Prise en charge diagnostique et thérapeutique du cancer pancréatique en 2013

Les réponses du chirurgien à des questions essentielles

David Petermann, Nicolas Demartines, Markus Schäfer.
Service de chirurgie viscérale, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne

Quintessence

- Une prise en charge multidisciplinaire, associant les progrès de chaque spécialité impliquée, est nécessaire pour espérer améliorer le pronostic encore limité du cancer du pancréas.
- La mortalité postopératoire du traitement chirurgical de l'adénocarcinome du pancréas a nettement diminué dans les centres spécialisés à haut volume opératoire, qui maitrisent le mieux la morbidité élevée de ce type de chirurgie avec des soins périopératoires standardisés reposant sur des guidelines internationaux.
- Les nouvelles technologies d'imagerie modifient sensiblement la démarche diagnostique du cancer du pancréas.
- Les traitements oncologiques ont évolué au cours des dernières années, passant de l'absence de traitement adjuvant au développement de chimiothérapie plus puissante qui seront utilisées de manière néoadjuvante dans un futur proche.

David Petermann

Nicolas Demartines

Markus Schäfer

Contrairement à de nombreux cancers, le pronostic du cancer du pancréas demeure très limité et a peu évolué au cours des dernières décennies. En conséquence, étant en termes de fréquence le dixième cancer diagnostiqué en Suisse seulement, il constitue la quatrième cause de décès par cancer dans notre pays. Chaque année, plus de 1000 cas de cancers pancréatiques sont diagnostiqués et l'on dénombre presque le même nombre de décès lié à cette maladie. La survie médiane tout stade confondu est inférieure à 6 mois, alors qu'en cas de tumeur dite «résécable», cette survie est de 18 mois. Ce constat ouvre la porte à des interrogations sur la biologie de ce type de tumeur à comportement agressif, mais également une discussion sur l'efficience de la prise en charge de cette néoplasie au XXIe siècle. Il serait erroné de déduire qu'aucun progrès n'a été réalisé dans ce domaine qui est le fruit d'une recherche dense et d'un nombre élevé de publications. En effet, la démarche diagnostique et thérapeutique évolue, notamment au niveau de la prise en charge chirurgicale qui s'effectue de plus en plus selon des niveaux de preuves solides et par des soins périopératoires standardisés [1, 2]. La chirurgie a été traditionnellement décrite comme le seul traitement efficace et potentiellement curatif du cancer du pancréas, mais l'émulation des progrès réalisés particulièrement en radiologie, gastroentérologie, anesthésie et oncologie impose plus que jamais une prise en charge multidisciplinaire spécialisée de cette pathologie.

Sur le plan purement chirurgical, une des évidences la plus marquante est la diminution de la mortalité postopératoire après duodénopancréatectomie céphalique pour les tumeurs de la tête du pancréas. La chirurgie du pancréas est décrite comme «lourde», ayant engendré anciennement une mortalité s'élevant jusqu'à 10%, mais qui aujourd'hui se situe entre 2 et 4%. Ceci est expliqué d'une part par de nombreuses améliorations de la prise en charge chirurgicale et anesthésique périopératoire, et surtout par la centralisation des cas dans des hôpitaux de référence. Il est très clairement démontré que la mortalité est significativement plus basse lorsque la chirurgie pancréatique est réalisée dans un centre opérant plus de 15 cas par année. En revanche, la morbidité postopératoire liée à ce type d'intervention demeure élevée, se situant entre 20 à 70% selon les études et selon la manière dont elle est reportée. Cependant, une meilleure connaissance des complications postopératoires dans les centres tertiaires, et les capacités médicales et infirmières et d'un large plateau technique performant permettent de maîtriser parfaitement ces risques.

Les développements récents en radiologie, gastroentérologie et oncologie modifient la prise en charge du cancer pancréatique et notamment la manière dont le chirurgien prépare et réalise l'intervention chirurgicale. Les phases clés de la prise en charge actuelle du cancer du pancréas méritent d'être détaillées, en se plaçant du point de vue du chirurgien, donnant les éléments de réponses aux questions fréquemment posées.

Quelles sont les investigations diagnostiques nécessaires à réaliser, et par qui?

Aucun programme systématique de dépistage du cancer du pancréas n'existe, les rares démarches décrites dans ce cadre ayant été réservées à certains patients à très haut risque avec anamnèse familiale fortement positive ou rares syndromes génétiques prédisposant. Le médecin de premier recours joue alors un rôle essentiel pour les premières démarches diagnostiques lorsqu'une suspi-

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

cion clinique se présente. Il est utile de mentionner ici les facteurs de risques du cancer du pancréas qui sont nombreux mais peu spécifique. Le principal étant le tabagisme qui augmente le risque de 2,5 à 3,6 fois, alors que peu de preuves existent pour l'effet causal de l'alcool, du café, de l'aspirine, de la pancréatite chronique, du diabète, de la cirrhose et d'une alimentation riche en graisses ou en cholestérol. Le symptôme classique retrouvé est celui de l'ictère indolore auquel peut s'associer une perte de poids, une asthénie, un inconfort abdominal, des nausées ou des vomissements. Les premiers examens de laboratoire rechercheront une perturbation des tests hépatiques avec prédominance de cholestase. La valeur de la bilirubine totale revêt une importance particulière car celle-ci orientera sur la nécessité d'un drainage des voies biliaires ou pas, point qui sera détaillé ci-après. Le seul marqueur sérique utile en clinique pour le monitoring du traitement et surtout pour détecter une récidive est le CA 19-9. Il faut insister sur le fait que le CA 19-9 peut être élevé pour d'autres raisons et en particulier en cas de cholestase, ce qui peut rendre son interprétation délicate, voire impossible. Par ailleurs, le taux de CA 19-9 est dépendant des antigènes du groupe sanguin de Lewis et s'avère indétectable chez les patients négatifs pour les antigènes a et b.

L'examen d'imagerie de choix dans le diagnostic du cancer du pancréas demeure le CT scanner thoraco-abdominal car il permet de déterminer l'extension tumorale locale et à distance. Le médecin généraliste ou traitant pourra demander cet examen, tout en étant attentif à la nécessité d'obtenir un examen ciblé sur le pancréas, comprenant en particulier trois phases de contraste à ce niveau-ci (natif, temps injecté artériel et temps injecté porte) permettant de définir au mieux la résécabilité de la tumeur. Un examen CT de bonne qualité a une sensibilité de 89 à 97% pour diagnostiquer un cancer du pancréas et déterminer s'il est opérable ou non.

A ce stade, lorsque le diagnostic ou la suspicion de cancer du pancréas est établi, la suite de la prise en charge appartient à un centre spécialisé. En effet, l'utilité de la cholangio-IRM, de l'ERCP, de l'endosonographie, du PET/CT et de la biopsie doit être discutée de cas en cas. La cholangio-IRM a gagné en importance ces dernières années, s'avérant plus performant que le CT pour visualiser les tumeurs de petite taille (≤2 cm) et a en particulier remplacé l'ERCP diagnostique, montrant parfaitement l'anatomie des canaux bilio-pancréatiques même en amont d'éventuelles occlusions, et aussi montrant les rapports anatomiques de la tumeur avec les vaisseaux sanguins et pouvant détecter des métastases intrahépatiques. Cet examen est donc de plus en plus proposé de routine en cas de cancer du pancréas, mais nécessite une technique d'examen standardisée et parfaite et des radiologues expérimentés dans ce domaine. L'endosonographie est un examen très dépendant de l'expérience de l'opérateur et se montre utile pour délimiter certaines petites tumeurs et surtout guider des biopsies si celle-ci s'avèrent nécessaires, avec une sensibilité de 92% et une spécificité de 96%. Le rôle de l'ERCP a évolué, et n'est plus le moyen diagnostique de premier choix au vu des performances de l'IRM et de la morbidité liée au geste. D'autre part, le drainage préopératoire systématique par ERCP des voies biliaires avec la mise en place de stent plastique ou métallique n'est pas indiqué lorsque la valeur de bilirubinémie est inférieure à 250 µmol/l. Il a en effet été montré que la morbidité est plus élevée chez ces patients. Par ailleurs, la présence d'un stent gêne le diagnostique par CT ou IRM.

Parmi les indications au drainage par ERCP, il y a les symptômes du patient (prurit intolérable) et le délai opératoire (réduit au minimum nécessaire pour compléter le bilan préopératoire). A noter que l'obtention de résultats anatomo-pathologiques par biopsie ou brossage par ERCP est fréquemment peu conclusive (sensibilité 50 à 60%). De manière générale, la règle est qu'une preuve histologique de la tumeur n'est pas nécessaire chez les patients présentant une histoire clinique typique, un CA 19-9 élevé, avec une imagerie démontrant une tumeur résécable. La biopsie sera demandée dans les cas non opérables avant de débuter une chimiothérapie et selon discussion multidisciplinaire pour les cas compris dans la zone grise entre ces deux situations.

Le PET/CT est une technique d'imagerie très prometteuse pour caractériser une lésion suspecte et rechercher une atteinte métastatique à distance. Le PET/CT pour cancer du pancréas est en principe pris en charge par les caisses maladies et de manière intéressante, la Société Suisse de Médecine Nucléaire (SSMN) recommande, dans son rapport datant de 2008, son utilisation pour le bilan de l'activité métabolique dans le contexte d'une chimiothérapie néoadjuvante préopératoire. L'indication à réaliser un PET/CT devrait être réservé à des protocoles cliniques et être discuté en interdisciplinaire.

La tumeur et le patient sont-ils opérables?

Les critères de résecabilité des adénocarcinomes de la tête du pancréas sont parfaitement établis sur la base de l'imagerie, en corrélation avec l'évaluation du stade T du TNM. En effet, les tumeurs de stade T1 (≤2 cm) et T2 (>2 cm) sont définies comme confinées au pancréas donc toujours résécables; les tumeurs T3 sont définies lors d'extension extrapancréatique, pouvant envahir les tronc veineux majeurs, et s'avèrent résécables; alors que les tumeurs T4 envahissent les artères mésentérique supérieur ou le tronc coeliaque et sont en général non résécables. L'envahissement tumoral de la veine porte ou de la veine mésentérique supérieure, du tronc coeliaque, de l'artère mésentérique supérieur ou de l'artère hépatique commune est un critère chirurgical important. En effet, un envahissement veineux n'empêche aucunement une résection oncologique avec reconstruction de l'axe veineux (fig. 1 📷), de plus en plus de publications démontrant de bons résultats chirurgicaux et oncologiques. L'atteinte artérielle engendre plus de débat, notamment concernant la distinction entre un adossement de la tumeur au vaisseau sur moins de 180° de sa circonférence *(borderline resectable tumor)* et un envahissement tumoral sur plus de 180° *(locally advanced, not resectable)* (fig. 2 📷). Même dans ces situations, une résection chirurgicale à but curatif est décrite pour certains cas sélectionnés. Face à cette problématique se dresse la question de plus en plus brûlante du rôle d'un traite-

ment oncologique néoadjuvant. L'avènement de nouvelles chimiothérapies ayant montré de bons résultats pour traiter les stades avancés métastatiques, pousse à administrer ces traitements en préopératoire. Les avantages de ce mode néoadjuvant sont de pouvoir traiter un plus grand nombre de patients et d'améliorer la tolérance à la chimiothérapie avant une intervention lourde. Un autre avantage serait de pouvoir améliorer les marges de résections chirurgicales grâce au downstaging (tab. 1). L'opérabilité des patients est souvent analysée en fonction de l'âge du patient. Le cancer du pancréas ayant un pic d'incidence à 70 ans, il est légitime de se poser la question de la faisabilité d'une chirurgie pancréatique lourde chez le patient âgé, le plus souvent consistant en une duodénopancréatectomie céphalique (communément appelé opération de Whipple). Ce point est débattu dans la littérature avec de nombreuses études décrivant une mortalité et une morbidité postopératoire plus élevées chez le patient âgé, associées à une survie à long terme moindre. Autant d'études tendent à prouver le contraire. Toutes ces études sont rétrospectives avec un important biais de sélection. En analysant brièvement ces données, on réalise que la limite d'âge est variable (>70 ans, >75 ans, >80 ans) et que les résultats ne sont pas toujours stratifiés en fonction des comorbidités du patient. Il paraît donc plus judicieux de juger de l'opérabilité des patients en fonction de leurs comorbidités, en étant restrictif avec les patients atteints d'une dysfonction sévère d'organe, invalidante et diminuant le pronostic vital (correspondant à un score de l'American Society of Anesthesiologists [ASA] 4) et aux patients âgés de plus de 80 ans avec score ASA à 3 (dysfonction légère d'organe, non invalidante). Le message clé dans cette démarche décisionnelle est que l'âge en soi n'est pas une contre-indication à une résection chirurgicale pancréatique oncologique, ainsi tout patient doit être évalué dans un centre de référence expérimenté par un chirurgien et un anesthésiste.

Quelles sont la mortalité et la morbidité après chirurgie du pancréas?

Le progrès essentiel de la chirurgie pancréatique, en particulier de la duodénopancréatectomie céphalique, a été l'importante réduction de la mortalité postopératoire qui se situe de nos jours en-dessous des 5% (2–4%). Malgré l'évolution de la centralisation des opérations, la morbidité postopératoire demeure très élevée, entre 20 et 70%, dont généralement 25 à 30% de complications dites sévères. Les deux complications les plus fréquentes après cette opération sont la gastroparésie *(Delayed Gastric Emptying)* et la fistule pancréatique postopératoire, qui seront décrites plus loin. La complication la plus mortelle est l'hémorragie post pancréatectomie qui est le plus souvent associée à une fistule pancréatique. Les abcès ou collections intraabdominales ainsi que les infections de plaies sont également rencontrées. En plus des complications chirurgicales, la morbidité médicale liée à l'intervention est également fréquente; il s'agit le plus souvent de complications pulmonaires (pneumonie, atélectasie, épanchement pleural), cardiaque (trouble du rythme, décompensation cardiaque, cardiopathie ischémique), infectieuse (infection urinaire, pneumonie, infection de cathéter) et thromboembolique (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire). Le tableau 2 donne un exemple des résultats d'une série réalisée dans notre service au CHUV.

La gastroparésie après résection pancréatique est due à un défaut de vidange gastrique sans obstruction mécanique et se rencontre dans 30 à 50% des cas après duodénopancréatectomie céphalique. La physiopathologie exacte de ce phénomène demeure inconnue. L'incapacité à tolérer une alimentation solide au 7e jour postopératoire est le premier critère définissant cette complication, mais celle-ci peut se présenter plus tardivement et peu parfois empêcher le patient de s'alimenter suffisamment pendant plusieurs semaines. Les bases du

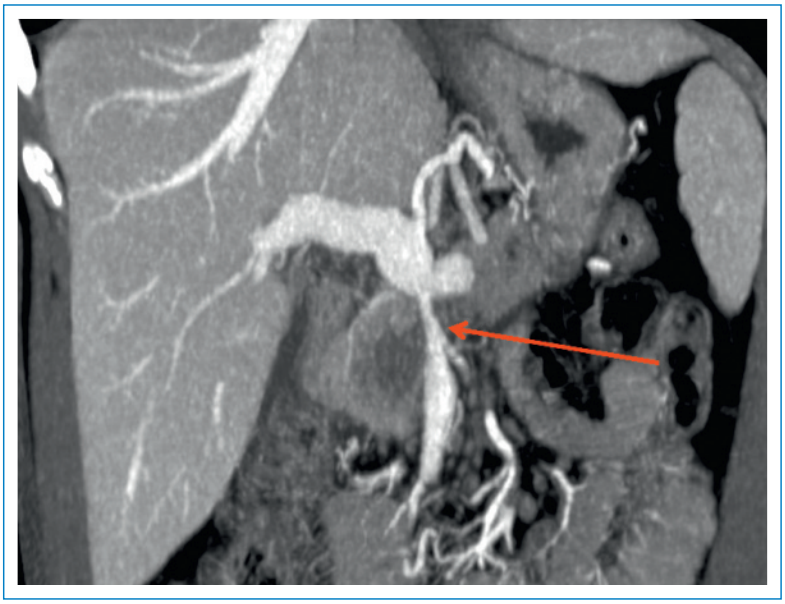

Figure 1
CT scanner (temps veineux porte) avec tumeur sténosante à la jonction entre la veine mésentérique supérieure et la veine porte, résécable.

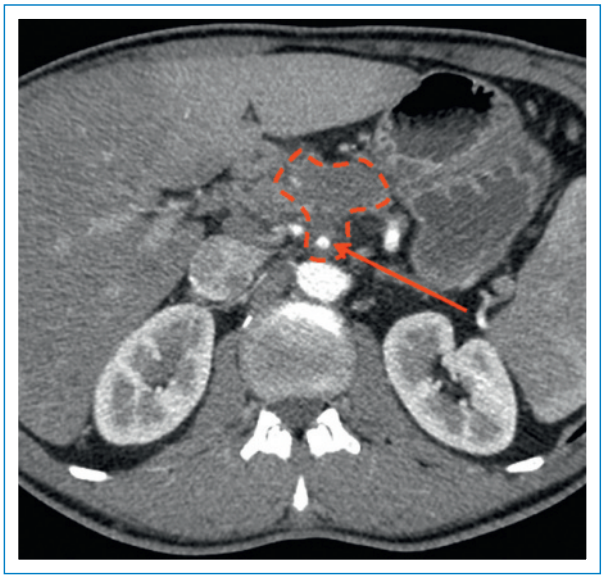

Figure 2
CT scanner (temps artériel) avec tumeur du corps du pancréas avec envahissement circonférentiel de l'artère mésentérique supérieure (flèche).

Tableau 1
Critères cliniques et radiologiques de résécabilité d'adénocarcinome de la tête du pancréas et proposition de prise en charge.

Relation tumoral avec les vaisseaux (CT scanner)			Résécabilité	Traitement actuel	Traitement du futur
VP / VMS	AMS / TC	AHC			
Libre ou envahissement	Libre	Libre	Oui	Chir – Adj	Néoadj – Chir
Occlusion courte avec reconstruction possible	Adossement <180° de la circonférence	Adossement <180° de la circonférence ou envahissement court	Borderline	Laparotomie exploratrice Néoadj – Chir	Néoadj – Chir
Occlusion sans reconstruction possible	Envahissement >180° de la circonférence	Envahissement sans reconstruction possible	Non	Palliatif	Néoadj – laparotomie exploratrice

VP: veine porte; VMS: veine mésentérique supérieure; AMS: artère mésentérique supérieure; TC: tronc coeliaque; AHC: artère hépatique commune; Chir: résection chirurgicale; Adj: chimiothérapie adjuvante; Néoadj: chimiothérapie ± radiothérapie néoadjuvante; Palliatif: chimiothérapie ± radiothérapie palliative

traitement sont la mise en place d'une aspiration gastrique, la prescription de procinétiques et une réalimentation progressive, tout en excluant une pathologie pouvant causer une gastroparésie, telle une fistule pancréatique ou un abcès intraabdominal.
La fistule pancréatique est un écoulement de sécrétions pancréatiques extériorisé anormalement dans la cavité péritonéale, soit à partir d'une insuffisance anastomotique entre le pancréas et le tube digestif, soit depuis la tranche de section pancréatique, par exemple après résection de la queue du pancréas (pancréatectomie caudale). L'anastomose pancréatico-entérique est considérée comme le talon d'Achille de la chirurgie pancréatique, avec un taux de fistule situé entre 10 et 15%. Les conséquences de cette complication peuvent être dramatiques, en particulier par la formation de pseudoanévrismes artériels pouvant entrainer une hémorragie fatale. La prise en charge de cette complication requiert le plus souvent des traitements combinés de radiologie interventionnelle (drainage percutané sous contrôle radiologique, gestes d'embolisation endovasculaires) et de chirurgie, ceci nécessitant un centre spécialisé bénéficiant d'une expertise et d'un plateau technique complet.

Comment améliorer les suites postopératoires?

Les progrès de la chirurgie en général et de l'anesthésie ont souvent évolué parallèlement aux innovations technologiques. Un des exemple est la laparoscopie, permettant une chirurgie moins invasive, occasionnant en particulier moins de douleurs postopératoires et une récupération globale plus rapide du patient. Néanmoins, il est erroné de s'appuyer seulement sur les avancées techniques pour améliorer les suites postopératoires. En effet, la prise en charge périopératoire du patient est actuellement révisée et modernisée, en remettant en question certains dogmes centenaires tels que la mise à jeun totale des patients avant une opération ou l'utilisation de sonde nasogastrique postopératoire. Cette nouvelle façon de penser et de pratiquer la chirurgie est dénommée *Enhancement Recovery After Surgery (ERAS)* et a démontré sa valeur en chirurgie colorectal notamment, en réduisant par exemple les taux de complications de moitié et la durée de séjour hospitalier de plusieurs jours.
Une innovation majeure datant de fin 2012 est l'application d'un programme ERAS à la chirurgie pancréatique. Des guidelines précisant les soins périopératoires de la chirurgie pancréatiques ont été récemment publiés [2]. L'application de ces guidelines est actuellement officialisée dans le Service de Chirurgie Viscérale au Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, ce qui en fait un centre précurseur au niveau mondial dans ce domaine. Par ce biais, la prise en charge est standardisée et utilise des moyens, notamment en anesthésie, qui ont démontré leur efficacité dans d'autres domaines chirurgicaux. Les résultats de cette pratique pour le pancréas sont attendus avec intérêt.

Quelle est la survie après chirurgie pour cancer du pancréas?

Même en cas de résection complète de la tumeur, le pronostic du cancer du pancréas demeure décevant avec une survie médiane de 18 mois et un taux de survie à 5 ans inférieur à 20%. La meilleure survie est obtenue pour des tumeurs de petite taille, réséquées totalement, sans métastase ganglionnaire, sans invasion périneurale ou vasculaire et bien différenciées (tab. 2). Une minorité de tumeurs se présentent avec ces facteurs de bon pronostic. La question de la marge chirurgicale de résection est discutée dans la littérature chirurgicale récente. Une résection est dite complète en absence de tumeur microscopique sur la tranche de section chirurgicale (R0). Or, en partie en raison du caractère agressif de l'adénocarcinome pancréatique, plusieurs études ont démontré qu'une marge de 1 mm au minimum était nécessaire pour engendrer un taux de survie favorable. Toute résection avec marge inférieure à 1 mm est donc considérée comme incomplète (ou R1) par certains auteurs.

Comment améliorer la survie du cancer du pancréas?

Sur le plan chirurgical, les tentatives d'améliorer le pronostic du cancer du pancréas par des résections ou des curages ganglionnaires plus étendus n'ont pas démontré de bénéfice. De longue date, le traitement du cancer du pancréas résécable était basé uniquement sur la résec-

tion chirurgicale. Ce n'est qu'au cours de la première décennie du XXIe siècle que l'administration d'une chimiothérapie adjuvante (Gemcitabine le plus fréquemment) a été démontrée bénéfique et s'est imposée. Néanmoins, l'augmentation de la survie reste décevante et d'environ 4 mois supplémentaires. Le rôle de la radiothérapie dans le traitement de l'adénocarcinome est débattu, celle-ci étant plus fréquemment utilisée aux Etats-Unis qu'en Europe. Dans notre expérience, la radiothérapie n'est pas utilisée de routine, mais s'avère d'un intérêt particulier pour le contrôle local de la maladie après le contrôle systémique par la chimiothérapie.
La recherche au niveau cellulaire du cancer du pancréas prouve le caractère particulier de ce type de tumeur. Par exemple, il a été démontré que même les petites tumeurs ont très rapidement tendance à être métastatiques [3]. De plus, les adénocarcinomes du pancréas forment un stroma dense à partir d'une réaction desmoplastique particulière, formant une barrière mécanique et exprimant de nombreuses protéines associées à une mauvaise réponse ou à une résistance au traitement. Ces observations parmi d'autres incitent à revoir la séquence du traitement du cancer du pancréas, en proposant de réaliser une chimiothérapie néoadjuvante. Cette stratégie, qui est pour l'heure réservée à des études cliniques, gagne en popularité dans la communauté chirurgicale spécialisée, surtout au vu de l'arrivée sur le marché de traitements oncologiques plus puissants efficaces contre le cancer du pancréas. La combinaison de 5-fluorouracil/leucovorin, irinotecan et oxaliplatine (FOLFIRINOX) a démontré une efficacité particulière dans le traitement des cancers pancréatiques métastatiques [4]. Ce traitement oncologique lourd induit de nombreux effets secondaires et est réservé aux patients en bon état général avec bon score de performance. L'utilisation de ce régime de manière néoadjuvante paraîtrait justifiée par la nécessité d'administrer ce traitement aux patients avant une intervention chirurgicale induisant de potentielles complications graves. En effet, en réservant ce traitement à la phase postopératoire, le pourcentage de patient ne pouvant par recevoir de traitement du tout ou de manière retardée en raison de suites postopératoires difficiles pourrait être élevé. La prise en charge future de l'adénocarcinome du pancréas va dans cette direction. La multidisciplinarité de la prise en charge du cancer du pancréas, associant nouvelles technologies radiologiques, nouveaux traitements oncologiques et améliorations des soins chirurgicaux périopératoires, rassemblés dans des centres hautement spécialisés, ouvre la voie à des progrès prometteurs dans ce domaine.

Tableau 2
Résultats après duodénopancréatectomie céphalique (DPC) pour adénocarcinome du pancréas au CHUV de 2000 à 2011.

Nombre total de pancréatectomie	294
Adénocarcinome traité par DPC	101
Age moyen	67 ans
Patient âgé >70 ans	41%
Mortalité postopératoire	5%
Morbidité postopératoire	57%
Morbidité postopératoire sévère	16%
Gastroparésie	21%
Fistule pancréatique	9%
Survie médiane	17 mois
Survie à 1 an	66%
Survie à 2 ans	30%
Survie à 5 ans	15%
Survie médiane	
Résection R0	19 mois
Résection R1	14 mois
Status ganglionnaire N0	41 mois
Status ganglionnaire N1	15 mois
Taille tumeur <3 cm	22 mois
Taille tumeur ≥3 cm	14 mois
Tumeur bien différenciée	30 mois
Tumeur mal différenciée	13 mois

Correspondance:
Prof. Nicolas Demartines
Chef du Service de Chirurgie Viscérale
Avenue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
nicolas.demartines[at]chuv.ch

Références

1 Hidalgo M. Pancreatic cancer. N Engl J Med. 2010;362(17):1605–17.
2 Lassen K, Coolsen MM, Slim K, Carli F, de Aguilar-Nascimento JE, Schäfer M, et al. Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. Clin Nutr. 2012;31(6):817–30.
3 Haeno H, Gonen M, Davis MB, Herman JM, Iacobuzio-Donahue CA, Michor F. Computational modeling of pancreatic cancer reveals kinetics of metastasis suggesting optimum treatment strategies. Cell. 2012;148(1–2):362–75.
4 Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med. 2011;364(19):1817–25.