

## Lutte contre le cancer du pancréas exocrine : stagnation ou progrès ? Le point de vue de la Fondation française de cancérologie digestive (FFCD)

L Bedenne<sup>1\*</sup>, AL Villing<sup>1</sup>, B Chauffert<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Service d'hépatogastroentérologie, <sup>2</sup>service de médecine I, CHU Le Bocage, 1, bd De-Lattre-de-Tassigny, 21034 Dijon cedex, France

### RÉSUMÉ

Cette mise au point porte sur la littérature récente concernant l'adénocarcinome du pancréas exocrine. La connaissance des événements cellulaires accompagnant son apparition progresse et le perfectionnement de l'imagerie permet de l'évaluer de plus en plus précisément. La mortalité opératoire diminue, mais moins d'une tumeur sur dix est réséquée à visée curative, car le diagnostic du cancer pancréatique est presque toujours tardif et le pronostic ne s'améliore pas. Les efforts de la Fondation française de cancérologie digestive (FFCD) portent sur le développement de stratégies thérapeutiques comportant une radiochimiothérapie postopératoire ou, préférentiellement, préopératoire dans les formes localement évoluées et portent aussi sur le perfectionnement des chimiothérapies dans les cancers métastatiques.

**cancer du pancréas / épidémiologie / traitement**

### SUMMARY

**Fight against ductal pancreatic cancer : stagnation or progress ? The point of view of Fondation française de cancérologie digestive (FFCD).**

This paper updates recent trends concerning ductal pancreatic cancer. Knowledge of the cellular mechanisms has improved, and new developments in imaging allow a more accurate staging. Although

operative mortality sharply decreased during these last 15 years, the prognosis of pancreatic carcinoma remains dismal, due to late diagnosis, as only one out of ten patients is considered for curative resection. Therapeutic research groups, and among them the Fondation française de cancérologie digestive (FFCD), do their best to develop new therapeutic strategies, including post-operative or preferentially pre-operative radiochemotherapeutic adjuvant treatments, and to improve chemotherapy in metastatic cancers.

**pancreatic neoplasms / epidemiology / therapy**

Le cancer du pancréas exocrine, qui se caractérise par son extrême gravité, est relativement fréquent : avec 3 000 cas annuels en France, il se situe au cinquième rang des cancers digestifs, après ceux du côlon, du rectum, de l'estomac et de l'œsophage. La France est une zone à haut risque de cancer pancréatique comme l'Europe du Nord et l'Amérique du Nord. Les variations d'incidence dans le monde sont peu marquées : de 5 à 10 pour 100 000 chez l'homme et de 3 à 6 pour 100 000 chez la femme, les zones à plus faible incidence étant l'Europe orientale, l'Amérique du Sud, l'Afrique et l'Asie. En France, l'incidence est stable depuis 30 ans et se situe selon les régions entre 2,4 et 7,8 pour 100 000 chez l'homme et entre 2,1 et 3,6 pour 100 000 chez la femme. Le taux cumulé de 0 à 74 ans est de 0,6 chez l'homme et de 0,3 chez la femme, soit huit fois plus faible que celui du cancer colorectal [17, 18].

L'évolution des méthodes diagnostiques et thérapeutiques a été étudiée en Côte-d'Or entre 1976 et 1988. Durant cette période, la proportion de diagnos-

\* Correspondance et tirés à part : L Bedenne, secrétariat de la Fondation française de cancérologie digestive, faculté de médecine, 7, bd Jeanne-d'Arc, 21033 Dijon cedex.

tics fondés sur l'histopathologie est passée de 39 à 69 %. L'échographie comme premier examen s'est généralisée et la tomодensitométrie a commencé à se répandre. En 1988, 80 % des diagnostics étaient fondés sur l'échographie et/ou la tomодensitométrie, 8 % sur l'opacification directe des voies biliaires ou pancréatiques, alors que la laparoscopie disparaissait de l'arsenal diagnostique. Un tiers des cas étaient affirmés par ponction dirigée sous échographie. Les marqueurs tumoraux n'étaient pas considérés seuls pour porter le diagnostic de cancer. Au cours de la période 1976-1988, la répartition des patients selon le stade diagnostique n'a pas évolué : 3 % des cancers étaient localisés au pancréas, 37 % s'accompagnaient d'un envahissement locorégional ou ganglionnaire et 46 % de métastases viscérales. Les modalités thérapeutiques n'ont pas non plus évolué durant cette période : 65 % des malades ont été opérés, mais seulement 5 % ont eu leur tumeur réséquée à visée curative et 40 % ont subi une dérivation. Un tiers des patients n'a reçu qu'un traitement symptomatique et 2,5 % une chimiothérapie et/ou une radiothérapie. Le taux de survie à 1 an est passé de 11 à 16 % (différence non significative [NS]) et, à 3 ans, il est resté de 4 % [19]. Nous disposons de données similaires en provenance de Grande-Bretagne : dans la période 1977-1986, le pourcentage de résections était de 2,6 %, identique à celui observé entre 1957 et 1976 [8].

Un tel travail n'existe pas pour les 10 dernières années, pendant lesquelles l'échoendoscopie, la tomодensitométrie spiralée et la cholangio-wirsungo-IRM se sont développées. Il est cependant peu probable que le pronostic ait évolué grâce à ces techniques, si l'on en juge par les séries chirurgicales récentes [71]. En fait, un cancer du pancréas symptomatique est rarement curable et seul un dépistage précoce pourrait éventuellement améliorer le pronostic de cette maladie. Les marqueurs tumoraux, ACE et CA19-9, sont peu sensibles et peu spécifiques à un stade de début, et les facteurs de risque du cancer du pancréas sont mal connus, en dehors du tabagisme qui multiplie le risque par trois. Environ 25 % des cancers du pancréas lui seraient attribuables. La lutte antitabac serait un moyen de prévention d'autant plus intéressant que l'excès de risque est réduit de moitié 2 ans après l'arrêt du tabac et disparaît après 10 ans [21]. Le diabète augmente légèrement le risque, tandis que les rôles de l'alcool et du café sont mal connus. La pancréatite chronique multiplie le risque par trois à six, mais cet effet est peut-être confondu avec celui de l'alcool [43]. Certaines études suggèrent un effet favorisant de la consommation de viande et de graisses animales, tandis que le rôle protecteur des fruits et des légumes est retrouvé de manière concordante par la majorité des études [61].

## DIAGNOSTIC ET BILAN

Les nouveaux moyens d'investigation sont utiles pour faire un diagnostic précoce des rares petits cancers symptomatiques et, surtout, pour évaluer précisément l'extension locorégionale et métastatique. Le but est de prédire avec exactitude la non-résécabilité d'une tumeur et d'éviter au malade une laparotomie.

L'échoendoscopie visualise la tumeur dans 90 % des cas et en évalue l'extension locale et la taille avec une efficacité diagnostique de 85 à 90 %, contre 50 % pour la tomодensitométrie séquentielle classique [1]. L'échoendoscopie, qui détecte les tumeurs de taille supérieure à 5 mm, est particulièrement performante en cas de tumeur de moins de 3 cm. Au-delà de 4 cm, elle est moins précise car les limites de la tumeur se trouvent hors de son champ d'exploration.

L'échoendoscopie évalue l'envahissement ganglionnaire, portosplénique et artériel avec une bonne efficacité diagnostique ; elle paraît supérieure à la tomодensitométrie séquentielle pour évaluer l'envahissement veineux [1]. Certains échoendoscopes permettent de réaliser des ponctions guidées, avec une précision diagnostique d'environ 90 % [11]. Cette technique pourrait se montrer indispensable pour les petites tumeurs qu'on prévoit de soumettre à un traitement préopératoire. Le risque d'ensemencement est faible, car le trajet de ponction est réséqué lorsque la tumeur est opérable [28].

La tomодensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique [IRM] ont été perfectionnées. La tomодensitométrie spiralée permet d'obtenir des images de grande qualité au cours d'une seule apnée. Elle possède une sensibilité de l'ordre de 90 % pour le diagnostic de tumeur, mais environ la moitié des cancers non résécables ne sont pas reconnus comme tels [6]. L'IRM classique n'est pas très performante dans le diagnostic des cancers pancréatiques. Les progrès ont porté sur l'amélioration du contraste par l'usage du gadolinium et sur l'amélioration de la résolution grâce aux séquences rapides d'acquisition. Enfin, la cholangio-wirsungo-IRM, en visualisant l'arbre biliaire et les canaux pancréatiques, permet de situer le niveau d'obstruction avec le même degré d'exactitude que la cholangio-pancréatographie rétrograde [48]. Une étude comparative semble donner un avantage à l'IRM sur la tomодensitométrie spiralée. L'IRM est plus performante pour évaluer la taille tumorale et l'extension péritonéale ou rétropéritonéale. Dans l'étude d'Ishikawa et al, la tomодensitométrie spiralée sous-estimait plus souvent l'extension lésionnelle que l'IRM, mais les différences observées n'étaient pas significatives ; des études de plus grande taille sont nécessaires pour hiérarchiser ces techniques [37]. D'après une étude préliminaire, la



10 à 15 % des cas, obligeant à réaliser une dérivation chirurgicale [86]. Des essais randomisés ont indiqué que la voie endoscopique est supérieure à la voie transhépatique [70], et que la pose de prothèses et la dérivation chirurgicale ont des résultats équivalents à court terme, avec une mortalité immédiate plus faible en l'absence de chirurgie [49]. En cas de longue survie, la quasi-absence de complications secondaires après double dérivation chirurgicale réduit l'avantage des méthodes endoscopiques, qui entraînent des complications secondaires dans 15 à 34 % des cas [68]. En pratique, actuellement, on pose d'emblée une prothèse plastique qui, dans la majorité des cas, suffit à assurer la perméabilité des voies biliaires pendant la durée de survie. Si la prothèse s'obstrue rapidement, ou en cas de changements itératifs, la pose d'une prothèse métallique expansive est indiquée. Chez des patients qui n'ont pas de métastases et en bon état général, une double dérivation doit être envisagée.

### Traitement des tumeurs localement évoluées ou métastatiques

#### *Chimiothérapie*

Deux essais randomisés récents ont montré que la chimiothérapie par 5-fluorouracile (5-FU)-adriamycine-mitomycine C (FAM) [58] ou 5-FU-acide folinique avec ou sans étoposide [29] était préférable à un traitement symptomatique. La durée de survie était environ doublée (respectivement 8 contre 3,5 mois et 6 contre 3 mois) et l'avantage persistait après ajustement sur la qualité de vie [29]. Le 5-FU seul est considéré comme le traitement de référence, malgré un taux de réponse inférieur à 10 % dans les études rigoureuses. Aucune polychimiothérapie ne s'est montrée plus efficace dans des essais randomisés, y compris le FAM utilisé dans l'étude de Palmer et al [58]. L'association 5-FU-cisplatine fait l'objet d'un essai randomisé de la Fédération des centres de lutte contre le cancer, car elle a entraîné 26 % de réponses dans un essai ouvert [64]. Seule la gemcitabine, un analogue de la cytosine, s'est révélée supérieure au 5-FU dans un essai randomisé. La survie médiane passait de 4,4 à 5,6 mois, et le taux de survie à 1 an de 2 à 18 % ( $p = 0,002$ ). Ces résultats témoignent d'un progrès réel mais non décisif; la différence d'efficacité entre les deux traitements était plus importante lorsqu'on évaluait le « bénéfice clinique ». Celui-ci était observé dans 24 % des cas avec la gemcitabine contre 5 % avec le 5-FU ( $p = 0,002$ ). Ce critère paramétrique (diminution de la douleur, de la consommation d'antalgiques, maintien ou augmentation du poids, amélioration de l'état général), semble avoir été établi spécialement pour

cette étude et mériterait d'être validé dans d'autres travaux [10]. La gemcitabine a obtenu l'aval de la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis pour le traitement du cancer pancréatique, mais n'a pas l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication en France. La gemcitabine a été associée au cisplatine dans un essai ouvert, donnant 17 % de réponses avec une faible toxicité [31]. La perfusion continue de 5-FU a fait l'objet d'essais de phase II, associée au cisplatine ou au carboplatine, l'irinotécan est également en cours d'expérimentation [2]. Le paclitaxel (Taxol®) est peu efficace (8 % de réponses) et paraît trop toxique pour entraîner un « bénéfice clinique » [87]. Le docetaxel (Taxotère®) est une molécule voisine qui paraît plus active [65]. Les associations épiburicine-5-FU-cisplatine (ECF) et hydroxyurée-5-FU-acide folinique-cisplatine ont été testées avec un relatif succès en phase II (27 et 28 % de réponses partielles) mais doivent être évaluées dans des essais randomisés [60, 81]. Au total, la chimiothérapie est faiblement active et, en attendant la mise à disposition de la gemcitabine, on doit utiliser le 5-FU, éventuellement associé à l'acide folinique ou au cisplatine, ce dernier dans le cadre d'essais cliniques, car son intérêt n'est pas démontré alors qu'il entraîne des désagréments importants. L'essai de phase II randomisé FFCD 9404 en cours vise à préciser l'efficacité et la tolérance de l'association 5-FU-cisplatine avec ou sans acide folinique dans les formes métastatiques.

#### *Traitement hormonal*

Il n'y a pas actuellement d'indication des traitements hormonaux dans le cancer du pancréas exocrine. Le tamoxifène a été testé, mais les études randomisées n'ont pas mis en évidence d'activité [4, 44, 78]. L'acétate de cyprotérone, un antiandrogène, ou les analogues de la LH-RH, ne sont pas plus efficaces qu'un placebo [33, 44]. L'octréotide s'est révélé moins efficace que le 5-FU avec ou sans acide folinique [9], et le lanréotide est en cours d'essai aux États-Unis.

### Traitement des formes localement évoluées

#### *Radiochimiothérapie*

Elle est de plus en plus employée, mais n'est pas considérée par tous comme le traitement de référence, malgré plusieurs essais randomisés. En 1969, Moertel et al ont montré que la radiochimiothérapie était supérieure à la radiothérapie seule, ce qui a été confirmé en 1981 par un essai du Gastro Intestinal Tumor Study Group (GITSG) [51, 52]. Dans un autre essai randomisé, en association avec la radiothérapie, l'adriamycine n'était pas plus efficace que le 5-FU

[23]. Enfin, la radiochimiothérapie s'est révélée supérieure à la chimiothérapie seule [26]. Les effets de ces essais étaient cependant faibles, regroupant 21 à 32 malades par groupe.

La radiochimiothérapie est mal codifiée : le 5-FU a été employé soit au début et à la fin de l'irradiation, soit en continu [26, 36]. Le cisplatine à faible dose quotidienne a été associé dans une étude, sans succès [55]. Dans certains essais, une chimiothérapie était ajoutée avant et après l'irradiation [84] ou seulement après [36], sans bénéfice clair. Dans les cancers localement évolués, il manque un grand essai randomisé testant une chimiothérapie « moderne » contre radiochimiothérapie. La FFCD envisage un tel essai dans un proche avenir.

### Traitement des cancers résécables

#### *Chirurgie*

La résection chirurgicale est toujours considérée comme le traitement de référence, car elle seule permet quelques survies supérieures à 5 ans, de 10 à 30 % selon les séries. Depuis 15 ans, le taux de mortalité opératoire a diminué pour s'établir à 10 % environ et parfois à moins de 5 % dans les centres experts [5, 56, 88]. Cependant, la médiane de survie des patients réséqués se situe entre 9 et 14 mois, peu différente de celle de malades traités par radiochimiothérapie pour une tumeur non résécable [42]. Le drainage biliaire préchirurgical et la pancréatectomie totale sont abandonnés, sauf indication spéciale [46, 76]. Les discussions portent actuellement sur l'intérêt de conserver le pylore [59, 79], l'utilité d'une résection veineuse en cas d'envahissement [3, 30, 62, 77] et le caractère pronostique de l'envahissement ganglionnaire selon son siège [12, 37].

#### *Chimioradiothérapie adjuvante et néoadjuvante*

L'intérêt d'une radiochimiothérapie adjuvante n'est pas bien établi. L'essai du GITSG est en sa faveur, mais il n'a inclus que 43 patients : une radiochimiothérapie postopératoire (deux fois 20 Gy en « split-course » associés à du 5-FU pendant 3 jours au début de chaque série puis chaque semaine pendant 2 ans) était comparée à la chirurgie seule [24]. La survie était significativement meilleure dans le groupe traité (médiane de 20 contre 11 mois :  $p < 0,05$ ) et le résultat a été reproduit chez 30 malades consécutifs traités de la même façon [25]. Pour obtenir confirmation du rôle bénéfique de la radiochimiothérapie adjuvante, l'essai du GITSG a été dupliqué par l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (résultats en attente) et par l'European Study Group for Pancreatic Cancer selon un schéma modifié (plan factoriel

$2 \times 2$ ) : le premier groupe associe radiothérapie et 5-FU, le deuxième groupe ne comporte qu'une chimiothérapie mensuelle par 5-FU-acide folinique pendant 6 mois, le troisième groupe comprend radiothérapie-5-FU et chimiothérapie par 5-FU-acide folinique et le quatrième est le groupe témoin sans traitement adjuvant. La FFCD a décidé de s'y associer en attendant de lancer un essai randomisé de traitement néoadjuvant.

La radiochimiothérapie néoadjuvante a été introduite avec le double but d'allonger la survie après résection et d'augmenter le pourcentage de patients réséqués à visée curative. Elle permet d'éviter les retards de mise en route, qui surviennent une fois sur quatre avec les traitements postopératoires, et les laparotomies inutiles chez les malades dont les métastases se développent pendant le traitement préopératoire [72]. Nous ne disposons pas encore d'essai randomisé, et les essais ouverts sont résumés dans le tableau I. Les réponses objectives sont rares et les seules réponses histologiques complètes ont été obtenues avec des traitements comportant du cisplatine [80, 85]. Une toxicité sévère a été observée chez 21 à 38 % des malades et un décès toxique est survenu dans les deux plus grandes séries. Deux essais ont été conduits chez des patients dont la tumeur était initialement non résécable : l'association thérapeutique a permis une résection à visée curative secondaire dans 13 et 14 % des cas [40, 42].

Un essai randomisé est nécessaire pour comparer la radiochimiothérapie préopératoire et la chirurgie première. L'essai de phase II FFCD-SFRO 9704, qui sera lancé à la fin 1997, en est le préalable. Le traitement préopératoire testé est en effet nouveau, le 5-FU continu délivré pendant la radiothérapie étant associé à du cisplatine pendant la 1<sup>re</sup> et la 5<sup>e</sup> semaine. L'évaluation portera sur la faisabilité de l'ensemble du traitement, la toxicité, la réponse tumorale, la résécabilité et la survie (fig 2).

### PERSPECTIVES

Le but des praticiens confrontés au cancer pancréatique est d'améliorer son pronostic en évitant les thérapeutiques inutiles. Dans les années qui viennent, notre première tâche devra être l'évaluation, par des essais randomisés de puissance suffisante, du bénéfice à attendre des traitements adjuvants ou néoadjuvants. Des cytotoxiques plus efficaces sont nécessaires pour lutter contre la dissémination métastatique précoce et, sur ce plan, la recherche clinique « piétine » : en 1997, au congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), seule une communication affichée a été consacrée au traitement

**Tableau I.** Essais de radiochimiothérapie néoadjuvante dans l'adénocarcinome pancréatique.

<i>Auteur [réf]</i>	<i>n</i>	<i>Traitement</i>	<i>Réponses partielles (%)</i>	<i>Résécabilité (%)</i>	<i>Réponses histologiques complètes (n)</i>	<i>Toxicité grade 3-4 (%)</i>	<i>Mortalité préopératoire (n)</i>	<i>Survie médiane (m) (réséqués)</i>
Hoffman et al [32]	63	RT 50 Gy 5-FU 4 j × 2 MMC j2	3	40	NP	38	1 (GI: 22)	22,0
Evans et al [16]	28	RT 50 Gy 5-Fuc 5 j/7 ± RTiO	0	60	0	21	0	NP
Staley et al [73]	39 (réséqués)	RT 50 Gy 5-FUc RTiO	NP	100	NP	NP	1	19,0
Wanebo et al [85]	12	RT 45 Gy CDDP 3 j × 2	NP	75	2/9	NP (1: reliquats microscopiques)	0	19,5
Turk et al [80]	8	RT 45 Gy 5-FU 3 j × 2 CDDPc 3 j × 2	62	75	1/8	NP (3: reliquats microscopiques)	0	> 8,0
Spitz et al [72]	91	RT 50 Gy 5-Fuc 5 j/7	NP	57	0	15	0 (sur 41 réséqués)	19,2
Kamthan et al [42]	35 (non résécables)	RT split 40-54 Gy 5-FU-STZ-CDDP × 3 puis 5-FU-AF/14 j: 1 an	43 (RC: 17)	14	2/35	NP	NP	12,0 (35 pts)
Jessup et al [40]	23 (non résécables)	RT 45-50 Gy 5-FU	0	13	0	30	0	9,0 (23 pts) > 22,0 (réséqués)

NP: non précisé; RT: radiothérapie; RTiO: radiothérapie intraopératoire; 5-FU: 5-fluorouracile; 5-Fuc: 5-FU continu; MMC: mitomycine C; CDDP: cisplatine; STZ: streptozotocine; AF: acide folinique; GI: gastro-intestinal; m: mois.

du cancer pancréatique. Le développement de nouveaux axes thérapeutiques n'est pas spécifique au cancer du pancréas, les inhibiteurs de l'angiogenèse ou des métalloprotéinases et les anticorps monoclonaux sont en cours d'expérimentation dans de nombreuses tumeurs. La connaissance des mécanismes moléculaires conduisant au cancer pancréatique progresse. La grande fréquence des mutations de l'oncogène K-ras comme phénomène précoce est connue depuis une dizaine d'années [64] et des anomalies des gènes TP53, DCC et MTS1/p16 sont présentes dans 30 à 50 % des cas [7, 13, 54, 66, 67]. Il reste à préciser leur éventuel caractère pronostique et les possibilités diagnostiques et thérapeutiques découlant de ces connaissances. La réintroduction chez la souris nude d'un gène TP53 fonctionnel n'a pas permis de changer l'évolutivité de tumeurs pancréatiques greffées [45]. La recherche d'anomalies génétiques peut apporter une aide pour des diagnostics délicats, notamment lorsque le matériel prélevé est pauvre en cellules (contenu de kyste, suc pancréatique, bile). La

découverte de mutations de K-ras a soulevé quelques espoirs [7, 34, 39, 82]. On hésite cependant à faire le diagnostic de malignité sur ce seul critère, en particulier lors des pancréatites chroniques car on observe fréquemment dans ce cas des mutations de K-ras, sans valeur prédictive pour la présence ou le développement à moyen terme d'un cancer [22]. L'accumulation de p53 n'est pas non plus spécifique en cas de pancréatite chronique [50].

## CONCLUSION

Le cancer du pancréas exocrine reste une maladie gravissime dont le pronostic ne s'est pas amélioré depuis 20 ans, dont les facteurs favorisants sont mal connus et pour laquelle aucun dépistage n'est envisageable actuellement. Les seuls progrès thérapeutiques récents sont la diminution de la mortalité après résection et la démonstration d'un effet bénéfique modeste de la chimiothérapie dans les formes évoluées. Cela est d'autant plus frustrant que les progrès dans le diag-

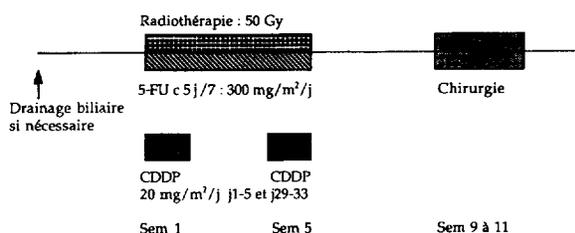


Fig 2. Schéma de l'essai de phase II FFCD-SFRO 9704. 5-FU : 5-fluorouracile ; CDDP : cisplatine ; sem : semaine.

nostic de cette affection sont spectaculaires, bien qu'ils servent le plus souvent à mieux prédire l'échec de la thérapeutique.

Pour ce « parent pauvre » de la cancérologie digestive, la FFCD a décidé de lancer un programme cohérent d'essais dans les situations cliniques courantes :

- adjuvante en s'associant à l'essai randomisé post-opératoire européen (Espac 01) ;
- néoadjuvante par l'essai FFCD-SFRO 9704 de phase II, qui devrait être suivi d'un essai randomisé ;
- dans les cancers localement évolués, un essai de radiochimiothérapie est en cours d'élaboration ;
- dans les formes métastatiques, en étudiant sur un grand nombre de cas en phase II 5-FU-cisplatine contre 5-FU-acide folinique-cisplatine. Une réflexion est menée pour définir la suite de cet essai.

## RÉFÉRENCES

- 1 Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (Andem). *Apport de l'échoendoscopie en pathologie digestive*. Paris, 1994:55-60
- 2 Ahlfren JD. Chemotherapy for pancreatic carcinoma. *Cancer* 1996;78(suppl 3):654-63
- 3 Allema JH, Reinders ME, Van Gulik TM, Van Leeuwen DJ, de Wit LT, Verbeek PC et al. Portal vein resection in patients undergoing pancreato-duodenectomy for carcinoma of the pancreatic head. *Br J Surg* 1994;81:1642-6
- 4 Bakkevold KE, Pettersen A, Arnesjo B, Espehaug B. Tamoxifen therapy in unresectable adenocarcinoma of the pancreas and papilla of Vater. *Br J Surg* 1990;77:725-30
- 5 Baumel H, Huguier M, Manderscheid JC, Fabre JM, Houry S, Fagot H. Results of resection for cancer of the exocrine pancreas: a study from the French Association of Surgery. *Br J Surg* 1994;81:102-7
- 6 Bluemke DA, Cameron JL, Hruban RH, Pitt HA, Siegelman SS, Soyer P et al. Potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: spiral CT assessment with surgical and pathologic correlation. *Radiology* 1995;197:381-5
- 7 Boschman CR, Stryker S, Reddy JK, Rao MS. Expression of p53 protein in precursor lesions and adenocarcinoma of human pancreas. *Am J Pathol* 1994;145:1291-5
- 8 Bramhall SR, Allum WH, Jones AG, Allwood A, Cummins C, Neoptolemos JP. Treatment and survival in 13,560 patients with pancreatic cancer, and incidence of the disease, in the West Midlands: an epidemiological study. *Br J Surg* 1995;82:111-5
- 9 Burch PA, Block M, Wieand HS, Weeder MH, Michalak JC, Hatfield AK et al. A phase III evaluation of octreotide (Sandostatine®) versus chemotherapy with 5-FU or 5-FU-leucovorin in advanced pancreatic cancer. A NCCTG study [Abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995;14:203
- 10 Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403-13
- 11 Chang KJ, Nguyen P, Erickson RA, Durbin TE, Katz KD. The clinical utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma. *Gastrointest Endosc* 1997;45:387-93
- 12 Delcore R, Rodriguez FJ, Forster J, Hermreck AS, Thomas JH. Significance of lymph node metastases in patients with pancreatic cancer undergoing curative resection. *Am J Surg* 1996;172:463-8
- 13 Di Giuseppe JA, Hruban RH, Doodman SN, Polak M, Van den Berg FM, Allison DC et al. Overexpression of p53 protein in adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Clin Pathol* 1994;101:684-8
- 14 Van Dijkum EJ, de Wit LT, Van Delden OM, Rauws EA, Van Landschot JJ, Obertop H et al. The efficacy of laparoscopic staging in patients with upper gastrointestinal tumours. *Cancer* 1997;79:1315-9
- 15 Dufour B, Zins M, Vilgrain V, Lévy P, Bernades P, Menu Y. Comparaison de la tomодensitométrie en mode hélicoïdal et de l'échoendoscopie dans le diagnostic et le bilan des adénocarcinomes du pancréas. Étude clinique préliminaire. *Gastroenterol Clin Biol* 1997;21:124-30
- 16 Evans DB, Rich TA, Byrd DR, Cleary KR, Connelly JH, Levin B. Preoperative chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg* 1992;127:1335-9
- 17 Faivre J, Bedenne L, Arveux P, Klepping C. Épidémiologie descriptive du cancer du pancréas. *Bull Cancer* 1990;77:39-46
- 18 Faivre J, Grosclaude P, Launoy G, Arveux P, Raverdy N, Menegoz F et al. Les cancers digestifs en France. Distribution géographique et estimation de l'incidence nationale. *Gastroenterol Clin Biol* 1997;21:174-80
- 19 Fauconnier J, Faivre J, Quipourt V, Liabeuf A, Moutet JP, Michiels C. Les modalités diagnostiques et le traitement du cancer du pancréas. Évolution dans la population du département de la Côte-d'Or de 1976 à 1988. *Gastroenterol Clin Biol* 1993;17:341-6
- 20 Fernandez del Castillo C, Rattner DN, Warshaw AL. Further experience with laparoscopy and peritoneal cytology in the staging of pancreatic cancer. *Br J Surg* 1995;82:1127-9
- 21 Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Hunter DJ, Rimm EB et al. A prospective study of cigarette smoking and the risk of pancreatic cancer. *Arch Intern Med* 1996;156:2255-60
- 22 Furuya N, Kawa S, Akamatsu T, Furihata K. Long-term follow-up of patients with chronic pancreatitis and K-ras gene mutation detected in pancreatic juice. *Gastroenterology* 1997;113:593-8
- 23 Gastrointestinal Tumor Study Group. Radiation therapy combined with adriamycin or 5-fluorouracil for the treatment of locally unresectable pancreatic carcinoma. *Cancer* 1985;56:2563-8
- 24 Gastrointestinal Tumor Study Group, Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer: adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985;120:899-903
- 25 Gastrointestinal Tumor Study Group. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Cancer* 1987;59:2006-10

- 26 Gastrointestinal Tumor Study Group. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined modality (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:751-5
- 27 Ghosh S, Palmer KR. Prevention of biliary stent occlusion using cyclical antibiotics and ursodeoxycholic acid. *Gut* 1994;35:1757-9
- 28 Giovannini M. Ponction guidée sous échodoscopie. *Gastroenterol Clin Biol* 1997;21:355-7
- 29 Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, Jacobsson G, Sellestrom H, Linné T et al. Palliative chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer [Abstract]. *Eur J Cancer* 1995;31A:S 118
- 30 Harrison LE, Klimstra DS, Brennan MF. Isolated portal vein involvement in pancreatic adenocarcinoma. A contraindication for resection? *Ann Surg* 1996;224:342-7
- 31 Heinemann G, Wilke H, Possinger K, Mergenthaler K, Clemens M, König HJ et al. Gemcitabine and cisplatin: combination treatment for advanced and metastatic pancreatic carcinoma [Abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15:246
- 32 Hoffman JP, Weese JL, Solin LJ, Engstrom P, Agarwal P, Barber LW et al. A pilot study of preoperative chemoradiation for patients with localized adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Surg* 1995;169:71-7
- 33 Huguier M, Samama G, Testart J, Mauban S, Fingerhut A, Nassar J et al. Treatment of adenocarcinoma of the pancreas with somatostatin and gonadorelin (luteinizing hormone-releasing hormone). *Am J Surg* 1992;164:348-53
- 34 Ihalainen J, Taavitsainen M, Salmivaara T, Palotie A. Diagnosis of pancreatic lesions using fine needle aspiration cytology: detection of K-ras point mutations using solid phase minisequencing. *J Clin Pathol* 1994;47:1082-4
- 35 Inokuma T, Tamaki N, Torizuka T, Magata Y, Fuji M, Yonekura Y et al. Evaluation of pancreatic tumors with positron emission tomography and F-18 fluorodeoxyglucose: comparison with CT and US. *Radiology* 1995;195:345-52
- 36 Ishii H, Okada S, Tokuyue K, Nose H, Okusaka T, Yoshimori M et al. Protracted 5 fluorouracil infusion with concurrent radiotherapy as a treatment for locally advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 1997;79:1516-20
- 37 Ishikawa O, Ohigashi H, Sasaki Y, Kabuto T, Furukawa H, Nakamori S et al. Practical grouping of positive lymph nodes in pancreatic head cancer treated by an extended pancreaticectomy. *Surgery* 1997;121:244-9
- 38 Ishikawa T, Haradome H, Hachiya J, Nitatori T, Ohtomo K, Kinoshita T et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: preoperative assessment with helical CT versus dynamic MR imaging. *Radiology* 1997;202:655-62
- 39 Ishimaru S, Itoh M, Hanada KX, Tsuchida A, Iwao T, Kajiyama G. Immunocytochemical detection of p53 protein from pancreatic direct brushings in patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 1996;77:2233-9
- 40 Jessup JM, Colacchio T, Valone F, Mayer RJ, Huberman M, Posner M et al. Phase III neoadjuvant trial for locally advanced pancreas adenocarcinoma [Abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993;12:201
- 41 John TG, Greig JD, Carter DC, Garden OJ. Carcinoma of the pancreatic head and periampullary region. Tumor staging with laparoscopy and laparoscopic ultrasonography. *Ann Surg* 1995;221:156-64
- 42 Kamthan A, Morris JC, Dalton J, Mandeli J, Chesser MR, Leben D et al. Combined modality therapy for stage II and stage III pancreatic carcinoma. *J Clin Oncol* 1997;15:2920-7
- 43 Karlson BM, Ekbohm A, Josefsson S, McLaughlin J, Fraumeni JF, Nyren O. The risk of pancreatic cancer following pancreatitis: an association due to confounding? *Gastroenterology* 1997;113:587-2
- 44 Keating JJ, Johnson PJ, Cochrane AMG. A prospective randomized controlled trial of tamoxifen and cyproterone acetate in pancreatic carcinoma. *Br J Cancer* 1989;60:789-92
- 45 Kimura M, Tagawa M, Takenaga K, Yamaguchi T, Saisho H, Nakagawara A et al. Inability to induce the alteration of tumorigenicity and chemosensitivity of p53 null human pancreatic carcinoma after the transduction of wild-type p53 gene. *Anticancer Res* 1997;17:879-83
- 46 Lai EC, Mok FP, Fan ST, Lo CM, Chu KA, Liu CL et al. Preoperative endoscopic drainage for malignant obstructive jaundice. *Br J Surg* 1994;81:1195-8
- 47 Leach SD, Rose JA, Lowy AM, Lee JE, Charnsangavej C, Abbruzzese JL et al. Significance of peritoneal cytology in patients with potentially resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *Surgery* 1995;118:472-8
- 48 Lee MG, Lee HJ, Kim MH, Kang EM, Kim YH, Lee SG et al. Extrahepatic biliary diseases: 3D MR cholangiopancreatography compared with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Radiology* 1997;202:663-9
- 49 Maacke H, Kessler A, Schmiegel W, Roeder C, Vogel I, Depert W et al. Overexpression of p53 protein during pancreatitis. *Br J Cancer* 1997;75:1501-4
- 50 Lillemo KD, Pitt HA. Palliation, surgical and otherwise. *Cancer* 1996;78 (suppl 3):605-14
- 51 Moertel CG, Childs DS, Reitermeier RJ, Colby MY, Holbrook MA. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 1969;2:865-7
- 52 Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, O'Connell MJ, Reitermeier RJ, Rubin J et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose radiation alone, moderate dose radiation + 5-fluorouracil and high dose radiation + 5-fluorouracil: the Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1981;48:1705-10
- 53 Nakata B, Chung YS, Nishimura S, Nishihara T, Sakurai Y, Sawada T et al. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and the prognosis of patients with pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 1997;79:695-9
- 54 Naumann M, Savitskaia N, Eilert C, Schramm A, Kalthoff H, Schmiegel N. Frequent codelation of p16/MTS 1 and p15/MTS 2 and genetic alterations in p16/MTS 1 in pancreatic tumors. *Gastroenterology* 1996;110:1215-24
- 55 Nguyen TD, Theobald S, Rougier P, Ducreux M, Lusinchi A, Bardet E et al. Simultaneous high-dose irradiation and daily cisplatin in unresectable, non-metastatic adenocarcinoma of the pancreas. A phase I-II study. *Radiother Oncol* (à paraître)
- 56 Nitecki SS, Sarr MG, Colby TV, Van Herdeem JA. Long term survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. Is it really improving? *Ann Surg* 1995;221:59-66
- 57 O'Brien S, Hatfield AR, Craig PI, Williams SP. A three year follow-up of self-expanding metal stents in the endoscopic palliation of longterm survivors with malignant biliary obstruction. *Gut* 1995;36:618-21
- 58 Palmer KR, Kerr M, Knowles G, Cull A, Carter DC, Leonard RC. Chemotherapy prolongs survival in inoperable pancreatic carcinoma. *Br J Surg* 1994;81:882-5
- 59 Patel AG, Toyama MT, Kusske AM, Alexander P, Ashley SW, Reber HA. Pylorus-preserving Whipple resection for pancreatic cancer. Is it any better? *Arch Surg* 1995;130:838-42
- 60 Raymond E, Louvet C, de Gramont A, Beerblock K, Tournigand C, Varette C et al. Clinical benefit improvement with hydroxyurea, leucovorin, 5-FU and cisplatin (HLFP regimen) in advanced pancreatic adenocarcinoma [Abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15:212
- 61 Raymond L, Infante F, Tuyns AJ, Voirol M, Lowenfels AB. Alimentation et cancer du pancréas. *Gastroenterol Clin Biol* 1987;11:488-92

- 62 Roder JD, Sdein HJ, Siewert JR. Carcinoma of the periampullary region. Who benefits from portal vein resection? *Am J Surg* 1996;171:170-4
- 63 Rosewicz S, Wiedenmann B. Pancreatic carcinoma. *Lancet* 1997;349:485-9
- 64 Rougier P, Zarba JJ, Ducreux M, Basile M, Pignon JP, Mahjoubi M et al. Phase II study of cisplatin and 120-hour continuous infusion of 5-fluorouracil in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma. *Ann Oncol* 1993;4:333-6
- 65 Rougier P, De Forni M, Adenis A. Phase I study of taxotere (RP 56976, docetaxel) in pancreatic adenocarcinoma [Abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994;13:200
- 66 Ruggeri BA, Huang L, Berger D, Chang H, Klein-Szanto AJ, Goodrow T et al. Molecular pathology of primary and metastatic ductal pancreatic lesions: analysis of mutations and expression of the p53, mdm-2, and p21/WAF-1 genes in sporadic and familial lesions. *Cancer* 1996;79:700-16
- 67 Simon B, Weinel R, Hohne M, Watz J, Schmidt J, Kortner GG et al. Frequent alterations of the tumor suppressor genes p53 and DCC in human pancreatic carcinoma. *Gastroenterology* 1994;106:1645-51
- 68 Smilanich RP, Hafner GH. Complications of biliary stents in obstructive pancreatic malignancies. A case report and review. *Dig Dis Sci* 1994;39:2645-9
- 69 Snady H, Cooperman A, Bruckner H, Paradiso J. L'échoendoscopie peut-elle influencer la prise en charge et l'évolution du cancer pancréatique ? *Acta Endosc* 1995;25:519-25
- 70 Speer A, Cotton PB, Russel RCG, Mason RR, Hatfield AR, Leung JW et al. Randomized trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. *Lancet* 1987;2:57-62
- 71 Sperti C, Pasquali C, Piccoli A, Pedrazzoli S. Survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Br J Surg* 1996;83:625-31
- 72 Spitz FR, Abbruzzese JL, Lee JE, Pisters PWT, Lowy AM, Fenoglio CJ et al. Preoperative and postoperative chemoradiation strategies in patients treated by pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 1997;15:928-37
- 73 Staley CA, Lee JE, Cleary KR, Abbruzzese JL, Fenoglio CJ, Rich TA. Preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy and intraoperative radiation therapy for adenocarcinoma of the pancreatic head. *Am J Surg* 1996;171:118-24
- 74 Stollfuss JC, Glatting G, Friess H, Kocher F, Berger HG, Reske SN. 2- (fluorine-18) - fluoro-2- deoxy-D-glucose PET in detection of pancreatic cancer: value of quantitative image interpretation. *Radiology* 1995;195:339-44
- 75 Sung JJ, Chung SC. Endoscopic stenting for palliation of malignant biliary obstruction. A review of progress in the last 15 years. *Dig Dis Sci* 1995;40:1167-73
- 76 Swope TJ, Wade TP, Neuberger TJ, Virgo KS, Johnson FE. A reappraisal of total pancreatectomy for pancreatic cancer: results from US Veterans Affairs Hospitals 1987-1991. *Am J Surg* 1994;168:582-5
- 77 Takahashi S, Ogata Y, Tsuzuki T. Combined resection of the portal vein for pancreatic cancer. *Br J Surg* 1994;81:1190-3
- 78 Taylor OM, Benson EA, McMahon MJ and the Yorkshire Gastrointestinal Tumour Group. Clinical trial of tamoxifen in patients with irresectable pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg* 1993;80:384-6
- 79 Tsao JI, Rossi RL, Lowell JA. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. Is it an adequate cancer operation? *Arch Surg* 1994;129:405-12
- 80 Turk P, Wanebo HJ, Glicksman A, Clark J, Koness J, Vezeridis M. Multimodality protocol for locally advanced carcinoma of the pancreas: pilot program [Abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992;11:187
- 81 Underhill CR, Gighley MS, Parnis FX, Mason RC, Larvin M, Owen W et al. Epirubicin, cisplatin and infusional 5-FU (ECF). An active regimen in pancreatic carcinoma [Abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15:203
- 82 Villanueva A, Reyes G, Cuatrecasas M, Martinez A, Erill N, Lerma E et al. Diagnostic utility of K-ras mutations in fine needle aspirates of pancreatic masses. *Gastroenterology* 1996;110:1587-94
- 83 Virgolini I, Raderer M, Kurtaran A, Angelberger P, Banyai S, Yang Q et al. Vasoactive intestinal peptide-receptor imaging for the localization of intestinal adenocarcinoma and endocrine tumors. *N Engl J Med* 1994;331:1116-21
- 84 Wagener DJ, Hoogenraad WJ, Rougier P, Lusinchi A, Taal BG, Veenhof CH et al. Results of a phase II trial of epirubicin and cisplatin before and after irradiation and 5-fluorouracil in locally advanced pancreatic cancer an EORTC GITCCG study. *Eur J Cancer* 1996;32 A:1310-3
- 85 Wanebo H, Glicksman A, Clark J, Vezeridis M. Preoperative chemotherapy and radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer [Abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993;12:222
- 86 Wanebo HJ, Vezeridis MP. Pancreatic carcinoma in perspective. A continuing challenge. *Cancer* 1996;78(suppl 3):580-91
- 87 Whitehead RP, Jacobson J, Brown TD, Taylor SA, Weiss GR, Mac Donald JS. Phase II trial of paclitaxel and granulocyte colony stimulating factor in patients with pancreatic carcinoma: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1997;15:2414-9
- 88 Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sitzmann JV, Hruban RH, Goodman SN et al. Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of pancreas: 201 patients. *Ann Surg* 1995;221:721-31