

LES STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES NÉO-ADJUVANTES MODIFIENT LA PRISE EN CHARGE ET LE PRONOSTIC DES CANCERS PANCRÉATIQUES

N. Girard¹, Françoise Mornex¹, C. Partensky², J.R. Delpero³

¹ Département de Radiothérapie-Oncologie, Centre hospitalier Lyon-Sud, Lyon, France

² Fédération des Spécialités Digestives, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France

³ Département de Chirurgie, Institut Paoli-Calmette, Marseille, France

THE NEO-ADJUVANT THERAPEUTIC STRATEGIES CHANGE THE MANAGEMENT AND PROGNOSTIC OF PANCREATIC CANCERS (Abstract): Pancreatic cancers is associated with long-term survival only when complete surgical resection has been accomplished. However surgical resection alone produces suboptimal results. Multicentric studies proved the efficacy (in terms of local recurrence and survival) of the combined therapy: surgical resection, radiotherapy and chemotherapy. The neo-adjuvant therapeutic option is available for pancreatic tumors, either resectable or not (locally advanced tumors). This therapeutic strategy has a lot of advantages: (1) the beginning of the anti-tumoral treatment by chemo-radiotherapy increases of the number of patients which received the multi-modal therapeutic programme; (2) this kind of therapy allows a better selection of patients for surgical resection; (3) in some cases the neo-adjuvant therapy produced a conversion (the tumor may be resected surgically) of the locally advanced pancreatic cancers. At this stage the neo-adjuvant methods are in a process of evaluation; a better standardization of the radiological and pathological methods being also necessary. The newest chemotherapeutic drugs must be associated with modern radiotherapy to defeat aggressivity of pancreatic cancer.

KEY WORDS: PANCREATIC CANCER, NEO-ADJUVANT THERAPY, PANCREATECTOMY

Correspondance: Professeur Françoise Mornex, Département de Radiothérapie-Oncologie, Centre hospitalier Lyon-Sud, 165, Chemin du Grand Revoyet, 69495 Pierre-Bénite cedex, Tél: (+33) 478861681; Fax: (+33) 478863330; e-mail: francoise.mornex@chu-lyon.fr *

INTRODUCTION

Le cancer du pancréas, responsable de plus de 50 000 décès chaque année dans le monde, est l'une des principales causes de mortalité par cancer dans les pays développés [1]. Les cancers du pancréas localisés et localement avancés, au cours desquels les traitements focaux - chirurgie et radiothérapie - peuvent être mis en oeuvre à visée curative, doivent être distingués des cancers du pancréas métastatiques, dont le traitement repose sur la chimiothérapie exclusive. La résection chirurgicale de la tumeur pancréatique, seul traitement associé à une survie prolongée, n'est possible que dans 15 % à 20 % des cas, du fait de la précocité de l'infiltration tumorale péri-pancréatique et mésentérique [1-10]. En outre, après chirurgie exclusive, l'existence de micro-métastases précoces explique d'une part les taux élevés de récurrence loco-régionale (50 % à 80 % des cas) [2,9], et d'autre part les faibles résultats de survie à long terme (15 % à 20 % des patients) [1-9].

Afin d'améliorer ces résultats, plusieurs auteurs ont évalué la faisabilité de stratégies thérapeutiques multi-modales, incluant la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie, réalisées soit de façon adjuvante [2-4,11], soit de façon néo-adjuvante [12-38]; actuellement, le concept de chimio-radiothérapie néo-adjuvante apparaît comme étant séduisant, faisable et efficace non seulement en cas de tumeur pancréatique résecable d'emblée, mais aussi en cas de tumeur pancréatique localement avancée [9].

* received date: 21.12.2005
accepted date: 15.01.2006

LES AVANTAGES DES STRATÉGIES NÉO-ADJUVANTES AU COURS DES CANCERS PANCRÉATIQUES SONT NOMBREUX.

Les objectifs des traitements néo-adjuvants au cours des cancers pancréatiques incluent, en cas de tumeur résecable, d'une part l'amélioration du contrôle local, loco-régional et systémique, et d'autre part l'augmentation de la survie après résection chirurgicale ; en cas de tumeur localement avancée, initialement non résecable, il s'agit d'obtenir une réponse tumorale suffisante autorisant une résection curative secondaire [9,10]. En cas de tumeur pancréatique résecable d'emblée, la radiothérapie et la chimiothérapie adjuvantes sont associées à une réduction de 30 % à 70 % des récurrences loco-régionales et à une augmentation de survie de 6 à 11 mois selon les séries [2-4,11]. Néanmoins, même si la mortalité de la pancréatectomie a diminué, passant de 15 % à 2 % [2,4-6,39], les complications post-opératoires restent fréquentes, et peuvent retarder le début du traitement adjuvant; dans l'étude du *Gastro-Intestinal Tumor Study Group* [11], près de 25 % des patients inclus n'ont en fait pas reçu la totalité du traitement adjuvant proposé du fait d'une période de convalescence post-opératoire prolongée. Ainsi, l'administration de la chimiothérapie et de la radiothérapie en pré-opératoire permettrait d'augmenter l'efficacité globale du traitement, tant au niveau collectif, plus de patients étant traités de façon complète, qu'au niveau individuel, l'intensité globale du traitement étant augmentée par la réduction de sa durée totale.

Plusieurs autres considérations théoriques sont en faveur des stratégies néo-adjuvantes. En cas de tumeur pancréatique résecable, la radiothérapie et la chimiothérapie sont plus efficaces sur des cellules tumorales suffisamment oxygénées et dont la vascularisation n'a pas encore été perturbée par le geste chirurgical [12,21]. Le traitement pré-opératoire est susceptible de stériliser les tissus péri-tumoraux, et ainsi de réduire d'une part le risque de dissémination tumorale per-opératoire [14,40], et d'autre part le taux élevé (jusqu'à 51 % dans certaines séries) d'envahissement tumoral des marges de résection [40], facteur prédictif de récurrence loco-régionale le plus significatif dans les études rapportées [5,6,39,40-42]. Plusieurs auteurs ont montré que les cellules périphériques de la tumeur, responsables de ces récurrences loco-régionales précoces après chirurgie exclusive, étaient les plus affectées par la chimiothérapie d'induction [14,43]. Enfin, les stratégies néo-adjuvantes seraient associées à une meilleure tolérance gastro-intestinale de l'irradiation, les anses grêles n'étant pas encore fixées par le montage chirurgical dans les champs d'irradiation [44], et diminueraient les risques de déhiscence des anastomoses pancréatico-digestives et de fistule pancréatique, induits par la chimio-radiothérapie adjuvante [29].

Les stratégies néo-adjuvantes permettent de sélectionner les patients qui bénéficient de la résection chirurgicale de la tumeur pancréatique, en définissant une fenêtre d'observation de l'évolutivité tumorale d'environ 4 à 6 semaines avant la chirurgie: selon les séries, jusqu'à 30% des patients atteints d'une tumeur initialement résecable présenteraient une progression loco-régionale et/ou systémique pendant la phase de chimio-radiothérapie néo-adjuvante [15,29,45]. Ces patients, porteurs de tumeurs pancréatiques à haut risque de micro-métastases occultes, n'auraient pas bénéficié de l'exérèse chirurgicale, et en éviteraient la morbidité et la mortalité [15, 45]. Cette sélection des patients participe à l'augmentation de la survie globale observée après traitement néo-adjuvant, par un effet de type Will-Rogers [29].

En cas de tumeur pancréatique localement avancée initialement non résecable, le traitement néo-adjuvant doit être envisagé comme un traitement d'induction, susceptible de réduire le volume tumoral, les extensions tumorales péri-pancréatiques, et l'envahissement ganglionnaire et vasculaire éventuel [40]; plusieurs séries ont montré la possibilité et l'intérêt, en terme de contrôle local et de survie, de la résection chirurgicale après réponse à la chimio-radiothérapie néo-adjuvante et obtention d'un downstaging local et loco-régional [17,21-38].

Les stratégies néo-adjuvantes modifient la prise en charge diagnostique et symptomatique initiale des cancers pancréatiques.

L'absence d'exploration chirurgicale pré-thérapeutique signifie d'une part que la confirmation histopathologique du diagnostic doit être obtenue par d'autres méthodes, non invasives et efficaces, et d'autre part que certains patients porteurs de métastases loco-régionales péritonéales, non diagnostiquées à l'imagerie initiale, pourraient ainsi recevoir une irradiation inutile. La laparoscopie a été proposée comme méthode d'évaluation initiale de l'extension tumorale locale et loco-régionale, mais sa rentabilité diagnostique par rapport aux examens d'imagerie actuels - tomодensitométrie et imagerie par résonance magnétique -, est décevante [12,46]. Les équipes expérimentées en pathologie pancréatique utilisent actuellement les techniques d'écho-endoscopie et de repérage tomодensitométrique pour obtenir des cytologies et/ou biopsies tumorales de taille et de qualité suffisantes. Le principal risque de ces procédures est l'hématome rétro-péritonéal, notamment en cas de thrombose splénique avec hypertension portale segmentaire. Bien qu'objet de controverses, le risque de dissémination tumorale semble négligeable, et les taux de récurrence péritonéales ne sont pas augmentés chez ces patients [12,46].

En cas de tumeur pancréatique volumineuse, notamment céphalique, il est souvent nécessaire d'assurer le drainage biliaire et/ou le support nutritif des patients pendant la phase de traitement pré-opératoire [44]. Les techniques de drainage biliaire percutané ou endoscopique ont longtemps été associées à une augmentation de la morbidité et la mortalité des patients pendant la phase d'induction et la période péri-opératoire [29,47,48]; les données issues d'essais cliniques plus récents, au cours desquels les indications de drainage sont portées de façon collégiale et le suivi des patients encadré par un protocole permettant un diagnostic précoce des complications (angiocholite, obstruction), ont montré l'intérêt de ces techniques, même si un risque accru de fistule pancréatique et d'infection (15% des patients) semble néanmoins exister [48-50]. Le choix de prothèses métalliques courtes permettrait d'éviter les risques d'obstruction précoce et de difficulté d'extraction avant la réalisation de l'anastomose bilio-digestive [48].

LA CHIMIO-RADIOTHÉRAPIE NÉO-ADJUVANTE EST FAISABLE AU COURS DES CANCERS PANCRÉATIQUES.

Les protocoles de traitement néo-adjuvant utilisés dans les cancers du pancréas ont été développés à partir des résultats obtenus en situation adjuvante avec la radiothérapie et la chimiothérapie au cours des années 80. Les résultats de la radiothérapie pré-opératoire exclusive, encourageants en terme d'augmentation du contrôle local, mais décevants en terme de survie du fait des risques élevés de récurrence métastatique, ont conduit à lui associer une chimiothérapie concomitante [14]. Parallèlement, plusieurs études, dont celle du *Gastro-intestinal Tumor Study Group* [11], avaient montré l'intérêt de traitements adjuvants associant 5-fluorouracile (5-FU) et une irradiation standard délivrant 40 à 50 Gy [3,4,11,51]. Les premières expériences de chimio-radiothérapie concomitante pré-opératoire conduites au *M.D. Anderson Cancer Center* [12], reposaient sur ce type de protocole, avec une irradiation de 50 Gy en fractions de 1,8 Gy, combinée à une perfusion continue de 5-FU à la dose de 300 mg/m²/jour, 5 jours par semaine ; malgré des toxicités gastro-intestinales sévères observées chez près d'un tiers des patients, cette combinaison était associée à un meilleur contrôle local (taux de récurrence locale de 11 %). D'autres auteurs ont montré la faisabilité de protocoles néo-adjuvants associant plusieurs agents de chimiothérapie, comme l'association mitomycine (10 mg/m² à J2) et 5-FU (1000 mg/m² en perfusion continue de J2 à J5 et de J29 à J32) [47], ou la trithérapie comprenant 5-FU (1000 mg/m²/jour), streptozotocine (300 mg/m² à J1, J2, J3) et cisplatine (100 mg/m² à J3) [25,30], avec des taux de toxicité variables, essentiellement muqueuse, bilio-digestive, infectieuse et hématologique.

La faisabilité des protocoles de chimio-radiothérapie néo-adjuvante dépend également des modalités de l'irradiation pancréatique. Deux études issues du *M.D. Anderson Cancer*

Center ont montré que les schémas de chimio-radiothérapie hypo-fractionnés (délivrant 30 Gy en fractions quotidiennes de 3 Gy, 5 jours par semaine) étaient associés à une meilleure tolérance par rapport au fractionnement standard (avec des taux de toxicités gastro-intestinales de grade 3 de 9 % versus 15 %) et donnaient des résultats similaires: taux de récurrence locale de 10 %, survie de médiane de 20 à 25 mois [15]. Moutardier et coll. [52] n'ont pas mis en évidence de différence tant en terme de tolérance que d'efficacité entre une irradiation standard (délivrant 45 Gy en fractions de 1,8 Gy) et une irradiation en split-course (délivrant 2 séquences de 30 Gy en 10 fractions), en association à une chimiothérapie avec une perfusion continue de 5-FU (650 mg/m² de J1 à J5 et de J21 à J25) et du cisplatine (80 mg/m² à J2 et J22). Les résultats du protocole FFCD-SFRO (Fondation Francophone de Cancérologie Digestive-Société Française de Radiothérapie Oncologie) 97-04 [20], ont montré la faisabilité de l'association d'une irradiation standard (50 Gy en fractions de 2 Gy) et d'une chimiothérapie à base de 5-FU (300 mg/m² de J1 à J33, 5 jours par semaine) et de cisplatine (20mg/m² de J1 à J5 et de J29 à J33), 68 % des patients recevant la totalité du traitement proposé.

Dans ces études réalisées dans les années 90, les protocoles correspondaient à ceux utilisés en situation adjuvante; l'avantage de survie obtenu résultait essentiellement de l'augmentation du contrôle local apporté par l'irradiation [35], et la chimiothérapie à base de 5-FU doit en fait être considérée plus comme radio-sensibilisante que comme cytotoxique, au vu des taux de réponse médiocres observés en cas de tumeur pancréatique métastatique [53]. Plus récemment, afin d'améliorer les taux de contrôle systémique après chimio-radiothérapie néo-adjuvante, la faisabilité de schémas sans 5-FU a été évaluée; la gemcitabine est un puissant radio-sensibilisant, diminuant le seuil d'apoptose radio-induite dans des cellules tumorales pancréatiques, et a montré sa supériorité au 5-FU en phase métastatique [54]. Après une étude de phase I [16], l'équipe du *M.D. Anderson Cancer Center* a rétrospectivement comparé le protocole classique de chimio-radiothérapie néo-adjuvante à base de 5-FU à un schéma utilisant la gemcitabine (à la dose de 250 à 500 mg/m² par semaine); si la survie était similaire dans les deux bras (25 mois), la toxicité, notamment hématologique, était supérieure chez les patients traités par gemcitabine (23 % versus 1 %) [33]. Une autre étude de phase II, au cours de laquelle la gemcitabine était administrée de façon bi-hebdomadaire (de 20 à 100 mg/m²), a montré des résultats similaires [37]. La gemcitabine a un index thérapeutique étroit, et la dose et le fractionnement de l'irradiation concomitante doivent être particulièrement adaptés afin d'éviter la survenue de toxicités limitantes. Une seconde molécule, le paclitaxel, est un autre agent radio-sensibilisant, augmentant le taux de cellules tumorales en phase G2/M du cycle cellulaire, particulièrement sensible à l'irradiation. Utilisé au cours de la chimio-radiothérapie pré-opératoire des cancers pancréatiques, sa toxicité digestive était supérieure à celle du 5-FU (37 % contre 9 %), sans différence significative en terme de taux de réponse et de survie [18]. Quelques autres études de phase I et II ont montré la possibilité d'intégrer dans les protocoles de chimio-radiothérapie néo-adjuvante le docetaxel, l'irinotecan ou de combiner la gemcitabine avec du cisplatine ou du 5-FU [37,54,55].

Ainsi, la chimio-radiothérapie néo-adjuvante est un concept applicable dans le cancer pancréatique; dans les séries publiées, elle n'était associée ni à un retard, ni à une augmentation de la mortalité ou la morbidité de la résection pancréatique.

LA CHIMIO-RADIOTHÉRAPIE NÉO-ADJUVANTE EST ASSOCIÉE À UN MEILLEUR PRONOSTIC EN CAS DE TUMEUR PANCRÉATIQUE RÉSECABLE D'EMBLÉE.

Plusieurs séries de patients atteints de tumeur pancréatique résecable d'emblée et traités par chimio-radiothérapie néo-adjuvante ont été rapportées (Tableau I); ces études de phase II ont montré des taux de réponse objective compris entre 0 % et 66 %, avec des taux de

résection de 45 % à 74 %. Malgré des critères d'inclusion variables d'une étude à l'autre, notamment concernant la définition de la résécabilité tumorale initiale, la survie médiane des patients effectivement opérés était supérieure à celle observée dans les études historiques de chirurgie exclusive [2-4], et semblable à celle observée dans les études de traitement adjuvant, comprise entre 11 et 27 mois [45,56]. L'avantage de la séquence néo-adjuvante semble principalement être lié à une amélioration du contrôle local ; dans le protocole FFCD-SFRO 97-04, seulement 2 patients (parmi les 26 patients opérés) ont présenté avec une récurrence loco-régionale [20]. Dans la série de patients opérés au *M.D. Anderson Cancer Center*, rapportée en 1997 par Spitz et coll. et en 2000 par Breslin et coll., le taux de récurrence locale était de 11 % après chimio-radiothérapie néo-adjuvante et de 21 % après chimio-radiothérapie adjuvante (différence non significative) [45,56]. Ces études montraient également une tendance à la réduction de l'envahissement des marges de résection ; la survie était significativement meilleure chez les patients indemnes d'envahissement ganglionnaire, mais n'était influencée ni par la taille de la tumeur, ni par la dose totale de la radiothérapie, ni par l'irradiation per-opératoire, ni par la réponse au traitement d'induction [56].

Tableau I
Séries de patients atteints de tumeur pancréatique RÉSÉCABLE,
traités par chimio-radiothérapie néo-adjuvante

Auteur	n	CHT	RDT	toxicité de grade ¼ (n)			réponse (n)	chirurgie (n)	morbidité opératoire (n)	survie médiane (mois)		
				total	hem	non-hem				globale	opérés	non opérés
Evans [12], 1992	28	5-FU	50Gy/S-RTPO	6	0	6	5	17	3			
Yeung [13], 1993	26	5-FU, MMC	50Gy/S	6	3	3	6	12	2	8		
Ishikawa [14], 1994	23	No	50Gy/S	0	0	0		17	6	15	15	9
Pisters [15], 1998	35	5-FU	30Gy/R-RTPO	3	0	3	23	20	6		25	7
Hoffman [16], 1998	53	5-FU, MMC	50Gy/S		30	75	8	24	3	11	16	
White [17], 2001	53	5-FU, CDDP, MMC	45Gy/S	38 ^a	23 ^a	15 ^a	31	28	11	22		
Pisters [18], 2002	35	PXL	30Gy/R-RTPO	16	3	13	4	20	5	12	19	10
Moutardier [19], 2004	61	5-FU, CDDP	30Gy/SC-45/S	0	0	0	0	40	7	13	27	9
FFCD-SFRO 97-04 [20], 2004	41	5-FU, CDDP	50Gy/S	27	27	30	4	26	13	9	12	9

CHT: chimiothérapie; RDT: radiothérapie; 5-FU: 5-fluorouracile ; CDDP: cisplatine; MMC: mitomycine C; PXL: paclitaxel; S: fractionnement standard; R: régime hypo-fractionné; SC: split-course; RTPO: irradiation per-opératoire; hem: hématologique; non-hem: non-hématologique; ^a: résultats combinés avec ceux des patients atteints de tumeurs pancréatiques résécables

LA CHIMIO-RADIOTHÉRAPIE NÉO-ADJUVANTE EST EFFICACE EN CAS DE TUMEUR PANCRÉATIQUE LOCALEMENT AVANCÉE.

Plusieurs séries de patients atteints de tumeurs pancréatiques localement avancées initialement non résécables ont rapporté l'efficacité des traitements néo-adjuvants, radiothérapie [21], chimiothérapie [26] et chimio-radiothérapie [23], pour rendre secondairement opérables ces tumeurs (Tableau II). Dans ces études, montrant des taux de

réponse variables (de 0% à 59 %), l'obtention d'un downstaging suffisant pour permettre une résection curative n'était en fait que rarement effective, avec des taux de résection compris entre 0 % et 64 %. Il est là encore difficile de comparer des données issues de centres différents, du fait des disparités de sélection, de définition de la résecabilité, de procédure chirurgicale et d'évaluation histopathologique.

Tableau II
Séries de patients atteints de tumeur pancréatique LOCALEMENT AVANCÉE,
traités par chimio-radiothérapie néo-adjuvante

Auteur	n	CHT	RDT	toxicité de grade 3/4 (n)			réponse (n)	chirurgie (n)	survie médiane (mois)		
				total	Hem	non-hem			globale	opérés	non opérés
Pilepich [21], 1980	17		40-50Gy/S				5	6	8		
Jeekel [22], 1991	20	5-FU	40-50Gy/S				4	2	10		
Jessup [23], 1993	16	5-FU	40-50Gy/S	4	0	4	2	2	8		
Safran [24], 1997	34	PXL	50Gy/S	7	2	5	4	1			
Kamthan [25], 1997	35	5-FU, CDDP, STZ	54Gy/SC		9	8	15	5	15	31	11
Todd [26], 1998	38	5-FU, L, MMC			2	29	15	4	16	28	13
Bousquet [27], 1998	7	5-FU, CDDP	50Gy/S	0	0	0	2	2			
Bajetta [28], 1999	32	Doxi-fluridine, L	50Gy/SC	0	0	0	7	5	9		
Wanebo [29], 2000	14	5-FU, CDDP	45Gy/S				9	9		19	9
Snady [30], 2000	68	5-FU, CDDP, STZ	54Gy/SC	19	15	13	30	20	24	32	21
Kastl [31], 2000	27	5-FU	50Gy/S		12	6	16	10	11		
White [17], 2001	58	5-FU, CDDP, MMC	45Gy/S	38 ^a	23 ^a	15 ^a	19	11	20		
Mehta [32], 2001	15	5-FU	50-56Gy/S	0	0	0	5	9		30	8
Crane [33], 2002	114	5-FU or GMZ	30Gy/R	13			6	6			
Kim [34], 2002	87	5-FU, GMZ					3	1	11	18	
Ammori [35], 2003	67	GMZ, +/- CDDP	50Gy/S		8	6	17	9		18	12
Aristu [36], 2003	47	5-FU, CDDP, GMZ	45Gy/S				20	9	11	23	10
Joensuu [37], 2004	28	GMZ	50Gy/S		21	4		20	25	25	14
Moutardier [38], 2004	31	5-FU, CDDP	45Gy/S	0	0	0	0	0	8		

CHT: chimiothérapie; RDT: radiothérapie; 5-FU: 5-fluorouracile ; CDDP: cisplatine; MMC: mitomycine C; GMZ: gemcitabine; PXL: paclitaxel; DXL: docetaxel; S: fractionnement standard; R: régime hypo-fractionné; SC: split-course; RTPO: irradiation per-opératoire; hem: hématologique; non-hem: non-hématologique; ^a: résultats combinés avec ceux des patients atteints de tumeurs pancréatiques résecables

Snady et coll. [30] ont rapporté une étude rétrospective incluant 159 patients, parmi lesquels 68 avaient une tumeur localement avancée traitée par chimio-radiothérapie néo-adjuvante et 91 une tumeur resectable d'emblée traitée par chimio-radiothérapie adjuvante. Malgré une maladie plus avancée et un taux de résection de seulement 29 %, la survie médiane était significativement plus haute dans le groupe des patients atteints de tumeur localement avancée (23.6 mois versus 14.0 mois chez les patients opérés d'emblée). Après traitement néo-adjuvant, la survie médiane des patients opérés était de 32.3 mois, celle des patients non opérés de 21.2 des mois, significativement supérieure à celle des patients traités par chirurgie d'emblée. Ces résultats reflètent les critères d'inclusion sélectifs de cette étude, au cours de laquelle les tumeurs définies résécables d'emblée selon les normes du *M.D. Anderson Cancer Center* ont été considérées comme localement avancées, non résécables, et ont reçu un traitement d'induction. La définition de la résécabilité des tumeurs pancréatiques traitées par chimio-radiothérapie néo-adjuvante doit donc être standardisée.

Une évaluation standardisée des traitements néo-adjuvants des cancers pancréatiques est indispensable.

Considérant le rôle pronostique majeur de l'extension tumorale locale et loco-régionale et de la résection chirurgicale complète [41,57], les critères de résécabilité des tumeurs pancréatiques doivent être précisément définis, non seulement au moment du diagnostic, mais aussi après chimio-radiothérapie première, d'une part afin de pouvoir comparer les différentes études disponibles, et d'autre part afin de pouvoir confronter les stratégies thérapeutiques adjuvantes et néo-adjuvantes [58]. Les études conduites au *M.D. Anderson Cancer Center* ont recommandé l'utilisation de critères de résécabilité tomodynamométriques [9,58], définis par l'absence de maladie extra-pancréatique, d'atteinte du carrefour veineux mésentérico-porte, et d'extension directe au tronc coeliaque ou à l'artère mésentérique supérieure. La pertinence de ces critères a été établie dans l'étude de Spitz et coll. [45,56,57], avec, parmi les tumeurs ayant ces caractéristiques, une résécabilité de 80 % et un taux de marges positives de 17 %. Ces critères concernent essentiellement les tumeurs de la tête du pancréas, qui représentent la majorité des cas inclus dans les études; les tumeurs corporéo-caudales, plus rares, ne peuvent être que plus rarement réséquées de façon curative du fait de l'invasion fréquente des structures vasculaires péri-pancréatiques. Bien que beaucoup d'auteurs utilisent cette méthode de réévaluation, d'autres, devant la difficulté de mesurer précisément la réponse tumorale et la fréquence des métastases loco-régionales occultes, ont recommandé l'utilisation systématique de la laparoscopie après traitement néo-adjuvant [14,44]. Dans l'étude annoncée par White et coll. [59], incluant 98 patients avec une tumeur pancréatique résécable ou localement avancée, la laparoscopie initiale a permis d'identifier 18 % de patients porteurs de métastases occultes; le rendement de la laparoscopie dépendait de la taille de la tumeur pancréatique. La tomodynamométrie de réévaluation sur-estimait la réponse tumorale, et était meilleure pour prédire la non-résécabilité que la résécabilité, avec un taux d'erreur d'environ 20 %. De même, dans l'étude de Nieveen von Djikum et coll. [60], la laparoscopie de réévaluation après chimio-radiothérapie néo-adjuvante ne prédisait la non-résécabilité que dans 35 % des cas. En pratique, après chimio-radiothérapie néo-adjuvante, la laparoscopie ne semble pas devoir être exécutée en routine. L'utilisation de la tomographie par émission de positon, non encore évaluée à ce jour, semble une autre voie prometteuse dans cette situation. Willett et coll. [61] ont examiné la valeur prédictive des taux de CA 19-9 après traitement néo-adjuvant, et ont montré une corrélation statistiquement significative entre les variations de ces taux et la réponse tomodynamométrique ; si l'augmentation des taux de CA 19-9 était associée à la présence de métastases loco-régionales et systémiques, sa diminution n'était en revanche pas corrélée à une résécabilité plus complète, particulièrement en cas de tumeur initialement localement avancée.

La pancréatectomie doit être une procédure standardisée, afin d'éviter le risque de résection incomplète associée à un faible contrôle local et à l'absence de bénéfice de survie [2,4,9,41,57,58,62]. L'examen de la pièce opératoire doit être réalisé par le chirurgien et le pathologiste, avec un repérage à l'encre de la marge postérieure et des structures vasculaires, permettant de mesurer précisément la marge rétro-péritonéale [9,41,57,58,62,63]. L'examen extemporané permet de compléter la résection en cas d'envahissement des marges de résection, tant au niveau de la section pancréatique et duodénale que des voies biliaires [41,57,63]. L'absence de standardisation dans les études précédemment publiées rend difficile l'évaluation de l'efficacité des traitements néo-adjuvants sur la réduction de l'envahissement de ces marges de résection, rapportée dans plusieurs séries [41]. En outre, du fait de la valeur prédictive de l'envahissement des ganglions péri-pancréatiques sur le risque de récurrence locale, l'examen histopathologique doit être rigoureux [2,4]. Staley et coll. [62] ont montré que la standardisation de la résection chirurgicale et de l'examen histopathologique conduisait à augmenter le nombre de ganglions examinés au sein de la pièce opératoire, et ainsi à mieux évaluer l'extension ganglionnaire; une réduction de l'envahissement ganglionnaire avait été mise en évidence par Pingpank et coll. [41] après chimio-radiothérapie néo-adjuvante.

Face à ces difficultés d'évaluation de la réponse aux traitements néo-adjuvants, quelques équipes ont développé des méthodes d'évaluation histopathologique de la réponse tumorale, soit par la mesure de l'importance de la fibrose intra-tumorale, soit par la mesure des taux de cellules tumorales viables sur les pièces opératoires. L'utilisation de la fibrose comme témoin de la réponse à la chimio-radiothérapie néo-adjuvante se heurte au fait que la fibrose et la nécrose sont des aspects histologiques fréquents au cours des cancers pancréatiques naïfs de tout traitement; leur présence ne peut donc pas à elle seule être interprétée comme une preuve de l'effet des traitements néo-adjuvants [12]; en outre, il peut être difficile de délimiter précisément les limites de la tumeur par rapport à son stroma fibreux, et les mesures histopathologiques de taille tumorale ne seraient pas plus valides que celles obtenues par les méthodes d'imagerie non invasives [9,12,33,58]. Des études ont montré que le rapport fibrose/cellules tumorales était significativement augmenté après traitement neoadjuvant comparé à aucun traitement préopératoire, et ont identifié ce taux de fibrose comme facteur pronostique favorable indépendant, aux côtés des marges de résection négatives et de l'absence d'envahissement ganglionnaire [64]. L'évaluation des taux de cellules tumorales viables a été étudiée initialement par Ishikawa et coll. [65], avec une classification basée sur le taux et la disposition des cellules cancéreuses „sévèrement dégénératives” (SDCC), considérés en apoptose et témoignant de l'action de la chimio-radiothérapie néo-adjuvante, au niveau de la tumeur primitive ou des adénopathies péri-pancréatiques. L'équipe du *M.D. Anderson Cancer Center* utilise une autre échelle à 4 niveaux [9,12,62], allant du grade I (absence de destruction évidente des cellules tumorales), au grade IV (réponse complète histopathologique), en passant les grades IIa (disparition de 10 % à 50 % des cellules tumorales), IIb (destruction de 51 % à 90 % des cellules tumorales) et III (moins de 10 % de cellules tumorales viables). Chez les patients traités par chimio-radiothérapie néo-adjuvante pour des tumeurs pancréatiques résécables, alors que les réponses complètes (grade IV) restaient exceptionnelles (2 % à 4 %, tableaux I et II), une réponse de grade III était observée dans environ 10 % des cas, et une réponse de grade IIb dans environ 25 % des cas [37,45,55]. Dans l'essai FFCD-SFRO 97-04, 50 % des patients opérés après chimio-radiothérapie néo-adjuvante ont présenté une réponse histopathologique majeure (> 80 % de SDCC). Cependant, aucune étude n'a à ce jour montré de corrélation entre la réponse pathologique et les paramètres cliniques de contrôle local ou de survie, d'une part du fait des faibles effectifs de patients finalement opérés [66], et d'autre part du fait du potentiel métastatique élevé de ces tumeurs.

RÉFÉRENCES

1. 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.* 1985; 82(1): 111-115.
2. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Lillemoe KD, Pitt HA, Talamini MA, et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg* 1997; 226(3): 248-257.
3. Klinkenbijnl JH, Jeekel J, Sahmoud T, van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CH, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg.* 1999; 230(6): 776-782.
4. Yeo CJ, Abrams RA, Grochow LB, Sohn TA, Ord SE, Hruban RH, et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: postoperative adjuvant chemoradiation improves survival. A prospective, single-institution experience. *Ann Surg.* 1997; 225(5): 621-633.
5. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Koniaris L, Kaushal S, Abrams RA, et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg.* 2000; 4(6): 567-579.
6. Wagner M, Redaelli C, Lietz M, Seiler CA, Friess H, Buchler MW. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg.* 2004; 91(5): 586-594.
7. Cleary SP, Gryfe R, Guindi M, Greig P, Smith L, Mackenzie R, et al. Prognostic factors in resected pancreatic adenocarcinoma: analysis of actual 5-year survivors. *J Am Coll Surg.* 2004; 198(5): 722-731.
8. Rosemurgy AS, Serafini FM. New directions in systemic therapy of pancreatic cancer. *Cancer Control.* 2000; 7(5): 437-451.
9. Mornex F, Girard N, Partensky C, et al. Radiochemotherapy in the management of pancreatic cancer-Part 1: Neoadjuvant treatment. *Semin Radiat Oncol* 2005, *in press*
10. Link KH, Formentini A, Leder G, Fortnagel G, Sartori N, Schatz M, et al. Resection and radiochemotherapy of pancreatic cancer-the future? *Langenbecks Arch Surg* 1998; 383(2): 134-144.
11. Gastrointestinal Tumor Study Group. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Cancer.* 1987; 59: 2006-20010.
12. Evans DB, Rich TA, Byrd DR, Cleary KR, Connelly JH, Levin B, et al. Preoperative chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg.* 1992; 127 (11): 1335-1339.
13. Yeung RS, Weese JL, Hoffman JP, Solin LJ, Paul AR, Engstrom PF, et al. Neoadjuvant chemoradiation in pancreatic and duodenal carcinoma. A Phase II Study. *Cancer.* 1993; 72(7): 2124-2133.
14. Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S, Sasaki Y, Iwanaga T, Matayoshi Y, et al. Is the long-term survival rate improved by preoperative irradiation prior to Whipple's procedure for adenocarcinoma of the pancreatic head? *Arch Surg.* 1994; 129(10): 1075-1080.
15. Pisters PW, Abbruzzese JL, Janjan NA, Cleary KR, Charnsangavej C, Goswitz MS, et al. Rapid-fractionation preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy, and intraoperative radiation therapy for resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 1998; 16(12): 3843-3850.
16. Wolff RA, Evans DB, Gravel DM, Lenzi R, Pisters PW, Lee JE, et al. Phase I trial of gemcitabine combined with radiation for the treatment of locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.* 2001; 7(8): 2246-2253.
17. White RR, Hurwitz HI, Morse MA, Lee C, Anscher MS, Paulson EK, et al. Neoadjuvant chemoradiation for localized adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg Oncol.* 2001; 8(10): 758-765.
18. Pisters PW, Wolff RA, Janjan NA, Cleary KR, Charnsangavej C, Crane CN, et al. Preoperative paclitaxel and concurrent rapid-fractionation radiation for resectable pancreatic adenocarcinoma: toxicities, histologic response rates, and event-free outcome. *J Clin Oncol.* 2002; 20(10): 2537-2544.
19. Moutardier V, Magnin V, Turrini O, Viret F, Hennekinne-Mucci S, Goncalves A, et al. Assessment of pathologic response after preoperative chemoradiotherapy and surgery in pancreatic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 60(2): 437-443.
20. Mornex F, Bossard N, Ychou M, Seitz JF, Partensky C, Chauffert B. Neoadjuvant chemoradiation followed by surgery for resectable pancreatic carcinoma: French phase II preliminary results (FFCD-SFRO 97-04). *Proc Am Soc Oncol* 2002; 21: 2344.
21. Pilepich MV, Miller HH. Preoperative irradiation in carcinoma of the pancreas. *Cancer.* 1980; 46(9): 1945-1949.
22. Jeekel J, Treurniet-Donker AD. Treatment perspectives in locally advanced unresectable pancreatic cancer. *Br J Surg.* 1991; 78(11): 1332-1334.

23. Jessup JM, Steele G Jr, Mayer RJ, Posner M, Busse P, Cady B, et al. Neoadjuvant therapy for unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Arch Surg.* 1993; 128(5): 559-564.
24. Safran H, King TP, Choy H, Hesketh PJ, Wolf B, Altenhein E, et al. Paclitaxel and concurrent radiation for locally advanced pancreatic and gastric cancer: a phase I study. *J Clin Oncol.* 1997; 15(3): 901-907.
25. Kamthan AG, Morris JC, Dalton J, Mandeli JP, Chesser MR, Leben D, et al. Combined modality therapy for stage II and stage III pancreatic carcinoma. *J Clin Oncol.* 1997; 15(8): 2920-2927.
26. Todd KE, Gloor B, Lane JS, Isacoff WH, Reber HA. Resection of locally advanced pancreatic cancer after downstaging with continuous-infusion 5-fluorouracil, mitomycin-C, leucovorin, and dipyrindamole. *J Gastrointest Surg.* 1998; 2(2): 159-166.
27. Bousquet J, Slim K, Pezet D, Alexandre M, Verrelle P, Cure H, et al. La radio-chimiothérapie néoadjuvante augmente-t-elle la résecabilité des cancers du pancréas ? *Chirurgie.* 1998; 123(5): 456-460.
28. Bajetta E, Di Bartolomeo M, Stani SC, Artale S, Ricci SB, Bozzetti F, et al. Chemoradiotherapy as preoperative treatment in locally advanced unresectable pancreatic cancer patients: results of a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999; 45(2): 285-289.
29. Hoffman JP, Cooper HS, Young NA, Pendurthi TK. Preoperative chemotherapy of chemoradiotherapy for the treatment of adenocarcinoma of the pancreas and ampulla of Vater. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 1998; 5(3): 251-254.
30. Snady H, Bruckner H, Cooperman A, Paradiso J, Kiefer L. Survival advantage of combined chemoradiotherapy compared with resection as the initial treatment of patients with regional pancreatic carcinoma. An outcomes trial. *Cancer.* 2000; 89(2): 314-327.
31. Kastl S, Brunner T, Herrmann O, Riepl M, Fietkau R, Grabenbauer G, et al. Neoadjuvant radiochemotherapy in advanced primarily non-resectable carcinomas of the pancreas. *Eur J Surg Oncol.* 2000; 26(6): 578-582.
32. Mehta VK, Fisher G, Ford JA, Poen JC, Vierra MA, Oberhelman H, et al. Preoperative chemoradiation for marginally resectable adenocarcinoma of the pancreas. *J Gastrointest Surg.* 2001; 5(1): 27-35.
33. Crane CH, Abbruzzese JL, Evans DB, Wolff RA, Ballo MT, Delclos M, et al. Is the therapeutic index better with gemcitabine-based chemoradiation than with 5-fluorouracil-based chemoradiation in locally advanced pancreatic cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 52(5): 1293-1302.
34. Kim HJ, Czischke K, Brennan MF, Conlon KC. Does neoadjuvant chemoradiation downstage locally advanced pancreatic cancer? *J Gastrointest Surg.* 2002; 6(5): 763-769.
35. Ammori JB, Colletti LM, Zalupski MM, Eckhauser FE, Greenson JK, Dimick J, et al. Surgical resection following radiation therapy with concurrent gemcitabine in patients with previously unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *J Gastrointest Surg.* 2003; 7(6): 766-772.
36. Aristu J, Canon R, Pardo F, Martinez-Monge R, Martin-Algarra S, Ordonez JM, et al. Surgical resection after preoperative chemoradiotherapy benefits selected patients with unresectable pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol.* 2003; 26(1): 30-36.
37. Joensuu TK, Kiviluoto T, Karkkainen P, Vento P, Kivisaari L, Tenhunen M, et al. Phase I-II trial of twice-weekly gemcitabine and concomitant irradiation in patients undergoing pancreaticoduodenectomy with extended lymphadenectomy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 60(2): 444-452.
38. Moutardier V, Turrini O, Huiart L, Viret F, Giovannini MH, Magnin V, et al. A reappraisal of preoperative chemoradiation for localized pancreatic head ductal adenocarcinoma in a 5-year single-institution experience. *J Gastrointest Surg.* 2004; 8(4): 502-510.
39. Takai S, Satoi S, Toyokawa H, Yanagimoto H, Sugimoto N, Tsuji K, et al. Clinicopathologic evaluation after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas: a retrospective, single-institution experience. *Pancreas.* 2003; 26(3): 243-249.
40. Willett CG, Lewandrowski K, Warshaw AL, Efird J, Compton CC. Resection margins in carcinoma of the head of the pancreas. Implications for radiation therapy. *Ann Surg.* 1993; 217(2): 144-148.
41. Pingpank JF, Hoffman JP, Ross EA, Cooper HS, Meropol NJ, Freedman G, et al. Effect of preoperative chemoradiotherapy on surgical margin status of resected adenocarcinoma of the head of the pancreas. *J Gastrointest Surg.* 2001; 5(2): 121-130.
42. Luttges J, Vogel I, Menke M, Henne-Bruns D, Kremer B, Kloppel G. The retroperitoneal resection margin and vessel involvement are important factors determining survival after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Virchows Arch.* 1998; 433(3): 237-242.
43. Stephens FO. Induction chemotherapy: to downgrade aggressive cancers to improve curability by surgery and/or radiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27(7): 672-688.
44. Wanebo HJ, Glicksman AS, Vezeridis MP, Clark J, Tibbetts L, Koness RJ, et al. Preoperative chemotherapy, radiotherapy, and surgical resection of locally advanced pancreatic cancer. *Arch Surg.* 1994; 135(1): 81-87.

45. Spitz FR, Abbruzzese JL, Lee JE, Pisters PW, Lowy AM, Fenoglio CJ, et al. Preoperative and postoperative chemoradiation strategies in patients treated with pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol.* 1997; 15(3): 928-937.
46. Staley CA, Lee JE, Cleary KR, Abbruzzese JL, Fenoglio CJ, Rich TA, et al. Preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy, and intraoperative radiation therapy for adenocarcinoma of the pancreatic head. *Am J Surg.* 2000; 171(1): 118-124.
47. Hoffman JP, Lipsitz S, Pisansky T, Weese JL, Solin L, Benson AB 3rd. Phase II trial of preoperative radiation therapy and chemotherapy for patients with localized, resectable adenocarcinoma of the pancreas: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 1998; 16(1): 317-323.
48. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Pitt HA, Lillemoe KD. Do preoperative biliary stents increase postpancreaticoduodenectomy complications? *J Gastrointest Surg.* 2000; 4(3): 258-267.
49. Gerke H, White R, Byrne MF, Stiffier H, Mitchell RM, Hurwitz HI, et al. Complications of pancreaticoduodenectomy after neoadjuvant chemoradiation in patients with and without preoperative biliary drainage. *Dig Liver Dis.* 2004; 36(6): 412-418.
50. Pisters PW, Hudec WA, Lee JE, Rajiman I, Lahoti S, Janjan NA, et al. Preoperative chemoradiation for patients with pancreatic cancer: toxicity of endobiliary stents. *J Clin Oncol.* 2000; 18(4): 860-867.
51. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. for the European Study Group for Pancreatic Cancer. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2004; 350(12): 1200-1210. Erratum in: *N Engl J Med* 2004; 351(7): 726.
52. Moutardier V, Giovannini M, Lelong B, Monges G, Bardou VJ, Magnin V, et al. A phase II single institutional experience with preoperative radiochemotherapy in pancreatic adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2002; 28(5): 531-539.
53. 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(6): 2403-2413.
54. Lawrence TS, Chang EY, Hahn TM, Hertel LW, Shewach DS. Radiosensitization of pancreatic cancer cells by 2',2'-difluoro-2'-deoxycytidine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996; 34(4): 867-872.
55. Viret F, Ychou M, Goncalves A, Moutardier V, Magnin V, Braud AC, et al. Docetaxel and radiotherapy and pancreatic cancer. *Pancreas.* 2003; 27(3): 214-219.
56. Breslin TM, Hess KR, Harbison DB, Jean ME, Cleary KR, Dackiw AP, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreas: treatment variables and survival duration. *Ann Surg Oncol.* 2001; 8(2): 123-132.
57. Breslin TM, Janjan NA, Lee JE, Pisters PW, Wolff RA, Abbruzzese JL, et al. Neoadjuvant chemoradiation for adenocarcinoma of the pancreas. *Front Biosci* 1998; 3: E193-203.
58. Evans DB. Preoperative chemoradiation for resectable and locally advanced adenocarcinoma of the pancreas. *J Gastrointest Surg.* 2001; 5(1): 2-5.
59. White RR, Paulson EK, Freed KS, Keogan MT, Hurwitz HI, Lee C, et al. Staging of pancreatic cancer before and after neoadjuvant chemoradiation. *J Gastrointest Surg.* 2001; 5(6): 626-633.
60. Nieveen van Dijkum EJ, Romijn MG, Terwee CB, de Wit LT, van der Meulen JH, Lameris HS, et al. Laparoscopic staging and subsequent palliation in patients with peripancreatic carcinoma. *Ann Surg.* 2003; 237(1): 66-73.
61. Willett CG, Daly WJ, Warshaw AL. CA 19-9 is an index of response to neoadjuvant chemoradiation therapy in pancreatic cancer. *Am J Surg.* 1996; 172(4): 350-352.
62. Staley CA, Cleary KR, Abbruzzese JL, Lee JE, Ames FC, Fenoglio CJ, et al. The need for standardized pathologic staging of pancreaticoduodenectomy specimens. *Pancreas.* 1996; 12(4): 373-380.
63. Tseng JF, Raut CP, Lee JE, Pisters PW, Vauthey JN, Abdalla EK, et al. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection: margin status and survival duration. *J Gastrointest Surg.* 2004; 8(8): 935-950.
64. Sasson AR, Wetherington RW, Hoffman JP, Ross EA, Cooper H, Meropol NJ, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreas: analysis of histopathology and outcome. *Int J Gastrointest Cancer.* 2003; 34(2-3): 121-128.
65. Ishikawa O, Ohhigashi H, Teshima T, Chatani M, Inoue T, Tanaka S, et al. Clinical and histopathological appraisal of preoperative irradiation for adenocarcinoma of the pancreatoduodenal region. *J Surg Oncol.* 1999; 40(3): 143-151.
66. Le Scodan R, Mornex F, Partensky C, Chauffert B, Scoazec JY. Etude de la chimioradiosensibilité des adénocarcinomes exocrines du pancréas: à propos de 41 patients traités dans le cadre du protocole FFCD-SFRO 9704. *Gastroenterol Clin Biol.* 2004; 28: A91.