COMMENT JE TRAITE ...

Point de vue critique sur l'approche actuelle du cancer du pancréas localisé

D. VAN DAELE (1), P. MARTINIVE (2), C. LOLY (1), M. POLUS (1), J. COLLIGNON (3), P. GAST (1), E. LOUIS (4), J-L. VAN LAETHEM (5)

RÉSUMÉ : Le traitement combiné, chirurgie suivie de chimiothérapie, est le standard actuel de prise en charge des cancers du pancréas localisés estimés résecables. Malgré les performances d'une meilleure sélection des malades et de la chirurgie actuelle dans les meilleurs centres, l'approche basée sur la détermination des critères de résecabilité semble avoir atteint ses limites. Seule une meilleure compréhension de la maladie, l'identification précoce des tumeurs non métastatiques et des traitements systémiques plus performants augmenteront les chances de survie des malades. En attendant la découverte de témoins biologiques de la maladie localisée, la prise en compte des autres facteurs pronostiques est d'actualité. La meilleure séquence thérapeutique, chirurgie première versus chimiothérapie néo-adjuvante, est en question. Les avantages théoriques d'une approche préopératoire sont démontrés dans d'autres tumeurs et applicables sans excès de morbi-mortalité ou de progression précoce dans le cancer du pancréas avec des données de survie encourageantes. L'administration de chimiothérapie à tous les malades opérables avant la chirurgie peut, au minimum, permettre de sélectionner les meilleurs candidats à la résection, tout en assurant un traitement combiné complet.

MOTS-CLÉS : Cancer - Pancréas - Chirurgie - Chimiothérapie - Néo-adjuvant

CRITICAL VIEWPOINT ON THE CURRENT APPROACH OF LOCALIZED PANCREATIC DUCTAL ADENOCARCINOMA

SUMMARY : Surgical resection followed by chemotherapy is the actual standard of care for localized, deemed resectable, pancreatic ductal adenocarcinoma. Despite a better selection of surgical candidates and the actual performance of expert teams, the proportion of patients with a prolonged survival has not been ameliorated during the last three decades. The morphological determinants of resectability are the subject of limitations. In the future, only a better understanding of the biological process, an earlier diagnosis of purely localized disease and more efficient systemic therapies may lead to a better prognosis. Meanwhile, taking into account the prognostic factors associated with a lower chance of cure is currently a matter of debate. The optimal therapeutic sequence, being a surgery-first or a neoadjuvant approach is controversial. The theoretical advantages of preoperative chemotherapy eventually associated with chemo-radiation are demonstrated in other tumours and applicable to pancreatic cancer without any excess of operative mortality, early progression rates and, on the contrary with positive survival data. The completion rates of multi-modal therapy are in favour of the preoperative approach, which also gives the opportunity to select the best candidates for surgical resection.

KEYWORDS : Pancreatic ductal adenocarcinoma - Surgery - Chemotherapy - Neoadjuvant approach

INTRODUCTION

L'adénocarcinome canalaire (PDAC) du pancréas est le plus létal des cancers digestifs; la survie à 5 ans ne dépasse pas 6%, tous stades confondus (1). La prévalence est estimée à 11/100.000 cas par an en Belgique et semble en augmentation; il est devenu la 4^{ème} cause de mortalité par cancer dans notre pays et dans l'ensemble du monde occidental (2).

Dans la majorité des cas, les malades se présentent avec des métastases; seulement 30% des tumeurs semblent localisées à l'issue du bilan d'extension par imagerie conventionnelle et TEP scanner au ¹⁸FDG (3, 4).

Pour ces malades, la seule chance de survie prolongée est la résection complète en marge saine (5). La chimiothérapie adjuvante par 5FU ou gemcitabine double la survie à 5 ans, la portant à 20% (6, 7).

Le traitement combiné est le standard actuel de prise en charge des cancers du pancréas localisés résecables (8, 9). La meilleure séquence thérapeutique, chirurgie première *versus* chimiothérapie néo-adjuvante, est en question.

LES LIMITES DE L'APPROCHE PAR CHIRURGIE PREMIÈRE

CRITÈRES DE RÉSECABILITÉ

Actuellement, la décision d'opérer un malade est basée sur l'évaluation par CT Scanner ou IRM dédiés. Les critères de résecabilité sont basés sur l'évaluation de l'extension locorégionale et, plus particulièrement, les rapports de la tumeur avec les structures vasculaires portales et coelio-mésentériques. Ils font l'objet de consensus (10) (Tableau I).

(1) Chef de Clinique, (4) Chef de Service, Service de Gastro-Entérologie et d'Oncologie Digestive, CHU de Liège.

(3) Chef de Clinique, Service d'Oncologie Médicale, CHU de Liège.

(5) Chef de l'Unité d'Oncologie Digestive, Service de Gastro-Entérologie et d'Oncologie Digestive, Hôpital Erasme, Bruxelles. Université Libre de Bruxelles.

(2) Chef de Clinique, Service de Radiothérapie, CHU de Liège.

Un contact artériel de 180° de circonférence et plus avec le tronc coeliaque ou l'artère mésentérique supérieure définit une tumeur non résecable. Les résections artérielles sont associées à une augmentation de la morbi-mortalité opératoire et à l'absence de survie prolongée; elles sont abandonnées par la majorité des équipes.

Les rapports veineux ne contraindiquent pas systématiquement la résection. Cependant, un contact supérieur à 180° avec l'axe portomésentérique est associé à un risque accru de marges envahies et un pronostic plus péjoratif, même en cas de résection et de reconstruction vasculaire (11) (Tableau II).

La performance de l'imagerie pour définir la non résecabilité est adéquate avec une valeur prédictive positive de l'ordre de 90%; en revanche, la résecabilité effective n'est estimée correctement que dans 45 à 79% des cas (12). Les limites évaluées par l'imagerie ne reconnaissent pas l'extension microscopique des tumeurs qui sont caractérisées par un stroma abondant, hypo-vasculaire, qui contient des îlots de cellules tumorales isolées.

L'évaluation pathologique standardisée des marges de résection au seuil de 1 mm rapporte des résections incomplètes dans 50 à 85% des pièces opératoires de tumeurs estimées résecables lors du bilan préopératoire (4, 13).

L'impact négatif sur la survie d'une marge de résection envahie est largement démontré (14, 15) et seulement marginalement amélioré par la chimiothérapie (6).

C'est l'écueil principal de l'évaluation morphologique de la résecabilité, qui pourrait cependant être acceptable s'il était associé à une chance significative de survie.

ESTIMATION DES SURVIES

L'estimation des survies des patients réséqués en marge microscopique saine est rapportée dans les séries rétrospectives (14, 16) et randomisées de traitements adjuvants (6). La série randomisée la plus récente, rapportée en 2015 au congrès de l'ASCO («American Society of Clinical Oncology») (17), dans laquelle tous les malades devaient avoir une résection complète microscopique pour être éligibles, montre une survie à 5 ans comprise entre 19 et 28%, des survies médianes de 24 à 26 mois et une survie médiane sans récurrence de 11 mois. Les résultats de cette étude n'ont pas encore été largement diffusés; ce sont les meilleurs résultats de

TABLEAU I. DÉFINITION DE LA RÉSECABILITÉ (INTERGROUP CRITERIA FOR THE CLINICAL STAGING OF LOCALIZED PDAC. D'APRÈS KATZ ET AL.) (10)

Vaisseau en contact	Résecable	Borderline Résecable	Non Résecable
VP-VMS	IVT < 180°	IVT > ou = 180° «reconstructible»	Occlusion «non reconstructible»
AMS	0	IVT < 180°	IVT > ou = 180°
AHC	0	«reconstructible»	«non reconstructible»
TC	0	IVT < 180°	IVT > ou = 180°

Abréviations : IVT interface vaisseau-tumeur, VP veine porte, VMS veine mésentérique supérieure, AMS artère mésentérique supérieure, AHC artère hépatique commune, TC tronc coeliaque.

TABLEAU II. INTERFACE ENTRE LA TUMEUR ET LES VAISSEaux, DÉTERMINÉE PAR LA RADIOLOGIE : IMPACT SUR L'ENVAHISSEMENT DE LA MARGE DE RÉSECTION ET LA SURVIE. (D'APRÈS YAMADA ET AL. (11))

	Aucun IVT	VP-VMS	AHC	AMS
Résection R0 %	77	70	48	37
Survie médiane (mois)	24	15	14	13

Abréviations : IVT interface vaisseau tumeur, VP veine porte, VMS veine mésentérique supérieure, AMS artère mésentérique supérieure, AHC artère hépatique commune

la chirurgie suivie de chimiothérapie dans une étude randomisée rapportés à ce jour. Ces résultats déterminent la performance maximale qui peut être atteinte par notre approche actuelle dans une population idéalement sélectionnée en postopératoire : par définition, tous les malades avaient été réséqués complètement et avaient reçu un traitement en postopératoire.

FACTEURS DE MAUVAIS PRONOSTIC

La résection «complète» ne suffit donc pas pour la majorité des malades. Nous comprenons pourquoi en examinant les autres facteurs pronostics reconnus du cancer du pancréas considéré comme résecable. Le principal est l'atteinte ganglionnaire dont la prévalence

atteint 65 à 75% dans les séries, qu'elles soient adjuvantes (6, 7, 17) ou rétrospectives (14, 16, 18). Le nombre et le ratio de ganglions positifs sont déterminants pour le pronostic (19). En cas d'envahissement ganglionnaire, les survies médianes et à 5 ans sont de l'ordre de 15 mois et 6 à 14% (14, 16), respectivement, pour 40 à 54% lorsque l'absence d'atteinte ganglionnaire est associée à une résection complète (16, 21).

La taille et le caractère indifférencié de la tumeur sont également des facteurs péjoratifs mis en évidence dans plusieurs séries (20, 21).

Les caractéristiques péjoratives sont rarement isolées; leur prévalence et l'impact sur la survie du nombre de facteurs défavorables sont bien illustrés dans l'analyse rétrospective d'une cohorte de plus de 1000 patients opérés (21) (Tableaux III et IV). Ces données nous indiquent que 70% des malades présentent au moins un facteur défavorable, ce qui est associé à une survie médiane de 16,5 mois et moins de 10% de survie à 5 ans, même lorsqu'ils sont opérés dans un centre de référence effectuant plus de 100 pancréatectomies pour cancer par an avec 2,2% de mortalité opératoire et 83% de chimiothérapies adjuvantes associées (21).

Les résections élargies à la pancréatectomie totale et aux résections vasculaires n'améliorent pas les résultats et sont associés à des taux plus élevés de mortalité et de complications opératoires (22, 23).

Une meilleure sélection des malades et la diminution de la mortalité opératoire ne semblent pas, non plus, être associées à une amélioration du pronostic au fil des 3 dernières décennies (24, 25).

CARACTÉRISTIQUES INTRINSÈQUES DE LA MALADIE

Ce sont les caractéristiques intrinsèques de la maladie qui rendent compte de ce mauvais pronostic.

Le cancer du pancréas est une maladie systémique dans la majorité des cas (26), et cela dès les stades précoces. La probabilité de métastases atteint 94% pour une taille tumorale de 3 cm, elle est déjà estimée à 28% dès 1 cm et 73% pour des tumeurs de 2 cm (27).

Ceci est bien illustré par les taux élevés de récurrences dans l'année même de la résection, dans 50% des cas; ces récurrences sont très majoritairement métastatiques, les récurrences locales isolées survenant dans moins de 10% des cas (28).

TABLEAU III. FACTEURS SIGNIFICATIFS ASSOCIÉS À LA SURVIE EN ANALYSE MULTI-VARIÉE (D'APRÈS RÉF. 21)

Facteurs favorables	Facteurs défavorables
*Stades Tis, T1 ou T2 (<2cm ou IVT 0)	*Stade T4 (IVT AMS ou TC > 180°) M1
Différenciée (G1)	Indifférenciée (G3/4)
Résection R0 (selon critères révisés 13)	Age > 70 ans
	Diabète insulino-dépendant préalable à la chirurgie
	CA19.9 supérieur à 400 KU/l
	Atteinte ganglionnaire (LNR > 0,2)
Abréviations : IVT : Interface Vaisseau Tumeur, AMC : Arrière Mésentérique Supérieure, TC : Tronc Coeliaque, G : Grade de différenciation histologique, M1 : Métastases découvertes lors de l'intervention, LNR : Ratio ganglions analysés/ganglions positifs, *Stade selon AJCC 7 ^{ème} édition.	

TABLEAU IV. SURVIES EN FONCTION DU NOMBRE DE FACTEURS FAVORABLES/DÉFAVORABLES (D'APRÈS RÉF. 21)

Nombre de facteurs défavorables	0 / *1 et + n = 10%	0 n = 20%	1 n = 55%	2 à 5 n = 15%
Survies à 5 ans (%)	54,5	17,6	6,5	0
Survie médiane (mois)	36,8	26	19,5	10,3
*1 ou plusieurs facteurs favorables associés, n= nombre de patients respectifs %				

APPORT ET LIMITES DE LA CHIMIOTHÉRAPIE POST-OPÉRATOIRE

Les traitements postopératoires ont clairement démontré leur bénéfice en survie dans les études randomisées par rapport à la chirurgie seule; le bénéfice absolu en survie de la gemcitabine en monothérapie est de 10% (6) et est maintenu à long terme (29).

Les taux de complication de la pancréatectomie restent significatifs, de l'ordre de 18 à 54% (30), et ont un impact évident sur la possibilité d'accéder à la chimiothérapie. On estime entre 30 et 50% le nombre de malades qui ne

reçoivent pas du tout de chimiothérapie après la chirurgie (31).

Or, déjà le caractère incomplet du traitement adjuvant semble avoir un impact significatif péjoratif sur la survie, ce qui survient chez 32% des malades traités dans le contexte de sélection pourtant optimal d'un essai randomisé (32). Leur survie médiane de 14 mois est identique à celle des patients traités par chirurgie seule et celle des tumeurs non résecables traitées par chimiothérapie ou radio-chimiothérapie (33).

En conclusion, notre approche du cancer du pancréas basée sur la détermination, par les techniques actuelles d'imagerie, des critères de résecabilité semble avoir atteint ses limites et ce, malgré la tentative d'une meilleure sélection et la qualité de la chirurgie actuelle dans les meilleurs centres.

Seule une meilleure compréhension de la maladie, l'identification précoce des tumeurs non métastatiques et des traitements systémiques plus performants augmenteront les chances de survie des malades.

VERS UN CHANGEMENT DE PARADIGME

En attendant la découverte de témoins biologiques de la maladie localisée, l'administration de chimiothérapie à tous les malades opérables avant la chirurgie peut permettre de sélectionner les meilleurs candidats à la résection, tout en leur assurant un traitement combiné complet. Les avantages théoriques d'une approche préopératoire sont démontrés dans d'autres tumeurs digestives et applicables, sans excès de morbi-mortalité ou de progressions précoces, dans le cancer du pancréas (34, 35).

Des données rétrospectives et prospectives ont été publiées en ce sens par plusieurs équipes ces deux dernières décennies dans des cohortes de malades résecables et borderline (34) (Tableau V), avec des schémas de chimiothérapie et de radio-chimiothérapie utilisant les anciennes combinaisons d'agents pharmacologiques.

Les résultats sont, au minimum, similaires, voire supérieurs, à ceux des essais randomisés pratiquant la chirurgie première et sans excès de morbi-mortalité ou de progressions précoces durant la durée de ce traitement.

Gillen et coll., dans leur méta-analyse systématique des essais néo-adjuvants qui fait la distinction entre les malades résecables et borderline (35), démontrent l'absence de progression dans 80% des cas, ce qui est similaire au taux de progression observés en postopératoire, ainsi que des

TABLEAU V. RÉSULTATS DE L'APPROCHE NÉO-ADJUDANTE DANS DES SÉRIES RÉCENTES SÉLECTIONNÉES. ADAPTÉ DE LIM ET AL. (34)

Année	N =	Opérés/ réséqués (%)	R0 (%)	Survie médiane (mois)	Survie Globale (%)
2002 Pisters	37	71/57	68	19	28 (3 ans)
2006 Talamonti	20	100/85	94	26	61 (2 ans)
2008 Evans	86	85/74	89	34	36 (5 ans)
2008 Varadhachari	90	69/66	96	31	nc
2009 Ohigashi	38	91/82	97	32	53 (5 ans)

*Adapté de Lim et al. (34). R0 : résection microscopique complète; nc : non communiqué

taux de résections complètes et de survie comparables à ceux des essais adjuvants postopératoires chez les malades réséqués. Cette méta-analyse ne montre pas de différences entre les groupes.

L'avènement de nouvelles combinaisons de chimiothérapie, démontrées plus efficaces dans la maladie métastatique que la gemcitabine seule (36, 37), pourrait permettre d'augmenter le taux de résection complète et diminuer la prévalence de l'atteinte ganglionnaire.

Deux essais rapportés cette année, en France et aux Etats-Unis (38, 39) (Tableau VI) montrent des résultats encourageants avec la combinaison FOLFIRINOX (5FU-acide Folinique, Irinotecan, Oxaliplatine) dans des cancers pancréatiques considérés comme borderline pour la résection.

La faisabilité, y compris en combinaison séquentielle avec de la radiothérapie associée à de la capécitabine (38), et l'absence d'excès de mortalité opératoire sont retrouvés. Les taux de contrôle tumoral, de résection complète, de réponse tumorale pathologique ainsi que les survies rapportées dans la cohorte de malades français, 70% à 3 ans (39), n'ont jamais été atteints à ce jour dans une série de cancers du pancréas résecables. Ce sont des éléments qui nous invitent à considérer cette approche prometteuse.

Bien entendu, l'équivalence, voire le bénéfique, de l'approche néo-adjuvante, actuellement surtout testée dans des situations de cancer estimés borderline pour la résection, doivent être démontrés dans des essais randomisés avant de devenir un

TABLEAU VI. ESSAIS RÉCENTS DE TRAITEMENT NÉO-ADJUVANT AVEC UNE COMBINAISON FOLFIRINOX

	Katz et al. (Ref. 38)	Pietrasz, et al. (Ref. 39)
Nombre de malades	22 (borderline)	80 (borderline 59% / LA 41%)
Réséqués n = (%) / R0 %	15 (68) / 93	80 / 84
pCR % / N0 %	13 / 67	15 / nc
Mortalité opératoire %	6,6	3,7 (morbidité 22%)
Survie médiane (mois)	nc	17,7
Survie 2 ans / 3 ans (%)	nc	82 / 69
Survie postopératoire 1 ans / 2 ans (%)		80 / 72
Abréviations : nc : non communiqué; LA : localement avancé non résécable; R0 : résection microscopique complète; pCR : réponse anatomopathologique complète; N0 : absence d'atteinte ganglionnaire.		

nouveau standard dans le cancer du pancréas résécable.

Cependant, la question des limites de l'évaluation de la résécabilité par l'imagerie actuelle et la prise en compte des autres facteurs pronostiques est d'actualité. En effet, en tenant compte des taux de marges positives et de la prévalence importante des facteurs de mauvais pronostic, on peut considérer que la majorité des cancers du pancréas sont «borderline» au-delà des critères morphologiques.

Nous ne pouvons plus, aujourd'hui, tenter la résection sans tenir compte des données de l'approche néo-adjuvante avec des combinaisons plus actives. C'est, notamment, le cas pour des tumeurs dont les caractéristiques indiquent des marges de résection incertaines ou des éléments défavorables comme la taille tumorale ou un contact vasculaire, qui rendent prévisibles une faible probabilité de survie prolongée.

Soumettre ces malades à un traitement préopératoire performant, et non délétère, est de nature à sélectionner les patients les plus favorables pour la résection et à augmenter la survie. C'est le sens des recommandations américaines, NCCN («National Comprehensive Cancer Network») (8), et européennes, ESMO («European Society for Medical Oncology») (9), pour les malades considérés comme «borderline» résécables, rappelés dans l'éditorial récent de Heestand et coll. publié cette année dans «Journal of Clinical Oncology» (40).

CONCLUSION

La résection comme seule chance de cure est certes une réalité, mais la majorité des malades que nous rencontrons vont être incomplètement réséqués ou récidiver sans aucun bénéfice de la chirurgie et avec un risque substantiel de mortalité ou de complications qui les empêcheront de recevoir de la chimiothérapie.

Nous pensons que l'approche néo-adjuvante peut être proposée en première intention, au minimum, quand la résection seule est compromise, sans résection vasculaire prévisible sur l'imagerie ou lorsque des éléments pronostiques péjoratifs (une taille supérieure à 3 cm, le caractère indifférencié, une atteinte ganglionnaire) sont dégagés lors du bilan initial. Ces éléments peuvent être reconnus en préopératoire sur l'imagerie et par cyto-ponction sous échoendoscopie.

Nous devons, dans le cadre de nos concertations multidisciplinaires, insister auprès de nos collègues chirurgiens pour prendre en compte les facteurs pronostiques reconnus du cancer du pancréas qui compromettent les chances de survie et promouvoir l'accès à un traitement complet combinant la chimiothérapie à la chirurgie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Mayer RJ, Venook AP, Diller H, et al.— Progress against GI cancer during the American Society of Clinical Oncology's first 50 years. *J Clin Oncology*, 2014, **32**, 1521-1530.
2. GLOBOCAN 2012 v2.0.— Cancer Incidence and Mortality Worldwide. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France.- <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>- Consultation du 11 septembre 2015.
3. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N.— Pancreatic adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 2014, **371**, 1039-1049.
4. Schwarz L, Sa Cunha A.— Les critères de résécabilité des adénocarcinomes pancréatiques en 2014. *Hepato-Gastro Oncol Diges*, 2014, **21**, 727-736.
5. Howard TJ, Krug JE, Zyromski NJ, et al.— A margin-negative R0 resection accomplished with minimal postoperative complications is the surgeon's contribution to long-term survival in pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*, 2006, **10**, 1338-1345.
6. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al.— Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2007, **297**, 267-277.
7. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al.— Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: A randomized control trial. *JAMA*, 2010, **304**, 1073-1081.
8. Tempero MA, Malafa MP, Behrman SW, et al.— Pancreatic Adenocarcinoma, version 2.2014: featured updates to the NCCN Guidelines. *JNCCN*, 2014, **12**, 1083-1093

9. Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E, et al.— Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2012, **23**, vii33
10. Katz MH, Marsh R, Herman JM, et al.— Borderline resectable pancreatic cancer: need for standardization and methods for optimal clinical trial design. *Ann Surg Oncol*, 2013, **20**, 2787-2795.
11. Yamada S, Fujii T, Sugimoto H, et al.— Aggressive surgery for borderline resectable pancreatic cancer : evaluation of National Comprehensive Cancer Network guidelines. *Pancreas*, 2013, **42**, 1004-1010.
12. Lee ES, Lee JM.— Imaging diagnosis of pancreatic cancer : a state-of-the-art review. *World J Gastroenterol*, 2014, **20**, 7864-7877.
13. Verbeke CS, Menon KV.— Redefining resection margin status in pancreatic cancer. *HPB*, 2009, **11**, 282-289.
14. Chang DK, Johns AL, Merrett ND, et al.— Margin clearance and outcome in resected pancreatic cancer. *J Clin Oncol*, 2009, **27**, 2855-2862.
15. Rau BM, Moritz K, Schuschab S, et al.— R1 resection in pancreatic cancer has significant impact on longterm outcome in standardized pathology modified for routine use. *Surgery*, 2012, **152**, S103-S111.
16. Cameron JL, Riall TS, Coleman J, et al.— One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg*, 2006, **244**, 10-15.
17. Sinn M, Liersch T, Gellert K, et al.— CONKO-005: Adjuvant therapy in R0 resected pancreatic cancer patients with gemcitabine plus erlotinib versus gemcitabine for 24 weeks—A prospective randomized phase III study. *J Clin Oncol*, 2015, **33** (suppl; abstr 4007).
18. Lewis R, Drebin JA, Callery MP, et al.— A contemporary analysis of survival for resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *HPB*, 2013, **15**, 49-60.
19. Strobel O, Hinz U, Gluth A, et al.— Pancreatic adenocarcinoma: number of positive nodes allows to distinguish several N categories. *Ann Surg*, 2015, **261**, 961-969.
20. De Jong MC, Li F, Cameron JL, et al.— Re-evaluating the impact of tumor size on survival following pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *J Surg Oncol*, 2011, **103**, 656-662.
21. Hartwig W, Hackert T, Hinz U, et al.— Pancreatic cancer surgery in the new millennium: better prediction of outcome. *Ann Surg*, 2011, **254**, 311-319.
22. Hartwig W, Gluth A, Hinz U, et al.— Total pancreatectomy for primary pancreatic neoplasms : renaissance of an unpopular operation. *Ann Surg*, 2015, **261**, 537-546.
23. Ouaisi M, Hubert C, Verhelst R, et al.— Vascular reconstruction during pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas improves resectability but does not achieve cure. *World J Surg*, 2010, **34**, 2648-2661.
24. Winter JM, Brennan MF, Tang LH, et al.— Survival after resection of pancreatic adenocarcinoma : results from a single institution over three decades. *Ann Surg Oncol*, 2012, **19**, 169-175.
25. He J, Ahuja N, Makary MA, et al.— 2.564 resected periampullary adenocarcinomas at a single institution: trends over three decades. *HPB*, 2014, **16**, 83-90.
26. Sohal DPS, Walsh RM, Ramanathan RK, et al.— Pancreatic adenocarcinoma : treating a systemic disease with systemic therapy. *J Natl Cancer Inst*, 2014, **106**, dju011.
27. Haeno H, Gonen M, Davis MB, et al.— Computational modeling of pancreatic cancer reveals kinetics of metastasis suggesting optimum treatment strategies. *Cell*, 2012, **148**, 362-375.
28. Van den Broeck A, Sergeant G, Ectors N, et al.— Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol*, 2009, **35**, 600-604.
29. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, et al.— Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA*, 2013, **310**, 1473-1481.
30. Halloran CM, Ghaneh P, Bosonnet L, et al.— Complications of pancreatic cancer resection. *Dig Surg*, 2002, **19**, 138-146.
31. Aloia TA, Lee JE, Vauthey JN, et al.— Delayed recovery after pancreaticoduodenectomy : a major factor impairing the delivery of adjuvant therapy. *J Am Coll Surg*, 2007, **204**, 347-355.
32. Valle JW, Palmer D, Jackson R, et al.— Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: Ongoing lessons from the ESPAC-3 study. *J Clin Oncol*, 2014, **32**, 504-512.
33. Hammel P, Huguet, Van Laethem JL, et al.— Comparison of chemo-radiotherapy (CRT) and chemotherapy (CT) in patients with locally advanced pancreatic cancer (LAPC) controlled after 4 months of Gemcitabine with or without Erlotinib: Final results of the international phase III LAP 07 study. *J Clin Oncol*, 2013, **31**, ((abstr LBA 4003)).
34. Lim K-H, Chung E, Khan A, et al.— Neoadjuvant therapy of pancreatic cancer: the emerging paradigm? *Oncologist*, 2012, **17**, 192-200.
35. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Buschenfelde C, et al.— Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med*, 2010, **7**, e1000267.
36. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al.— Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*, 2013, **369**, 1691-1703.
37. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al.— FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*, 2011, **364**, 1817-1825.
38. Katz MH, Shi Q, Ahmad S, et al.— Preoperative mFOLFIRINOX followed by chemoradiation for Borderline resectable PDAC. Initial results from ALLIANCE Trial A021101. *J Clin Oncol*, ASCO 2015, Abst LBA 4.
39. Pietrasz D, Wagner M, Sa Cunha A et al.— Adénocarcinomes du pancréas borderline et localement avancés réséqués après chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX : résultats d'une étude multicentrique. AGEO/FRENCH Commun ORALES CO 101, JFHOD, 2015.
40. Heestand GM, Murphy JD, Lowy AM.— Approach to patients with pancreatic cancer without detectable metastases. *J Clin Oncol*, 2015, **33**, 1770-1778.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr D. Van Daele, Service de Gastro-Entérologie et d'Oncologie Digestive, CHU de Liège, Belgique.
Email : www.daniel.vandaele@chu.ulg.ac.be