

## Communication

### **Traitement chirurgical de l'adénocarcinome pancréatique en 2017 : sélection des malades, sélection de la tumeur et préparation à l'intervention, innovations techniques, rôle de l'effet centre.**

MOTS-CLÉS : CANCER DU PANCRÉAS. PANCRÉATECTOMIE. RÉSECTION VASCULAIRE. TRAITEMENT NÉO-ADJUVANT. MORTALITÉ. EFFET-CENTRE.

*Surgical treatment of pancreatic adenocarcinoma in 2017: patients selection, tumor selection, preoperative management, technical innovations and role of surgical volume.*

KEY-WORDS: PANCREATIC CANCER. PANCREATECTOMY. VASCULAR RESECTION. NEO-ADJUVANT TREATMENT. MORTALITY. IMPACT OF CENTER VOLUME.

Alain SAUVANET\*

**L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.**

#### RÉSUMÉ

*Une pancréatectomie reste nécessaire à la guérison de l'adénocarcinome du pancréas. Toutefois, la chirurgie pancréatique est associée à une morbi-mortalité significative, surtout en cas de duodéno pancréatectomie céphalique, et n'est plus la seule option pour une survie prolongée associée à une bonne qualité de vie. Il faut donc sélectionner les patients pour diminuer le risque immédiat de la chirurgie, les préparer à l'intervention, sélectionner les tumeurs pour limiter le risque d'exérèses non radicales, si possible augmenter les possibilités d'exérèse radicale, et identifier dans le parcours du patient les étapes pouvant améliorer son pronostic.*

*La sélection des patients repose sur l'évaluation de l'âge, des comorbidités, de l'état général et peut s'aider de l'utilisation de scores. Son but est de limiter la mortalité à moins de 5% et permettre une chirurgie dont les suites autorisent une chimiothérapie adjuvante qui est le 2ème standard du traitement curatif. La préparation du patient repose sur le drainage biliaire préopératoire, indiqué de façon sélective, et l'immuno-nutrition. La sélection de la tumeur doit séparer les tumeurs résécables des tumeurs de résécabilité limite (« border-line »). Les premières sont habituellement opérées en première intention et sans biopsie préopératoire avec le risque de diagnostic erroné dans environ 5% des cas, et celui de ne pas pouvoir faire la chimiothérapie adjuvante si les suites sont compliquées. La valeur d'un traitement néo adjuvant systématique est en évaluation.*

*Les tumeurs « border-line » posent des problèmes techniques (résection vasculaire) et carcinologiques (il est plus difficile de réaliser une résection radicale). Lorsque le problème est artériel, les pancréatectomies avec résection artérielle sont associées à une morbidité accrue et un mauvais pronostic ; dans ce cas, l'attitude la plus répandue est un traitement d'induction comportant une chimiothérapie systémique éventuellement suivie de radiothérapie, puis d'opérer les patients répondeurs. En cas d'extension veineuse, le débat actuel est entre chirurgie d'emblée et chirurgie après traitement d'induction. En effet, la nécessité d'une résection veineuse est statistiquement associée à une augmentation du risque d'exérèse non radicale et à une morbi-mortalité légèrement supérieure. La tendance actuelle est de favoriser le traitement « d'induction » mais ce choix devrait être validé par des essais randomisés avec analyse en intention de traiter.*

*Plusieurs études récentes, dont une française, ont confirmé l'importance du volume d'activité sur la mortalité des pancréatectomies, mais aussi sur le pronostic à distance. Cet effet centre peut être lié à plusieurs facteurs : expertise pluri-disciplinaire améliorant la pertinence des indications (posées en réunion de concertation pluridisciplinaire), expertise chirurgicale, prise en charge des suites opératoires simples et compliquées, augmentation de l'accès à la chimiothérapie adjuvante. La centralisation des pancréatectomies dans des centres à haut volume apparaît donc nécessaire.*

\* Service de Chirurgie Hépatique et pancréatique, Hôpital Beaujon, 100, Bd du Général Leclerc, 92118 Clichy-Cedex, France.

Tirés à part : Professeur Alain SAUVANET, même adresse

Article reçu et accepté le 6 mars 2017

## SUMMARY

*A pancreatectomy remains necessary to cure pancreatic adenocarcinoma. However, pancreatic surgery is associated to a significant morbi-mortality, particularly for pancreaticoduodenectomy, and is no more the only option to obtain prolonged survival associated with a good quality of life. It is necessary to select patients to decrease immediate risk of surgery, to prepare them to surgery, to select tumors to limit the risk of non-radical resection, and to identify which steps of the care pathway can improve prognosis.*

*Patient selection relies on age, evaluation of both comorbidities and general status and can be facilitated by the use of scores. Its aims are to limit operative mortality to less than 5% and to obtain a postoperative course allowing adjuvant chemotherapy which is the second arm of curative treatment. Preoperative management relies on selective indications of biliary drainage, and immunonutrition. Tumor selection must identify resectable tumors from border-line resectable ones. The former are usually operated without preoperative biopsy, thus exposing to inaccurate diagnosis in approximately 5% of cases and to impossibility of performing adjuvant chemotherapy in case of severe postoperative complications. Routine neo-adjuvant treatment is presently under evaluation.*

*Border-line tumors are challenging, both technically (vascular resection) or and oncologically (it is more difficult to obtain a radical resection). In case of arterial extension, pancreatectomies with arterial resection are high-risk procedures with poor oncological outcome so most surgeons choose induction treatment, including systemic chemotherapy with eventual subsequent radiation therapy, then surgery in patients with responsive tumors. In case of venous extension, the present debate is between upfront surgery and surgery after neoadjuvant treatment. Indeed, the need for venous resection is associated with a higher risk of non-radical resection and a slightly higher morbi-mortality. The present trend is towards larger indications for neoadjuvant treatment but that should be validated by randomized controlled trials including intent-to-treat analyses.*

*Several recent studies, including a French one, have demonstrated the influence of surgical volume on mortality of pancreatectomies and also on long-term prognosis. The positive effect of center volume can be due to several factors: more appropriate surgical indications decided by a multidisciplinary tumor board, surgical expertise, improved postoperative management, and increased access to adjuvant treatment. Centralization of pancreatectomies in high volume centers is needed.*

## INTRODUCTION

La réalisation d'une pancréatectomie est encore une condition nécessaire à la guérison de l'adénocarcinome du pancréas (ADCP), malgré les progrès récents des traitements systémiques. Toutefois, la chirurgie pancréatique reste associée à une morbi-mortalité significative et n'est plus la seule condition à une survie de quelques mois à quelques années associée à une bonne qualité de vie. Dans la série multicentrique de l'Association Française de Chirurgie publiée en 2010, la duodéno pancréatectomie céphalique (DPC) avait une mortalité hospitalière de 4% et une morbidité de 54%, dont environ la moitié de complications sévères [1]; 26% des malades ne recevaient pas une chimiothérapie adjuvante, qui est maintenant le 2<sup>ème</sup> standard du traitement à visée curative et la survie médiane était proche de 24 mois [1]. En comparaison, dans les cancers localement évolués et non opérés, la mortalité liée au traitement est quasi-nulle et la survie médiane varie entre 15 et 22 mois selon le type de chimiothérapie utilisée [2,3,4].

Il faut donc sélectionner les patients pour diminuer le risque immédiat de la chirurgie, savoir les préparer au mieux à la chirurgie, sélectionner les tumeurs pour limiter le risque d'exérèses peu utiles voire inutiles car non radicales, augmenter si possible les possibilités d'exérèse radicale, et identifier dans le parcours multidisciplinaire du patient les étapes qui peuvent améliorer son pronostic.

## LES PANCRÉATECTOMIES POUR CANCER

Du fait d'une prévalence plus importante et de la plus grande résecabilité des cancers céphaliques, la DPC est l'intervention la plus souvent réalisée. Le curage ganglionnaire habituellement fait est «régional», enlevant tous les ganglions périoduodéno-pancréatiques, et

les ganglions situés au contact de l'artère hépatique et au bord droit du tronc coeliaque et de l'artère mésentérique supérieure. Plusieurs essais randomisés ont démontré qu'un curage plus important, élargi au bord gauche du tronc coeliaque et de l'artère mésentérique supérieure et à la région inter-aortico-cave, n'améliorait pas le pronostic à distance et augmentait la morbidité [5]. Des résections vasculaires, artérielles et surtout veineuses, peuvent techniquement être associées mais leur intérêt carcinologique doit être pris en compte pour en porter l'indication ; ce point est discuté plus loin à propos des tumeurs de résecabilité limite. La mortalité de la DPC a diminué au cours des dernières décennies mais sa morbidité reste élevée aux alentours de 50-60% [1, 6, 7, 8]. Les principales complications immédiates de la DPC sont la fistule pancréatique (même si cette complication est plus rare dans l'ADCP que dans d'autres indications l'ADCP entraîne fréquemment une pancréatite chronique obstructive en amont de la tumeur qui diminue le risque de fistule), la gastroparésie, l'hémorragie et les infections du site ou hors site opératoire [1]. Cette importante morbidité explique que la durée moyenne de séjour est d'environ 23 jours actuellement en France [9]. Dans les centres nord-américains, la durée d'hospitalisation est proche de 10 j avec cependant pour contre-partie un taux de réadmissions (pour complication d'apparition différée) compris entre 20% et 25% [10].

La pancréatectomie gauche (PG), souvent associée à une splénectomie (SPG) pour améliorer la radicalité de l'exérèse (augmentation du curage et de la qualité des marges) est plus rarement indiquée. Ses résultats sont meilleurs que ceux de la DPC avec une mortalité à J 90 est d'environ 5% et une morbidité surtout représentée par la fistule pancréatique (25%) [11, 12].

La duodéno pancréatectomie totale pour adénocarcinome est très rarement indiquée pour des tumeurs étendues à l'ensemble de la glande pancréatique, en particulier celles développées sur tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses [13,14]. Les indications doivent être limitées du fait d'une mortalité un peu plus importante que celle de la DPC [8] et retentissement important du diabète pancréatoprive et des troubles nutritionnels induits par l'intervention [13].

Des exérèses élargies aux organes de voisinages (colon droit, angle colique gauche, estomac ou rein gauche) sont possibles techniquement mais au prix d'une morbi-mortalité plus importante et d'un pronostic moindre qu'observé après exérèse standard que ce soit pour la DPC [14,15] que pour la SPG [11,16].

Les pancréatectomies pour cancer peuvent être faites par laparoscopie dans des centres experts. Pour la PG et la SPG, les suites opératoires semblent plus simples que par laparotomie en particulier pour les complications générales et la durée d'hospitalisation ; toutefois leur équivalence carcinologique aux mêmes exérèses faites par laparotomie n'est pas encore démontrée et ne pourra l'être que par des essais randomisés [17]. La DPC pour adénocarcinome n'est faisable que par très peu de chirurgiens, chez des malades sélectionnés, et sa capacité à améliorer les suites opératoires et son équivalence carcinologique ne sont pas démontrées [18,19,20].

En postopératoire, la tendance actuelle est de simplifier le management péri-opératoire, en facilitant une récupération précoce avec réalimentation orale si possible rapide [21] et en évitant la nutrition artificielle péri-opératoire y compris la nutrition entérale continue qui n'améliore pas les résultats de la DPC [22].

À distance, une pancréatectomie « non élargie » (DPC ou SPG) pour ADCP permet d'obtenir une survie actuarielle à 3 ans et à 5 ans de respectivement 30-35% et 20-25%, avec une médiane comprise entre 20 et 25 mois [1,11,23,24]. Les principaux facteurs pronostiques sont la taille tumorale ( $\leq$  versus  $>$  3 cm), l'extension ganglionnaire (N0 versus N1), la qualité des limites de résection en particulier en regard de la lame rétro-portale (R0 marge  $>$  1 mm versus R1  $\leq$  1 mm), et la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante complète (6 mois) [1,25,26]. Les pancréatectomies « élargies » à tout le pancréas, aux vaisseaux et/ou aux organes de voisinage

ont une survie légèrement inférieure [1, 13,14,15,16,27,28]. La récurrence tumorale est métastatique (40%), loco-régionale (20 %) ou mixte (20 %) [29]. En 2017, le standard de chimiothérapie adjuvante est probablement l'association gemcitabine+ capecitabine [30] mais ceci pourrait être remis en cause prochainement avec les résultats de nouveaux essais thérapeutiques. Il n'est pas démontré que l'adjonction d'une radiothérapie ou d'une radiochimiothérapie (plus souvent réalisée aux USA qu'en Europe) diminue le risque de récurrence loco-régionale [29].

## **COMMENT SÉLECTIONNER LE MALADE POUR L'INTERVENTION ?**

La DPC pour ADCP doit avoir une mortalité et une morbidité basses afin de maximaliser les chances de guérison mais aussi garantir une faisabilité importante de la chimiothérapie adjuvante qui est un élément essentiel du traitement à visée curative. Même si la chirurgie est considérée comme nécessaire à la guérison, elle ne doit être faite que chez les patients les plus susceptibles d'en bénéficier. Pour la DPC, le risque de mortalité augmente à partir de 60 ans [8] mais l'intervention est possible au-delà de 80 ans [31] en particulier chez les femmes car c'est surtout de l'éventuelle co-morbidité et de l'état nutritionnel dont il faut tenir compte [8]. Ainsi, l'existence d'une insuffisance rénale [32,33], d'une hépatopathie chronique non compensée [34], d'une comorbidité cardio-respiratoire importante [8] peuvent être des contre-indications à l'intervention. Certains auteurs ont construit des scores prédictifs de mortalité associant certaines caractéristiques de la lésion et surtout des caractéristiques liées au patient (âge et co-morbidité principalement) [7,8]. Pour être pertinents, ces scores doivent évaluer la mortalité à 90 jours car la moitié environ des décès post opératoires surviennent avant J30 et l'autre moitié entre J30 et J90 [35]. Dans la pancréatectomie gauche, la mortalité est légèrement inférieure à celle de la DPC [11,12] et un seul score prédictif a été développé [12]. Les possibilités d'exérèse sont donc un peu plus importantes vis-à-vis de l'âge et de la comorbidité à la condition d'éviter une exérèse complexe, élargie aux organes de voisinage.

## **COMMENT PRÉPARER LE MALADE À L'INTERVENTION ?**

Pour les tumeurs céphaliques, l'ictère est fréquent et nécessite une prise en charge spécifique. Pour une tumeur résécable d'emblée, il est habituellement admis que la DPC peut être faite rapidement, sans drainage biliaire, si la bilirubine est inférieure à 250 micromoles/L [36]. En effet, la pose d'une prothèse biliaire expose le patient à des complications spécifiques (pancréatite, angiocholite par obstruction précoce, augmentation du risque d'infection du site opératoire) et augmente l'incidence cumulée de complications péri-opératoires sans bénéfice en échange [36]. Il faut toutefois vérifier l'absence de retentissement de l'ictère sur la fonction rénale, et corriger l'hypovitaminose K liée à la malabsorption des graisses, ainsi que l'état nutritionnel. Chez un patient ayant un ictère supérieur à 300 micromoles/L, ou ayant un retentissement important sur la fonction rénale ou l'état nutritionnel, ou plus exceptionnellement en cas d'ictère associé à une angiocholite ce qui est observé dans seulement 5% des cas de ADCP [32]. Il est également admis qu'un drainage biliaire pré opératoire doit être réalisé si possible par voie endoscopique, la voie percutanée n'étant utilisée en première intention que par certaines équipes asiatiques. Le drainage biliaire endoscopique expose à des complications spécifiques (pancréatite aiguë bénigne 5-10%) ou nécrosante (1-2%), hémorragie, exceptionnellement perforation, et dans tous les cas colonisation de la bile par des germes souvent résistants qui justifie un prélèvement bactériologique systématique et une antibioprophylaxie adaptée systématique [36,37]. Ce drainage doit idéalement utiliser une endoprothèse métallique qui permet, comparativement aux prothèses plastiques, de limiter le risque d'obstruction précoce dès les premières semaines suivant le geste, ceci afin de limiter le risque d'angiocholite et de changement de prothèse [38]. Une fois la prothèse mise en place, il est logique d'attendre son bénéfice complet avec diminution de l'ictère, amélioration de l'état nutritionnel, et correction de la fonction rénale si

besoin. Le drainage biliaire pré opératoire permet également d'obtenir une preuve de l'existence du cancer, en biopsiant un éventuel envahissement duodénal ou plus souvent en réalisant une cytologie biliaire. Il a été montré dans un essai randomisé [24] et aussi dans l'expérience multicentrique de l'Association Française de Chirurgie qu'un drainage biliaire pré-opératoire et la durée nécessaire à l'amélioration de l'état général du patient, souvent comprise entre 4 et 6 semaines, n'étaient pas associés à une moins bonne survie à long terme.

Le drainage biliaire pré opératoire est un des moyens de correction de la dénutrition. Une dénutrition sévère avec une perte de poids de plus de 10% peut donc justifier un drainage biliaire de principe. Des essais randomisés ont montré que cette renutrition doit être idéalement comprendre une immuno-nutrition afin de diminuer le risque de complications infectieuses [39]. Un diabète existe chez environ 20-25 % des patients ayant un cancer du pancréas opérable [32] et doit être équilibré en vue de la chirurgie

## **RÔLE DE LA CHIRURGIE SELON LES CARACTÉRISTIQUES DE LA TUMEUR**

Au terme du bilan d'imagerie, la tumeur est classée en : résécable d'emblée, de résécabilité limite (« border-line resectable »), localement avancée, ou métastatique

### **Tumeurs résécables d'emblée**

Elles peuvent être opérées immédiatement, sous réserve de l'éventuel traitement pré-opératoire de l'ictère. Mais l'intervention d'emblée a deux limites:

- Le risque d'erreur diagnostique qui, dans les séries les plus récentes, est aux alentours de 5%, car des lésions bénignes peuvent être prises à tort pour un adénocarcinome ; la pancréatite auto immune constitue le principal diagnostic différentiel [36,40]. La décision d'opérer d'emblée une tumeur suspecte d'être un adénocarcinome doit donc être prise en RCP avec l'avis de radiologues expérimentés en pathologie digestive.
- En cas de suites compliquées, le patient peut ne pas être en suffisamment bon état général pour recevoir une chimiothérapie adjuvante. Ceci est observé chez environ un quart des patients [1]. Cet argument est une des justifications à un traitement néo adjuvant qui nécessite cependant l'obtention de la preuve histologique du cancer, et un drainage biliaire efficace avec une prothèse pouvant rester perméable pendant plusieurs mois. L'intérêt d'un traitement néo adjuvant systématique pour les tumeurs résécables d'emblée est actuellement en cours d'évaluation dans plusieurs essais randomisés

### **Tumeurs de résécabilité limite : comment préparer la tumeur à l'intervention ? Rôle des résections vasculaires**

Ces tumeurs, dites « border-line », posent des problèmes techniques (résection vasculaire) mais aussi carcinologiques (la résection doit idéalement être R0 avec une marge > 1mm entre la tumeur et toutes les limites de résection). Les indications de chirurgie d'emblée se sont raréfiées.

Lorsque la résécabilité limite est liée à une extension artérielle, la quasi-totalité des auteurs font un traitement néo adjuvant ou plus précisément d'induction comportant une chimiothérapie systémique éventuellement suivie d'une radiothérapie [1,23,41]. La chimiothérapie systémique a pour but de traiter la maladie locale en particulier la maladie extra pancréatique venant au contact des vaisseaux artériels, mais aussi de prévenir une évolution métastatique précoce. Ce traitement systémique peut également être considéré comme une étape de sélection des patients en vue de la chirurgie afin d'éviter d'opérer des patients qui développeront rapidement une maladie métastatique en post opératoire. Le but de la radiothérapie est d'augmenter le taux de réponse locale et de faciliter la réalisation d'un geste chirurgical secondaire qui comporterait alors, toujours pour la majorité des auteurs, une

pancréatectomie sans résection artérielle mais qui commencerait par la vérification de l'absence d'extension tumorale persistante au contact des artères incriminées [42]. Les protocoles de chimiothérapie d'induction utilisés dans ce contexte ont été variés pendant une quinzaine d'années [23] mais se résument actuellement essentiellement, pour la grande majorité des auteurs, à une association de type Folfirinox [4]. Cette association, initialement développée pour les cancers métastatiques, est associée à des taux de réponse tumorale très importants avec même une stérilisation possible de la tumeur. L'association Folfirinox nécessite un bon état nutritionnel, un drainage biliaire parfait, et doit parfois être interrompu pour des problèmes de tolérance hématologique ou neurologique (toxicité périphérique de l'Oxaliplatine) [3,4]. Certains patients ne peuvent supporter le Folfirinox (état général imparfait, ictère non complètement corrigé) et doivent recevoir une autre association [41]. La radiothérapie n'est habituellement faite qu'après une chimiothérapie se traduisant par au minimum une absence de progression tumorale voire une réponse sous forme de diminution du volume tumoral ou d'une diminution de l'importance du contact vasculaire. La radiothérapie est faite à une dose de 54 grays, et peut être associée à la prise de Capécitabine qui agit comme un radio-sensibilisant. Il n'est pas certain que la radiothérapie soit nécessaire en particulier après une réponse tumorale importante telle que l'on peut l'observer avec le Folfirinox. La réévaluation de la réponse tumorale doit être faite 2-3 semaines après la fin de la chimiothérapie et 4-6 semaines après la fin de la radio chimiothérapie. À ce jour, le scanner est le principal outil permettant d'évaluer l'opérabilité du patient. Il est difficile au scanner et sur les autres examens (IRM, échoendoscopie, Petscan), d'apprécier les possibilités d'exérèse après traitement. Habituellement, le volume tumoral varie peu car la proportion de fibrose intra-tumorale, initialement importante, augmente sous traitement adjuvant. La diminution du contact entre la tumeur et les vaisseaux est davantage prédictif d'une résection R0 qu'une diminution du volume tumoral et qu'une baisse du CA 19-9 sérique [42]. Les patients ayant des lésions stables doivent être explorés chirurgicalement pour évaluer la résécabilité, avec dissection première des artères et éventuel prélèvement à visée histologique pour confirmer la persistance d'un tissu tumoral au contact artériel [1,42].

Le pronostic des tumeurs « borderline » opérées après traitement d'induction rejoint celui des tumeurs opérées d'emblée avec une médianes de survie aux alentours de 20-25 mois [1,23]. Dans cette circonstance, il est possible, mais non formellement démontré, qu'une chimiothérapie adjuvante améliore le pronostic [43].

Concernant les tumeurs borderline avec extension veineuse, le débat actuel est de choisir entre chirurgie d'emblée et chirurgie après traitement d'induction. Certains auteurs privilégient une chirurgie d'emblée si elle est techniquement faisable (DPC avec résection veineuse latérale ou tronculaire, avec ou sans greffon interposé pour remplacer un segment de l'axe veineux mésentérico porte) [14]. Pour d'autres auteurs, la nécessité d'une résection veineuse est statistiquement associée à une augmentation du risque d'exérèse non radicale (R1) du fait de la fréquence de l'extension tumorale à la lame rétro portale au contact de l'artère mésentérique supérieure [1] ou d'une biologie tumorale plus agressive [27,28], et donc à un moins bon pronostic à distance. De plus, la morbi-mortalité des DPC avec résection veineuse est légèrement supérieure à celle des DPC sans résection veineuse, ce qui suggère que la faisabilité d'un traitement adjuvant est possiblement moindre après DPC avec résection veineuse [1,27]. Dans le but d'administrer au patient un traitement systémique avec une faisabilité accrue, de limiter le risque d'opérer un patient qui aurait une maladie métastatique rapidement progressive, et d'augmenter le taux d'exérèse R0, un nombre croissant d'auteurs traitent les tumeurs « borderline » du fait d'un contact veineux en première intention par une chimiothérapie systémique, de type Folfirinox, comme précédemment décrit pour les tumeurs avec extension artérielle en y associant ou non une radio chimiothérapie complémentaire pré opératoire immédiate. Pour les tumeurs « borderline veineuses », des études prospectives ou rétrospectives non randomisées sont en faveur d'un traitement néo adjuvant premier [1,44]. De plus ce traitement ne semble pas augmenter la mortalité ou la morbidité de la chirurgie

[45]. Le choix entre ces deux options thérapeutiques devrait idéalement être évalué par un essai randomisé contrôlé avec analyse des résultats en intention de traiter.

### **Tumeurs localement avancées**

Il s'agit d'une contre-indication à une exérèse d'emblée en raison de sa complexité technique, de son risque immédiat, et de l'impossibilité de réaliser un geste radical. Une chimiothérapie systémique éventuellement suivie d'une radiothérapie (ou d'une radiochimiothérapie) peut parfois entraîner une réponse tumorale suffisamment importante pour permettre une résection « secondaire ». Ainsi, dans un essai ayant inclus 449 patients traités essentiellement par la gemcitabine, 4% des patients inclus ont eu une résection secondaire [2]. L'association Folfirinox permet davantage de résections secondaires: 36 % dans une série pilote française de 77 patients [3] et 28% dans une méta-analyse des séries de patients (dont ¾ de résections R0) [4].

### **Tumeurs métastatiques**

L'existence de métastases viscérales (le plus souvent hépatiques, mais aussi péritonéales ou pulmonaires) a pendant des années été considérée comme une contre-indication absolue à une pancréatectomie associée à des métastastomies même de réalisation simples en raison du très mauvais pronostic lié à cette situation [1]. On peut en rapprocher la présence de métastases ganglionnaires latéro-aortiques ou interaorticocaves, dont le pronostic est équivalent à celle de métastases viscérales [46].

L'apparition d'une chimiothérapie systémique efficace (Folfirinox) a possiblement modifié, du moins très partiellement, cette situation. Pour quelques rares malades ayant une maladie « oligo-métastatique » très bien contrôlée pendant plusieurs mois voire plus d'un an par Folfirinox, il se pose la question d'une pancréatectomie avec métastastomie. Le principal inconvénient de la chirurgie dans ce contexte est l'arrêt temporaire de la chirurgie exposant le patient à une reprise évolutive. Les données actuelles de la littérature sont trop parcellaires et/ou pas assez encourageantes [47] pour permettre de dégager des indications claires dans ce contexte.

## **COMMENT AMÉLIORER LES RESULTATS DE LA CHIRURGIE : EFFET DES CENTRES À HAUT VOLUME D'ACTIVITÉ**

Depuis environ vingt ans, plusieurs publications venant des États-Unis [19] ou d'Europe [48], en particulier de Hollande [49], ont mis en évidence une diminution de la mortalité dans les centres ayant un volume d'activité important de DPC. Une étude récente a confirmé l'effet important du volume d'activité sur la mortalité opératoire de la DPC en France [50].

Dans la plupart des études récentes, l'effet positif du volume d'activité est indépendant du profil des malades (âge, co-morbidité). Cet effet centre s'explique par plusieurs mécanismes : expertise de l'équipe chirurgicale, expertise pluri disciplinaire associant pertinence des indications (posées en RCP), management péri opératoire avec les anesthésistes réanimateurs et les gastro-entérologues, meilleure prise en charge des complications post opératoires à l'aide des réanimateurs et des radiologues interventionnels, possibilité de gérer sur place les complications précoces de la chirurgie (pour éviter le « failure to rescue » qui est un facteur de risque important identifié dans plusieurs études). Il est également très probable que l'effet centre se traduise par une augmentation de la survie à distance, par une meilleure sélection des indications (éviter les exérèses R2 et limiter le risque d'exérèse R1) ainsi que par une augmentation de l'accès à la chimiothérapie adjuvante facilitée par une meilleure gestion post opératoire des patients et/ou une limitation de la gravité de certaines complications [49].

La définition d'un centre à haut volume n'est pas consensuelle. Toutefois, des études européennes suggèrent que la réalisation de 20 à 25 DPC par an est un seuil pertinent [49,50]. La détermination d'un seuil d'activité minimum pour la PG ou la SPG est plus difficile.

En Hollande et en Grande Bretagne, le système hospitalier public s'est déjà progressivement adapté à la prise en charge des patients nécessitant une DPC dans ces centres à haut volume ou centres « de référence » qui ont été définis en fonction du volume d'activité et/ou en fonction de la taille du bassin de population.

## CONCLUSIONS

La chirurgie de l'ADCP s'inscrit totalement dans une approche multidisciplinaire, en relation avec des gastroentérologues, des endoscopistes interventionnels, des anesthésistes réanimateurs, des radiologues diagnostiques et interventionnels, des oncologues et des nutritionnistes.

La chirurgie d'exérèse est encore une condition à la guérison mais ne doit être faite que chez des patients sélectionnés, pour des tumeurs sélectionnées ou préalablement traitées et doit avoir des suites permettant la mise en route d'une chimiothérapie adjuvante. Les résections vasculaires associées aux traitements néo-adjuvants ou « d'induction » constituent indéniablement les plus grands progrès des dernières années. Il est fort probable que la chirurgie, qui ne permet la guérison des malades que chez environ 20% des opérés, a atteint certaines limites en termes de traitement curatif. Elle doit désormais s'intégrer parfaitement dans l'ensemble des traitements disponibles ou à venir, en particulier pour les traitements systémiques qui restent les plus logiques pour cette maladie au potentiel métastatique très élevé.

## RÉFÉRENCES

- [1] Delpero JR, Boher JM, Sauvanet A, Le Treut YP, Sa-Cunha A, Mabrut JY et al. Pancreatic adenocarcinoma with venous involvement: is up-front synchronous portal-superior mesenteric vein resection still justified? A survey of the Association Française de Chirurgie. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:1874-83.
- [2] Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, Goldstein D, Glimelius B, Artru P et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315:1844-53.
- [3] Marthey L, Sa-Cunha A, Blanc JF, Gauthier M, Cuffe A, Francois E, Trouilloud I et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic adenocarcinoma: results of an AGEO multicenter prospective observational cohort. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:295-301.
- [4] Suker M, Beumer BR, Sadot E, Marthey L, Faris JE, Mellon EA et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2016;17:801-10.
- [5] Tol JA, Gouma DJ, Bassi C, Dervenis C, Montorsi M, Adham M et al. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery.* 2014;156:591-600.
- [6] Tzeng CW, Katz MH, Fleming JB, Lee JE, Pisters PW, Holmes HM et al. Morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy in patients with borderline resectable type C clinical classification. *J Gastrointest Surg.* 2014;18:146-55.
- [7] McMillan MT, Allegrini V, Asbun HJ, Ball CG, Bassi C, Beane JD et al. Incorporation of Procedure-specific Risk Into the ACS-NSQIP Surgical Risk Calculator Improves the Prediction of Morbidity and Mortality After Pancreatoduodenectomy; *Ann Surg.* 2016 May 26. [Epub ahead of print]
- [8] Venkat R, Puhan MA, Schulick RD, Cameron JL, Eckhauser FE, Choti MA et al. Predicting the risk of perioperative mortality in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: a novel scoring system. *Arch Surg.* 2011;146:1277-84.



- [9] Pessaux P, Sauvanet A, Mariette C, Paye F, Muscari F, Cunha AS et al. External pancreatic duct stent decreases pancreatic fistula rate after pancreaticoduodenectomy: prospective multicenter randomized trial. *Ann Surg.* 2011;253:879-85.
- [10] Fong ZV, Ferrone CR, Thayer SP, Wargo JA, Sahora K, Seefeld KJ et al. Understanding hospital readmissions after pancreaticoduodenectomy: can we prevent them?: a 10-year contemporary experience with 1,173 patients at the Massachusetts General Hospital. *J Gastrointest Surg.* 2014;18:137-44.
- [11] Paye F, Micelli Lupinacci R, Bachellier P, Boher JM, Delpero JR et al. Distal pancreatectomy for pancreatic carcinoma in the era of multimodal treatment. *Br J Surg.* 2015;102:229-36.
- [12] Kelly KJ, Greenblatt DY, Wan Y, Rettammel RJ, Winslow E, Cho CS et al. Risk stratification or distal pancreatectomy utilizing ACS-NSQIP: preoperative factors predict morbidity and mortality *J Gastrointest Surg.* 2011;15:250-9.
- [13] Barbier L, Jamal W, Dokmak S, Aussilhou B, Corcos O, Ruzzniewski P et al. Impact of total pancreatectomy: short- and long-term assessment. *HPB (Oxford)* 2013;15:882-92.
- [14] Hartwig W, Gluth A, Hinz U, Koliogiannis D, Strobel O, Hackert T et al. Outcomes after extended pancreatectomy in patients with borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2016;103:1683-1694.
- [15] Harris JW, Martin JT, Maynard EC, McGrath PC, Tzeng CW. Increased morbidity and mortality of a concomitant colectomy during a pancreaticoduodenectomy: an NSQIP propensity-score matched analysis. *HPB (Oxford).* 2015;17(9):846-54. doi: 10.1111/hpb.12471. Epub 2015 Jul 30.
- [16] Gong H, Ma R, Gong J, Cai C, Song Z, Xu B. Distal Pancreatectomy With En Bloc Celiac Axis Resection for Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e3061.
- [17] Riviere D, Gurusamy KS, Kooby DA, Vollmer CM, Besselink MG, Davidson B et al. Laparoscopic versus open distal pancreatectomy for pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Apr 4;4:CD011391.
- [18] Dokmak S, Ftériche FS, Aussilhou B, Bensafta Y, Lévy P, Ruzzniewski P et al. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy should not be routine for resection of periampullary tumors. *J Am Coll Surg.* 2015;220:831-8.
- [19] Kutlu OC, Lee JE, Katz MH, Tzeng CD, Wolff RA, Varadhachary GR et al. Open pancreaticoduodenectomy Case Volume Predicts Outcome of Laparoscopic Approach: A Population-based Analysis. *Ann Surg.* 2016 Dec 29. [Epub ahead of print].
- [20] Kantor O, Talamonti MS, Sharpe S, Lutfi W, Winchester DJ, Roggin KK et al. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma provides short-term oncologic outcomes and long-term overall survival rates similar to those for open pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg.* 2016 Dec 28. [Epub ahead of print]
- [21] Williamsson C, Karlsson N, Stureson C, Lindell G, Andersson R, Tingstedt B. Impact of a fast-track surgery programme for pancreatico-duodenectomy. *Br J Surg.* 2015;102:1133-41.
- [22] Perinel J, Mariette C, Dousset B, Sielezneff I, Gainant A, Mabrut JY et al. Early Enteral Versus Total Parenteral Nutrition in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy: A Randomized Multicenter Controlled Trial (Nutri-DPC). *Ann Surg.* 2016;264:731-737.

- [23] Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Büschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative / neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med.* 2010;7:e1000267.
- [24] Eshuis WJ, van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, Bruno MJ, Kuipers EJ et al. Therapeutic delay and survival after surgery for cancer of the pancreatic head with or without preoperative biliary drainage. *Ann Surg.* 2010 ;252:840-9.
- [25] Konstantinidis IT, Warshaw AL, Allen JN, Blaszkowsky LS, Castillo CF, Deshpande V et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: is there a survival difference for R1 resections versus locally advanced unresectable tumors? What is a "true" R0 resection? *Ann Surg.* 2013;257:731-6.
- [26] Valle JW, Palmer D, Jackson R, Cox T, Neoptolemos JP, Ghaneh P 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;32:504-12.
- [27] Giovinazzo F, Turri G, Katz MH, Heaton N, Ahmed I. Meta-analysis of benefits of portal-superior mesenteric vein resection in pancreatic resection for ductal adenocarcinoma. *Br J Surg.* 2016;103:179-91.
- [28] Wang F, Gill AJ, Neale M, Puttaswamy V, Gananadha S, Pavlakis N et al. Adverse tumor biology associated with mesenterico-portal vein resection influences survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2014;21:1937-47.
- [29] Parikh AA, Maiga A, Bentrem D, Squires MH 3rd, Kooby DA, Maithel SK et al. Adjuvant Therapy in Pancreas Cancer: Does It Influence Patterns of Recurrence? *J Am Coll Surg.* 2016;222:448-56.
- [30] Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2017 Jan 24 [Epub ahead of print].
- [31] Turrini O, Paye F, Bachellier P, Sauvanet A, Sa Cunha A, Le Treut YP et al. Pancreatectomy for adenocarcinoma in elderly patients: postoperative outcomes and long term results: a study of the French Surgical Association. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39:171-8.
- [32] Sauvanet A, Boher JM, Paye F, Bachellier P, Sa Cunha A, Le Treut YP et al. Severe Jaundice Increases Early Severe Morbidity and Decreases Long-Term Survival after ancreaticoduodenectomy for Pancreatic Adenocarcinoma. *J Am Coll Surg.* 2015;221:380-9.
- [33] Squires MH 3rd, Lad NL, Fisher SB, Kooby DA, Weber SM, Brinkman A et al. The effect of preoperative renal insufficiency on postoperative outcomes after major hepatectomy: a multi-institutional analysis of 1,170 patients. *J Am Coll Surg.* 2014;219:914-22.
- [34] Regimbeau JM, Rebibo L, Dokmak S, Boher JM, Sauvanet A, Chopin-Laly X et al. The short- and long-term outcomes of pancreaticoduodenectomy for cancer in Child A patients are acceptable: a patient-control study from the Surgical French Association report for pancreatic surgery. *J Surg Oncol.* 2015 ; 111:776-83.
- [35] Vollmer CM Jr, Sanchez N, Gondek S, McAuliffe J, Kent TS, Christein JD et al. A root-cause analysis of mortality following major pancreatectomy. *J Gastrointest Surg.* 2012;16:89-102.

- [36] van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, Bruno MJ, van der Harst E, Kubben FJ et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med.* 2010 ;362:129-37.
- [37] Sourrouille I, Gaujoux S, Lacave G, Bert F, Dokmak S, Belghiti J et al. Five days of postoperative antimicrobial therapy decreases infectious complications following pancreaticoduodenectomy in patients at risk for bile contamination. *HPB (Oxford).* 2013;15:473-80.
- [38] Tol JA, van Hooft JE, Timmer R, Kubben FJ, van der Harst E, de Hingh IH et al. Metal or plastic stents for preoperative biliary drainage in resectable pancreatic cancer. *Gut.* 2016;65:1981-1987.
- [39] Aida T, Furukawa K, Suzuki D, Shimizu H, Yoshidome H, Ohtsuka M et al. Preoperative immunonutrition decreases postoperative complications by modulating prostaglandin E2 production and T-cell differentiation in patients undergoing pancreatoduodenectomy. *Surgery.* 2014;155:124-33.
- [40] Birnbaum DJ, Gaujoux S, Berbis J, Dokmak S, Hammel P, Vullierme MP et al. Surgery for pancreatic neoplasms: How accurate are our surgical indications?. *Surgery.* 2017, Feb 28. [Epub ahead of print]
- [41] Christians KK, Pilgrim CH, Tsai S, Ritch P, George B, Erickson B et al. Arterial resection at the time of pancreatectomy for cancer. *Surgery.* 2014;155:919-26.
- [42] Cassinotto C, Mouries A, Lafourcade JP, Terrebonne E, Belleannée G, Blanc JF et al. Locally advanced pancreatic adenocarcinoma: reassessment of response with CT after neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy. *Radiology.* 2014;273:108-16.
- [43] Roland CL, Katz MH, Tzeng CW, Lin H, Varadhachary GR, Shroff R et al. The addition of postoperative hemotherapy is associated with improved survival in patients with pancreatic cancer treated with preoperative therapy. *Ann Surg Oncol.* 2015;22 Suppl 3:S1221-8.
- [44] Chun YS, Milestone BN, Watson JC, Cohen SJ, Burtness B, Engstrom PF et al. Defining venous involvement in borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:2832-8.
- [45] Denbo JW, Bruno ML, Cloyd JM, Prakash L, Lee JE, Kim M, Crane CH et al. Preoperative Chemoradiation for Pancreatic Adenocarcinoma Does Not Increase 90-Day Postoperative Morbidity or Mortality. *J Gastrointest Surg.* 2016;20:1975-1985.
- [46] Schwarz L, Lupinacci RM, Svrcek M, Lesurtel M, Bubenheim M, Vuarnesson H et al. Para-aortic lymph node sampling in pancreatic head adenocarcinoma. *Br J Surg.* 2014;101:530-8.
- [47] Hackert T, Niesen W, Hinz U, Tjaden C, Strobel O, Ulrich A et al. Radical surgery of oligometastatic pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43:358-363.
- [48] Balzano G, Zerbi A, Capretti G, Rocchetti S, Capitanio V, Di Carlo V. Effect of hospital volume on outcome of pancreaticoduodenectomy in Italy. *Br J Surg.* 2008;95:357-62.
- [49] Gooiker GA, Lemmens VEPP, Besselink MG, Busch OR, Bonsing BA, Molenaar IQ, et al. Impact of centralization of pancreatic cancer surgery on resection rates and survival. *Br J Surg.* 2014;101:1000-5.
- [50] Farges O, Bendersky N, Truant S, Delpero JR, Pruvot FR, Sauvanet A. The theory and practice of centralizing pancreatic surgery. *Soumis*