

Cancers pancréatiques héréditaires : quels syndromes, quelle prise en charge ?

Hereditary and familial pancreatic cancers: syndromes of predisposition and recommendations for care of at-risk individuals

B. Buecher*, A. De Pauw*

L'augmentation de l'incidence et de la mortalité du cancer du pancréas au cours des dernières décennies en Europe et aux États-Unis est un fait épidémiologique saillant qui reste largement inexpliqué. En France, le nombre de cas incidents a été évalué à 11 662 pour l'année 2012 (*invs.sante.fr*); le risque cumulé au cours de l'existence est de 1,57 % chez les hommes et de 1,03 % chez les femmes pour la cohorte de naissance 1950, alors qu'il était évalué à 0,64 % et à 0,27 % respectivement pour la cohorte de naissance 1920. On estime que 5 à 10 % des cas surviennent dans un contexte d'agrégation familiale évocatrice d'une prédisposition génétique. En pratique, il convient de distinguer :

- les rares formes dites "syndromiques", qui correspondent à des affections héréditaires bien caractérisées sur le plan moléculaire, à transmission autosomique dominante le plus souvent, dans lesquelles l'augmentation du risque de cancer du pancréas peut être associée à une augmentation du risque d'autres types tumoraux ou d'autres manifestations phénotypiques qui peuvent avoir une bonne valeur d'orientation diagnostique;

- les agrégations familiales non syndromiques, caractérisées par une agrégation isolée ou prépondérante d'adénocarcinomes pancréatiques dont le déterminisme génétique n'est généralement pas connu.

La reconnaissance de ces différentes entités est essentielle compte tenu de l'augmentation du risque de cancer chez les sujets atteints, qui justifie la mise en place d'un dépistage systématique basé principalement sur l'IRM pancréatique et sur l'écho-endoscopie. Nous envisagerons successivement les différentes formes héréditaires/familiales des adénocarcinomes pancréatiques puis les indications et les modalités du dépistage. Il ne sera pas question dans

cet article des tumeurs endocrines du pancréas qui peuvent également survenir dans le contexte d'une maladie génétique de prédisposition (néoplasies endocriniennes multiples de type 1, maladie de von Hippel-Lindau, neurofibromatose de type 1 et sclérose tubéreuse de Bourneville).

Les différentes formes héréditaires/familiales des adénocarcinomes pancréatiques

Le **tableau** résume les différentes formes héréditaires connues de cancer du pancréas. Les formes syndromiques correspondent, d'une part, aux pancréatites chroniques héréditaires, et, d'autre part, à différents syndromes de prédisposition génétique au cancer : syndrome de Peutz-Jeghers lié à une mutation du gène *STK11*; formes héréditaires des cancers du sein et de l'ovaire (*Hereditary Breast Ovarian Cancer* [HBOC]) en rapport avec une mutation du gène *BRCA2*; formes héréditaires des mélanomes cutanés associées aux mutations du gène *CDKN2A/p16INK4a*; syndromes de Lynch et de Li-Fraumeni.

En ce qui concerne les pancréatites chroniques héréditaires, le risque est maximal pour les formes associées aux mutations du gène du trypsinogène cationique *PRSS1*, qui sont à transmission autosomique dominante. Dans ce contexte, les risques cumulés à 50 et à 75 ans ont été récemment évalués dans une étude multicentrique française à 11 et 49 %, respectivement, chez les hommes, et à 8 et 55 %, respectivement, chez les femmes (1). Les risques tumoraux sont moindres pour les pancréatites

* Service de génétique et département d'oncologie médicale, Institut Curie, Paris.

Points forts⁺⁺

» Les syndromes de prédisposition héréditaire aux adénocarcinomes pancréatiques sont les pancréatites chroniques héréditaires, le syndrome de Peutz-Jeghers, les formes héréditaires des cancers du sein et de l'ovaire associées aux mutations des gènes BRCA, et les formes héréditaires des mélanomes cutanés associées aux mutations du gène CDKN2A/p16INK4a.

» Le déterminisme génétique des agrégations familiales non syndromiques est largement méconnu.

» Les sujets à risque élevé doivent bénéficier d'un dépistage systématique.

» L'objectif de ce dépistage est le diagnostic des cancers invasifs à un stade précoce et des lésions précancéreuses à haut potentiel de dégénérescence : tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses avec dysplasie de haut grade et lésions multifocales de néoplasies pancréatiques intraépithéliales de type 3.

» La pancréato-IRM et l'écho-endoscopie pancréatique sont les 2 examens clés pour le dépistage du cancer du pancréas chez les sujets à risque élevé.

Tableau. Formes héréditaires/familiales des adénocarcinomes pancréatiques.

Formes syndromiques	
Entité	Gènes en cause
Pancréatites chroniques	
• Pancréatites chroniques héréditaires	PRSS1, ou SPINK1
• Mucoviscidose	CFTR
Syndromes de prédisposition génétique aux cancers	
• Syndrome de Peutz-Jeghers	STK11 (= LKB1)
• Formes héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire	BRCA2
• Formes héréditaires des mélanomes cutanés*	CDKN2A/p16
• Syndrome de Lynch	MLH1, MSH2, MSH6, ou PMS2
• Syndrome de Li-Fraumeni	TP53
Formes héréditaires non syndromiques**	

* Syndrome FAMMM (Familial Atypical Multiple Mole Melanoma). ** Le déterminisme génétique de ces formes non syndromiques n'est pas connu. Implication possible des gènes PALB2, ATM et Palladin.

associées aux mutations du gène SPINK1 et à la mucoviscidose (gène CFTR), dont la transmission est autosomique récessive. Pour les autres formes syndromiques, le risque maximal concerne probablement le syndrome de Peutz-Jeghers, où il a été évalué initialement à 36 % sur la base de la méta-analyse de F.M. Giardiello et al. (2). Les données plus récentes indiquent cependant que ce risque serait bien moindre : risque cumulé à 70 ans évalué à 11 % dans une série rétrospective multicentrique internationale portant sur 419 individus (3) ; 3 cas incidents dans l'étude prospective hollandaise de M.G. van Lier et al. (4) ; aucun cas recensé dans une étude prospective internationale portant sur 149 patients rapportée par H. Mehenni et al. (5). Le risque de cancer du pancréas associé aux formes héréditaires des cancers du sein et de l'ovaire, aux formes héréditaires des mélanomes cutanés et au syndrome de Lynch est mal connu. Il serait plus élevé pour les individus issus d'une famille dans laquelle au moins 1 cas a déjà été diagnostiqué, en particulier en cas d'atteinte d'un apparenté au premier voire au deuxième degré. Cette observation

suggère la possibilité de corrélations phénotype/génotype ou l'intervention de facteurs génétiques ou environnementaux modificateurs. À ce titre, il semble que le risque de cancer du pancréas soit plus élevé avec la mutation c.6174delT du gène BRCA2, identifiée de façon récurrente dans les populations juives ashkénazes des États-Unis, de même qu'avec la mutation récurrente hollandaise dite p16-Leiden du gène CDKN2A.

Le déterminisme génétique des agrégations familiales non syndromiques des adénocarcinomes excrétopancréatiques n'est pas connu. On parle de "cancer pancréatique familial" ou de "forme familiale de cancer du pancréas" (*familial pancreatic cancer*). Dans un souci de standardisation, les experts du 4^e Symposium international sur les maladies héréditaires du pancréas ont proposé de restreindre ce terme aux situations dans lesquelles au moins 2 apparentés au premier degré sont atteints (quels que soient les âges lors du diagnostic) [6]. D'autres auteurs proposent d'inclure les familles comptant au moins 3 cas diagnostiqués chez des apparentés unis par un lien du premier, du deuxième ou du troisième degré. Différents registres colligeant les familles validant ces critères ont été établis afin de tenter d'avancer dans la connaissance de l'affection, en particulier le registre européen EUROPAC (*European Registry of Hereditary Pancreatitis and Familial Pancreatic Cancer*), le registre allemand FaPaCa (*Familial Pancreatic Cancer*) et le registre américain du Johns Hopkins Hospital (*National Familial Pancreas Tumor Registry* [NFPTTR]). Les données de ces registres ont permis de préciser que :

- le mode d'agrégation familiale est le plus souvent évocateur d'une transmission autosomique dominante ;
- l'âge médian au diagnostic pour les cancers du pancréas survenant dans ce contexte n'est pas significativement différent de celui auquel se déclarent les cancers du pancréas sporadiques ;
- un phénomène d'anticipation, caractérisé par une plus grande précocité des diagnostics dans les générations les plus jeunes, est parfois observé ;
- comme pour les autres entités, le tabagisme est un facteur de risque majeur, en particulier chez les sujets âgés de moins de 50 ans ;

Mots-clés

Cancer du pancréas

Formes héréditaires

Risque élevé

Prédisposition génétique

Dépistage

Highlights

» Hereditary pancreatic cancer syndromes are represented by hereditary chronic pancreatitis, Peutz-Jeghers syndrome, Hereditary Breast-Ovarian Cancer (HBOC) associated with BRCA germline mutations and Familial Atypical Multiple Mole Melanoma (FAMMM) associated with CDKN2A/p16INK4a germline mutation.

» The genetic determinism of most nonsyndromic familial aggregations of pancreatic cancers is still unknown.

» Pancreatic cancer screening should be offered to all high-risk individuals.

» The objective of screening is to detect early stage invasive pancreatic cancers as well as high-risk precancerous lesions, namely Intraductal Papillary Mucinous Neoplastic (IPMN) lesions with high-grade dysplasia and multifocal type 3 Pancreatic Intraepithelial Neoplasia (PanIN) lesions.

» Pancreatic MRI and endoscopic ultrasound (EUS) are the key procedures for screening of pancreatic cancer and precancerous lesions.

Keywords

Pancreatic cancer

Hereditary syndrome

High risk

Genetic predisposition

Screening

► l'amplitude du risque est surtout conditionnée par le nombre d'apparentés atteints. Ainsi, le rapport d'incidence standardisé (*Standardized Incidence Ratio* [SIR]) était évalué à 4,5 (IC₉₅: 0,54-16,3) pour un individu ayant 1 apparenté au premier degré atteint ; à 6,4 (IC₉₅: 1,8-16,4) pour un individu ayant 2 apparentés au premier degré atteints (soit un risque cumulé au cours de l'existence de l'ordre de 8 à 12 %) ; à 32 (IC₉₅: 10,4-74,7) pour un individu ayant 3 apparentés au premier degré atteints (soit un risque cumulé au cours de l'existence de l'ordre de 16 à 30 %) à partir des données du registre NFPT (7). Le risque tumoral serait également majoré lorsque au moins 1 cas de cancer a été diagnostiqué dans la famille à un âge inférieur à 50 ans.

Dépistage des cancers du pancréas : indications et modalités

L'extrême sévérité du cancer du pancréas justifie d'envisager la mise en place d'un dépistage systématique chez les individus à risque élevé. L'objectif d'une telle stratégie est de réaliser des diagnostics à un stade précoce, infraclinique, dans l'espoir d'améliorer le pronostic. De nombreuses questions se posent, auxquelles a tenté de répondre un groupe de 50 experts de divers pays réunis au sein de l'International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium :

- population cible ;
- objectif du dépistage ;
- modalités : type d'examen, âge de début et périodicité ;
- indications et modalités chirurgicales, etc.

Les recommandations élaborées par ce groupe constituent actuellement un document de référence (8). Il est cependant important de garder à l'esprit qu'il s'agit uniquement d'avis d'experts, que le niveau de ces recommandations est relativement faible (*moderate grade* pour la plupart), qu'elles sont susceptibles d'évoluer à la lumière de connaissances nouvelles, et que certaines questions sont restées sans réponse faute de consensus large.

Population cible du dépistage

Les experts de l'International CAPS Consortium retiennent l'indication théorique d'un dépistage systématique chez les individus à risque élevé de

cancer du pancréas, défini de façon arbitraire par un risque cumulé supérieur à 5 % au cours de l'existence, soit un risque relatif par rapport à la population générale voisin de 5 (8).

En pratique, le dépistage doit être envisagé dans les situations suivantes :

- individu ayant au moins 3 apparentés atteints dont au moins 1 au premier degré ;
- individu ayant au moins 2 apparentés au premier degré atteints ;
- individu atteint d'un syndrome de Peutz-Jeghers quelle que soit l'histoire familiale (c'est-à-dire, y compris en l'absence d'antécédent familial de cancer du pancréas) ;
- individu porteur d'une mutation constitutionnelle du gène BRCA2 et soit au moins 1 apparenté au premier degré atteint, soit au moins 2 apparentés atteints, quel que soit le degré de parenté ;
- individu porteur d'une mutation constitutionnelle du gène PALB2 et au moins 1 apparenté au premier degré atteint ;
- individu porteur d'une mutation constitutionnelle du gène CDKN2A/p16 et au moins 1 apparenté au premier degré atteint ;
- individu atteint d'un syndrome de Lynch et au moins 1 apparenté au premier degré atteint.

La majorité des experts de ce groupe considère que le dépistage doit également être mis en place chez les individus ayant 2 apparentés atteints dont 1 seul au premier degré.

En ce qui concerne les sujets atteints d'un syndrome de Peutz-Jeghers, l'indication du dépistage systématique du cancer du pancréas est également retenue dans les recommandations américaines du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [*nccn.org*]. Les recommandations du groupe d'experts européen dit "de Majorque" sont sensiblement différentes dans la mesure où le dépistage systématique du cancer du pancréas n'est pas recommandé chez les sujets atteints d'un syndrome de Lynch (9), et que, chez les sujets atteints d'un syndrome de Peutz-Jeghers, il ne doit l'être que dans le cadre de protocoles de recherche et d'une évaluation standardisée (10).

Bien évidemment, si ces différentes situations constituent des indications théoriques de dépistage systématique du cancer du pancréas sur la base de l'évaluation du risque, seuls les individus dont l'âge et les comorbidités permettent d'envisager la réalisation d'une pancréatectomie partielle voire totale sont effectivement "éligibles" à un tel dépistage.

Objectifs du dépistage

Le dépistage doit avoir pour objectif de diagnostiquer des cancers invasifs accessibles à une exérèse chirurgicale à visée curative, et, si possible, au stade T1N0M0, voire des lésions précancéreuses à haut potentiel de dégénérescence : tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses (TIPMP) associées à des lésions de dysplasie de haut grade, et lésions multifocales de néoplasie pancréatique intraépithéliale (*Pancreatic Intraepithelial Neoplasia* [PanIN]) de type 3. Alors que les TIPMP sont identifiables en imagerie, les PanIN correspondent à des lésions histologiques généralement considérées comme non détectables et identifiées uniquement sur les pièces de pancréatectomie. Elles sont caractérisées par des anomalies cytologiques et architecturales dont le degré permet de les classer en 3 stades : PanIN 1, PanIN 2 et PanIN 3. L'impossibilité d'identifier les lésions de PanIN est une limite évidente des stratégies de dépistage. Des données récentes indiquent cependant que certaines PanIN pourraient être associées à des lésions de pancréatite chronique focale avec atrophie centrolobulaire, et à des modifications subtiles à la fois canalaire et parenchymateuses détectables au moyen d'une analyse échoendoscopique soigneuse. Il n'est cependant pas possible actuellement de distinguer les lésions de bas grade (PanIN 1 et 2) de celles de haut grade (PanIN 3) sur la base des données morphologiques pures. C'est l'intérêt potentiel de la ponction sous échoendoscopie, mais la performance de la technique dans cette indication n'a pas été évaluée. Il est important de souligner :

- qu'il persiste des incertitudes concernant l'histoire naturelle des lésions pancréatiques précancéreuses, et qu'il n'est pas certain que leur potentiel évolutif soit identique dans la population générale et chez les sujets à risque élevé ;
- que l'identification de lésions précancéreuses, en particulier de TIPMP, à l'occasion d'un examen de dépistage chez les sujets à risque élevé n'implique pas nécessairement un rapport de causalité entre ces lésions et le facteur génétique suspecté ou démontré. Il peut, en effet, s'agir de l'identification fortuite de lésions "de rencontre", dont la prévalence en population générale est probablement beaucoup plus élevée que ce qui était auparavant imaginé.

Modalités du dépistage

Il existe un relatif consensus pour considérer que l'IRM pancréatique (pancréato-IRM) et l'écho-

endoscopie biliopancréatique sont les 2 examens clés pour le dépistage du cancer du pancréas chez les sujets à risque et qu'une exploration morphologique pancréatique doit être envisagée tous les ans (association systématique de l'IRM pancréatique et de l'échoendoscopie ? IRM et échoendoscopie réalisées en alternance tous les ans ?). Il est impératif que ces examens soient réalisés par des praticiens ayant une expertise particulière en pathologie pancréatique, selon une procédure minutieuse et standardisée. En particulier, l'IRM doit comporter des séquences en coupes fines frontales et des coupes épaisses radiaires hyperpondérées en T2 centrées sur le pancréas et être précédée de l'ingestion de jus de myrtille ou d'ananas afin d'atténuer le signal du liquide digestif. L'échoendoscopie a l'inconvénient d'être plus contraignante que l'IRM (anesthésie générale) et de correspondre à une technique "mini-invasive". Il existe un risque de non-compliance à moyen et à long terme, et des accidents iatrogènes, s'ils sont exceptionnels, sont possibles. Elle a l'avantage de permettre la réalisation de ponctions par voie transgastrique ou transduodénale. L'intérêt réel de ces ponctions est cependant discutable dans ce contexte : difficultés techniques et faible rentabilité pour les lésions de petite taille, kystiques (faible quantité de liquide intrakystique et mauvaise sensibilité de l'étude cytopathologique) ou tissulaires (difficultés d'interprétation cytopathologique avec possibilité de faux positifs et risque de chirurgie inutile). Elles exposent par ailleurs au risque de pancréatite, qui est faible (évalué globalement à 0,5 à 2 %, mais possiblement plus élevé dans ce contexte), mais qui peut être dramatique (11).

Le scanner n'est pas acceptable dans une stratégie de dépistage, en raison d'une sensibilité insuffisante pour le diagnostic des lésions de petite taille et, surtout, de l'irradiation induite par les examens répétés. Réalisé selon un protocole spécifique et standardisé (coupes pancréatiques fines, < 2 mm ; 3 hélices dont 1 sans injection de produit de contraste et 2 à la phase artérielle et à la phase portale de l'injection ; contraste digestif avec de l'eau), il est probablement utile pour tenter de caractériser les lésions identifiées par les examens précédents. L'échographie transpariétale et l'opacification par cathétérisme rétrograde n'ont pas de place dans ce contexte. Comme indiqué plus haut, les examens doivent être réalisés annuellement de façon systématique, de telle sorte que l'algorithme proposé pour le suivi et la prise en charge des individus atteints de lésions de TIPMP des canaux secondaires ne présentant pas de critère péjoratif n'est pas adapté à la situation. Il n'y a pas de consensus sur l'âge de début

de la surveillance pancréatique. L'âge de 50 ans est probablement suffisant pour la majorité des formes syndromiques et non syndromiques. Un premier bilan plus précoce est cependant recommandé dans les situations suivantes : cancer diagnostiqué à moins de 55 ans chez un ou plusieurs apparentés (premier bilan préconisé de façon empirique 5 ans avant l'âge au diagnostic le plus jeune dans la famille) et pancréatite chronique calcifiante (début de la surveillance préconisé à l'âge de 40 ans).

Les indications chirurgicales relatives aux TIPMP sont maintenant relativement bien codifiées pour la population générale : atteinte du canal pancréatique principal ; nodule mural intrakystique, épaissement pariétal ou taille supérieure ou égale à 3 cm pour les lésions des canaux secondaires (12). Elles s'appliquent également aux individus à risque élevé. Certains auteurs suggèrent que le seuil de 2 cm pourrait être retenu au lieu de celui de 3 cm chez ces derniers. Cela est cependant très discutable, d'autant que, pour poser l'indication chirurgicale, l'augmentation progressive de la taille des lésions de TIPMP des canaux secondaires semble plus pertinente que la taille des lésions elle-même. L'indication chirurgicale pour des lésions parenchymateuses solides de petite taille est plus délicate. Dans tous les cas, les indications doivent être discutées et validées en réunion de concertation pluridisciplinaire, si possible dans des centres de référence experts en pathologie pancréatique. Le principal écueil de cette démarche est le "sur-traitement", qui consiste à retenir l'indication de pancréatectomie pour des lésions s'avérant finalement bénignes ou à potentiel de dégénérescence faible ou incertain. La morbidité de la chirurgie pancréatique peut rendre cet écueil particulièrement préjudiciable. Les bilans du dépistage systématique du cancer du pancréas mis en place dans des populations à risque élevé par des équipes américaine et allemande ont été récemment publiés (13, 14). Ils indiquent la fréquence et la nature des lésions pancréatiques identifiées et illustrent le risque de chirurgie pancréatique "abusive".

B. Buecher n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts.

L'impact psychologique du dépistage proposé doit également être pris en compte, car il est susceptible d'interférer avec l'observance au programme proposé. L'anxiété induite est rapportée par un certain nombre de patients. Elle peut être majorée par l'identification fortuite de lésions bénignes pancréatiques (cystadénome séreux, petite tumeur neuroendocrine) ou extrapancréatiques (incidentalome surrénalien, par exemple). Néanmoins, plusieurs études indiquent que la majorité des individus concernés considère que les bénéfices du dépistage l'emportent sur ses inconvénients.

Conclusion

Les sujets à risque élevé de cancer du pancréas, porteurs d'un facteur génétique de prédisposition ou suspectés de l'être, sont candidats à un dépistage systématique basé sur l'IRM pancréatique et l'échoendoscopie. Ces examens doivent être réalisés selon une procédure rigoureuse par des praticiens experts en pathologie pancréatique. L'impact pronostique fort de la précocité du diagnostic des formes invasives et la possibilité de dépister certaines lésions précancéreuses semblent légitimer une telle approche. Il faut cependant souligner que les données disponibles relatives aux risques tumoraux sont hétérogènes et de médiocre qualité et qu'aucune stratégie de dépistage n'a fait la preuve de sa capacité à diminuer la mortalité spécifique. Dans tous les cas, le sevrage tabagique doit être encouragé chez les individus à risque fumeurs. Les progrès attendus dans les années à venir sont l'identification de nouveaux gènes de prédisposition impliqués dans les formes non syndromiques et de facteurs génétiques modificateurs des risques tumoraux dans les formes syndromiques, la meilleure connaissance des risques tumoraux grâce à des travaux d'épidémiologie génétique et, enfin, l'évaluation de l'efficacité des stratégies de dépistage. ■

Références bibliographiques

1. Bours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series. *Am J Gastroenterol* 2008;103(1):111-9.
2. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000;119(6):1447-53.
3. Hearle N, Schumacher V, Menko FH et al. Frequency and spectrum of cancers in Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res* 2006;12(10):3209-15.
4. Van Lier MC, Westerman AM, Wagner A et al. High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 2011;60(2):141-7.
5. Mehenni H, Resta N, Park JG, Miyaki M, Guanti G, Costanza MC. Cancer risks in LKB1 germline mutation carriers. *Gut* 2006;55(7):984-90.
6. Brand RE, Lerch MM, Rubinstein WS et al. Advances in counselling and surveillance of patients at risk for pancreatic cancer. *Gut* 2007;56(10):1460-9.
7. Klein AP, Brune KA, Petersen GM et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res* 2004;64(7):2634-8.
8. Canto MI, Harinck F, Hruban RH et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer 2013. *Gut* 2013;62(3):339-47.
9. Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* 2013;62(6):812-23.
10. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* 2010;59(7):975-86.
11. ASGE Standards of Practice Committee, Early DS, Acosta RD, Chandrasekhara V et al. Adverse events associated with EUS and EUS with FNA. *Gastrointest Endosc* 2013;77(6):839-43.
12. Lévy P. Les tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses du pancréas : une évolution ? Non sire, une révolution ! *Hépatogastro- Oncologie Digestive* 2011;18:347-54.
13. Canto MI, Hruban RH, Fishman EK et al. Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals. *Gastroenterology* 2012;142(4):796-804.
14. Schneider R, Slater EP, Sina M et al. German national case collection for familial pancreatic cancer (FaPaCa): ten years experience. *Familial Cancer* 2011;10(2):323-30.