

COMMUNICATION

Le cancer du pancréas

MOTS-CLÉS : TUMEURS DU PANCRÉAS

Cancer of the pancreas

KEY-WORDS (Index medicus): PANCREATIC NEOPLASMS

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article

Louis BUSCAIL *, Barbara BOURNET, Pierre CORDELIER

RÉSUMÉ

Le cancer du pancréas reste un cancer de mauvais pronostic avec une augmentation d'incidence, sans facteurs de risques clairement identifiés autorisant un dépistage ou un diagnostic à un stade utile. En effet le seul traitement à potentiel curatif à ce jour est la chirurgie d'exérèse qui n'est possible que pour 15 % des patients. Pour les autres cas la chimiothérapie tente actuellement de prolonger la survie. Les avancées actuelles résident dans la meilleure connaissance, le diagnostic et le traitement des lésions à potentiel dégénératif comme les tumeurs mucineuses. En parallèle, les efforts de la recherche sont centrés sur l'étude des marqueurs moléculaires tumoraux et circulants visant à identifier des cibles pour un diagnostic si possible plus précoce ou un traitement qui allonge la survie.

SUMMARY

The incidence of pancreatic cancer is increasing but the prognosis remains poor. The lack of clearly identified risk factors hinders screening and early diagnosis (when the disease is still curable). The sole curative treatment is surgical resection, which is feasible in only 15 % of patients. Chemotherapy regimens are being developed in an attempt to prolong the survival of patients who do not qualify for surgery. Recent advances include better knowledge and treatment of pre-neoplastic pancreatic lesions such as mucinous tumors. Basic and translational researchers are attempting to identify tumoral or circulating antigens that could serve as diagnostic markers and/or therapeutic targets.

* Gastro-entérologie et Nutrition, INSERM UMR 1037, Centre de Recherche Contre le Cancer de Toulouse CHU Rangueil — Toulouse

Tirés à part : Professeur Louis BUSCAIL, Gastro-entérologie et Nutrition, CHU Rangueil, 1 avenue J. Poulhès, TSA 50032 — 31059 Toulouse Cédex 9 ; e-mail : Buscail.L@chu-toulouse.fr

Article reçu le 29 novembre 2012, accepté le 10 décembre 2012

INTRODUCTION ET ÉPIDÉMIOLOGIE

« Ils ne mouraient pas tous, mais tous étaient frappés » : cette phrase célèbre de La Fontaine ne s'applique même pas au cancer du pancréas dont l'incidence est presque identique à la mortalité. Cette incidence augmente d'année en année, elle est actuellement de 40 000 nouveaux cas en Europe et 10 000 en France. Il y a une légère prédominance masculine pour un âge moyen de diagnostic de soixante-cinq ans. Le cancer du pancréas (adénocarcinome dans 90 % des cas) représente la cinquième cause de décès par cancer dans les pays occidentaux. Son mauvais pronostic (survie à cinq ans inférieure à 3,5 %) est dû en partie à l'absence de facteurs de risque très spécifiques interdisant une prévention efficace, à un diagnostic tardif en raison de signes cliniques de début absents ou non spécifiques, à une invasion tumorale rapide par voie lymphatique et nerveuse, à l'absence de marqueurs biologiques précoces et fiables disponibles en pratique clinique quotidienne [1]. Le seul traitement curatif du cancer pancréatique est la chirurgie. Celle-ci ne peut être instituée à visée curative que dans 10 à 15 % des cas. Parmi ces patients, seulement 5 % sont en vie à cinq ans [1, 2]. Chez les patients non opérables et/ou en situation métastatique, les deux seules chimiothérapies palliatives sont à base de gemcitabine ou du protocole d'association FOLFIRINOX. Malheureusement, si les symptômes peuvent être améliorés sous ce traitement, la survie reste modeste avec une médiane entre de six et dix mois [3, 4]. Enfin, en l'absence de facteurs spécifiques de carcinogenèse (le tabac, l'obésité et le diabète ont été incriminés mais le risque relatif est faible) et de groupes à risque clairement identifiés, un dépistage est impossible. Seule l'exérèse chirurgicale de lésions pré-néoplasiques, quand elle est possible, constitue une attitude de prévention : ces lésions sont représentées par les cystadénomes mucineux et les tumeurs intracanalaires mucineuses et papillaires (TIPMP). Il s'agit donc d'un véritable problème de santé publique. Dans ce chapitre, nous allons essayer de résumer ce qui est connu et le long chemin qui reste à faire.

BIOLOGIE DU CANCER DU PANCRÉAS ET LÉSIONS PRÉ-CANCÉREUSES

Agressivité histologique : Le mauvais pronostic de l'adénocarcinome pancréatique résulte d'une agressivité histologique particulière et d'un pouvoir invasif puissant. À titre d'exemple, les tumeurs de l'ampoule de Vater, qui empruntent la même symptomatologie clinique que l'adénocarcinome (compte tenu d'une proximité anatomique très étroite) ont un pronostic bien meilleur à taille et stade évolutif égaux et ce, par le simple fait de l'agressivité de l'adénocarcinome canalaire pancréatique supérieur à celui de l'adénocarcinome Lieberkhünien ampullaire.

Altérations géniques et facteurs de croissance : Les études réalisées sur culture cellulaire, modèles animaux, pièces d'exérèse ou biopsies pancréatiques font principalement état d'altérations génétiques et de surexpressions de facteurs de croissance

et de progression qui « règlent la vie du cancer pancréatique ». Les connaissances de la biologie du cancer du pancréas ont grandement bénéficié des études des altérations génétiques et de l'expression moléculaire par amplification génique suivi d'analyse du transcriptome à large échelle via la bioinformatique. L'expression des gènes suppresseurs de tumeur *p16*, *TP53* et *DPC4/smud4* (Deleted in Pancreatic Cancer) est altérée alors que celle l'oncogène *k-ras* (Kirsten RAS) est activée. Cette activation par mutation ponctuelle sur le codon 12 apparaît précocement dans la carcinogenèse pancréatique et la détection de cette mutation au sein de prélèvements tumoraux apparaît à ce jour utile en pratique clinique quotidienne dans le diagnostic positif (amélioration des performances de la biopsie simple) mais aussi différentiel (avec la pancréatite chronique calcifiante) de ce cancer. À un stade plus tardif de développement tumoral, on observe une augmentation de l'activité télomérase, une surexpression des facteurs de croissance et angiogénique et/ou de leurs récepteurs et/ou de leur système de transduction (EGF, Nerve Growth Factor, gastrine, bombésine, VEGF, FGF, PDGF), des facteurs d'invasion (métalloprotéinases, E-cadhérine, intégrine bêta, urokinase et l'activateur tissulaire du plasminogène) [6]. Tous ces événements moléculaires contribuent à la progression et au potentiel métastatique de ce cancer. De nouveaux marqueurs et cibles sont actuellement étudiés au sein des petites molécules régulatrices microARN et des processus épigénétiques tels que méthylation et acétylation/décacétylation de l'ADN tumoral. Parmi, tous ces marqueurs moléculaires certains sont actuellement testés pour leur intérêt clinique potentiel en terme de diagnostic ou comme cible thérapeutique [7, 8, 9]. Ce qui caractérise enfin le cancer du pancréas est l'importance de la réaction stromale et la pauvreté de la néoangiogenèse. Ceci lui confère un certain degré de résistance à la chimiothérapie, à l'hypoxie et à la surveillance immunitaire. L'étude de la réaction stromale et du microenvironnement ne fait que commencer et nous apprendra certainement beaucoup sur les facteurs d'agressivité de ce cancer.

Lésions précancéreuses pancréatiques : La carcinogenèse pancréatique est mieux connue et passe, tout comme le cancer colo-rectal, par des lésions pré-cancéreuses avec une filiation dysplasie-cancer. Ces lésions vont de l'hyperplasie papillaire canalaire, en passant par l'hyperplasie avec dysplasie, pour aboutir au cancer *in situ* et à l'adénocarcinome invasif avec successions de lésions dites « Pan IN » pour « Pancreatic Intra-epithelial Neoplasia ». On y retrouve les anomalies génétiques allant d'une mutation précoce de l'oncogène *k-ras*, puis successivement des gènes suppresseurs de tumeur *p16*, *p53* et enfin *DPC4* à un stade plus tardif [10].

D'autres lésions sont représentées par les TIPMP qui sont des tumeurs sécrétant du mucus. Elles intéressent soit l'épithélium du canal pancréatique principal soit celui des canaux secondaires voire les deux. Ces lésions certes bénignes au départ, ont un potentiel dégénératif qui varie en fonction de l'atteinte canalaire. Schématiquement les TIPMP touchant les canaux secondaires ont un risque de dégénérescence de 15 % à cinq ans alors que ce risque avoisine 50 % ou plus pour celles touchant à la fois les canaux secondaires et principal. L'exérèse chirurgicale de ces lésions pré-cancéreuses pancréatiques est recommandée si le terrain le permet ce d'autant

plus que le pronostic des formes dégénérées est meilleur que celui de l'adénocarcinome classique sauf en cas d'invasion extra-pancréatique et/ou ganglionnaire importante [11, 12].

Parmi les autres tumeurs kystiques du pancréas les cystadénomes mucineux ont un risque de dégénérescence estimé à 50 %. Il s'agit de lésions uniloculaires et macrokystiques. L'exérèse chirurgicale est également la règle (en particulier pour les lésions > 4 cm de diamètre).

Enfin la pancréatite chronique calcifiante est un facteur de risque du cancer pancréatique (risque relatif de 1,8 à 2 à dix ans) et le taux de cancer est de 4 % après vingt-cinq ans d'évolution. La physiopathologie n'est pas totalement connue mais l'on retrouve les mêmes anomalies canalaire (hyperplasie papillaire, PanIN) et génétiques qu'au cours du cancer (mutation de *k-ras*, *P16* et *DPC4*) sans que l'on puisse incriminer de façon formelle l'inflammation, le tabac ou l'alcool. Dans le cas de la forme familiale de pancréatite chronique (pancréatite chronique héréditaire) ce risque est accru avec un rôle important du tabac. Cancer et pancréatite chronique pouvant prendre le même « masque » clinique ceci complique souvent la tâche du clinicien en pratique pour le diagnostic différentiel de ces deux affections.

LE DIAGNOSTIC DU CANCER DU PANCRÉAS

Les circonstances du diagnostic : Elles sont immuables avec en premier lieu *le syndrome douloureux abdominal*, ce dernier apparaît surtout dans les localisations corporeales et caudales (30 à 40 % des cancers du pancréas). Dans sa forme typique la douleur réalise le syndrome pancréatico-solaire de siège sus-ombilical et épigastrique (45 à 65 % des cas) à irradiation transversale et surtout transfixiante. Cette symptomatologie n'est pas toujours aussi évocatrice et peut apparaître sous forme de douleurs vagues et erratiques, modestes, laissant planer un doute quant à leur organicité. Elles peuvent notamment simuler pendant plusieurs mois une colopathie fonctionnelle, un syndrome dyspeptique ou une affection rhumatismale. L'élément déterminant est représenté par un amaigrissement important qui, malheureusement, n'est pas toujours précoce au cours de l'histoire naturelle. *L'ictère* représente le signe essentiel du cancer de la tête du pancréas (cette localisation représente près de deux tiers des cancers du pancréas). Il est typiquement rétentif d'installation insidieuse, d'évolution continue, sans rémission, en l'absence de crise douloureuse ou d'épisode hyperthermique (on parle d'ictère nu). Chez un homme de la soixantaine qui se présente avec un ictère cholestatique « progressif, intense, indolore, apyrétique, sans rémission », le diagnostic d'ictère néoplasique par compression de la voie biliaire intra-pancréatique est facilement posé. Dans le cadre d'une apparition ou de l'aggravation d'un diabète, initialement non-insulino-dépendant chez un homme de plus de quarante ans, sans antécédent familial de diabète il faudra suspecter un cancer du pancréas. *Les formes métastatiques* et évoluées peuvent aussi être des éléments de découvertes : métastases hépatiques,

carcinose péritonéale, sténose duodénale, ganglion sus-claviculaire métastases pulmonaires, pleurales, osseuses ou médullaires. Les autres manifestations sont représentées par la *pancréatite aiguë*, une *fièvre au long cours*, un *syndrome tumoral abdominal*, une *hémorragie digestive* (liée à une hypertension portale segmentaire par compression tumorale ou par envahissement gastrique ou duodénal), une *stéatorrhée* liée à insuffisance pancréatique exocrine par obstacle précoce des canaux pancréatiques, une *thrombo-phlébite*, un *syndrome dépressif*, un syndrome de *Weber-Christian*.

Les éléments du diagnostic positif sont apportés par l'imagerie. En effet, les examens biologiques classiques n'ont pas ou peu d'intérêt diagnostique de même que le dosage des marqueurs tumoraux classiques comme le Ca 19-9 et l'ACE qui sont décevants (excepté pour le CA 19-9 pour le suivi des cancers traités). L'imagerie par contre a un triple but : le diagnostic positif de masse pancréatique (aspect, situation, taille), la confirmation de la nature de cette masse (c'est-à-dire un adénocarcinome) et la réalisation du bilan d'extension pré-thérapeutique. Si l'*échographie* est l'examen de première intention dans l'exploration d'un ictère ou d'un syndrome de masse abdominal, cette dernière met surtout en évidence des signes indirects comme une dilatation des voies biliaires intra- et extra-hépatiques, une dilatation du canal de Wirsung, une thrombose vasculaire (système veineux porto-mésentérique). La *tomodensitométrie abdominale* est l'examen de référence pour la mise en évidence d'un syndrome tumoral pancréatique sous forme d'une masse généralement hypodense, irrégulière dans ses contours, prenant le contraste et associée ou non à une dilatation canalaire biliaire et/ou pancréatique, voire une atrophie du parenchyme pancréatique non tumoral. Le seuil de discrimination est de 15-20 mm notamment avec les scanners de nouvelle génération spiralés et multicoupes. Le scanner permet en outre (grâce notamment aux reconstructions en 3D) une bonne évaluation de l'extension non seulement loco-régionale (en particulier vasculaire) mais aussi à distance [13]. La *cholangio-pancréatographie par voie IRM* permet actuellement d'obtenir des images précises des canaux biliaires et pancréatiques avec un diagnostic fiable des sténoses biliaires néoplasiques et permet d'orienter le diagnostic de nature d'une masse pancréatique. L'*échoendoscopie* est l'examen le plus précis pour la visualisation des petites tumeurs, en particuliers au niveau du confluent bilio-pancréatique. C'est donc un examen très contributif pour le diagnostic étiologique des cholestases et ictères obstructifs par obstacle cholédocien (précision diagnostique de l'ordre de 93 à 100 %) [14, 15]. C'est un examen aussi très performant pour l'évaluation de l'extension loco-régionale. Elle ne sera pratiquée que si le scanner n'a pas bien visualisé la tumeur pancréatique ou s'il reste un doute sur la résecabilité de cette tumeur. Enfin l'échoendoscopie prend une place d'autant plus importante dans le diagnostic et la prise en charge du cancer pancréatique compte tenu de la possibilité de réaliser une *cytoponction dirigée*. Cette cytoponction permet d'obtenir du matériel cellulaire fiable (notamment grâce aux techniques de concentration et couche mince) mais aussi tissulaire avec de véritables microbiopsies (diagnostic de certitude dans 85 à 90 % des cas). La *Cholangio-pancréatographie rétrograde per-*

endoscopique (CPRE) n'a actuellement qu'un intérêt thérapeutique pour la mise en place d'une endoprothèse biliaire dans la prise en charge palliative ou pré-opératoire de l'ictère obstructif et pour la mise en place de prothèse duodénale en cas d'obstruction de la lumière digestive par la tumeur. *La tomographie par émission de positron (PET-scan)* est utile en cas de doute sur des métastases non ou mal vues à la tomодensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne.

Peut-on faire le diagnostic précoce du cancer du pancréas ? De l'analyse de grandes séries chirurgicales il ressort qu'une survie prolongée du cancer pancréatique pourrait être attribuée à des lésions : céphaliques, d'une taille inférieure à 2 cm de diamètre, sans envahissement ganglionnaire, nerveux et vasculaire [16]. Ces petites lésions de moins de 2 cm ont été étudiées sur une série rétrospective qui faisait état d'un taux de survie à cinq ans de 30 %. Toutefois, au moment de l'exérèse, 40 % d'entre elles présentent déjà une extension ganglionnaire [16, 17]. Il s'agit en fait de lésion de type T1, N0, M0, rarement rencontrées. Ce sont néanmoins celles que le praticien doit s'efforcer de diagnostiquer. Or, la présentation clinique de ces petites tumeurs n'est pas spécifique mais certaines situations comme une pancréatite aiguë *a priori* idiopathique ou une pancréatite chronique de présentation atypique (forme pseudo-tumorale, âge avancé, réapparition de la douleur après une phase indolore de plusieurs années, ictère avec prurit, diabète) doivent attirer l'attention. Ces éléments cliniques seront d'autant plus suspects qu'ils s'associeront à une sténose radiologique du canal de Wirsung ou une « image » parenchymateuse focalisée. Différencier « maladie bénigne » de « cancer » revient alors à essayer de diagnostiquer une lésion adénocarcinomeuse à un stade utile et ne pas laisser le suivi évolutif faire « le juge de paix ». Les autres situations cliniques sont plus difficiles à cerner car rien n'est aussi peu spécifique qu'une colopathie fonctionnelle, des douleurs dorsales, un diabète tardif. L'association à un amaigrissement, un syndrome dyspeptique, un syndrome dépressif, d'une phlébite inexpliquée pourront alors orienter vers le diagnostic de cancer du pancréas. Dans tous ces cas, l'imagerie doit être pratiquée au moindre doute.

TRAITEMENT ACTUEL DU CANCER DU PANCRÉAS

La chirurgie : c'est le seul traitement potentiellement curatif. Seules les tumeurs de petites taille (moins de 2 à 2,5 cm de diamètre), n'envahissant pas les vaisseaux ou les organes de voisinage et sans métastase, peuvent être réséquées à visée curative. C'est dire l'importance d'un bon bilan d'extension pré-opératoire. Les interventions sont lourdes et réservées à des patients en bon état général, de moins de soixante-quinze ans et sans défaillance viscérale associée. La duodéno-pancréatectomie céphalique avec curage ganglionnaire est l'intervention de référence pour les cancers de la tête. La mortalité post-opératoire est inférieure à 2 % dans les centres spécialisés, la morbidité quant à elle va de 10 % à 25 % (fistules, infections, hémorragies). La spléno-pancréatectomie gauche est réservée pour les cancers du corps et de la queue. La pancréatectomie totale est rarement proposée, sauf pour les lésions

pré-néoplasiques comme les TIPMP mixtes étendues. Pour les cancers de la tête du pancréas opérés à visée curative, le taux de survie à cinq ans est de l'ordre de 10 %, la médiane de survie allant de onze à dix-sept mois.

La chimiothérapie de référence est la gemcitabine. Elle est appliquée aux cancers localement avancés et non résecables et/ou aux cancers métastatiques. Elle permet parfois un allongement de la survie même si ce dernier reste modeste et procure surtout une amélioration des signes généraux et de la qualité de vie. Malheureusement, la médiane de survie des cancers métastatiques est de l'ordre de quatre mois, alors que celles des cancers localement avancés est de l'ordre de six mois. Depuis deux ans, l'introduction du FOLFIRINOX dans les formes métastatiques a permis, chez les patients en bon état général et sans ictère une survie prolongée de l'ordre de onze mois en médiane. Ce protocole initie aussi la notion de première puis deuxième ligne de traitement (voire de radiothérapie de consolidation) dans le cancer du pancréas ce qui n'était pas envisageable il y a quelques années.

Enfin, l'association radio-chimiothérapie néo-adjuvante est parfois discutée pour les cancers « presque résecables », non métastatiques. Après résection, la chimiothérapie adjuvante consiste à six mois de perfusion de gemcitabine.

L'échec des thérapies ciblées : L'implication des facteurs de croissance, pro-angiogéniques et de la progression tumorale ainsi que leurs récepteurs et leur système de transduction intracellulaire a suscité l'étude de thérapies ciblées à l'échelle pré-clinique et clinique. Les anticorps anti-EGFR (cetuximab), antiHER-2 (trastuzumab) ont donné des résultats très prometteurs en association avec la gemcitabine chez l'animal et en phase II alors que les résultats des phases III n'ont malheureusement pas été à la hauteur des attentes. En ce qui concerne les petites molécules inhibitrices des kinases seul l'erlotinib permet d'apporter un gain de survie en association à la gemcitabine par rapport à la gemcitabine seule mais ce gain de survie reste toutefois très modeste [18]. Les anti-angiogènes eux aussi (exemple de l'anti-VEGF, bevacizumab) n'ont pas non plus confirmés les espoirs escomptés par les études pré-cliniques dans la mesure où les phases III restent décevantes. Enfin, les inhibiteurs des métalloprotéinases (marimastat) ont été aussi appliqués mais sans succès.

Les traitements palliatifs chirurgicaux ou non sont toujours de mise et réservés aux patients en mauvais état général, ayant une tumeur non résecable ou en situation d'échappement. Il s'agit de traiter l'ictère par compression néoplasique de la voie biliaire principale et l'obstruction éventuelle du deuxième duodénum par la tumeur (prothèses, dérivations), traiter la douleur (opioïdes, alcoolisation du plexus coeliaque) sous la houlette des équipes mobiles de soins palliatifs.

CONCLUSIONS ET ENJEUX

À l'heure actuelle, les voies de recherche pour améliorer le pronostic du cancer pancréatique sont :

- le développement de traitements complémentaires ou plus efficaces que la gemcitabine ou le FOLFIRINOX pour ralentir la progression de la maladie : de nouvelles molécules (inhibiteurs de kinase, modulations de méthylation), de nouveaux concepts (association d'anticorps, ciblage des microARN, thérapie génique) sont à l'étude. Notre équipe développe notamment un concept de thérapie génique basé sur le principe de chimiosensibilisation [19], elle a déjà été appliquée en phase 1 dans notre centre et bientôt en phase 2 en multicentrique.
- l'identification de marqueurs spécifiques et fiables permettant si possible un diagnostic plus précoce ou du moins permettant d'améliorer certains problèmes de diagnostic différentiel (notamment avec la pancréatite chronique). Notre équipe explore notamment la voie des microARN, petites molécules régulatrices facile à doser dans la tumeur mais aussi dans le sang circulant. D'autres marqueurs sont attendus pour apprécier le pronostic et/ou la réponse thérapeutique à la chimiothérapie. En effet, suivant l'exemple des thérapies ciblées pour d'autres cancers épithéliaux, le concept de « traitement personnalisé » est à l'étude tenant compte de l'expression tumorale (biopsie pré-thérapeutique) des molécules présidant au métabolisme intracellulaire ou à la résistance des drogues cytotoxiques.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] WARSHAW A.L., FERNANDEZ-DEL-CASTILLO C. — Pancreatic carcinoma. *N. Eng. J. Med.*, 1992, 326, 455-465.
- [2] BUSCAIL L., PAGES P., BERTHELEMY P. *et al.* — Role of EUS in the management of pancreatic and ampullary carcinoma : a prospective study assessing resectability and prognosis. *Gastrointest Endosc.*, 1999, 50, 34-4.
- [3] BURRIS H.A. 3RD, MOORE M.J., ANDERSEN J. *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.
- [4] COLUCCI G., GIULIANI F., GEBBIA V. *et al.* — Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale. *Cancer*, 2002, 94, 902-10.
- [5] MOORE M.J., GOLDSTEIN D., HAMM J. *et al.* — Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J. Clin. Oncol.*, 2007, 25, 1960-6.
- [6] BOURNET B., CORDELIER P., BUSCAIL L. — Nouvelles cibles moléculaires dans le cancer du pancréas. *Bull. Cancer*, 2008, 95, 503-12.
- [7] BOURNET B., SOUQUE A., SENESSE P. *et al.* — EUS-guided fine needle-aspiration biopsy coupled to *kras* mutation assay to differentiate pancreatic cancer from pseudo-tumorous chronic pancreatitis. *Endoscopy*, 2009, 41, 552-7.
- [8] DU RIEU M.C., TORRISANI J., SELVES J. *et al.* — MicroRNA-21 is induced early in pancreatic ductal adenocarcinoma precursor lesions. *Clin. Chem.*, 2010, 56, 603-12.

- [9] HANOUN N., DELPU Y., SURIAWINATA A.A. *et al.* — The silencing of microRNA 148a production by DNA hypermethylation is an early event in pancreatic carcinogenesis. *Clin. Chem.*, 2010, 56, 1107-18.
- [10] KANDA M., MATTHAEI H., WU J. *et al.* — Presence of somatic mutations in most early-stage pancreatic intraepithelial neoplasia. *Gastroenterology*, 2012, 142, 730-733.
- [11] BOURNET B., KIRZIN S., CARRERE G. *et al.* — Clinical fate of branch duct and mixed forms of intraductal papillary mucinous neoplasia of the pancreas. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2009, 24, 1211-7.
- [12] TANAKA M., FERNANDEZ-DEL CASTILLO C., ADSAY V. *et al.* — International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology*, 2012, 12, 183-97.
- [13] IMBRIACIO M., MEGIBOW A.J., CAMERA L. *et al.* — Dual-phase versus single-phase helical CT to detect and assess resectability of pancreatic carcinoma. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2002, 178, 1473-9.
- [14] RAUT C.P., GRAU A.M., STAERKEL G.A. *et al.* — Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in patients with presumed pancreatic cancer. *J. Gastrointest Surg.*, 2003, 7, 118-28.
- [15] BUSCAIL L., FAURE P., BOURNET B. *et al.* — Interventional endoscopic ultrasound in pancreatic diseases. *Pancreatology*. 2006, 6, 7-16.
- [16] CAMERON J.L., CRIST D.W., SITZMANN J.V. *et al.* — Factors influencing survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Am J. Surg.*, 1991, 161, 120-125.
- [17] TSUCHIYA R., NODA T., HARADA N. *et al.* — Collective review of small carcinomas of the pancreas. *Ann. Surg.*, 1986, 203, 77-81.
- [18] CONROY T., DESSEIGNE F., YCHOU M. *et al.* — FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 364, 1817-25.
- [19] VERNEJOL F., GHENASSIA L., SOUQUE A. *et al.* — Gene therapy based on gemcitabine chemosensitization suppresses pancreatic tumor growth. *Mol. Ther.*, 2006, 14, 758-67.

DISCUSSION

M. Jacques-Louis BINET

Utilisez-vous dans vos recherches des « modèles animaux » ?

Oui nous disposons de multiples modèles chez des animaux immuns (modèle allotransplantable orthotopique chez le hamster — animaux transgéniques *KRAS*) et non immuns (xenogreffes orthotopiques chez la souris nude ou SCID).

M. Pierre GODEAU

Les progrès de l'imagerie sont impressionnants et le taux de survie après chirurgie a presque doublé à cinq ans. Est-ce dû à une meilleure sélection des patients ? S'agit-il d'une extension ou au contraire d'une réduction des indications opératoires ?

Il peut s'agir des deux. En effet, il est évident que l'imagerie permet de diagnostiquer des lésions de plus en plus petites donc à un stade utile. Toutefois, ces cas sont rares car

souvent « silencieux » au plan clinique. D'autre part l'imagerie permet effectivement une meilleure sélection des patients soit vers une chirurgie curative soit vers des traitements non chirurgicaux (ou évitant la chirurgie d'emblée) qui vont préparer à une éventuelle exérèse (traitements néoadjuvants) ou choisir d'emblée une chimiothérapie.