocr Relat Cancer.* mai 2018;25(5):583-93.
59. Lowry CC, Whitaker HW, Greiner DJ. Squamous cell carcinoma of the pancreas. *South Med J.* sept 1949;42(9):753-7.
60. Makarova-Rusher OV, Ulahannan S, Greten TF, Duffy A. Pancreatic Squamous Cell Carcinoma: A Population-based Study of Epidemiology, Clinicopathologic Characteristics and Outcomes. *Pancreas.* nov 2016;45(10):1432-7.
61. Nikfam S, Sotoudehmanesh R, Pourshams A, Sadeghipour A, Sotoudeh M, Mohamadnejad M. Squamous cell carcinoma of the pancreas. *Arch Iran Med.* juin 2013;16(6):369-70.
62. Motojima K, Tomioka T, Kohara N, Tsunoda T, Kanematsu T. Immunohistochemical characteristics of adenosquamous carcinoma of the pancreas. *J Surg Oncol.* janv 1992;49(1):58-62.
63. Itani KMF, Karni A, Green L. Squamous cell carcinoma of the pancreas. *J Gastrointest Surg.* 1 oct 1999;3(5):512-5.
64. Beyer KL, Marshall JB, Metzler MH, Poulter JS, Seger RM, Díaz-Arias AA. Squamous cell carcinoma of the pancreas. Report of an unusual case and review of the literature. *Dig Dis Sci.* févr 1992;37(2):312-8.
65. Bralet MP, Terris B, Brégeaud L, Ruzsiewicz P, Bernades P, Belghiti J, et al. Squamous cell carcinoma and lipomatous pseudohypertrophy of the pancreas. *Virchows Arch Int J Pathol.* juin 1999;434(6):569-72.
66. Silverman DT, Hoover RN, Brown LM, Swanson GM, Schiffman M, Greenberg RS, et al. Why do Black Americans have a higher risk of pancreatic cancer than White Americans? *Epidemiol Camb Mass.* janv 2003;14(1):45-54.
67. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiology and prevention of pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol.* mai 2004;34(5):238-44.

68. Brown HA, Dotto J, Robert M, Salem RR. Squamous cell carcinoma of the pancreas. *J Clin Gastroenterol*. déc 2005;39(10):915-9.
69. Ntanasis-Stathopoulos I, Tsilimigras DI, Georgiadou D, Kanavidis P, Riccioni O, Salla C, et al. Squamous cell carcinoma of the pancreas: A systematic review and pooled survival analysis. *Eur J Cancer*. 1 juill 2017;79:193-204.
70. Mansfield A, Tafur A, Smithedajkul P, Corsini M, Quevedo F, Miller R. Mayo Clinic experience with very rare exocrine pancreatic neoplasms. *Pancreas*. oct 2010;39(7):972-5.
71. Adachi K. Primary squamous cell carcinoma of the pancreas: a case report. *JOP J Pancreas*. 9 mars 2011;12(2):181-4.
72. Minami T, Fukui K, Morita Y, Kondo S, Ohmori Y, Kanayama S, et al. A case of squamous cell carcinoma of the pancreas with an initial symptom of tarry stool. *J Gastroenterol Hepatol*. sept 2001;16(9):1077-9.
73. Kridis WB, Khanfir A, Toumi N, Amar MB, Boudawara T, Frikha M. Primary Squamous Cell Carcinoma of the Pancreas: A Report of Two Cases and Review of the Literature. *Intern Med*. 2015;54(11):1357-9.
74. Fajardo LL, Yoshino MT, Chernin MM. Computed tomography findings in squamous cell carcinoma of the pancreas. *J Comput Tomogr*. avr 1988;12(2):138-9.
75. Sprayregen S, Schoenbaum SW, Messinger NH. Angiographic features of squamous cell carcinoma of the pancreas. *J Can Assoc Radiol*. juin 1975;26(2):122-4.
76. Charbit A, Malaise EP, Tubiana M. Relation between the pathological nature and the growth rate of human tumors. *Eur J Cancer*. août 1971;7(4):307-15.
77. Brayko CM, Doll DC. Squamous cell carcinoma of the pancreas associated with hypercalcemia. *Gastroenterology*. déc 1982;83(6):1297-9.
78. Pedrajas JM, Valverde JJ, Téllez MJ, Castaño A, Pieltain R, Fernández-Cruz A. [Epidermoid carcinoma of the pancreas associated with malignant humoral hypercalcemia]. *Rev Clin Esp*. juin 1993;193(2):73-5.
79. Kodavatiganti R, Campbell F, Hashmi A, Gollins SW. Primary squamous cell carcinoma of the pancreas: a case report and review of the literature. *J Med Case Reports*. 13 sept 2012;6:295.
80. Xu M-D, Liu S-L, Feng Y-Z, Liu Q, Shen M, Zhi Q, et al. Genomic characteristics of pancreatic squamous cell carcinoma, an investigation by using high throughput sequencing after in-solution hybrid capture. *Oncotarget*. 28 févr 2017;8(9):14620-35.
81. Ylagan LR, Scholes J, Demopoulos R. Cd44: a marker of squamous differentiation in

- adenosquamous neoplasms. *Arch Pathol Lab Med.* févr 2000;124(2):212-5.
82. Matsuno S, Egawa S, Fukuyama S, Motoi F, Sunamura M, Isaji S, et al. Pancreatic Cancer Registry in Japan: 20 years of experience. *Pancreas.* avr 2004;28(3):219-30.
83. Aranha GV, Yong S, Olson M. Adenosquamous carcinoma of the pancreas. *Int J Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol.* oct 1999;26(2):85-91.
84. Michalet V, Gaudin J-L, Bancel B, El Khaddari S, Baulieux J, Rode A, et al. [Squamous cell carcinoma of the celiac area. Report of a case and review of the literature]. *Gastroenterol Clin Biol.* déc 2002;26(12):1168-71.
85. Trikudanathan G, Dasanu CA. Adenosquamous carcinoma of the pancreas: a distinct clinicopathologic entity. *South Med J.* sept 2010;103(9):903-10.
86. Katz MHG, Taylor TH, Al-Refaie WB, Hanna MH, Imagawa DK, Anton-Culver H, et al. Adenosquamous versus adenocarcinoma of the pancreas: a population-based outcomes analysis. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* janv 2011;15(1):165-74.
87. Boyd CA, Benarroch-Gampel J, Sheffield KM, Cooksley CD, Riall TS. 415 patients with adenosquamous carcinoma of the pancreas: a population-based analysis of prognosis and survival. *J Surg Res.* 1 mai 2012;174(1):12-9.
88. Hester CA, Augustine MM, Choti MA, Mansour JC, Minter RM, Polanco PM, et al. Comparative outcomes of adenosquamous carcinoma of the pancreas: An analysis of the National Cancer Database. *J Surg Oncol.* 7 juin 2018;
89. Rahemtullah A, Misdraji J, Pitman MB. Adenosquamous carcinoma of the pancreas: cytologic features in 14 cases. *Cancer.* 25 déc 2003;99(6):372-8.
90. Hsu J-T, Chen H-M, Wu R-C, Yeh C-N, Yeh T-S, Hwang T-L, et al. Clinicopathologic features and outcomes following surgery for pancreatic adenosquamous carcinoma. *World J Surg Oncol.* 3 sept 2008;6:95.
91. Brody JR, Costantino CL, Potoczek M, Cozzitorto J, McCue P, Yeo CJ, et al. Adenosquamous carcinoma of the pancreas harbors KRAS2, DPC4 and TP53 molecular alterations similar to pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* mai 2009;22(5):651-9.
92. Nabae T, Yamaguchi K, Takahata S, Utsunomiya N, Matsunaga H, Sumiyoshi K, et al. Adenosquamous carcinoma of the pancreas: report of two cases. *Am J Gastroenterol.* juill 1998;93(7):1167-70.
93. Ding Y, Zhou J, Sun H, He D, Zeng M, Rao S. Contrast-enhanced multiphase CT and MRI findings of adenosquamous carcinoma of the pancreas. *Clin Imaging.* déc

2013;37(6):1054-60.

94. Yin Q, Wang C, Wu Z, Wang M, Cheng K, Zhao X, et al. Adenosquamous carcinoma of the pancreas: multidetector-row computed tomographic manifestations and tumor characteristics. *J Comput Assist Tomogr.* avr 2013;37(2):125-33.
95. Toshima F, Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, Minami T, Kobayashi S, et al. Adenosquamous carcinoma of pancreas: CT and MR imaging features in eight patients, with pathologic correlations and comparison with adenocarcinoma of pancreas. *Abdom Radiol N Y.* mars 2016;41(3):508-20.
96. Okabayashi T, Hanazaki K. Surgical outcome of adenosquamous carcinoma of the pancreas. *World J Gastroenterol.* 28 nov 2008;14(44):6765-70.
97. Simone CG, Zuluaga Toro T, Chan E, Feely MM, Trevino JG, George TJ. Characteristics and outcomes of adenosquamous carcinoma of the pancreas. *Gastrointest Cancer Res GCR.* mai 2013;6(3):75-9.
98. Silvestris N, Brunetti O, Pinto R, Petriella D, Argentiero A, Fucci L, et al. Immunological mutational signature in adenosquamous cancer of pancreas: an exploratory study of potentially therapeutic targets. *Expert Opin Ther Targets.* mai 2018;22(5):453-61.
99. Kardon DE, Thompson LD, Przygodzki RM, Heffess CS. Adenosquamous carcinoma of the pancreas: a clinicopathologic series of 25 cases. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* mai 2001;14(5):443-51.
100. Imaoka H, Shimizu Y, Mizuno N, Hara K, Hijioka S, Tajika M, et al. Clinical characteristics of adenosquamous carcinoma of the pancreas: a matched case-control study. *Pancreas.* mars 2014;43(2):287-90.
101. Smoot RL, Zhang L, Sebo TJ, Que FG. Adenosquamous carcinoma of the pancreas: a single-institution experience comparing resection and palliative care. *J Am Coll Surg.* sept 2008;207(3):368-70.
102. Tanaka N, Ohoida J, Matuno T, Gouchim A, Iwagaki H, Moreira LF, et al. Response of adenosquamous carcinoma of the pancreas to interferon-alpha, tumor necrosis factor-alpha and 5-fluorouracil combined treatment. *Anticancer Res.* déc 1994;14(6B):2739-42.
103. Voong KR, Davison J, Pawlik TM, Uy MO, Hsu CC, Winter J, et al. Resected pancreatic adenosquamous carcinoma: clinicopathologic review and evaluation of adjuvant chemotherapy and radiation in 38 patients. *Hum Pathol.* janv 2010;41(1):113-22.
104. Wild AT, Dholakia AS, Fan KY, Kumar R, Moningi S, Rosati LM, et al. Efficacy of platinum chemotherapy agents in the adjuvant setting for adenosquamous carcinoma of the

pancreas. *J Gastrointest Oncol.* avr 2015;6(2):115-25.

105. Madura JA, Jarman BT, Doherty MG, Yum MN, Howard TJ. Adenosquamous carcinoma of the pancreas. *Arch Surg Chic Ill* 1960. juin 1999;134(6):599-603.

106. Komatsu H, Egawa S, Motoi F, Morikawa T, Sakata N, Naitoh T, et al. Clinicopathological features and surgical outcomes of adenosquamous carcinoma of the pancreas: a retrospective analysis of patients with resectable stage tumors. *Surg Today.* mars 2015;45(3):297-304.

107. Simon M, Bioulac-Sage P, Trillaud H, Blanc J-F. FOLFOX regimen in pancreatic acinar cell carcinoma: case report and review of the literature. *Acta Oncol Stockh Swed.* mars 2012;51(3):403-5.

108. Schmid RM. Acinar-to-ductal metaplasia in pancreatic cancer development. *J Clin Invest.* 1 juin 2002;109(11):1403-4.

109. Virlos I, Papazachariou I, Wiliamson R. Acinar cell carcinoma of the pancreas with and without endocrine differentiation. *HPB.* 2002;4(2):87-90.

110. Terada T, Kawaguchi M, Furukawa K, Sekido Y, Osamura Y. Minute mixed ductal-endocrine carcinoma of the pancreas with predominant intraductal growth. *Pathol Int.* nov 2002;52(11):740-6.

111. Liu Z, Dong C, Wang C, Liu Q, Sun D, Wang L. Mixed acinar-endocrine carcinoma of pancreas: A case report and brief review of the literature. *OncoTargets Ther.* 2015;8:1633-42.

112. Chang S-M, Yan S-T, Wei C-K, Lin C-W, Tseng C-E. Solitary concomitant endocrine tumor and ductal adenocarcinoma of pancreas. *World J Gastroenterol.* 7 juin 2010;16(21):2692-7.

113. Newman K, Stahl-Herz J, Kabiawu O, Newman E, Wieczorek R, Wang B, et al. Pancreatic carcinoma with multilineage (acinar, neuroendocrine, and ductal) differentiation. *Int J Clin Exp Pathol.* 20 juin 2009;2(6):602-7.

114. Zhang L, DeMay RM. Cytological features of mixed adenoneuroendocrine carcinoma of the ampulla: two case reports with review of literature. *Diagn Cytopathol.* déc 2014;42(12):1075-84.

115. De Both A, De Man M, Troisi R, Van Vlierberghe H, Hoorens A, Geboes K. Treatment of a mixed acinar-endocrine carcinoma with uptake on ⁶⁸Gallium-DOTATOC positron emission tomography-computed tomography: A case report. *Oncol Lett.* juill 2017;14(1):547-52.

116. Sugimoto M, Hines OJ, Dawson DW, Muthusamy VR, Reber HA, Donahue TR.

Preoperative Treatment With FOLFIRINOX and Successful Resection for a Patient With Mixed Acinar-Endocrine Carcinoma of the Pancreas. *Pancreas*. avr 2017;46(4):e32-4.

117. Hara T, Fujiwara Y, Takahashi H, Sugimura K, Moon J-H, Omori T, et al. Metastatic mixed acinar-endocrine carcinoma of the pancreas treated with a multidisciplinary approach: a case report. *Surg Case Rep*. déc 2017;3(1):51.

118. Serafini S, Da Dalt G, Pozza G, Blandamura S, Valmasoni M, Merigliano S, et al. Collision of ductal adenocarcinoma and neuroendocrine tumor of the pancreas: a case report and review of the literature. *World J Surg Oncol*. 2 mai 2017;15(1):93.

119. Imaoka K, Fukuda S, Tazawa H, Kuga Y, Mochizuki T, Hirata Y, et al. A mixed adenoneuroendocrine carcinoma of the pancreas: a case report. *Surg Case Rep*. déc 2016;2(1):133.

120. Jakobsen M, Klöppel G, Detlefsen S. Mixed acinar-neuroendocrine carcinoma of the pancreas: a case report and a review. *Histol Histopathol*. déc 2016;31(12):1381-8.

121. Soubra A, Faraj W, Saab J, Shamseddine A. Peri-ampullary mixed acinar-endocrine carcinoma. *Rare Tumors*. 4 avr 2011;3(2):e15.

122. Sullivan PS, Clebanoff JL, Hirschowitz SL. Hints to the diagnosis of mixed acinar-endocrine carcinoma on pancreatic fine-needle aspiration: avoiding a potential diagnostic pitfall. *Acta Cytol*. 2013;57(3):296-302.

123. Yu R, Jih L, Zhai J, Nissen NN, Colquhoun S, Wolin E, et al. Mixed acinar-endocrine carcinoma of the pancreas: new clinical and pathological features in a contemporary series. *Pancreas*. avr 2013;42(3):429-35.

124. Anderson MJ, Kwong CA, Atieh M, Pappas SG. Mixed acinar-neuroendocrine-ductal carcinoma of the pancreas: a tale of three lineages. *BMJ Case Rep*. 2 juin 2016;2016.

125. Kyriazi MA, Arkadopoulos N, Stafyla VK, Yiallourou AI, Dafnios N, Theodosopoulos T, et al. Mixed acinar-endocrine carcinoma of the pancreas: a case report and review of the literature. *Cases J*. 28 avr 2009;2:6481.

126. Ogbonna OH, Garcon MC, Syrigos KN, Saif MW. Mixed acinar-neuroendocrine carcinoma of the pancreas with neuroendocrine predominance. *Case Rep Med*. 2013;2013:705092.

127. Shi C, Jin D, Lou W. Mixed acinar-endocrine carcinomas of the pancreas: Case report and literature review. *Surg Pract*. 1 août 2008;12(3):89-92.

128. Chung WJ, Byun JH, Lee SS, Lee M-G. Imaging findings in a case of mixed acinar-endocrine carcinoma of the pancreas. *Korean J Radiol*. juin 2010;11(3):378-81.

129. Kishida Y, Matsubayashi H, Sasaki K, Honda S, Uemura S, Uesaka K, et al. A case of multicentric pancreatic mixed acinar-ductal carcinoma diagnosed by a yogurt-like cell clump flowing from the papilla of Vater. *BMC Gastroenterol.* 23 janv 2017;17(1):20.
130. Regitnig P, Spuller E, Denk H. Insulinoma of the pancreas with insular-ductular differentiation in its liver metastasis--indication of a common stem-cell origin of the exocrine and endocrine components. *Virchows Arch Int J Pathol.* juin 2001;438(6):624-8.
131. Chatelain D, Parc Y, Christin-Maitre S, Parc R, Flejou J-F. Mixed ductal-pancreatic polypeptide-cell carcinoma of the pancreas. *Histopathology.* août 2002;41(2):122-6.
132. Tanakaya K, Teramoto N, Konaga E, Takeuchi H, Yasui Y, Takeda A, et al. Mixed duct-acinar-islet cell tumor of the pancreas: report of a case. *Surg Today.* 2001;31(2):177-9.
133. Leteurtre E, Brami F, Kerr-Conte J, Quandalle P, Lecomte-Houcke M. Mixed ductal-endocrine carcinoma of the pancreas: a possible pathogenic mechanism for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Arch Pathol Lab Med.* févr 2000;124(2):284-6.
134. Moncur JT, Lacy BE, Longnecker DS. Mixed acinar-endocrine carcinoma arising in the ampulla of Vater. *Hum Pathol.* avr 2002;33(4):449-51.
135. Lee L, Bajor-Dattilo EB, Das K. Metastatic mixed acinar-neuroendocrine carcinoma of the pancreas to the liver: a cytopathology case report with review of the literature. *Diagn Cytopathol.* févr 2013;41(2):164-70.
136. Kanemasa Y, Kamisawa T, Tabata T, Kuruma S, Iwasaki S, Chiba K, et al. Mixed acinar-endocrine carcinoma of the pancreas treated with S-1. *Clin J Gastroenterol.* déc 2013;6(6):459-64.
137. Yokode M, Itai R, Yamashita Y, Zen Y. A case report of mixed acinar-endocrine carcinoma of the pancreas treated with S-1 chemotherapy: Does it work or induce endocrine differentiation? *Medicine (Baltimore).* nov 2017;96(45):e8534.
138. Toll AD, Mitchell D, Yeo CJ, Hruban RH, Witkiewicz AK. Acinar cell carcinoma with prominent intraductal growth pattern: case report and review of the literature. *Int J Surg Pathol.* déc 2011;19(6):795-9.
139. Jauch SF, Morris VK, Jensen CT, Kaseb AO. Multimodal approach and long-term survival in a patient with recurrent metastatic acinar cell carcinoma of the pancreas: A case report. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI.* févr 2016;16(1):153-6.
140. Makineni H, Seshadri RA, Sundersingh S. Acinar Cell Carcinoma of Pancreas: a Case Report and Review of Literature. *J Gastrointest Cancer.* 29 juin 2017;
141. Béchade D, Desjardin M, Salmon E, Désolneux G, Bécouarn Y, Evrard S, et al.

- Pancreatic Acinar Cell Carcinoma. *Case Rep Gastroenterol.* avr 2016;10(1):174-80.
142. Tharian B, Canipe AL, Krall K, Hawes RH, Hébert-Magee S. Ring around the ROSE: pancreatic acinar cell carcinoma diagnosed on site by EUS-FNA. *Gastrointest Endosc.* avr 2015;81(4):1049-50.
143. Kida A, Matsuda K, Takegoshi K, Matsuda M, Sakai A, Noda Y. Pancreatic acinar cell carcinoma with extensive tumor embolism at the trunk of portal vein and pancreatic intraductal infiltration. *Clin J Gastroenterol.* déc 2017;10(6):546-50.
144. Nasser F, Motta Leal Filho JM, Affonso BB, Galastri FL, Cavalcante RN, Martins DLN, et al. Liver Metastases in Pancreatic Acinar Cell Carcinoma Treated with Selective Internal Radiation Therapy with Y-90 Resin Microspheres. *Case Rep Hepatol.* 2017;2017:1847428.
145. Hamada T, Nanashima A, Hiyoshi M, Ikenoue M, Imamura N, Yano K, et al. Curative distal pancreatectomy in patients with acinar cell carcinoma of pancreas diagnosed by endoscopic aspiration via esophago-jejunostomy: A successful case report. *Int J Surg Case Rep.* 2018;42:274-9.
146. Toda H, Kurahara H, Maemura K, Mataka Y, Kawasaki Y, Sakoda M, et al. [A Case of Curative Resection for Advanced Pancreatic Acinar Cell Carcinoma with Liver Metastasis and Involvement of the Superior Mesenteric Artery after Chemoradiotherapy Following Systemic Chemotherapy]. *Gan To Kagaku Ryoho.* nov 2016;43(12):2071-3.
147. Svrcek M, Lesurtel M, Lewin M, Afchain P, Fabre M, Scoazec J-Y, et al. [Acinar cell carcinoma of the pancreas with predominant intraductal growth: report of a case]. *Gastroenterol Clin Biol.* mai 2007;31(5):543-6.
148. Sumiyoshi T, Shima Y, Okabayashi T, Kozuki A, Iwata J, Saisaka Y, et al. Long-term survival following pancreatectomy and s-1 chemotherapy for pancreatic acinar cell carcinoma with peritoneal dissemination: a case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* janv 2015;94(1):e378.
149. Kanno A, Masamune A, Hamada S, Kikuta K, Kume K, Hirota M, et al. Sudden disappearance of the blood flow in a case of pancreatic acinar cell carcinoma. *Intern Med Tokyo Jpn.* 2014;53(22):2589-93.
150. Ong MJF, Tang YL, Tan CH. Clinics in diagnostic imaging (157). Acinar cell carcinoma (ACC) of the pancreatic tail. *Singapore Med J.* nov 2014;55(11):564-7; quiz 568.
151. Cananzi FCM, Jayanth A, Lorenzi B, Belgaumkar A, Mochlinski K, Sharma A, et al. « Chronic » metastatic pancreatic acinar cell carcinoma. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al.* oct 2013;13(5):549-52.

152. Armstrong MD, Von Hoff D, Barber B, Marlow LA, von Roemeling C, Cooper SJ, et al. An effective personalized approach to a rare tumor: prolonged survival in metastatic pancreatic acinar cell carcinoma based on genetic analysis and cell line development. *J Cancer*. 8 mars 2011;2:142-52.
153. Chavalitdhamrong D, Draganov PV. Computed tomography features of acinar cell carcinoma of the pancreas. *Abdom Imaging*. août 2013;38(4):877-8.
154. Kim HJ, Kim YK, Jang KT, Lim JH. Intraductal growing acinar cell carcinoma of the pancreas. *Abdom Imaging*. oct 2013;38(5):1115-9.
155. Kebir F-Z, Lahmar A, Arfa N, Manai S, El Ouaer MA, Bouraoui S, et al. Acinar cell carcinoma of the pancreas in a young patient with chronic pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int HBPD INT*. févr 2010;9(1):103-6.
156. Nagata S, Tomoeda M, Kubo C, Yoshizawa H, Yuki M, Kitamura M, et al. Intraductal polypoid growth variant of pancreatic acinar cell carcinoma metastasizing to the intrahepatic bile duct 6 years after surgery: a case report and literature review. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI*. févr 2012;12(1):23-6.
157. Hayama S, Ohmi M, Yonemori A, Yamabuki T, Inomata H, Nihei K, et al. Metachronous pancreatic acinar cell carcinoma discovered in early stage during follow-up of breast cancer: report of a case. *Clin J Gastroenterol*. août 2012;5(4):257-60.
158. Gravante G, Williams RN, Dennison AR, Bowrey DJ. Pancreatic acinar cell carcinoma. *Surgery*. juill 2012;152(1):138-9.
159. Makni A, Chebbi F, Ayadi S, Rebai W, Daghfous A, Mlika M, et al. Acinar cell carcinoma of the pancreas: a rare tumor with a particular clinical and paraclinical presentation. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. mai 2011;35(5):414-7.
160. Yamamoto T, Ohzato H, Fukunaga M, Imamura H, Furukawa H. Acinar cell carcinoma of the pancreas: a possible role of S-1 as chemotherapy for acinar cell carcinoma. A case report. *JOP J Pancreas*. 10 janv 2012;13(1):87-90.
161. Hiraoka A, Nakahara H, Kawasaki H, Shimizu Y, Hidaka S, Imai Y, et al. Huge pancreatic acinar cell carcinoma with high levels of AFP and fucosylated AFP (AFP-L3). *Intern Med Tokyo Jpn*. 2012;51(11):1341-9.
162. Mataka Y, Shinchi H, Kurahara H, Maemura K, Minami K, Setoyama T, et al. [A case of acinar cell carcinoma diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration prior to surgical treatment]. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi Jpn J Gastro-Enterol*. août 2010;107(8):1328-34.

163. Kataoka Y, Nio Y, Yano S, Koike M, Hashimoto K, Itakura M, et al. [Pancreatic acinar cell carcinoma successfully treated with combination of oral TS-1 and intra-arterial cisplatin]. *Gan To Kagaku Ryoho*. avr 2006;33(4):525-8.
164. Karagianopoulou G, Noussios G, Katsourakis A, Karavalaki M, Tzegas S, Chatzitheoklitos E. Acinar cell carcinoma of the pancreas: a case report and review of the literature. *Acta Chir Belg*. oct 2011;111(5):319-22.
165. Yamaguchi R, Okabe Y, Jimi A, Shiota K, Kodama T, Naito Y, et al. Pancreatic acinar cell carcinoma extending into the common bile and main pancreatic ducts. *Pathol Int*. oct 2006;56(10):633-7.
166. Zheng ZJ, Gong J, Xiang GM, Mai G, Liu XB. Pancreatic panniculitis associated with acinar cell carcinoma of the pancreas: a case report. *Ann Dermatol*. mai 2011;23(2):225-8.
167. Klimstra DS, Adsay NV. *Pathol Case Rev* 2001; 6:121-6. [Cited by: Moro M, et al. *JOP. J Pancreas (Online)* 2011 May 6; 12(3):292-296. (Reference 19)] [Internet]. [cité 20 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.joplink.net/prev/201105/ref/20-019.html>
168. Yang T-M, Han S-C, Wu C-J, Mo L-R. Acinar cell carcinomas with exophytic growth and intraductal pancreatic duct invasion: peculiar multislice computed tomographic picture. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2009;16(2):238-41.
169. Suzuki A, Sakaguchi T, Morita Y, Oishi K, Fukumoto K, Inaba K, et al. Long-term survival after a repetitive surgical approach in a patient with acinar cell carcinoma of the pancreas and recurrent liver metastases: report of a case. *Surg Today*. juill 2010;40(7):679-83.
170. Chung W-S, Park M-S, Kim DW, Kim KW. Case report. Acinar cell carcinoma with fatty change arising from the pancreas. *Br J Radiol*. déc 2011;84(1008):e226-228.
171. Moro M, Moletta L, Blandamura S, Sperti C. Acinar cell carcinoma of the pancreas associated with subcutaneous panniculitis. *JOP J Pancreas*. 6 mai 2011;12(3):292-6.
172. Kim KA, Kim M-J, Jang S-J. A pancreatic mass presented with multiple hot spots in the subcutaneous fat layer on positron emission tomography. Acinar cell carcinoma with multiple fat necrosis. *Gastroenterology*. oct 2010;139(4):e10-11.
173. Mizuno Y, Sumi Y, Nachi S, Ito Y, Marui T, Saji S, et al. Acinar cell carcinoma arising from an ectopic pancreas. *Surg Today*. 2007;37(8):704-7.
174. Sorscher SM. Metastatic acinar cell carcinoma of the pancreas responding to gemcitabine, 5-fluorouracil and leucovorin therapy: a case report. *Eur J Cancer Care (Engl)*. mai 2009;18(3):318-9.
175. Fabre A, Sauvanet A, Flejou JF, Belghiti J, Palazzo L, Ruszniewski P, et al. Intraductal

- acinar cell carcinoma of the pancreas. *Virchows Arch Int J Pathol.* mars 2001;438(3):312-5.
176. Imamura M, Kimura Y, Ito H, Nobuoka T, Koito K, Sasaki A, et al. Acinar cell carcinoma of the pancreas with intraductal growth: report of a case. *Surg Today.* 2009;39(11):1006-9.
177. Takanami K, Abe K, Mitamura A, Miyazaki S, Abe K, Ishida K, et al. Two cases of 18 F-FDG PET/CT findings in acinar cell carcinoma of the pancreas. *Clin Nucl Med.* avr 2009;34(4):209-12.
178. Yasuyama A, Shimizu J, Koga C, Murakami M, Hitora T, Oda N, et al. [A Resected Case of Acinar Cell Carcinoma Diagnosed by Endoscopic Ultrasound Guided Fine-Needle Aspiration Prior to Surgical Treatment]. *Gan To Kagaku Ryoho.* nov 2015;42(12):2400-2.
179. Poelman SM, Nguyen K. Pancreatic panniculitis associated with acinar cell pancreatic carcinoma. *J Cutan Med Surg.* févr 2008;12(1):38-42.
180. Distler M, Rückert F, Dittert DD, Stroszczyński C, Dobrowolski F, Kersting S, et al. Curative resection of a primarily unresectable acinar cell carcinoma of the pancreas after chemotherapy. *World J Surg Oncol.* 25 févr 2009;7:22.
181. Sabbagh C, Fuks D, Chatelain D, Flamant M, Delcenserie R, Yzet T, et al. [Acinar cell carcinoma of the pancreas: a rare tumor with particular clinical and paraclinical presentation]. *Rev Med Interne.* déc 2008;29(12):1046-9.
182. Matsuyama T, Ogata S, Sugiura Y, Yoshizumi Y, Aiko S, Aida S, et al. Acinar cell carcinoma of the pancreas eroding the pylorus and duodenal bulb. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2004;11(4):276-9.
183. Aqel B, Scolapio J, Nguyen J, Krishna M, Raimondo M. Recurrent pancreatitis due to a cystic pancreatic tumor: a rare presentation of acinar cell carcinoma. *JOP J Pancreas.* mai 2004;5(3):151-4.
184. Hashimoto M, Miki K, Kokudo N, Beck Y, Makuuchi M. A long-term survivor of metastatic acinar cell carcinoma. *Pancreas.* mars 2007;34(2):271-2.
185. Lin Y-C, Lee P-H, Yao Y-T, Hsiao J-K, Sheu J-C, Chen C-H. Alpha-fetoprotein-producing pancreatic acinar cell carcinoma. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi.* août 2007;106(8):669-72.
186. Thomas P, Nash G, Aldridge M. Pancreatic acinar cell carcinoma presenting as acute pancreatitis. *HPB.* 2003;5(2):111-3.
187. Riechelmann RP, Hoff PM, Moron RA, da Câmara Lopes LH, Buzaid AC. Acinar cell carcinoma of the pancreas. *Int J Gastrointest Cancer.* 2003;34(2-3):67-72.

188. Ohno Y, Le Pavoux A, Saeki H, Asahina A, Tamaki K. A case of subcutaneous nodular fat necrosis with lipase-secreting acinar cell carcinoma. *Int J Dermatol.* mai 2003;42(5):384-5.
189. Sahani D, Prasad SR, Maher M, Warshaw AL, Hahn PF, Saini S. Functioning acinar cell pancreatic carcinoma: diagnosis on mangafodipir trisodium (Mn-DPDP)-enhanced MRI. *J Comput Assist Tomogr.* févr 2002;26(1):126-8.
190. Chen CP, Chao Y, Li CP, Lee RC, Tsay SH, Chi KH, et al. Concurrent chemoradiation is effective in the treatment of alpha-fetoprotein-producing acinar cell carcinoma of the pancreas: report of a case. *Pancreas.* avr 2001;22(3):326-9.
191. Kobayashi S, Ishikawa O, Ohigashi H, Yamada T, Sasaki Y, Imaoka S, et al. Acinar cell carcinoma of the pancreas successfully treated by en bloc resection and intraperitoneal chemotherapy for peritoneal relapse: a case report of a 15-year survivor. *Pancreas.* juill 2001;23(1):109-12.
192. Yoshihiro T, Nio K, Tsuchihashi K, Ariyama H, Kohashi K, Tsuruta N, et al. Pancreatic acinar cell carcinoma presenting with panniculitis, successfully treated with FOLFIRINOX: A case report. *Mol Clin Oncol.* juin 2017;6(6):866-70.
193. Zundler S, Erber R, Agaimy A, Hartmann A, Kiesewetter F, Strobel D, et al. Pancreatic panniculitis in a patient with pancreatic-type acinar cell carcinoma of the liver--case report and review of literature. *BMC Cancer.* 20 févr 2016;16:130.
194. Naeyaert C, de Clerck F, De Wilde V. Pancreatic panniculitis as a paraneoplastic phenomenon of a pancreatic acinar cell carcinoma. *Acta Clin Belg.* déc 2016;71(6):448-50.
195. Ploquin A, Baldini C, Vuagnat P, Makhoulfi S, Desauw C, Hebbar M. Prolonged Survival in a Patient with a Pancreatic Acinar Cell Carcinoma. *Case Rep Oncol.* déc 2015;8(3):447-50.
196. Morales M, Cabrera MÁ, Maeso MDC, Ferrer-López N. Use of panitumumab in the treatment of acinar cell carcinoma of the pancreas: A case report. *Oncol Lett.* mars 2013;5(3):969-71.
197. Schempf U, Sipos B, König C, Malek NP, Bitzer M, Plentz RR. FOLFIRINOX as first-line treatment for unresectable acinar cell carcinoma of the pancreas: a case report. *Z Gastroenterol.* févr 2014;52(2):200-3.
198. Callata-Carhuapoma HR, Pato Cour E, Garcia-Paredes B, Fernandez RM, Mendoza Fernandez ML, Fernandez AM, et al. Pancreatic acinar cell carcinoma with bilateral ovarian metastases, panniculitis and polyarthrititis treated with FOLFIRINOX chemotherapy regimen. A case report and review of the literature. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI.* août

2015;15(4):440-4.

199. Kim YJ, Chung DJ, Byun JH, Kim YS. Metastatic acinar cell carcinoma of the liver from a benign-appearing pancreatic lesion: a mimic of hepatocellular carcinoma. *Br J Radiol.* août 2011;84(1004):e151-153.

200. Arbeláez-Cortés A, Vanegas-García AL, Restrepo-Escobar M, Correa-Londoño LA, González-Naranjo LA. Polyarthrititis and pancreatic panniculitis associated with pancreatic carcinoma: review of the literature. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* déc 2014;20(8):433-6.

201. Peng HQ, Darwin P, Papadimitriou JC, Drachenberg CB. Liver metastases of pancreatic acinar cell carcinoma with marked nuclear atypia and pleomorphism diagnosed by EUS FNA cytology: a case report with emphasis on FNA cytological findings. *CytoJournal.* 30 déc 2006;3:29.

202. Chee C. Panniculitis in a patient presenting with a pancreatic tumour and polyarthrititis: a case report. *J Med Case Reports.* 6 juill 2009;3:7331.

203. Iwatate M, Matsubayashi H, Sasaki K, Kishida N, Yoshikawa S, Ono H, et al. Functional pancreatic acinar cell carcinoma extending into the main pancreatic duct and splenic vein. *J Gastrointest Cancer.* juin 2012;43(2):373-8.

204. Igarashi H, Shinozaki S, Mukada T. A case of acinar cell carcinoma of the pancreas that formed extensive tumor thrombus of the portal vein. *Clin J Gastroenterol.* avr 2009;2(2):96-102.

205. Martin SK, Agarwal G, Lynch GR. Subcutaneous fat necrosis as the presenting feature of a pancreatic carcinoma: the challenge of differentiating endocrine and acinar pancreatic neoplasms. *Pancreas.* mars 2009;38(2):219-22.

206. Luo Y, Hu G, Ma Y, Guo N, Li F. Acinar cell carcinoma of the pancreas presenting as diffuse pancreatic enlargement: Two case reports and literature review. *Medicine (Baltimore).* sept 2017;96(38):e7904.

207. Cevasco M, Rodriguez JR, Fernandez-del Castillo C. Clinical challenges and images in GI: image 3. Pancreatic acinar cell carcinoma with subcutaneous fat necrosis. *Gastroenterology.* oct 2008;135(4):1054, 1433.

208. Lakhani A, Maas L. Necrotizing panniculitis: a skin condition associated with acinar cell carcinoma of the pancreas. *South Med J.* mai 2008;101(5):554-5.

209. Kolb-van Harten P, Rosien U, Klöppel G, Layer P. Pancreatic acinar cell carcinoma with excessive alpha-fetoprotein expression. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI.*

2007;7(4):370-2.

210. Toyota N, Takada T, Ammori BJ, Toida S, Haebara H. Acinar cell carcinoma of the pancreas showing finger-print-like zymogen granules by electron microscopy: immunohistochemical study. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2000;7(1):102-6.

211. Lee J-L, Kim TW, Chang HM, Lee S-K, Kim M-H, Kang Y-K, et al. Locally advanced acinar cell carcinoma of the pancreas successfully treated by capecitabine and concurrent radiotherapy: report of two cases. *Pancreas.* juill 2003;27(1):e18-22.

212. Antoine M, Khitrik-Palchuk M, Saif MW. Long-term survival in a patient with acinar cell carcinoma of pancreas. A case report and review of literature. *JOP J Pancreas.* 9 nov 2007;8(6):783-9.

213. Ohori NP, Khalid A, Etemad B, Finkelstein SD. Multiple loss of heterozygosity without K-ras mutation identified by molecular analysis on fine-needle aspiration cytology specimen of acinar cell carcinoma of pancreas. *Diagn Cytopathol.* juill 2002;27(1):42-6.

214. Corbinais S, Egretau J, Garin L, Derrien G, Boucher E, Raoul J-L. [Acinous-cell carcinoma of a metastatic pancreas treated by chemotherapy]. *Gastroenterol Clin Biol.* déc 2002;26(12):1180-1.

215. Mueller SB, Micke O, Herbst H, Schaefer U, Willich N. Alpha-fetoprotein-positive carcinoma of the pancreas: a case report. *Anticancer Res.* juin 2005;25(3A):1671-4.

216. Martínez de Juan F, Reolid Escribano M, Martínez Lapiedra C, Maia de Alcantara F, Caballero Soto M, Calatrava Fons A, et al. Pancreatic adenosquamous carcinoma and intraductal papillary mucinous neoplasm in a CDKN2A germline mutation carrier. *World J Gastrointest Oncol.* 15 sept 2017;9(9):390-6.

217. Izuishi K, Takebayashi R, Suzuki Y. Electronic image of the month. Adenosquamous carcinoma of the pancreas. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* avr 2010;8(4):e40.

218. Elias A, Chatzizacharias NA, Xanthis A, Corrie P, Davies S, Brais RJ, et al. Salvage pancreaticoduodenectomy after complete response to chemoradiotherapy for a previously unresectable pancreatic adenosquamous carcinoma: a case report. *Medicine (Baltimore).* févr 2015;94(6):e499.

219. Murakami Y, Yokoyama T, Yokoyama Y, Kanehiro T, Uemura K, Sasaki M, et al. Adenosquamous carcinoma of the pancreas: preoperative diagnosis and molecular alterations. *J Gastroenterol.* 2003;38(12):1171-5.

220. Alwaheeb S, Chetty R. Adenosquamous carcinoma of the pancreas with an acantholytic

pattern together with osteoclast-like and pleomorphic giant cells. *J Clin Pathol.* sept 2005;58(9):987-90.

221. Zhang B, Gao S-L. Education of imaging. Hepatobiliary and pancreatic: adenosquamous carcinoma of the pancreas. *J Gastroenterol Hepatol.* mai 2008;23(5):820.

222. Dekate J, Chetty R. Adenosquamous carcinoma of the ampulla of Vater. *Diagn Histopathol.* 1 févr 2015;21(2):85-7.

223. Jamali M, Serra S, Chetty R. Adenosquamous carcinoma of the pancreas with clear cell and rhabdoid components. A case report. *JOP J Pancreas.* 9 mai 2007;8(3):330-4.

224. Lampropoulos P, Filippou G, Skafida E, Vasilakaki T, Paschalidis N, Rizos S. Adenosquamous carcinoma of the pancreas, a rare tumor entity: a case report. *Cases J.* 2 déc 2009;2:9129.

225. Skafida E, Grammatoglou X, Glava C, Zissis D, Paschalidis N, Katsamagkou E, et al. Adenosquamous carcinoma of the pancreas: a case report. *Cases J.* 1 févr 2010;3:41.

226. Okamura Y, Sugimoto H, Fujii T, Nomoto S, Takeda S, Nakao A. Adenosquamous carcinoma arising in an intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Pancreas.* août 2010;39(6):945-7.

227. Asai K, Watanabe M, Matsukiyo H, Osawa A, Saito T, Hagiwara O, et al. Pancreatic adenosquamous carcinoma presenting as splenic rupture: report of a case. *Surg Today.* juin 2011;41(6):872-6.

228. Chen K, Xu X-W, Xie K, Zhou Y-C, Mou Y-P. Splenomegaly as the first manifestation of pancreatic adenosquamous carcinoma: a case report. *Turk J Gastroenterol Off J Turk Soc Gastroenterol.* 2012;23(6):799-803.

229. Ma R, Yu Y-Q, Li J-T, Peng S-Y. Mucoepidermoid carcinoma of the pancreas: a case report and a review of literature. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci.* sept 2012;17(9):886-9.

230. Coakley BA, Hechtman JF, Scordi-Bello I, Divino CM, Nguyen SQ. Massive upper gastrointestinal hemorrhage due to adenosquamous carcinoma of the pancreas: Case report and literature review. *J Gastrointest Oncol.* juin 2011;2(2):106-8.

231. Lu B-C, Wang C, Yu J-H, Shen Z-H, Yang J-H. A huge adenosquamous carcinoma of the pancreas with sarcomatoid change: an unusual case report. *World J Gastroenterol.* 21 nov 2014;20(43):16381-6.

232. Kurdi YM, Peck JR, Roth R, Conwell DL. A Case of Pancreatic Adenosquamous Carcinoma Obstructing the Common Bile and Pancreatic Ducts, Duodenum, and Gastric Outlet.

Pancreas. mars 2016;45(3):e9-10.

233. Matsubayashi H, Matsunaga K, Uesaka K, Kanemoto H, Ito I, Asakura H, et al. Pancreatic adenosquamous carcinoma with 7-year survival: a case report and literature review. *J Dig Dis.* avr 2013;14(4):207-10.

234. Dasanu CA, Mesologites T, Trikudanathan G. Synchronous tumors: adenosquamous carcinoma of pancreas and GIST of stomach. *J Gastrointest Cancer.* sept 2011;42(3):186-9.

235. He J-J, Ding K-F, Zheng L, Xu J-H, Li J, Wu Y-L, et al. Adenosquamous carcinoma of the uncinate process of the pancreas with synchronous gastrointestinal stromal tumor of the stomach: Case report and review of the literature. *Oncol Lett.* déc 2012;4(6):1191-4.

236. Patel P, Trivedi P. Adenosquamous Carcinoma of Ampulla of Vater-a Case Report with Review of Literature. *J Gastrointest Cancer.* déc 2016;47(4):446-8.

237. Hoshimoto S, Aiura K, Shito M, Kakefuda T, Sugiura H. Adenosquamous carcinoma of the ampulla of Vater: a case report and literature review. *World J Surg Oncol.* 29 sept 2015;13:287.

238. Matsuzaka S, Karasaki H, Ono Y, Ogata M, Oikawa K, Tamakawa S, et al. Tracking the Clonal Evolution of Adenosquamous Carcinoma, a Rare Variant of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas. *Pancreas.* 2016;45(6):915-8.

239. Yamaue H, Tanimura H, Onishi H, Tani M, Kinoshita H, Kawai M, et al. Adenosquamous Carcinoma of the Pancreas: Successful Treatment with Extended Radical Surgery, Intraoperative Radiation Therapy, and Locoregional Chemotherapy. *Int J Gastrointest Cancer.* 2001;29(1):53-8.

240. De Souza AL, Saif MW. Platinum-based therapy in adenosquamous pancreatic cancer: experience at two institutions. *JOP J Pancreas.* 10 mars 2014;15(2):144-6.

241. Balci B, Calik B, Karadeniz T, Sahin H, Ugurlu L, Aydin C. Primary squamous cell carcinoma of the ampulla of Vater: a case report. *Surg Case Rep.* déc 2016;2(1):2.

242. Schultheis AM, Nguyen GP, Ortmann M, Kruis W, Büttner R, Schildhaus H-U, et al. Squamous Cell Carcinoma of the Pancreas in a Patient with Germline BRCA2 Mutation-Response to Neoadjuvant Radiochemotherapy. *Case Rep Oncol Med.* 2014;2014:860532.

243. Terada T. Adenosquamous Carcinoma and Pure Squamous Cell Carcinoma of the Pancreas: Report of two Cases. *Case Rep Gastroenterol.* 18 sept 2010;4(3):369-73.

244. Komatsuda T, Ishida H, Konno K, Sato M, Watanabe S, Furuya T, et al. Adenosquamous carcinoma of the pancreas: report of two cases. *Abdom Imaging.* août 2000;25(4):420-3.

245. Bolanaki H, Giatromanolaki A, Sivridis E, Karayiannakis AJ. Primary squamous cell carcinoma of the ampulla of Vater. *JOP J Pancreas*. 10 janv 2014;15(1):42-5.
246. Yang S-J, Ooyang C-H, Wang S-Y, Liu Y-Y, Kuo I-M, Liao C-H, et al. Adenosquamous carcinoma of the ampulla of Vater - a rare disease at unusual location. *World J Surg Oncol*. 31 mai 2013;11:124.
247. Kshirsagar AY, Nangare NR, Vekariya MA, Gupta V, Pednekar AS, Wader JV, et al. Primary adenosquamous carcinoma of ampulla of Vater-A rare case report. *Int J Surg Case Rep*. 2014;5(7):393-5.
248. Pathak GS, Deshmukh SD, Yavalkar PA, Ashturkar AV. Coexistent ampullary squamous cell carcinoma with adenocarcinoma of the pancreatic duct. *Saudi J Gastroenterol Off J Saudi Gastroenterol Assoc*. déc 2011;17(6):411-3.
249. da Fonseca J, Brito MJ, Castro C, Lopes L, Folgado A, Murinello F, et al. Pancreatic squamous carcinoma mimicking a bleeding duodenal ulcer. *Gastrointest Endosc*. mars 2000;51(3):362-3.
250. Colarian J, Fowler D, Schor J, Poolos S. Squamous cell carcinoma of the pancreas with cystic degeneration. *South Med J*. août 2000;93(8):821-2.
251. Shibagaki K, Fujita K, Nakayama S, Takenaka M, Fukuba N, Matsui S, et al. Complete response of a pancreatic adenosquamous carcinoma to chemoradiotherapy. *Int J Clin Oncol*. févr 2008;13(1):74-7.
252. Inoue T, Nagao S, Tajima H, Okudaira K, Hashiguchi K, Miyazaki J, et al. Adenosquamous pancreatic cancer producing parathyroid hormone-related protein. *J Gastroenterol*. 2004;39(2):176-80.
253. Rowe K, Mehta J, Nehme F, Salyers W. Primary Squamous Cell Carcinoma of the Pancreas as a Cause of Biliary Obstruction. *Cureus*. 31 oct 2016;8(10):e856.
254. Jiang L, Nie H, Zhu L, Xiu Y, Shi H. Adenosquamous Carcinoma of the Pancreas Demonstrated on 18F-FDG PET/CT Imaging. *Clin Nucl Med*. mars 2017;42(3):206-8.
255. Kobayashi N, Higurashi T, Iida H, Mawatari H, Endo H, Nozaki Y, et al. Adenosquamous carcinoma of the pancreas associated with humoral hypercalcemia of malignancy (HHM). *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2008;15(5):531-5.
256. Abedi SH, Ahmadzadeh A, Mohammad Alizadeh AH. Pancreatic Squamous Cell Carcinoma. *Case Rep Gastroenterol*. avr 2017;11(1):219-24.
257. Mehta M, Sinha J, Ogawa M, Ganguly A, Xiang D, Poddar N. Unusual Case of Squamous Cell Carcinoma of Pancreas with Review of Literature. *J Gastrointest Cancer*. déc

2015;46(4):426-9.

258. Na YJ, Shim K-N, Cho MS, Sung SH, Jung S-A, Yoo K, et al. Primary adenosquamous cell carcinoma of the pancreas: a case report with a review of the Korean literature. *Korean J Intern Med.* sept 2011;26(3):348-51.

259. Thomas D, Shah N, Shaaban H, Maroules M. An interesting clinical entity of squamous cell cancer of the pancreas with liver and bone metastases: a case report and review of the literature. *J Gastrointest Cancer.* déc 2014;45 Suppl 1:88-90.

260. Anagnostopoulos GK, Aithal GP, Ragnunath K, Kaye P, Rowlands BJ. Squamous cell carcinoma of the pancreas: report of a case and review of the literature. *JOP J Pancreas.* 11 janv 2006;7(1):47-50.

261. Brijbassie A, Stelow E, Shami VM. Squamous Cell Carcinoma of the Pancreas: A Case Report and Review of Literature. *Gastroenterol Res.* août 2014;7(3-4):102-4.

262. Modi RM, Kamboj AK, Shen R, Krishna SG. Endosonography and Confocal Endomicroscopy of Primary Keratinizing Squamous Cell Carcinoma of the Pancreas. *ACG Case Rep J.* 2017;4:e17.

263. Kashani A, Kahn M, Jamil LH. Diagnosis of primary squamous cell carcinoma of the pancreas using endoscopic ultrasound-guided core needle biopsy. *Gastroenterol Rep.* 2015;5(1):72-4.

264. Alajlan BA, Bernadt CT, Kushnir VM. Primary Squamous Cell Carcinoma of the Pancreas: a Case Report and Literature Review. *J Gastrointest Cancer.* 29 juin 2017;

265. Klair JS, Kaur H, Vaid A, Rego R. Surviving Primary Pancreatic Squamous Cell Carcinoma: A Rare Entity. *J Gastrointest Cancer.* sept 2015;46(3):301-3.

266. De Moura DTH, Coronel M, Chacon DA, Tanigawa R, Chaves DM, Matuguma SE, et al. Primary adenosquamous cell carcinoma of the pancreas: the use of endoscopic ultrasound guided - fine needle aspiration to establish a definitive cytologic diagnosis. *Rev Gastroenterol Peru Organo Of Soc Gastroenterol Peru.* déc 2017;37(4):370-3.

267. Lin E, Veeramachaneni H, Addissie B, Arora A. Squamous Cell Carcinoma of the Pancreas. *Am J Med Sci.* janv 2018;355(1):94-6.

268. Lai LH, Romagnuolo J, Adams D, Yang J. Primary squamous cell carcinoma of pancreas diagnosed by EUS-FNA: a case report. *World J Gastroenterol.* 14 sept 2009;15(34):4343-5.

269. Ikeda A, Okuno T, Miki I, Yokozaki H, Kutsumi H, Azuma T. A case report: pancreatic squamous cell carcinoma with effective response by S-1 therapy. *Clin J Gastroenterol.* févr

2014;7(1):79-83.

270. Rana SS, Bhasin DK, Jain K, Nada R, Sinha SK, Singh K. Endoscopic diagnosis of squamous cell carcinoma of the pancreas invading the stomach. *JOP J Pancreas*. 9 mars 2009;10(2):181-3.

271. Zacharia G, Levine J, Winstead NS, Antillon MR, Davis NK. Primary squamous cell carcinoma of the pancreas diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *J Gastrointest Liver Dis JGLD*. sept 2012;21(3):321-3.

272. Soto Iglesias S, Baltar Arias R, Vázquez Rodríguez S, Alvarez M, Gómez Martínez P, Alvarez Sánchez MV, et al. [Virchow's node as the form of onset of squamous cell carcinoma of the pancreas]. *Gastroenterol Hepatol*. déc 2009;32(10):693-6.

273. Bideau K, Metges J-P, Bayle S, André M, Robaszkiewicz M, Lagarde N, et al. Traitement d'un carcinome épidermoïde primitif du pancréas par gemcitabine. *Gastroentérologie Clin Biol*. oct 2006;30(10):1217-20.

274. Al-Shehri A, Silverman S, King KM. Squamous cell carcinoma of the pancreas. *Curr Oncol Tor Ont*. déc 2008;15(6):293-7.

275. P. Amsalhem***, S. Peschard*, L. Crickx*, B Gaudin*, R. Lévy*, E. Leroy-Terquem*. Occult acinar cell carcinoma of the pancreas revealed by liver metastasis. *La Lettre du Cancérologue*. Mars 2015

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »

Titre : Les formes rares de cancer du pancréas : quelle place pour la chirurgie ?

Objectif : L'objectif principal de cette étude était d'analyser l'intérêt de la chirurgie sur certaines formes rares de cancers du pancréas (carcinomes à cellules acineuses (ACC), carcinomes mixtes endocrines/exocrines (CMEE) et carcinomes à composante épidermoïde (ECC)). L'objectif secondaire était d'identifier des critères diagnostiques propres à chacune de ces formes.

Matériel et méthode : Entre 2000 et 2018, tous les patients qui ont eu un diagnostic anatomopathologique de CMEE, d'ECC et d'ACC du pancréas au CHU de Bordeaux ont été inclus. Une revue de la littérature pour cette même période a été réalisée et les cases reports ont été intégrés analyse complémentaire. La comparaison de ces trois formes a été réalisée sur les caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques, scannographiques, histologiques, pronostics et thérapeutiques de l'ensemble de la population avec des analyses de sous-groupe pour les patients réséqués et non réséqués. Des analyses de survie globale ont été calculées pour ces trois formes histologiques ainsi que des analyses de sous-groupe pour chacune de ces formes en fonction des prises en charge thérapeutiques.

Résultats : 244 patients ont été inclus, 37 au CHU de Bordeaux et 207 de la littérature. Ces trois formes affectent plus volontiers les hommes au-delà de 60 ans. Les ECC sont significativement plus souvent symptomatiques ($p = 0,002$). Le stade ypTNM ainsi que les facteurs anatomopathologiques de mauvais pronostic (marge de résection, engainement péri-nerveux et envahissement vasculaire) ne sont pas différents entre les groupes ($p = 0,801$). Les ECC présentent une survie globale (8,4 mois) et une survie sans récurrence (3,73 mois) statistiquement inférieure aux deux autres groupes. La chirurgie, même pour les formes métastatiques d'emblée et limitées, augmente la survie globale des ACC (33 contre 18 mois) et des CMEE (36 contre 26 mois), mais peu pour les ECC (8,7 contre 8 mois). Un traitement néo-adjuvant permet d'augmenter la survie des CMEE, un traitement néo-adjuvant associé à un traitement adjuvant augmentent la survie des ACC. La chirurgie ne semble pas indiquée pour les ECC.

Conclusion : Un diagnostic anatomopathologique pré-thérapeutique est nécessaire en cas de suspicion d'une de ces trois formes histologiques car la prise en charge thérapeutique doit être adaptée à chacune de ces trois formes.

Mots clefs : carcinomes à cellules acineuses, carcinomes mixtes endocrines/ exocrine, carcinomes à composante épidermoïde, chirurgie