Cancer du pancréas localement avancé : évaluation scanograhique de la réponse tumorale après radio-chimiothérapie néo-adjuvante

Jean-Pierre Lafourcade

▶ **To cite this version:**

Jean-Pierre Lafourcade. Cancer du pancréas localement avancé : évaluation scanograhique de la réponse tumorale après radio-chimiothérapie néo-adjuvante. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01081669

HAL Id: dumas-01081669

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01081669

Submitted on 24 Nov 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Bordeaux 2 – Victor Segalen
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2014 N° 3048

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement par
Jean-Pierre LAFOURCADE
Né le 18 janvier 1985 à Toulouse (31)

Le 19 septembre 2014 à Bordeaux

Cancer du pancréas localement avancé : Evaluation scanographique de la réponse tumorale après radio-chimiothérapie néo-adjuvante

Directeur de thèse
Monsieur le Docteur Christophe CASSINOTTO

Rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur Nicolas GRENIER

Jury

Monsieur le Professeur Hervé TRILLAUD	Président
Monsieur le Professeur Michel MONTAUDON	Juge
Monsieur le Professeur Christophe LAURENT	Juge
Monsieur le Docteur Eric TERREBONNE	Juge
Madame le Docteur Geneviève BELLEANNEE	Juge

Remerciements à :

Monsieur le Professeur Hervé TRILLAUD

Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Chef de Service

Service d'imagerie médicale
Hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse.
Je vous remercie d'apporter à ce travail votre avis d'expert.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma sincère gratitude
et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Michel MONTAUDON

Professeur des Universités
Praticien Hospitalier

Service d'imagerie médicale
Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

Merci d'avoir accepté de juger ce travail.
Merci infiniment pour votre disponibilité et l'aide précieuse que vous nous avez apportée, en particulier dans le domaine de la méthodologie.
Veuillez trouver le témoignage de toute ma considération.

Monsieur le Professeur Christophe LAURENT

Professeur des Universités
Praticien Hospitalier

Service de chirurgie viscérale
Hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.
Nous sommes honorés de pouvoir bénéficier de
votre grande expérience et de vos connaissances.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre profond respect.

Monsieur le Docteur Eric TERREBONNE

Praticien Hospitalier

Service d'hépato-gastro-entérologie
Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.
Votre expertise et votre expérience permettront d'apporter une analyse majeure à mon travail.
Veuillez trouver le témoignage de toute ma considération.

Madame le Docteur Geneviève BELLEANNEE

Praticien Hospitalier

Service d'anatomie pathologique
Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail.
Votre analyse est primordiale dans la prise en charge des patients et sa connaissance est indispensable dans l'interprétation des examens radiologiques.
C'est un honneur pour moi de vous compter comme juge de ce travail.

Monsieur le Professeur Nicolas GRENIER,

Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Chef de Service

Service d'imagerie médicale
Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur d'évaluer mon travail et son intérêt scientifique.
C'est grâce à votre bienveillance et à votre immense investissement dans la formation des internes que j'ai découvert, jeune interne, les secrets de l'échographie.
Veuillez trouver dans ce travail le reflet de mon profond respect et de toute ma considération.

Monsieur le Docteur Christophe CASSINOTTO

Praticien Hospitalier

Service d'imagerie médicale et vasculaire
Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

Christophe, merci de m'avoir d'abord proposé ce sujet, puis accompagné jusqu'au jour J.
J'espère que mon travail est à la hauteur.
Tu es le directeur de thèse parfait, toujours disponible et plein d'enthousiasme.
C'est une chance d'avoir pu travailler à tes cotés pendant six mois puis jusqu'à l'aboutissement de cette thèse. Cela m'a permis de découvrir l'homme et je souhaite à mon directeur exemplaire et maintenant ami, l'accomplissement de tous ses souhaits.

A mes maîtres d'internat :

Monsieur le Professeur Chateil, merci pour votre enseignement et votre disponibilité.
Monsieur le Professeur Dousset, merci pour votre enseignement, il a rendu la neuroradiologie passionnante à mes yeux.
Monsieur de Professeur Laredo, merci de m'avoir ouvert les portes de votre service, et ainsi permis de profiter de votre enseignement, toujours dans la bonne humeur et avec une disponibilité sans faille.
Monsieur le Professeur Hauger. Je savais mon intérêt pour votre spécialité, vous me l'avez confirmé et m'avez donné envie d'approfondir encore mes connaissances dans ce domaine.
Monsieur le Professeur Laurent, vous avez su nous faire appréhender les finesses de l'imagerie thoracique. Merci de votre accueil.
Monsieur le Docteur Lippa. Vous m'avez fait découvrir jour après jour la radiologie. Votre bonne humeur et votre plaisir quotidien à transmettre votre savoir m'ont beaucoup appris.
Monsieur le Docteur Palussière, merci pour votre enseignement, la radiologie interventionnelle a l'air si simple auprès de vous !

A mes chefs :

Olivier Bonnefoy, Yann Lebras, Gérald Rigou, Mounir Bouzgarrou, Sandrine Molinier, Thomas Tourdias (toi qui rends la neuroradiologie si simple !), Xavier Barreau, Jérôme Berge, Patrice Ménégon, Delphine Gaye, Claire Auder, ~~Christophe Cassinotto~~ (non tu as une place ailleurs !), Bruno Lapuyade, Julie Bernard, Olivier Corneloup (je ne saurais jamais assez te remercier pour ta disponibilité, ton enseignement et ta gentillesse à toute épreuve), Mathieu Lederlin, Claire Fournier, François Cornelis, Xavier Buy (tu es aussi fort avec une aiguille de cryo, du ciment ou une raquette de tennis à la main, tout ce que tu entreprends n'est que réussite, avec une modestie déconcertante !), Gabrielle Hurtevent et Stéphane Ferron (les parents de la sénologie bordelaise), Yann Pucheu. Merci aux parisiens pour ce super semestre avec vous : Caroline Parlier, Valérie Bousson, David Petrover (je vais continuer à t'embêter, même a 600 km !!), Marc Wybier, Idan Genah, Elodie Sibileau !

A mes co-internes :

Ceux qui m'ont guidé et appris pendant ces premières nuits aux urgences : Blaise, Juliette, Hélène, Etienne, Aude, Elise D., Pierre, Claire, Gérald, Gaël, Rémi, Sahlya, Bénédicte, Amaury, Muriel, Emilie.
Marion, Elise T., Anne-Sophie, Alexis, Agathe, Nicolas A., Sultan, Clément, Fabien, Clélia, Marie, Caro, Patricia, Ania, Clara, Anne, Clémence, Jean-Tho, Franklin, Matthieu, Antoine, Fanny, Mariano, Arnaud, Gaultier, Amandine, Sophie, François M., Anne-Laure, Sylvain, et les plus jeunes !
Spéciale dédicace à la fine équipe KoS Lanta : le grand Stéphane, Anh-Minh dit le Nouach, Laurence alias BN, Pierre et ses bons plans, heureusement que vous étiez là ! Au fait vous avez un ppt pour jeudi ??

A ma famille et mes amis :

Laura, merci pour ton amour et ta présence qui me comblent chaque jour ! Tu as été là dans toutes les épreuves, et maintenant que rentres de Paris, nous allons pouvoir reprendre notre chemin vers le bonheur !

Maman et Papa, merci de m'avoir soutenu quand j'ai décidé de me lancer dans une aventure qui dure depuis plus de 10 ans, et qui touche à son terme ! Merci d'avoir pris soin de moi dans toutes les circonstances, pendant ces longs mois enfermé cours de la Marne, puis toutes ces périodes de révisions, ou encore quand j'ai décidé de changer de voie en 2008 !
Une grande pensée pour mes grands-parents, j'aurai aimé vous voir ici aujourd'hui, vous êtes partis trop vite.

Christophe, Dominique et Marc, merci pour tout : chaque petite attention, chaque moment passé avec vous, depuis bientôt 4 ans, est un immense plaisir !
André et Pol, merci pour tout ce que nous avons pu partagé à Paris ! Alors si nous ne sommes pas restés, peut-être que nous reviendrons pour plus de 6 mois ! En attendant, hâte de partager une virée en bateau en Bretagne ou une bonne table à Paris, et courage Polo, tu es parti pour 10 ans !!

Nico : déjà 12 ans qu'on s'est croisé dans cette satanée boutique ! 1 mariage, 2 enfants, un parrain et une filleule, Bordeaux – Marseille – Paris, la distance ne nous séparera pas ! En attendant faut trouver le filon !

Fabrice, ou Nicolas, je ne sais plus ! Je pourrais écrire un bouquin ! Merci pour tout, ton grand cœur, ta bonne humeur à chaque instant, nos soirées incroyables, et s'il n'y avait qu'un mot : APERO ! Appelle Nico et le Shrek !

Charles, la force tranquille. Les années passent, les discussions bricolage ont pris la place des grandes soirées révisions, ce n'est pas plus mal ! Ne te gèle pas dans le Nord et reviens nous vite.

Maxime, à Paris ou à Bordeaux, à l'Oubli ou au Lux, au Lux ou à l'Oubli, merci pour tous ces week-ends et instants partagés depuis 10 ans déjà. Tu es sur les rails, l'année prochaine c'est la tienne !

Thomas, merci d'avoir croisé ma route en cet automne 2010 ! On se retrouve dans quelques semaines pour de nouvelles aventures !

Manu, tu m'avais promis des verres en novembre sur Paris, du coup j'ai été obligé de demander un inter-CHU… Au final il aura fallu repartir à Bordeaux pour se voir, mais on y arrive ! Merci le coq sportif !

Ludo, mon vieux loup. Merci d'avoir supporté pendant tant d'années mes « non je peux pas j'ai exam » ou « ce soir je me couche tôt demain je bosse » ! Même si on se voit moins, je sais que je peux compter sur toi, merci pour ton amitié.

Jean-Do, merci pour ces tennis interminables, tous ces moments partagés à la Boîte. J'oubliais, enlève ce balai !

JOJO, merci pour ton enseignement, même pendant les biblios du vendredi quand personne n'avait envie, merci pour cette dimension humaine qui fait ta force, et à très bientôt sur la rade !

Nico L., merci pour ces heures à refaire le monde, pour ton analyse humaine, qui se rapproche souvent de la mienne. Non, désolé, je n'ai jamais eu le moindre potin à te livrer, mais qu'est ce que tu as pu m'en raconter !

Damien, merci pour ce savoir que tu nous fais partager en toute discrétion, merci pour ces pauses café, ces barres de rire avec la super équipe qu'on a eu l'hiver dernier !

Sahlya, toujours en vadrouille dans le monde, mais toujours joignable ! Merci pour ton avis extérieur, ta gentillesse et ton sourire.

Christophe, merci encore pour tout, et j'espère qu'à mon retour de Paris, tu trouveras le temps, entre deux changements de couche, de venir faire une bonne bouffe à la maison !

François, j'ai l'impression qu'on ne fait que se croiser, se louper et se recroiser, mais on va la monter cette boite !

Vitto, en une heure tu pourrais faire aimer l'Italie aux plus récalcitrants, merci d'avoir croisé mon chemin l'hiver dernier ! Et peut-être qu'un jour je te suivrai sur tes destinations de bobo ;). A presto stronzo !

Seb et Noëlle, merci pour ces time's up à lutter contre les mauvais joueurs, merci pour ces soirées interminables. On veut voir Nathan !!!

Julien, merci de me motiver à aller courir ou nager, je suis feignant... J'espère qu'on pourra bosser ensemble, j'adore ta façon de travailler !

Morgane, merci d'arriver avec le sourire quand on est de garde ensemble, merci pour tes histoires incroyables du quotidien, j'adore !

Ahmed, merci pour ta gentillesse sans égale. Tu repars déjà au soleil, alors on va devoir t'y rejoindre cet hiver !

Nico Z., tu es reparti trop vite à Montréal, mais on viendra vite te voir !

Et vous, qui m'aurez donné tant de fil à retordre ! Oui, vous les manips du CHU et d'ailleurs, vous êtes si nombreux que je n'ai jamais réussi à retenir tous vos prénoms ! Dédicace à Vincent, Charlie, Thomas, Sonia, Laurent (va falloir arrêter de te défiler pour le tennis !), Hélène, Juliette, Nina, Ricounet, Clara, Caro, Mag, Marie, J-B, sans oublier le meilleur, J-P !!

Tables des matières :

Introduction : 18

Généralités : 20

1. Epidémiologie – Pronostic - Facteurs de risque : 20
2. Anatomie et imagerie du pancréas : 22
   a. Embryologie et anatomie du pancréas : 22
   b. La lame rétro-portale droite : 24
   c. Imagerie du pancréas : 24
      i. Echographie (24): 24
      ii. Scanner (26, 27): 25
      iii. IRM (25, 28): 26
3. Anatomopathologie et histoire naturelle : 26
   a. Trois lésions pancréatiques précancéreuses (29): 26
      i. Les cystadénomes mucineux : 26
      ii. Les tumeurs intra-canalaires papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP) : 26
      iii. Les néoplasies intra-épithéliales pancréatiques (PanIN) : 27
   b. Anatomie pathologique (31): 28
   c. Voies d'extension (31): 29
4. Diagnostic positif : 30
   a. Clinique (33): 30
   b. Biologique : 31
   c. Imagerie (27): 32
      i. Echographie : 32
      ii. Scanner : 32
      iii. IRM : 34
   d. Prélèvement anatomopathologique : 34

5. Bilan de résécabilité et stadification : 35
a. TNM : 35
b. L'extension vasculaire : 36
i. Aspect morphologique d'un vaisseau envahi : 36
ii. Extension à l'artère mésentérique supérieure : 37
iii. Extension à l'artère hépatique : 38
iv. Extension veineuse porte ou mésentérique : 39
c. L'extension à distance : 41
i. L'extension loco-régionale : 42
ii. L'extension à distance : 42
d. Ainsi on différencie trois groupes de patients : 42
i. Résécable d'emblée : 42
ii. Borderline : 43
iii. Non résécable ou métastatique : 43
6. Prise en charge chirurgicale des patients résécables d'emblée : 44
a. Contre-indications à la chirurgie première : 44
b. Le traitement chirurgical (66, 67): 44
i. Premier temps, l'exploration : 45
ii. Second temps, la résection : 46
iii. Troisième temps, la reconstruction : 47
c. L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire : 47
7. Prise en charge des patients non résécables ou métastatique : 50
8. Prise en charge des cas localement avancés et Borderline : 51
a. Le traitement néo-adjuvant : 51
b. La chirurgie après traitement néo-adjuvant : 52
i. Evaluation de la réponse tumorale et indication opératoire : 52
ii. Spécificités de la chirurgie après traitement néo-adjuvant : 53

c. L'étude anatomopathologique de la pièce opératoire : 53
Etude : 55
1. Introduction - Objectif : 55
2. Matériel et méthodes : 56
a. Patients et critères d'inclusion : 56
b. Technique d'acquisition : 57
c. Analyse des données : 58
d. Traitement néo-adjuvant : 61
e. Décision et procédure opératoire : 62
f. Examen anatomopathologique : 63
g. Analyse statistique : 63
3. Résultats : 64
a. Population et statut des résections : 64
b. Caractéristiques initiales de la population : 66
c. Facteurs associés à la classification histologique : 67
d. Critères associées à une résection R0 : 68
i. Critères biologiques : 68
ii. Taille tumorale : 69
iii. Densité tumorale : 69
iv. Contacts vasculaires : 70
e. Performance diagnostique des critères scanographiques associés à une résection « R0 » : 71
f. Reproductibilité inter-observateur : 72
Discussion : 74
1. Taille et densité tumorales : 74
2. Contacts vasculaires : 75
3. Reproductibilité : 76

4. Limites de l'étude et perspectives : 77

Conclusion : 78

Bibliographie : 79

Article : 85

Serment d'Hippocrate : 95

Abréviations :

AH : artère hépatique

AJCC : American Joint Commitee on Cancer

AMS : artère mésentérique supérieure

DPC : duodénopancréatectomie céphalique

ECOG : Eastern cooperative oncology group

HAS : Haute Autorité de Santé

TC : tronc cœliaque

TIPMP : tumeur intra-canalaire papillaire et mucineuse du pancréas

TNM : Classification internationale « tumor – nodes – metastasis »

VPN : valeur prédictive négative

VPP : valeur prédictive positive

Introduction :

L'adénocarcinome pancréatique est une tumeur rare, mais dont l'incidence augmente en France et dans le monde depuis une trentaine d'années. Malgré des progrès dans les domaines diagnostique et thérapeutique, le pronostic reste extrêmement sombre, avec une survie à 5 ans à moins de 5 % tous stades confondus, et une médiane de survie inférieure à 6 mois (1, 2). La résection chirurgicale est le seul traitement curatif possible (3), et n'est possible que chez 15 % des patients car réalisable uniquement dans le cas de lésions limitées sans extension vasculaire ou à distance. La symptomatologie est malheureusement tardive, ce retard diagnostique expliquant que plus de 80 % des lésions soient découvertes à un stade localement avancé ou métastatique. La survie est évaluée à 20 % à 5 ans en cas de résection chirurgicale complète (4), tandis que la survie médiane ne dépasse pas 6 mois pour les lésions métastatiques ou 10 mois en cas de lésion localement avancée.

De nombreux progrès ont eu lieu ces dernières années dans la prise en charge de l'adénocarcinome pancréatique, en particulier dans le domaine de la chimiothérapie, de la radiothérapie et de la chirurgie avec notamment l'encrage systématique des marges de résection, la résection systématique étendue de la lame rétro-portale et la possibilité d'effectuer des résections vasculaires suivies de reconstructions (5). De plus, il a été montré que la réalisation d'une radio-chimiothérapie néo-adjuvante permettait un « downstaging » chez environ 30 % des patients, avec pour conséquence la possibilité d'étendre les indications chirurgicales à certaines lésions localement avancées (6). Chez ces patients, on observe une survie semblable à celle des patients opérés d'emblée (7).

Ainsi a été décrit dans la dernière décennie un nouveau sous-groupe de patients dit « borderline », correspondant aux lésions localement avancées non métastatiques, qui pourraient relever d'une chirurgie après un traitement néo-adjuvant (8). L'imagerie tient un rôle déterminant dans l'évaluation de la réponse au traitement néo-adjuvant, afin d'évaluer la résécabilité de ces lésions.

Cependant, la performance diagnostique du scanner dans la réévaluation de la résécabilité après traitement néo-adjuvant est incertaine (9, 10). Une étude rétrospective récente menée à Bordeaux (11) a démontré que la capacité de prédire la résécabilité R0 au scanner était nettement altérée en fin de traitement néo-adjuvant, probablement en raison de son incapacité

à évaluer la réponse histologique et d'évaluer le remplacement du tissu tumoral par la cicatrice fibreuse.

Compte tenu du rôle croissant des traitements néo-adjuvants dans la prise en charge thérapeutique des adénocarcinomes pancréatiques, il est essentiel de disposer d'outils efficaces et de critères fiables et reproductibles pour distinguer les « bons répondeurs » qui pourront bénéficier d'une résection en marges saines des « mauvais répondeurs » chez qui la résection risque d'être incomplète.

L'objectif de l'étude était d'évaluer de manière prospective la capacité du scanner à déterminer la réponse tumorale et à prédire la résécabilité après radio-chimiothérapie néo-adjuvante dans les adénocarcinomes pancréatiques localement avancés non métastatiques.

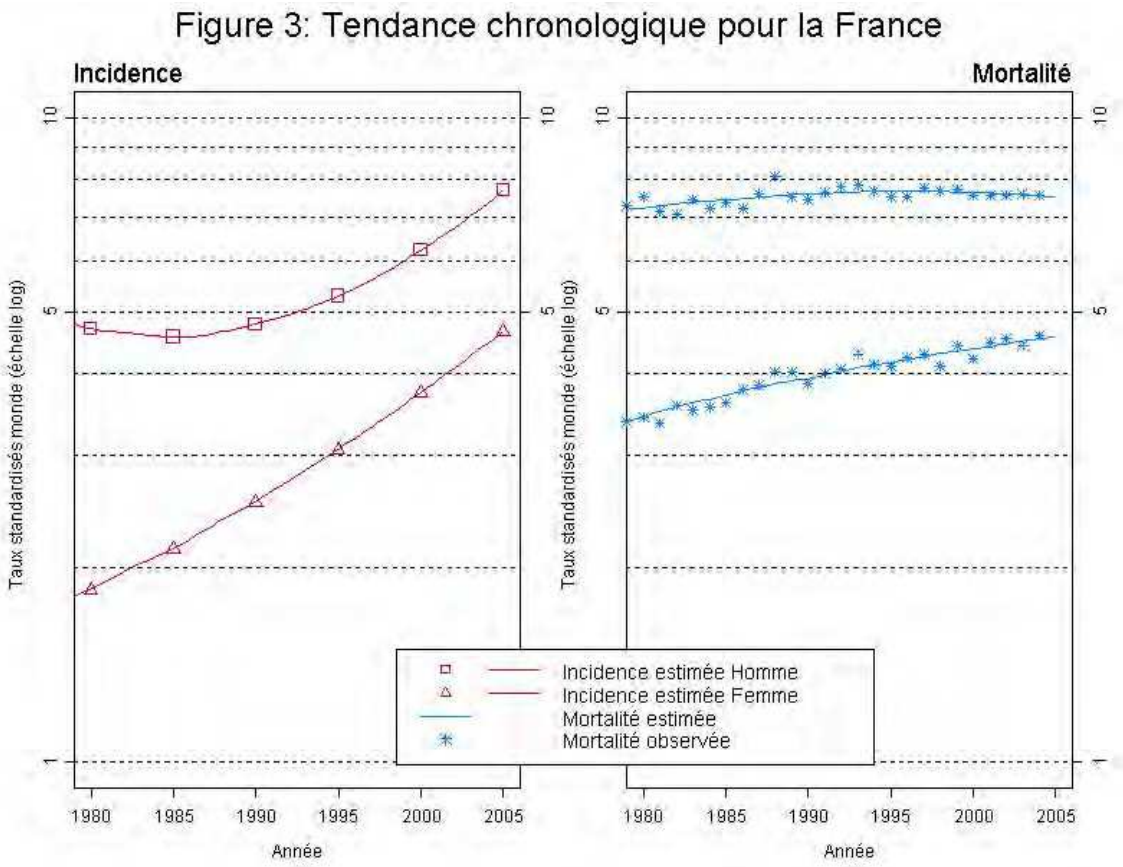
Généralités :

1. Epidémiologie – Pronostic - Facteurs de risque :

L'adénocarcinome du pancréas est rare dans le monde, au 12ème rang des cancers pour les cas incidents avec un nombre annuel estimé à 232000 en 2005 et au 8ème rang pour les décès avec un nombre annuel très voisin de décès estimé à 227000 en 2005 (12).

En France, le cancer du pancréas occupe la 10ème place en terme d'incidence. On estime le nombre de nouveaux cas à 9040 en 2011 (13) avec une incidence évaluée à 10,7 / 100000 chez l'homme et 7,3 / 100000 chez la femme. 95 % des cas sont découverts après 50 ans, avec un pic d'incidence entre 60 et 80 ans.

La mortalité est très proche de l'incidence, avec un nombre de décès estimé à 8600 en France en 2007, car la survie moyenne ne dépasse pas un an (14). Ainsi le pronostic est très sombre, avec une survie à 5 ans évaluée à 5,5 %.



<u>Figure 1 :</u> tendance chronologique d'incidence et de mortalité du cancer du pancréas en France (INVS)

Concernant les facteurs de risque de cette pathologie, il faut séparer les facteurs endogènes et exogènes (15).

Sur le versant endogène, un antécédent familial de cancer du pancréas au premier degré multiplie le risque par 4, tandis que de nombreux syndromes génétiques sont associés à un risque accru de cancer du pancréas, comme le Syndrome de Peutz-Jeghers, les pancréatites héréditaires ou encore les cancers colo-recteux familiaux. Enfin le diabète augmente le risque de cancer du pancréas, surtout après 10 ans d'évolution (16).

Il existe ensuite deux principaux facteurs de risque exogènes, le tabac (17, 18) et la pancréatite chronique (19).

Le tabac est retrouvé dans 25 % des cancers du pancréas, et double le risque de cancer du pancréas. Son rôle est lié à la durée et à l'intensité de l'intoxication. La pancréatite chronique augmente aussi le risque, avec un risque relatif évalué entre 2,2 et 5, quelle que soit la cause de la pancréatite.

2. Anatomie et imagerie du pancréas :

a. Embryologie et anatomie du pancréas :

A la cinquième semaine de vie embryonnaire, le pancréas apparaît sous la forme de deux ébauches au niveau du plancher duodénal, l'une ventrale, l'autre dorsale (20)**.** Le développement de l'ébauche hépatique et les rotations de l'intestin antérieur et moyen attirent le bourgeon ventral sous et en arrière du bourgeon dorsal. Au cours de la septième semaine, les deux ébauches fusionnent. Le bourgeon ventral est à l'origine de la partie postérieure et inférieure de la tête et du processus unciné tandis que le bourgeon dorsal est à l'origine de la partie antérieure de la tête, du corps et de la queue du pancréas.

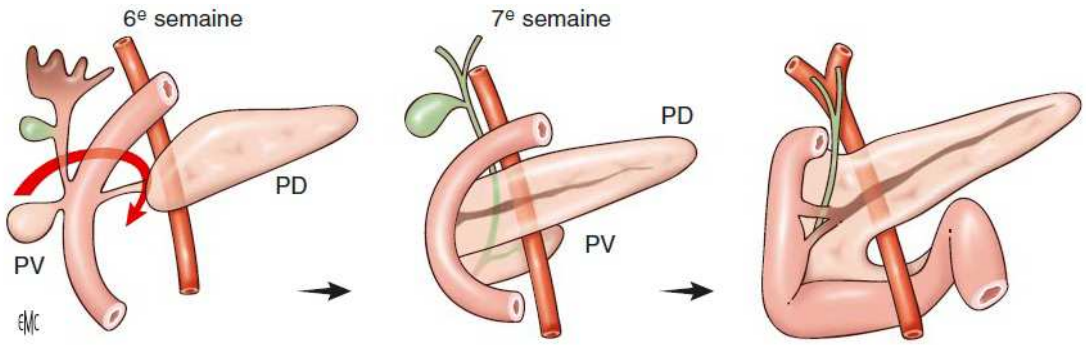


Figure 2 : embryologie du pancréas : PD = bourgeon dorsal, PV = bourgeon ventral

Le pancréas est d'aspect lobulé, mesure entre 12 et 15 cm de long, et présente un axe oblique vers le haut et la gauche et concave vers l'arrière, en avant des trois premières vertèbres lombaires (21).

Le pancréas est divisé en quatre parties :

- La tête : limitée à gauche par le bord droit de la veine mésentérique supérieure, elle présente une portion en arrière des vaisseaux mésentériques, le processus unciné ou petit pancréas. La tête du pancréas est enchâssée dans la deuxième portion du duodénum, ainsi ce bloc duodéno-pancréatique réalise une véritable entité radiologique et chirurgicale.

- L'isthme : il sépare la tête et le corps, et est limité à droite par le bord latéral de la veine mésentérique supérieure et à gauche par le bord droit de l'artère mésentérique supérieure.

- Le corps : situé entre le bord droit de l'artère mésentérique supérieure et le croisement du bord supérieur de la glande par l'artère splénique

- La queue : elle poursuit le corps au-delà du croisement entre le bord supérieur de la glande et l'artère splénique.

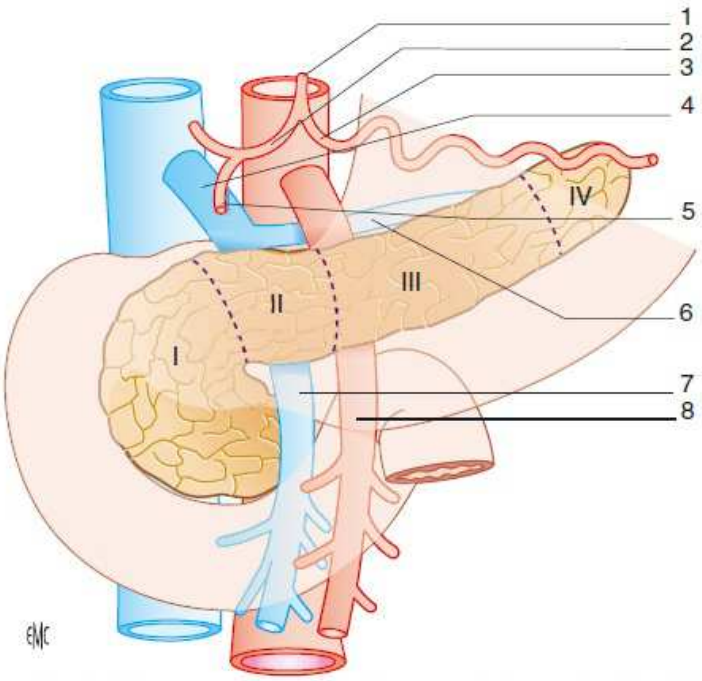


Figure 1. Schéma anatomique. 1. Tronc cœliaque ; 2. artère hépatique ; 3. artère splénique ; 4. tronc porte ; 5. artère gastroduodénale ; 6. veine splénique ; 7. veine mésentérique supérieure ; 8. artère mésentérique supérieure ; I. tête ; II. isthme ; III. corps ; IV. queue.

Figure 3 : Anatomie du pancréas (EMC)

Le canal pancréatique principal parcourt la totalité de la glande, avec un diamètre moyen de 3 mm ; la voie biliaire principale traverse la tête du pancréas de haut en bas, dans la partie postéro-externe de la tête, jusqu'à son émergence duodénale au niveau de la papille.

Le pancréas est une glande à la fois exocrine et endocrine. La fonction endocrine joue un rôle primordial dans la régulation du métabolisme glucidique grâce à l'insuline et au

glucagon. La fonction exocrine a un rôle tout aussi essentiel dans la digestion, par l'intermédiaire du suc pancréatique. Trois types d'enzymes sont sécrétées – l'amylase, la lipase et les enzymes protéolytiques – et réalisent une sécrétion supérieure à un litre par jour.

b. La lame rétro-portale droite :

La lame rétroportale droite ou lame rétro-porte est une formation conjonctive dense constituée de tissu adipeux, d'éléments vasculaires (artères duodéno-pancréatiques inférieures, artère hépatique droite, veines duodénopancréatiques inférieures), nerveux (lames unco-mésentériques) et lymphatiques. Elle est limitée latéralement par l'uncus pancréatique, médialement par l'artère mésentérique supérieure, en haut par le ganglion cœliaque droit, en bas par le troisième duodénum, en avant par l'isthme et la veine mésentérique supérieure, en arrière par l'aorte abdominale et la région cœliaque (22).

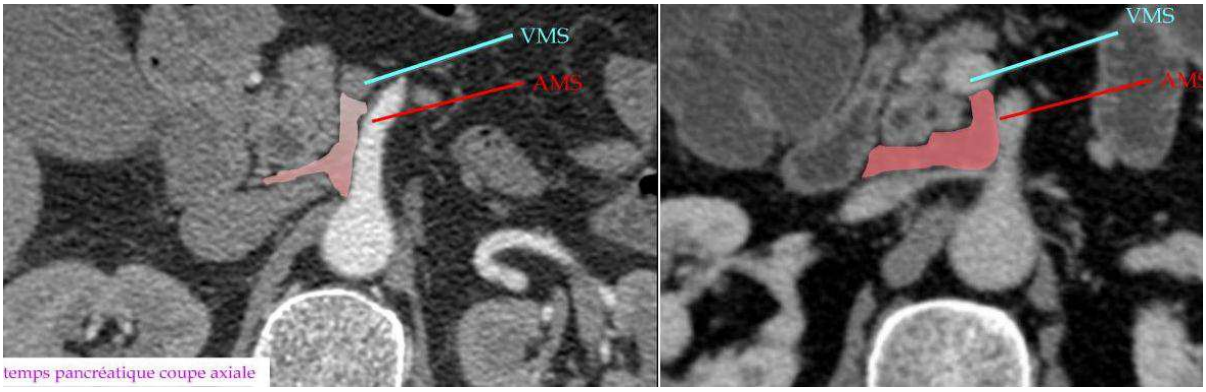


Figure 4 : scanner abdominal avec injection de produit de contraste au temps pancréatique : la lame rétro-porte (M. Zins, JFR 2011).

La lame rétro-porte est une voie de diffusion privilégiée des processus pathologiques tumoraux et un lieu clé dans l'envahissement loco-régional des tumeurs pancréatiques céphaliques. Ainsi cette région devra être examinée avec attention lors de l'étude anatomopathologique pour affirmer une résection chirurgicale en marge saine (23).

c. Imagerie du pancréas :

i. Echographie (24):

Le pancréas est visible à l'échographie, sous réserve de faibles interpositions digestives. C'est pour cette raison que l'examen est réalisé à jeun. La glande présente une échogénicité variable en fonction de l'âge. Chez l'enfant, il apparaît hypoéchogène car la glande contient uniquement des ilots glandulaires sans graisse. Chez l'adulte, il existe une transformation graisseuse physiologique, et le pancréas apparaît hyperéchogène. Le canal de Wirsung est visible au sein de la glande lobulée, son diamètre normal est inférieur à 3 mm.
Si la tête du pancréas est bien visible dans 90 % des cas, la queue ne l'est que dans 50 à 60 % (25).

ii. Scanner (26, 27):

Le scanner est la technique de référence pour l'étude du pancréas l'analyse du pancréas. Il assure une étude du parenchyme, des vaisseaux, et de l'extension des pathologies pancréatiques.
L'exploration comprend trois acquisitions :

- Une acquisition sans injection de produit de contraste iodé, permettant notamment de mettre en évidence des calcifications pancréatiques.

- Une acquisition au temps « pancréatique », réalisée 35 à 45 secondes après injection de 2 ml/kg de produit de contraste iodé. Cette acquisition permet une visualisation optimale de l'axe veineux mésentérico-porte, alors que les artères sont encore bien opacifiées. De plus le contraste est maximal entre une éventuelle tumeur pancréatique et le pancréas sain, ce qui améliore la performance diagnostique.

- Une acquisition au temps parenchymateux, réalisée 80 secondes après injection, permettant une analyse optimale de la cavité abdomino-pelvienne et notamment du parenchyme hépatique.

La glande est hypodense sans injection, se réhausse précocément au temps « pancréatique » puis s'homogénéise au temps portal. Les reconstructions multiplanaires sont d'une grande importance, car permettent d'évaluer les rapports de la glande pancréatique et d'un éventuel processus pathologique avec les différents vaisseaux de voisinage.

iii. IRM (25, 28):

L'IRM permet une analyse très fine du pancréas, grâce à des séquences rapides réalisées en apnée, et à des séquences avec suppression du signal de la graisse, ce qui augmente le contraste entre la glande et les structures adjacentes. L'examen est réalisé après injection d'antispasmodiques afin de réduire les artéfacts de mouvement.

Le protocole comprend des séquences pondérées en T2, en T1 avec saturation du signal de la graisse, ainsi qu'une acquisition dynamique après injection de chélates de gadolinium et saturation du signal de la graisse. On peut y associer des séquences de cholangio-IRM, afin d'explorer les canaux pancréatiques.

Le pancréas apparaît en hypersignal T1 spontané par rapport au foie (variable selon la proportion de graisse), et en isosignal T2. Le réhaussement est identique à celui décrit au scanner.

3. Anatomopathologie et histoire naturelle :

a. Trois lésions pancréatiques précancéreuses (29):

i. Les cystadénomes mucineux :

Il s'agit d'une lésion kystique avec un revêtement épithélial sécrétant de la mucine. Les femmes sont plus souvent atteintes que les hommes, avec un sex-ratio à 20/1, avec un diagnostic fréquent lors de la cinquième décennie, devant des douleurs abdominales ou une pancréatite aigue inaugurale, mais le plus souvent la découverte de ces lésions est fortuite.

Le traitement est toujours chirurgical, en raison du risque de dégénérescence, et aucune surveillance n'est nécessaire étant donné le caractère non invasif de cette lésion. Il faudra savoir rechercher des arguments évocateurs de dégénérescence, devant un nodule mural, un épaississement pariétal ou encore une taille supérieure à 8 cm.

ii. Les tumeurs intra-canalaires papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP) :

Il s'agit de dilatations canalaires, liées à une sécrétion de mucus, apparaissant sous forme de lésions kystiques avec communication canalaire. Ces lésions sont développées aux

dépens du canal principal ou des canaux secondaires, et siègent préférentiellement au niveau de la tête du pancréas. La découverte est souvent fortuite, mais peut avoir lieu devant des douleurs abdominales ou un épisode de pancréatite aigue.

L'IRM est l'examen clé pour poser le diagnostic, grâce aux séquences de Wirsungo-IRM.

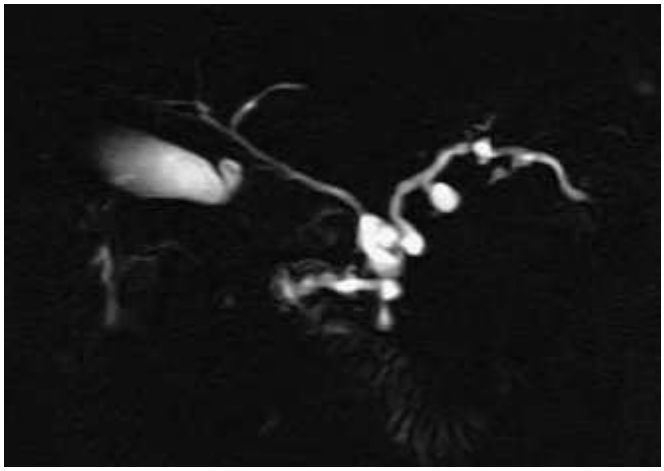


Figure 5 : wirsungo-IRM mettant en évidence une TIPMP mixte avec atteinte du canal principal et des canaux secondaires

Le traitement est chirurgical en cas de symptomatologie (pancréatite récidivante) ou quand il existe un risque important de dégénérescence. Toutes les TIPMP des canaux principaux sont opérées car le risque de dégénérescence est évalué à 50 % à 5 ans, tandis que les TIPMP des canaux secondaires sont généralement surveillées. Elles seront réséquées uniquement devant la présence de végétation, une taille supérieure à 30 mm, ou un épaississement pariétal.

iii. Les néoplasies intra-épithéliales pancréatiques (PanIN) :

Ce sont des lésions microscopiques, asymptomatiques, retrouvées dans 80% des cas dans le parenchyme adjacent des cancers du pancréas opérés (30). Ces lésions sont retrouvées dans la pancréatite chronique alcoolique (forme de bas grade), dans les pancréatites héréditaires et chez les patients à haut risque de cancer (syndromes de Peutz-Jeghers, de Lynch, mutation BRCA2). Ces lésions ne peuvent être mises en évidence en imagerie, on

pratiquera une surveillance annuelle par IRM et écho-endoscopie uniquement après 45 ans dans le cas de syndromes associés à un risque accru de cancer.

Ces trois lésions canalaires sont intra-épithéliales et donc non invasives. Elles évoluent sur le même mode évolutif que l'adénome colique, de bas grade, puis de grade intermédiaire et enfin de haut grade, avant d'aboutir au carcinome invasif.

b. Anatomie pathologique (31):

Les cancers du pancréas exocrines sont essentiellement représentés par les adénocarcinomes canalaires (95 %). Il existe également d'autres variétés, beaucoup plus rares, de tumeurs épithéliales malignes, que sont les cystadénocarcinomes séreux et mucineux, le carcinome intracanalaire papillaire mucineux, le carcinome à cellules acineuses, le pancréatoblastome, et le carcinome solide et pseudopapillaire (32) .

L'adénocarcinome canalaire du pancréas est localisé dans 70 % des cas dans la tête du pancréas. A l'examen macroscopique, il s'agit souvent d'une tumeur ferme, mal limitée, de teinte blanc jaunâtre, mesure de quelques millimètres à plusieurs centimètres. A l'examen microscopique, il s'agit d'une prolifération tumorale d'architecture tubulée, composée de cellules arrondies au cytoplasme clair ou éosinophile, au noyau élargi, avec une activité mitotique variée. Ces cellules forment de petites structures glandulaires, se regroupent en amas, ou siègent de manière isolée au sein d'un stroma fibreux abondant et desmoplasique. Les engainements tumoraux péri-nerveux et les extensions endolyphatiques sont fréquents.

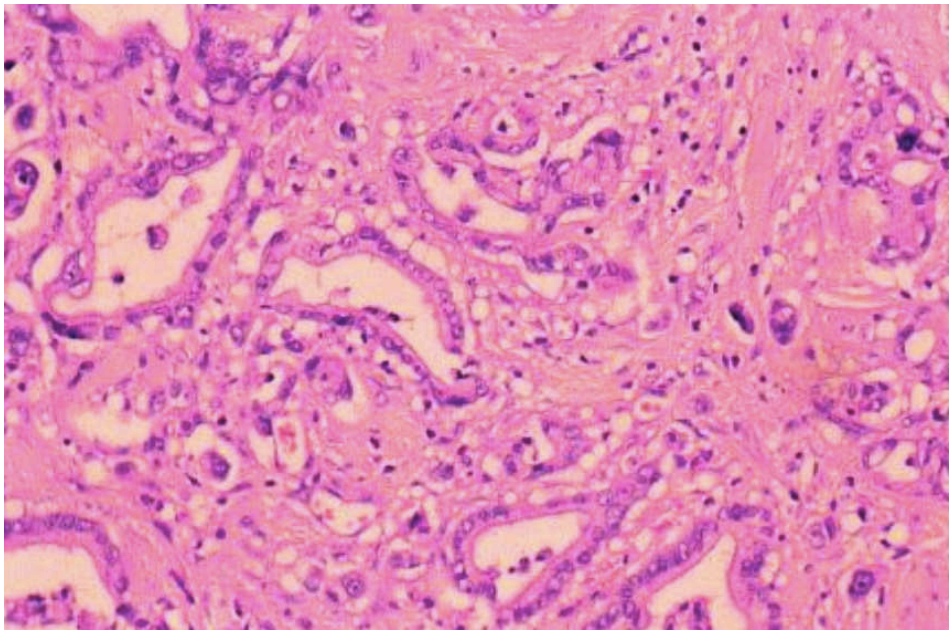


Figure 6 : Adénocarcinome canalaire moyennement différentié du pancréas, associant des glandes claires, des travées et des cellules isolées, au sein d'un abondant stroma fibreux.

La classification OMS des tumeurs exocrines du pancréas a proposé 4 grades de différenciation selon la proportion glandulaire tumorale :

Grade 1 : bien différencié, comportant plus de 95 % de glande

Grade 2 : moyennement différencié, comportant entre 50 et 95 % de glande

Grade 3 : peu différencié, comportant moins de 50 % de glande

Grade 4 : indifférencié, en l'absence de glande.

c. Voies d'extension (31):

Les cancers du pancréas exocrine, et notamment les adénocarcinomes canalaires, sont souvent caractérisés par la présence d'engainements tumoraux périnerveux. Les cellules tumorales peuvent ainsi disséminer le long des gaines des nerfs intra et péri-pancréatiques, expliquant la fréquence des récidives et extensions tumorales locales et intra-abdominales. La diffusion de la prolifération tumorale au sein du tissu adipeux péri-pancréatique, arrive au contact de la séreuse péritonéale et explique la fréquence des lésions de carcinose péritonéale. Les adénocarcinomes canalaires pancréatiques s'accompagnent très souvent d'extension tumorale endolymphatique, expliquant la fréquence des métastases ganglionnaires. Les extensions endoveineuses, diffusant au système porte, sont responsables de la survenue des

métastases hépatiques, puis pulmonaires et viscérales, après passage dans la circulation générale. Au stade localement avancé, il existe fréquemment une extension directe aux vaisseaux – veine et artère mésentérique, artère hépatique, tronc porte et tronc coeliaque – ainsi qu'aux organes de voisinage comme le duodénum ou le haut cholédoque.

4. Diagnostic positif :

a. Clinique (33):

Les symptômes initiaux sont souvent aspécifiques et rendent le diagnostic précoce difficile. Il existe très souvent une altération de l'état général, avec un amaigrissement important. La durée moyenne entre le début des symptômes et le diagnostic est de 5 mois.

L'ictère :

L'ictère est classiquement nu – c'est-à-dire progressif, sans rémission et sans fièvre – et de type cholestatique. Il est associé à un prurit, des urines foncées et des selles décolorées.

L'examen met en évidence une hépatomégalie régulière parfois sensible, une vésicule distendue, indolore, palpable dans l'hypochondre droit.

L'ictère est d'apparition précoce dans les cancers de la tête du pancréas compte tenu des rapports étroits avec le cholédoque. A une phase avancée de la maladie, l'ictère va s'accompagner de douleurs.

La douleur :

Elle est révélatrice dans près de 50 % des cas. Elle est présente à la phase d'état chez 60 à 80 % des patients. Elle est intense, insomniante, à irradiation postérieure transfixiante, parfois majorée en décubitus dorsal et améliorée par l'antéflexion et en décubitus ventral. Elle est liée à l'envahissement du plexus coeliaque, ce qui explique sa plus grande fréquence dans les atteintes corporéo-caudales. Son siège est variable, péri-ombilical et épigastrique dans la majorité des cas.

Les autres circonstances de découverte :

Dans 20 % des cas, le cancer du pancréas est découvert devant l'apparition ou l'aggravation d'un diabète, ou devant des douleurs dorso-lombaires isolées, ou encore devant un épisode de pancréatite aigue.

b. Biologique :

Bilan biologique standard (34):

Il peut mettre en évidence des anomalies du bilan hépatique à type de cholestase ictérique, associée à une cytolyse.

Il est parfois associé un syndrome inflammatoire biologique.

Le Ca19.9 (35):

Il s'agit d'une glycoprotéine membranaire synthétisée à l'état normal par le pancréas sain ainsi que d'autres épithélia digestifs, biliaire, ou utérin. Sa valeur sérique normale est inférieure à 37 U / mL.

Les cellules pancréatiques tumorales l'expriment plus que les cellules normales.

Il s'agit du meilleur marqueur avec une sensibilité à 80 % et une spécificité à 85 %. La VPP se situe entre 41 et 95 % et la VPN entre 65 et 98 %. Le taux sérique augmente proportionnellement avec la taille de la tumeur, mais le taux de faux négatif est important puisque 10 % de la population n'exprime pas cette protéine à l'état de base. Le taux circulant de Ca19.9 est souvent négatif en cas de tumeur de moins de 2 cm. Ainsi, parmi les patients atteints de cancer du pancréas, seulement 65 % des patients présentent un marqueur positif. Il existe aussi de nombreux faux positifs, par exemple en cas de pathologie pancréatique bénigne, de cholestase ictérique.

De ce fait, le dosage du Ca19.9 ne peut être utilisé pour le dépistage chez les patients asymptomatiques.

Son rôle dans le diagnostic de malignité d'une pathologie pancréatique a été démontré : un taux supérieur à 100 U / mL associé à un aspect pathologique au scanner est associé à une VPP de cancer pancréatique de 71 à 100 %.

Les autres marqueurs, ACE et Ca125 ne sont pas spécifiques du cancer du pancréas.

c. Imagerie (27):

i. Echographie :

L'échographie reste l'examen d'imagerie de première intention dan le bilan d'un ictère ou d'une douleur abdominale.

Le cancer du pancréas se manifeste en échographie par des signes directs et indirects. La connaissance de ces derniers est importante car, en cas de tumeur de petite taille, ils seront souvent les seuls signes présents.

Signes directs :

L'adénocarcinome pancréatique se traduit typiquement en échographie par une formation hypoéchogène, à contours flous, déformant ou non les contours de la glande (36). La sensibilité de l'échographie pour le diagnostic de cancer du pancréas est très variable, entre 55 et 90 %. Elle dépend essentiellement de la taille et de la localisation de la tumeur. Les deux principales limites de l'échographie sont les tumeurs de taille inférieure à 2 cm et les tumeurs du pancréas gauche.

Signes indirects :

Il s'agit de la dilatation du canal de Wirsung – supérieure à 3 mm – en amont de la lésion, de la dilatation de la voie biliaire principale et des voies biliaires intra-hépatiques lorsque la lésion se situe dans la tête du pancréas, et de l'atrophie parenchymateuse en amont de l'obstacle.

ii. Scanner :

La tomodensitométrie est l'examen fondamental pour le diagnostic et le bilan d'extension du cancer du pancréas. L'émergence au début des années 90 du scanner hélicoïdal et du scanner multicoupe a renforcé cette affirmation. Son but est double, suspecter le diagnostic de cancer du pancréas – qui sera confirmé par l'anatomopathologie – et effectuer le bilan d'extension locorégional et à distance le plus précis possible. Là aussi on retient des signes directs, parfois absents, et des signes indirects.

Signes directs :

Le diagnostic positif est aisé en présence d'un syndrome de masse focal déformant nettement le contour externe de la glande pancréatique. Il peut être plus difficile en cas de cancer de petite taille ne déformant pas les contours de la glande. L'adénocarcinome pancréatique se traduit typiquement par une masse hypodense au temps pancréatique, mais ceci n'est retrouvé que dans 80 à 95 % des cas, une minorité des tumeurs restant isodenses au pancréas sain (37).

Signes indirects :

La dilatation des voies biliaires est présente chez 86 % des patients en cas de tumeur céphalique. La voie biliaire principale se dilate à la fois de façon plus importante et plus fréquente que les voies biliaires intra-hépatiques. Une distension vésiculaire est classiquement associée du fait du caractère sous-cystique de l'obstacle tumoral

La dilatation du canal pancréatique est notée chez 88 % des patients en cas de tumeur céphalique et dans 50 % des cas pour les tumeurs corporéales. La dilatation du canal principal est en principe isolée.

L'association de ces deux signes indirects réalise le classique signe de la dilatation bi-canalaire (« double-duct sign ») très évocateur du cancer du pancréas même lorsqu'il est isolé. Le niveau d'arrêt de la dilatation doit être précisément étudié car il marque le niveau de l'obstacle tumoral, particulièrement utile en cas de tumeur isodense.

L'atrophie parenchymateuse d'amont est secondaire à l'obstruction canalaire et s'associe donc en règle générale à une dilatation du canal pancréatique principal (38). Elle est fréquente puisqu'elle accompagne 82 % des cancers présentant une dilatation du canal pancréatique principal.

Les lésions isodenses au pancréas sain représentent 5 à 20 % des cas et jusqu'à 40 % des lésions résécables. Le diagnostic est souvent posé devant les signes indirects canalaires, mais dans les cas douteux on pourra utiliser d'autres techniques d'imagerie telles que l'échographie ou l'IRM.

iii. IRM :

Le principal avantage de l'IRM est sa meilleure sensibilité dans le diagnostic des signes directs de tumeur du pancréas en comparaison avec l'échographie et le scanner. Ceci est particulièrement vrai pour les tumeurs de petite taille ne déformant pas les contours de la glande pancréatique. Les séquences en pondération T1 avec saturation du signal de la graisse sans injection de produit de contraste et les séquences rapides en écho de gradient réalisées 30 secondes après injection de 0,1 mmol/kg de chélates de gadolinium sont les plus sensibles pour détecter les adénocarcinomes de petite taille (39).

Ceux-ci sont hypointenses par rapport au pancréas sur les deux types de séquences. Le rehaussement progressif de la tumeur la rend souvent isointense ou donc indétectable sur les acquisitions tardives. L'adénocarcinome du pancréas est mal visualisé sur les séquences en pondération T2, souvent sous forme d'une zone hétérogène en discret hypersignal.

La sensibilité de l'IRM dans le diagnostic est proche de 90% (40).

d. Prélèvement anatomopathologique :

La grande majorité des masses tissulaires du pancréas sont des lésions malignes, et à fortiori des adénocarcinomes. La biopsie n'étant pas un geste anodin, celle-ci n'est pas indiquée dans le cas des tumeurs céphalo-isthmiques résécables d'emblée et le diagnostic sera posé lors de la chirurgie (41).

La biopsie est indiquée dans tous les autres cas, c'est-à-dire chez les patients présentant une tumeur non résécable, métastatique, ou devant une tumeur localement avancée (42). Chez les patients métastatiques au diagnostic, on préfèrera réaliser le prélèvement sur une lésion secondaire, plus accessible que la lésion primitive grâce à l'écho-guidage. Un prélèvement est aussi nécessaire avant tout traitement néo-adjuvant ou devant une tumeur atypique afin d'éviter une chirurgie.

La principale technique est la ponction-biopsie guidée par une écho-endoscopie. Le geste est réalisé par voie trans-duodénale, et réalisable dans 90 à 98 % des cas. La sensibilité est de 80 % environ, pour une VPP pour la malignité proche de 100 %. Une pose de prothèse biliaire est souvent associée au geste grâce à l'abord endoscopique.

En seconde intention, il est possible de réaliser une biopsie par voie radiologique, avec un risque de complication plus important, notamment sous forme d'essaimage tumoral. La sensibilité est évaluée entre 80 et 90 %, avec une VPN basse à 53 %.

5. Bilan de résécabilité et stadification :

a. TNM :

La principale classification des adénocarcinomes pancréatiques repose sur la classification TNM. La dernière version date de 2009 et a été mise à jour par l'AJCC. Il s'agit d'une classification internationale permettant de proposer une prise en charge adaptée et reproductible à chaque stade de la maladie, et de définir un pronostic.

Tumeur (T) :
Tx : renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
Tis : carcinome in situ
T1 : tumeur limitée au pancréas inférieure ou égale à 2 cm dans son plus grand diamètre
T2 : tumeur limitée au pancréas supérieure à 2 cm dans son plus grand diamètre
T3 : tumeur s'étendant au-delà du pancréas mais sans envahir le tronc cœliaque ni l'artère mésentérique supérieure.
T4 : tumeur étendue au tronc cœliaque ou à l'artère mésentérique supérieure (tumeur primitive non résécable).

Adénopathies (N) : l'examen d'au moins 10 ganglions est souhaitable.
Nx : renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales
N0 : pas de métastase ganglionnaire régionale
N1 : envahissement des ganglions lymphatiques régionaux

Métastases viscérales (M) :
M0 : pas de métastase,
M1 : présence de métastase(s) à distance

On rajoute dans cette dernière version de 2009 un item « R » correspondant au type de résection – complète R0 ou incomplète R1 – chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie.

Il s'agit d'une classification « rTNM » définie par l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire.

A partir de cette classification, l'AJCC a défini quatre stades :

Stade 0 : Tis N0M0

Stade IA : T1, N0, M0

Stade IB : T2, N0, M0

Stade IIA : T3, N0, M0

Stade IIB : T1-3, N1, M0

Stade III : T4, tout N, M0

Stade IV : M1 quel que soit T et N.

b. L'extension vasculaire :

L'angioscanner permet une analyse satisfaisante des vaisseaux et des contacts entre ces derniers et la tumeur. L'analyse est encore plus sensible grâce à l'utilisation de reconstructions multiplanaires (43, 44).

La méta-analyse de Bipat (45) relève une sensibilité à 91 % et une spécificité à 85 % pour l'évaluation vasculaire. Les résultats sont meilleurs pour l'atteinte veineuse (sensibilité à 92 % et spécificité à 100 %) que pour l'atteinte artérielle (sensibilité à 79 % et spécificité à 99 %), avec une excellente VPN évaluée à 99 % (46).

L'IRM permet aussi une évaluation fine des atteintes vasculaires, grâce aux séquences d'angio-IRM, mais n'apporte pas de meilleurs résultats que le scanner (27). De ce fait, on réservera cette modalité d'imagerie lors de contre-indications à l'angioscanner.

i. Aspect morphologique d'un vaisseau envahi :

Plusieurs études ont cherché à établir les critères morphologiques d'atteinte vasculaire.

Atteinte veineuse :

Les signes directs d'une extension veineuse sont :

- La thrombose tumorale, ou l'engainement supérieur à 180 degrés sont à très haut risque d'envahissement. A l'opposé, une extension inférieure à 180 degrés est associée à un faible risque d'envahissement. Il s'agit souvent d'une extension par contiguïté (47, 48).
- La sténose tumorale est moins spécifique car un effet de masse de la tumeur sans envahissement est fréquent.
- L'irrégularité pariétale – « teardrop sign » des anglo-saxons – a une spécificité élevée, proche de 100 % (49, 50).
- L'étendue du contact, sur plus de 2 cm, serait un facteur prédictif d'envahissement dans 78 % des atteintes de la veine porte, et dans 81 % des atteintes de la veine mésentérique supérieure (51).

Les signes indirects d'une extension veineuse sont la présence d'une circulation veineuse collatérale périgastrique et péripancréatique. On peut ainsi mettre en évidence une dilatation des arcades pancréatico-duodénales postérieures.

Atteinte artérielle :

Les signes directs d'un envahissement artériel sont :

- Une sténose tumorale ou un engainement artériel supérieur à 180 degrés même sans sténose sont le signe d'une extension vasculaire.
- L'irrégularité du mur pariétal présente une sensibilité à 45 % et une spécificité à 99 % pour le diagnostic d'atteinte artérielle (49).
- Une infiltration circonférentielle de la graisse périvasculaire est suspecte d'atteinte artérielle, en rapport avec une diffusion néoplasique le long des lymphatiques périvasculaires.

Les principales limites de ces signes résident dans la gêne à l'interprétation des contacts vasculaires en cas de poussée de pancréatite aigue et dans la difficulté d'analyse, source d'une importante variabilité inter observateur.

ii. Extension à l'artère mésentérique supérieure :

Deux classifications sont utilisées pour décrire l'extension vasculaire au scanner.

La classification de Loyer (52) comporte 6 groupes :

Type A : un liseré graisseux sépare la tumeur du vaisseau

Type B : du parenchyme pancréatique normal sépare la tumeur du vaisseau

Type C : la tumeur est inséparable du vaisseau, et le point de contact tumoral est convexe contre le vaisseau

Type D : la tumeur encercle partiellement le vaisseau, et le point de contact tumoral est concave contre le vaisseau

Type E : la tumeur encercle le vaisseau sur 360 degrés

Type F : la tumeur réalise une occlusion du vaisseau.

La classification de Lu (48) est une alternative qui permet de classer les contacts vasculaires veineux et artériels en 5 grades selon la contigüité circonférentielle entre la tumeur et le vaisseau :

Grade 0 : pas de contact entre la tumeur et le vaisseau

Grade 1 : contact tumoral inférieur à 25 % de la circonférence du vaisseau

Grade 2 : contact tumoral entre 25 et 50 %de la circonférence du vaisseau

Grade 3 : contact tumoral entre 50 et 75 % de la circonférence du vaisseau

Grade 4 : contact tumoral supérieur à 75 % de la circonférence du vaisseau.

Lu a corrélé sa stadification d'imagerie aux données opératoires, en plaçant un seuil de résécabilité entre les grades 2 et 3. Un tel seuil donne une sensibilité à 84 %, une spécificité à 98 %, une VPP à 95 % et une VPN à 93 % concernant la non résécabilité des lésions en raison de contacts vasculaires (51). Ainsi il a été admis qu'un envahissement artériel supérieur à 180 degrés de l'artère mésentérique supérieure était un facteur de non résécabilité de la lésion.

iii. Extension à l'artère hépatique :

L'atteinte d'un court segment de l'artère hépatique commune ou propre, souvent au niveau de l'origine de l'artère gastro-duodénale, n'est pas une contre-indication chirurgicale absolue, car potentiellement accessible à une reconstruction. Une atteinte isolée de l'artère hépatique commune ou propre résulte généralement de la croissance d'une tumeur céphalique le long de l'artère gastro-duodénale. Les patients qui bénéficient d'une résection artérielle hépatique bénéficient généralement d'un traitement néo-adjuvant.

iv. Extension veineuse porte ou mésentérique :

Une occlusion de la veine mésentérique supérieure ou du confluent mésentérico-porte est souvent associée à une atteinte de l'artère mésentérique supérieure ou du tronc cœliaque du fait de la proximité de ces deux vaisseaux. Il est donc rare de voir une occlusion veineuse courte avec un segment veineux normal de part et d'autre permettant une reconstruction, d'autant plus que ces tumeurs sont généralement localement très avancées et inextirpables.

La classification d'Ishikawa (53) classe l'atteinte veineuse en 5 types :

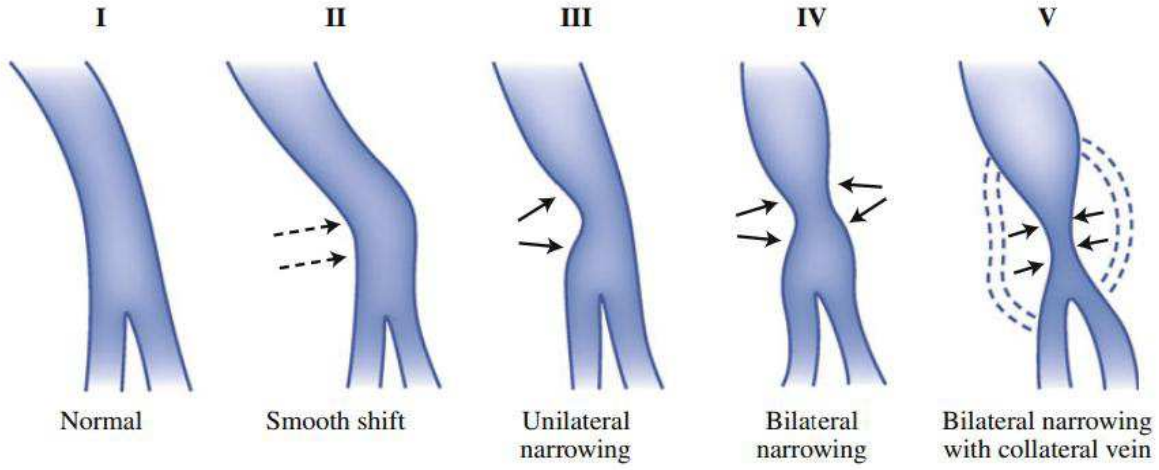


Figure 7 : classification d'Ishikawa.

L'étude de Chun montre qu'il existe un bénéfice à la radio-chimiothérapie uniquement dans les atteintes unilatérales (types II et III), sous forme d'un taux plus important de résection R0, d'une réduction de l'envahissement ganglionnaire, et d'une meilleure survie.

Un compte rendu standardisé a été proposé en 2008 par le groupe d'imagerie cancérologique et validé par la Société Française de Radiologie et récapitule tous les éléments importants qui doivent figurer dans le compte-rendu.

Renseignements Cliniques & Indication

- ➔ Bilan d'ictère obstructif avec échographie en faveur d'un obstacle pancréatique
- ➔ Masse pancréatique découverte à l'échographie dans un contexte d'altération de l'état général
- ➔ Examens précédents et leurs résultats

Technique TDM *(exemple du 16 détecteurs)*

- ➔ Balisage Digestif à l'eau (3 verres dans les dix minutes précédant l'examen)

- ➔ Hélice sans injection
  - Abdomen sus mésocolique
    - § Basse dose, recherche de calcifications
    - § Coupes reconstruites en 5 mm

- ➔ Hélice Pancréatique
  - Abdomen sus mésocolique
  - 45 - 50 sec après injection de 1,5 à 2 cc/kg à 3-4 ml/sec
  - Coupes millimétriques
  - Champ de vue centré (20-25 cm)
    - § Etude du pancréas et envahissement local

  Reconstructions Multiplanaires pour étude vasculaire

- ➔ Hélice portale
  - 70-75 sec après injection
  - Coupes millimétriques
  - Cavité abdomino-pelvienne
    - § Etude du foie et de la cavité péritonéale

Résultats

- ➔ Signes Directs
  - o Masse, taille (plus grand diamètre en mm), densité, localisation (pancréas droit, isthme, pancréas gauche)
  - o Ils peuvent être absents en cas de lésion isodense (20 % des adénocarcinomes pancréatiques)

- ➔ Signes indirects
  - o Dilatation biliaire, Dilatation du canal pancréatique principal en précisant la zone anatomique d'arrêt de la dilatation (en cas de lésion isodense), atrophie parenchymateuse d'amont, pseudokyste d'amont

- ➔ Extension vasculaire
  - o Evaluation des vaisseaux suivants : tronc cœliaque, artère hépatique commune, artère et veine mésentérique supérieure, artère et veine splénique
    - Recherche d'une thrombose, d'une sténose ou d'une contigüité
    - En cas de contigüité avec la veine mésentérique supérieure noter la hauteur du contact et le niveau de sa limite inférieure par rapport à la terminaison des veines jéjunales

- En cas de simple contigüité, préciser le degré d'engainement (inférieur ou supérieur à 180°)
- Noter la présence ou non d'une hypertension portale segmentaire : dilatation des veines péripancréatiques (arcades gastro-duodénales) ou périgastriques (arcade gastro-épipolique)

o Recherche de variante anatomique artérielle (artère hépatique droite) en vue d'une éventuelle chirurgie

➔ Extension ganglionnaire
- o Nombre, plus petit diamètre et localisation (péripancréatique, pédicule hépatique, rétropéritonéal)

➔ Extension péritonéale et hépatique
- o Localisation et taille des nodules péritonéaux et des lésions hépatiques suspectes de métastases.
- o Indiquer l'intérêt d'un recours à l'IRM pour aider à la caractérisation de lésions hépatiques

➔ Extension digestive
- o Atteinte duodénale ou gastrique

➔ Autres lésions mineures de découverte fortuite et variantes congénitales

Synthèse et Conclusion

➔ **Regrouper les éléments décisionnels**
- Atteinte vasculaire
- Extension péritonéale ou hépatique
- Extension ganglionnaire pelvienne ou Lombo-Aortique

Figure 8 : compte-rendu standardisé (SFR 2008) de scanner réalisé dans le bilan d'une néoplasie pancréatique.

c. L'extension à distance :

Elle est évaluée grâce au scanner thoraco-abdomino-pelvien dans le même temps que le bilan d'extension loco-régionale est réalisé.

La tomographie par émission de positons (TEP) n'est pas recommandée de manière systématique. Elle bénéficie d'une bonne sensibilité dans la détection des petites lésions inférieures à 2 cm, des implants péritonéaux. Par contre c'est un examen médiocre pour l'évaluation ganglionnaire péri-pancréatique, en raison de sa faible sensibilité liée à sa faible résolution spatiale (46).

i. L'extension loco-régionale :

La sensibilité du scanner pour l'évaluation ganglionnaire est médiocre, évaluée à 14 %, tandis que la VPP est évaluée à 17 %, la spécificité à 85 % et la VPN à 82 % (54). Ceci est en grande partie du à l'existence de ganglions pathologiques millimétriques alors que le seul critère scannographique retenu est le petit axe supérieur à 10 mm. Inversement, il existe des ganglions inflammatoires supracentimétriques.

L'IRM ne présente pas de meilleurs résultats que le scanner.

L'écho-endoscopie, malgré une sensibilité et une spécificité moyennes, reste le meilleur examen pour l'évaluation des ganglions péri-pancréatiques. Les critères retenus sont un petit axe supérieur à 5 mm, un aspect hypoéchogène et une forme arrondie.

ii. L'extension à distance :

L'évaluation des métastases hépatique est difficile. En effet, quand l'échographie ne retrouve pas de lésion hépatique, la chirurgie en met en évidence dans 20 % des cas (55). Le scanner est lui aussi limité pour la détection des micrométastases hépatiques et des micronodules de carcinose péritonéale, par manque de résolution spatiale.

De ce fait, la précision du scanner pour le diagnostic de non résécabilité est modérée, entre 77 et 87 %, souvent par méconnaissance de microlésions hépatiques (56, 57). En effet, la carcinose péritonéale est très souvent associée à une extension vasculaire contre-indiquant la chirurgie.

L'IRM est plus performante pour la caractérisation de lésions hépatiques suspectes, en particulier grâce aux séquences T2 et de diffusion.

d. Ainsi on différencie trois groupes de patients :

i. Résécable d'emblée :

La tumeur est localisée au pancréas ou s'étend à la graisse péripancréatique, sans contact artériel. Le contact veineux est acceptable par certaines équipes, tandis que d'autres préfèreront proposer un traitement néo-adjuvant avant chirurgie.

ii. Borderline :

Ce groupe comporte toutes les lésions localement avancées qui pourraient devenir résécables après un traitement néo-adjuvant efficace. Selon Anderson (8), les tumeurs borderline sont celles qui présentent une occlusion reconstructible de la veine mésentérique supérieure ou du tronc porte, une atteinte artérielle sur moins de 180° au niveau de l'artère mésentérique supérieure ou une atteinte artérielle hépatique reconstructible.

iii. Non résécable ou métastatique :

Il s'agit des tumeurs localement avancées non résécables du fait d'un contact artériel important – mésentérique sur plus de 180 degrés, hépatique sans reconstruction possible – ou veineux porte sans reconstruction possible.

De même, ce groupe englobe toutes les tumeurs métastatiques entrant donc d'emblée dans une prise en charge palliative.

Résécable d'emblée :

- Absence de métastase à distance
- Persistance d'un liseré graisseux entre la tumeur et les artères
- Absence d'extension à la veine mésentérique supérieure et au tronc porte

Potentiellement résécable, borderline :

- Atteinte uni ou bilatérale de la veine mésentérique supérieure ou du tronc porte
- Atteinte de l'artère mésentérique supérieure < 180°
- Atteinte de l'artère hépatique reconstructible

Non résécable :

- Métastases à distance
- Atteinte de l'artère mésentérique supérieure > 180°
- Thrombose de la veine mésentérique supérieure ou du tronc porte non reconstructible
- Atteinte de l'aorte ou de la veine cave inférieure

Figure 9 : classification chirurgicale de la NCCN de 2010 (112ème congrès français de chirurgie 2010 sur le cancer du pancréas).

6. Prise en charge chirurgicale des patients résécables d'emblée :

a. Contre-indications à la chirurgie première :

Outre chez les patients métastatiques au diagnostic, le traitement chirurgical d'emblée est contre-indiqué chez les patients présentant une tumeur localement avancée avec les caractéristiques suivantes (58):

- Extension artérielle hépatique, mésentérique supérieure ou cœliaque
- Extension veineuse porte ou mésentérique supérieure au-delà de 180 degrés.

La résection artérielle mésentérique supérieure est possible lors d'une duodénopancréatectomie céphalique (59), mais expose à une morbidité et une mortalité (jusqu'à 30 %) importantes, même pour les chirurgiens experts, avec des résultats carcinologiques décevants (60, 61).

En revanche, l'envahissement latéral de l'axe veineux mésentérique supérieur ou porte n'est pas une contre-indication à l'exérèse, sous réserve d'absence d'envahissement de la lame rétro-porte au contact de l'artère mésentérique supérieure ou du tronc cœliaque (62). De bons résultats carcinologiques sont possibles, avec une survie proche de celle observée chez les patients bénéficiant d'une résection standard (5, 63).

L'envahissement ganglionnaire proximal n'est pas une contre-indication à la résection première, bien qu'il soit associé à un mauvais pronostic, une chirurgie en marges saines restant possible de même qu'une survie prolongée. Par contre, l'envahissement ganglionnaire distal, est une contre-indication chirurgicale avec une survie inférieure à un an (64, 65).

Enfin l'indication chirurgicale peut être révoquée du fait d'un état général trop précaire.

b. Le traitement chirurgical (66, 67):

Les indications chirurgicales doivent être posées avec soin étant données la morbidité et la mortalité importantes qui en découlent. En effet, même s'il s'agit du seul traitement curatif, la chirurgie est associée à une mortalité précoce inférieure à 5 % et à des complications dans la moitié des cas, avec au premier plan les fistules (68).

La DPC emporte en monobloc la tête du pancréas, le cadre duodénal, avec ou sans la région antro-pylorique, et la voie biliaire principale. Cette résection est techniquement plus

compliquée que les exérèses corporéocaudales et comporte des difficultés liées à la dissection ou à la résection vasculaire.

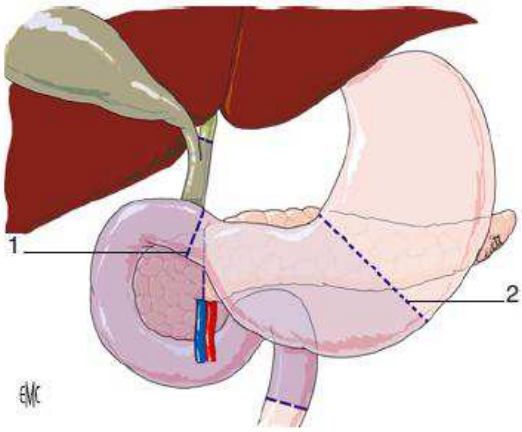


Figure 1. Duodénopancréatectomie céphalique : limites de résection en cas de conservation antropylorique (1) et en cas d'antrectomie (2).

Figure 10 : la DPC emporte la tête du pancréas, le cadre duodénal et la voie biliaire principale (Source EMC).

La voie d'abord classique est une incision sous-costale droite prolongée vers la gauche. La chirurgie est réalisée depuis plusieurs décennies selon les modalités décrites par Whipple et Child.

i. Premier temps, l'exploration :

Le but de cette phase est de rechercher les contre-indications à la DPC avant la résection à proprement parler.

Le foie est inspecté et palpé à la recherche de métastases de petite taille, il en est de même pour la cavité péritonéale à la recherche de carcinose péritonéale ou d'adénomégalies suspectes. Après décollement coloépiploïque permettant l'exposition de la face antérieure du pancréas, est réalisé un décollement du bloc duodénopancréatique (manœuvre de Kocher). Ceci permet de vérifier l'absence d'adhérence au plan vasculaire rétropéritonéal (aorte et veine cave inférieure) et de prélever d'éventuels ganglions rétropéritonéaux.

Ensuite est vérifiée l'absence d'extension aux vaisseaux mésentériques et à la racine du mésentère. La première étape est l'exposition de la veine mésentérique supérieure, suivie de l'exploration de la lame rétro-porte et de l'artère mésentérique supérieure. S'il existe un doute sur un envahissement vasculaire artériel à ce niveau, des biopsies sont réalisées, avec

étude extemporanée. Si l'envahissement artériel mésentérique supérieur est prouvé, l'exérèse chirurgicale n'est pas réalisée.

Enfin, l'exploration se termine par l'artère hépatique commune, qui est libérée depuis son origine au niveau du tronc cœliaque jusqu'à l'artère hépatique propre après l'origine de l'artère gastro-duodénale. Là aussi sont réalisés des prélèvements s'il existe une suspicion d'envahissement, et la résection sera contre-indiquée si l'extension vasculaire est prouvée.

A ce stade, le bloc duodéno-pancréatique est complètement mobilisé et la résécabilité est appréciée de manière optimale.

ii. Second temps, la résection :

La première étape est la cholécystectomie, suivie de la section de la voie biliaire principale au dessous da la convergence biliaire supérieure. L'artère hépatique est ensuite squelettisée pour permettre le curage ganglionnaire, après section de l'artère gastrique droite et de l'artère gastroduodénale, puis est réalisée une antrectomie.

L'étape suivante est la section pancréatique, associée à une dissection circonférentielle de l'axe veineux mésentérico-porte, avec envoi de la tranche de section en anatomopathologie pour examen extemporané, et recoupe si la tranche est envahie. La première anse jéjunale est ensuite sectionnée, puis décroisée à droite de l'artère mésentérique pour préparer l'anastomose bilio-digestive. Ainsi le bloc duodénopancréatique est pédiculisé sur la lame rétro-portale.

Enfin est réalisée l'exérèse de la lame rétro-portale, correspondant au feutrage lymphatique et nerveux compris entre le bord droit de l'artère mésentérique supérieure et le pancréas. La qualité de la résection de la lame rétro-portale est un facteur pronostique important et permet l'ablation des ganglions mésentériques supérieurs dont l'envahissement a également une valeur pronostique (69). Du fait de la présence de ganglions dans la partie postérieure de la lame rétro-portale, son exérèse est associée à un curage ganglionnaire à droite de l'origine de l'artère mésentérique supérieure et du tronc cœliaque.

La pièce opératoire est ensuite marquée et orientée en vue de l'examen anatomopathologique, notamment avec deux fils sur la lame rétro-portale, un marquage par des encres de couleurs différentes au niveau de l'empreinte du tronc porte ainsi que de l'artère mésentérique supérieure. En effet, l'analyse soignée des marges postérieures augmente

nettement le nombre de résections R1 (70), facteur de risque prouvé de récidive locale et de réduction de la survie (71-73).

iii. Troisième temps, la reconstruction :

La reconstruction nécessite trois anastomoses, pancréaticojéjunale, hépaticojéjunale et gastrojéjunale. L'anastomose pancréaticojéjunale est la source majeure de morbimortalité post-opératoire.

c. L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire :

L'orientation de la pièce opératoire est primordiale pour le pathologiste puisse se repérer et étudier les différentes structures. Idéalement, sont repérées par des encres de couleurs différentes la tranche de section pancréatique, ainsi que les trois limites postérieures dites « limite rétro-péritonéale » que représentent le lit artériel mésentérique supérieur, le lit veineux porte et la lame rétro-portale.

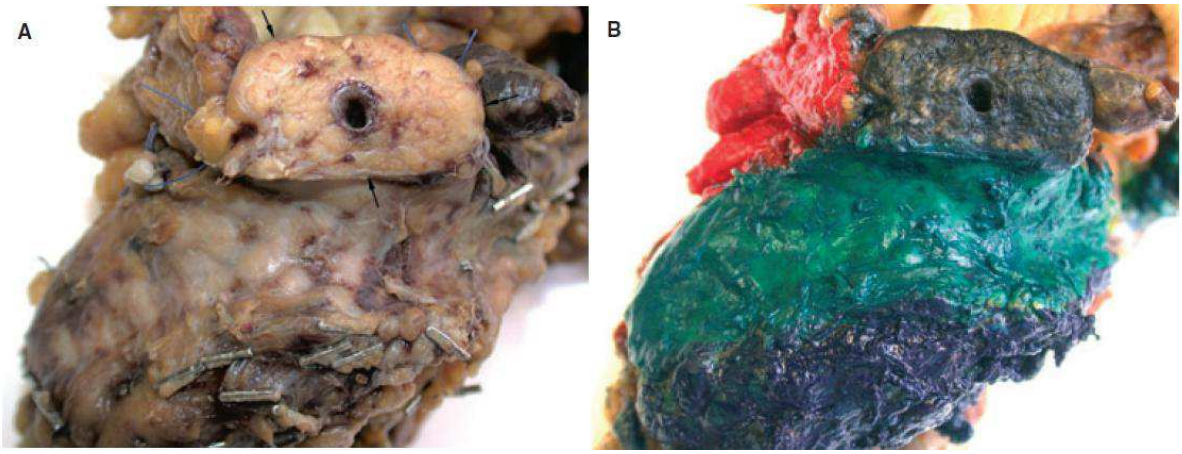


Figure 11 : orientation d'une pièce de DPC. L'encre noire marque la tranche pancréatique, l'encre rouge l'AMS, l'encre verte le lit veineux porte et l'encre bleue la lame rétro-portale (Source : Verbeke, Resection margins and R1 rates in pancreatic cancer – are we there yet ? Histopathology 2008).

Après réception de la pièce opératoire orientée, la pièce est fixée dans du formol pendant 24 à 48 heures. Une fois la pièce repérée et orientée, sont réalisées des coupes fines

perpendiculaires au duodénum, permettant en particulier une analyse fine de la marge rétro-péritonéale (70).

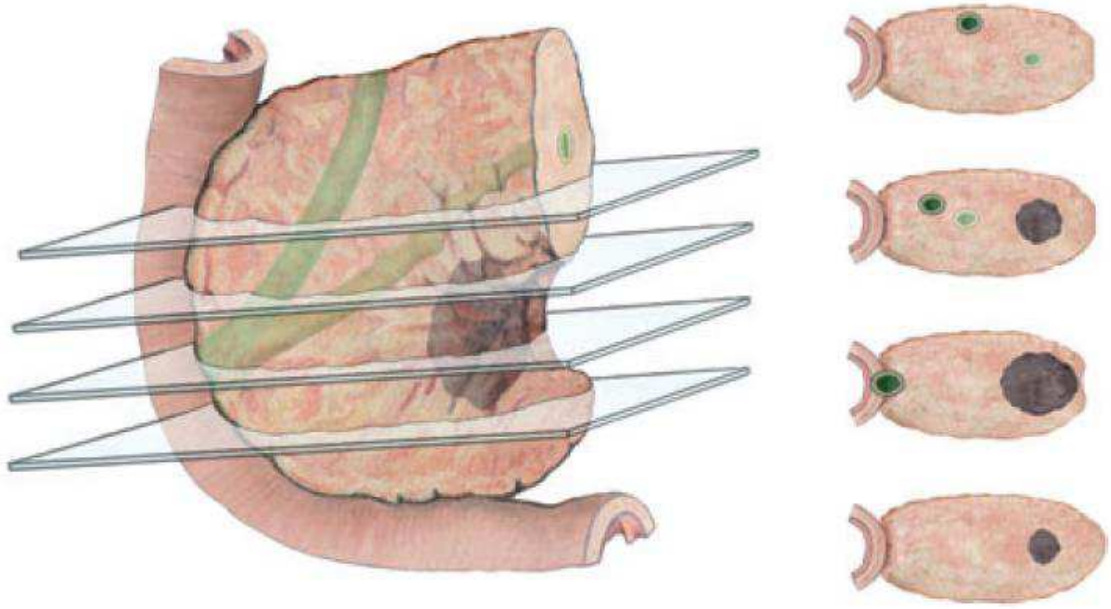


Figure 12 : la découpe de la pièce se fait perpendiculairement au duodénum, ce qui permet une analyse fine de la tumeur et de ses rapports avec les structures de voisinage, en particulier la marge postérieure (Source : Verbeke, Resection margins and R1 rates in pancreatic cancer – are we there yet ? Histopathology 2008).

Toutes les lames suspectes d'envahissement néoplasique sont analysées en microscopie. Concernant l'étude ganglionnaire, tous les ganglions visualisés sont échantillonnés. Même si le nombre de ganglions étudiés ne rentre pas dans la classification TNM, plusieurs études ont montré l'intérêt d'un échantillonnage minimal de 10 ganglions (74).

L'étude microscopique est réalisée après coloration H.E.S. (hématéine éosine safran). Ainsi, on peut réaliser une étude fine de l'extension tumorale au sein de la glande pancréatique, dans la graisse péri-pancréatique, et évaluer précisément la distance entre les limites tumorales et les limites de résections.

De plus, seront systématiquement recherchés une extension aux plexus péri-nerveux et d'éventuels emboles vasculaires qui représentent des facteurs pronostiques indépendants (75, 76).

L'HAS a publié en 2010 un compte-rendu anatomopathologique standardisé, récapitulant toutes les informations importantes qui doivent figurer dans le document histologique, et aboutissant à une classification TNM.

Description de la pièce opératoire (sous la responsabilité du préleveur) :

- Type de prélèvement : duodénopancréatectomie céphalique/duodénopancréatectomie totale/pancréatectomie partielle caudale/isthmectomie/énucléation/autre
- Organe/région anatomique : pancréas
- Localisation de la/des tumeur(s) dans l'organe : tête/crochet/isthme/corps/queue/non évaluable/autre

Description histopathologique :

- Type histologique :
  - Absence de reliquat tumoral (après traitement néoadjuvant)
  - Adénocarcinome : canalaire/mucineux / à cellules indépendantes en bagues à chaton / à cellules acineuses / autre
  - Cystadénocarcinome : séreux / mucineux / à cellules acineuses / autre
  - Autre carcinome : indifférencié / adénosquameux / épidermoïde / sarcomatoïde / intracanalaire / papillaire / mucineux / autre
  - Tumeur solide et pseudo-papillaire maligne
  - Pancréatoblastome
  - Autre
- Grade histopronostique : pour les adénocarcinomes canalaires : grades I à IV
- Extension tumorale : état des limites chirurgicales de résection :
  - Etat de la limite de résection pancréatique : saine / envahie. Si saine : marge minimale en mm
  - Etat de la limite de résection biliaire (si DPC) : saine / envahie. Si saine : marge minimale en mm
  - Etat de la limite rétropéritonéale : saine / envahie. Si saine : marge minimale en mm
- Autres facteurs pronostiques et prédictifs
  - Emboles vasculaires : non/oui
  - Infiltration périnerveuse : non/oui
- Critères permettant de déterminer le pT/pN
  - Critères relatifs à la tumeur :
    - Taille tumorale (en cm)
    - Extension tumorale au-delà du parenchyme pancréatique

- Atteinte des gros vaisseaux (tronc coeliaque, artère mésentérique supérieure)

- Critères relatifs aux ganglions :
  - Nombre de ganglions envahis / nombre de ganglions examinés

Figure 13 : compte rendu histologique de la pièce opératoire selon l'HAS 2010.

Le caractère complet ou non de la résection est un facteur pronostic essentiel. Il existe trois types de résection, R0, R1 et R2.

La résection est dite R2 si un résidu tumoral est visible à l'examen macroscopique. Le pronostic est très sombre, avec une survie identique à celle des patients non opérés. Une étude ancienne montre une survie moyenne de 9 mois, nulle à 5 ans chez les patients R2 (77).

La résection est dite R1 si aucun résidu tumoral n'est visible à l'examen macroscopique mais qu'il est retrouvé un envahissement microscopique sur la tranche de résection.

La résection est dite R0 lorsque toutes les limites de résection sont saines. Dans ce cas là il est primordial de préciser la distance minimale entre la limite de résection et la limite tumorale, appelée clairance minimale. La plupart des études actuelles évaluant le bénéfice en terme de survie en fonction des marges chirurgicales retiennent une clairance supérieure à 1 mm (78, 79). Le taux de résection incomplète est très variable selon les séries, du fait de l'absence de standard concernant les marges de résection chirurgicales (80). Aussi il a été prouvé qu'une analyse satisfaisante de la marge postérieure augmente le taux de résections R1 (72, 78).

7. Prise en charge des patients non résécables ou métastatique :

Les patients présentant des tumeurs non résécables ou métastatiques ne relèvent plus de la chirurgie étant donné qu'aucun traitement curatif ne peut être envisagé. Ces patients relèvent donc de polychimiothérapies à visée palliative. La gemcitabine s'est imposée il y a une quinzaine d'années comme traitement de référence des lésions localement avancées avec une survie médiane à 5,6 mois contre 4,4 mois chez les patients traités par du fluorouracile (81).

Récemment, une étude réalisée par une équipe française est à l'origine de grandes avancées dans la prise en charge des patients en situation palliative. Ainsi, un nouveau protocole de chimiothérapie est devenu le traitement de référence des cancers du pancréas

métastatiques ou localement avancés chez des patients en bon état général. Il s'agit du protocole FOLFIRINOX, associant oxaliplatine, acide folinique, irinotecan et fluorouracile. Ce traitement est indiqué en première ligne chez les patients de moins de 76 ans, en bon état général et sans cardiopathie ischémique, avec une survie médiane de 11,1 mois contre 6,8 mois avec la gemcitabine (82). S'associe à ce traitement un traitement symptomatique avec drainage biliaire en cas de tumeur céphalique compliquée d'obstacle biliaire, prise en charge de la douleur ainsi que des autres complications de la maladie (ponction d'ascite,…).

8. Prise en charge des cas localement avancés et Borderline :

a. Le traitement néo-adjuvant :

Depuis une dizaine d'années, des études on montré que la résection est possible dans 10 à 38 % des cas chez les patients présentant une tumeur localement avancée après un traitement néo-adjuvant associant chimiothérapie et radiothérapie (83-85). Les résultats sont globalement bons en terme de survie chez les patients bénéficiant de cette prise en charge, avec une survie allant de 9 à 23 mois contre 8 à 13 mois chez les patients non opérés (86).

En 2013, l'équipe bordelaise a étudié rétrospectivement la survie chez 111 patients ayant bénéficié d'une DPC pour un cancer de la tête du pancréas. 72 étaient opérés d'emblée et 39 après radio-chimiothérapie. La survie à 3 ans est comparable – 36 % chez les opérés d'emblée contre 51 % chez les opérés après radiochimiothérapie – de même que la survie sans récidive – 35 % chez les opérés d'emblée contre 37 % chez les opérés après radiochimiothérapie – (87).

Le traitement néo-adjuvant permet principalement une réduction de volume tumoral et ainsi un downstaging, une réduction du nombre de ganglions régionaux métastatiques. De plus, ce traitement permet de détecter les patients en évolution métastatique précoce et leur évite une chirurgie qui ne leur apportera aucun bénéfice en termes de survie. Le traitement est aussi administré à un plus grand nombre de patients qu'en situation adjuvante et sur une plus courte durée (88). Enfin, le traitement néo-adjuvant, par définition réalisé avant l'éventuelle exérèse, évite l'irradiation du montage chirurgical (89). Malheureusement, il n'existe aujourd'hui encore aucun protocole validé dans le domaine des traitements néo-adjuvants des tumeurs pancréatiques, ce qui ne permet pas l'utilisation de ces thérapeutiques en pratique courante, elles sont donc réservées aux études thérapeutiques.

Ces traitements sont souvent réalisés après drainage biliaire. En effet, si le drainage des voies biliaires n'est pas indiqué chez un patient ictérique présentant une tumeur céphalique opérable d'emblée, il est inévitable de réaliser ce geste avant d'entamer un traitement néo-adjuvant dans le cas des tumeurs localement avancées avec ictère (90). Le drainage est très souvent réalisé par voie endoscopique lors de la réalisation du prélèvement histologique. Le risque infectieux est prévenu grâce à une antibiothérapie systématique.

Il n'existe donc aucun protocole validé de traitement néo-adjuvant. Historiquement, les premières études utilisaient la radiothérapie seule (91), puis une association radiothérapie et chimiothérapie à base de fluorouracile. Il y a une quinzaine d'années, Burris a montré que la gemcitabine permettait des résultats comparables avec une meilleure tolérance (81). L'association radio chimiothérapie permet de meilleurs résultats que la radiothérapie seule, au prix d'une majoration des effets secondaires digestifs, comme le prouve la méta analyse de Sultana (92).

Deux études ont montré que le traitement néo-adjuvant doit débuter par une chimiothérapie seule, complétée par une radio-chimiothérapie uniquement en l'absence de progression (93, 94).

Ainsi, l'école bordelaise propose une chimiothérapie première par FOLFINIROX – protocole validé chez les patients non opérables (82) –, puis un contrôle scanographique est réalisé. Si l'imagerie réalisée ne montre pas de progression tumorale, une chimiothérapie de type GEMOX – oxaliplatine et gemcitabine – est associée à une irradiation de 45 Gy fractionnée sous forme de 1,8 Gy par jour et 5 jours par semaine .

b. La chirurgie après traitement néo-adjuvant :

i. Evaluation de la réponse tumorale et indication opératoire :

Les patients ayant reçu le traitement néo-adjuvant complet bénéficient d'une nouvelle évaluation de la réponse tumorale à la fin du protocole. Le scanner reste l'examen de première intention pour l'évaluation de la réponse tumorale, mais les remaniements liés à la radio-chimiothérapie, au drainage biliaire et la biopsie diagnostique altèrent nettement la capacité du scanner à évaluer la réponse tumorale : l'équipe bordelaise a ainsi montré que la fiabilité

du scanner dans l'évaluation de la résécabilité avec marges saines R0 est nettement altérée après traitement néo-adjuvant, à 58% contre 83% sans traitement (p = 0,039) (11). De même la taille tumorale est surévaluée d'environ 10 mm après traitement néo-adjuvant (11). Les résultats de l'équipe bordelaise rejoignent ceux de Morgan en 2010 (10), avec une résécabilité sous-estimée, par surestimation du contact vasculaire. Les résultats concernant l'évaluation de la taille tumorale sont discordants dans la littérature, notamment Kim montre en 2009 que la taille lésionnelle est sous estimée après traitement néo-adjuvant (9).

Par ailleurs, étant données les difficultés rencontrées par l'imagerie dans l'évaluation de la réponse tumorale, le Ca 19.9 peut être informatif. En effet, Willett a montré qu'une augmentation du marqueur tumoral en fin de traitement néo-adjuvant était associée à une maladie en progression, l'inverse n'étant pas vrai (95, 96).

ii. Spécificités de la chirurgie après traitement néo-adjuvant :

La chirurgie débute par une phase exploratoire, comme chez les patients opérés d'emblée. Toute lésion suspecte hépatique, péritonéale, ganglionnaire est prélevée et bénéficie d'un examen histologique extemporané. S'il existe une localisation carcinomateuse, l'exérèse est contre-indiquée.

Devant toute extension artérielle suspectée lors de l'imagerie pré-opératoire, ou devant des remaniements importants mis en évidence lors de l'exploration, sont réalisées des biopsies des gaines artérielles. S'il ne s'agit pas de fibrose post-thérapeutique mais d'un envahissement carcinomateux prouvé par l'étude extemporanée, la résection est là aussi contre-indiquée.

c. L'étude anatomopathologique de la pièce opératoire :

L'analyse anatomopathologique est techniquement similaire à celle qui est réalisée chez les patients opérés d'emblée. Toutefois, l'étude est souvent gênée par la présence d'une prothèse biliaire, qui rend complexe la découpe de la pièce.

L'examen macroscopique de la pièce présente les mêmes difficultés que l'imagerie concernant l'évaluation de la taille tumorale résiduelle. En effet, la distinction entre le résidu tumoral et les remaniements fibreux post-thérapeutiques est difficile. De plus, la fibrose existe de manière très variable dans les tumeurs non opérées, ce qui rend encore plus complexe

l'évaluation de la réponse, ne sachant pas si la fibrose était pré-existante ou secondaire au traitement néo-adjuvant (97).

L'équipe de Ishikawa a proposé il y a de nombreuses années une classification de la réponse tumorale, basée sur le nombre et la localisation des cellules néoplasiques nécrosées dans la tumeur et dans les ganglions (98). Staley a lui aussi proposé une classification de la réponse tumorale, en trois stades, réponse complète quand aucun résidu n'est visualisé en microscopie, ou encore bon et mauvais répondeur suivant que la lésion a respectivement diminué ou augmenté de taille par rapport à l'examen initial pré-thérapeutique (99). Les résultats de l'équipe de Le Scodan sont source d'espoir, avec une réponse tumorale significative chez 50 % des patients ayant bénéficié d'un traitement néo-adjuvant (88). Les différentes études sont en accord pour affirmer que le traitement néo-adjuvant permet une réduction du volume tumoral et une augmentation des résections R0.

Etude :

1. Introduction - Objectif :

La résection chirurgicale est actuellement le seul traitement potentiellement curatif pour les adénocarcinomes pancréatiques. Elle permet un bénéfice de survie (15 à 25 % à 5 ans) quand la résection est complète (18, 73). Une résection complète, aussi nommée R0, est définie par l'absence de tumeur macro ou microscopique sur les marges de résection de la pièce opératoire, tandis qu'une résection R1 est définie par une marge de résection microscopiquement positive et qu'une résection R2 est définie par un envahissement macroscopique des marges. Le traitement chirurgical est réservé aux tumeurs de petite taille sans extension vasculaire de contiguité et sans lésion secondaire à distance. Pour les lésions localement avancées, avec extension vasculaire péri-pancréatique, il a été montré que le traitement néo-adjuvant par radio-chimiothérapie permet un « downstaging » chez 30 % des patients (6). Chez ces patients, le taux de résection R0 et la survie sont proches de ceux observés chez les patients opérés d'emblée.

Le bilan d'extension initial des adénocarcinomes pancréatiques à l'aide du scanner a été optimisé ces dernières années afin d'offrir aux patients la meilleure stratégie thérapeutique. Ainsi le scanner pancréatique multiphase est incontournable dans l'évaluation initiale de l'extension pour définir la résécabilité des adénocarcinomes pancréatiques (100, 101). Cependant, la performance diagnostique du scanner dans la réévaluation de la résécabilité après traitement néo-adjuvant est incertaine (9, 10). Une étude rétrospective récente menée à Bordeaux (11) a démontré que la capacité de prédire la résécabilité R0 au scanner était nettement altérée en fin de traitement néo-adjuvant, probablement en raison de son incapacité à évaluer la réponse histologique et d'évaluer le remplacement du tissu tumoral par la cicatrice fibreuse.

Compte tenu du rôle croissant des traitements néo-adjuvants dans la prise en charge thérapeutique des adénocarcinomes pancréatiques, il est essentiel de disposer d'outils efficaces et de critères fiables et reproductibles pour distinguer les « bons répondeurs » qui pourront bénéficier d'une résection en marges saines des « mauvais répondeurs » chez qui l'indication de résection doit être posée avec réserve voire récusée car à risque d'être incomplète.

L'objectif de cette étude était d'évaluer de manière prospective la capacité du scanner à déterminer la réponse tumorale et à prédire la résécabilité après radio-chimiothérapie néo-adjuvante dans les adénocarcinomes pancréatiques localement avancés non métastatiques.

2. Matériel et méthodes :

a. Patients et critères d'inclusion :

De mai 2009 à mars 2013, ont été inclus de manière prospective tous les patients pris en charge au CHU de Bordeaux pour une néoplasie pancréatique localement avancée non métastatique pour lesquels l'indication d'un traitement néo-adjuvant par radio-chimiothérapie était posée.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients présentant un adénocarcinome pancréatique avec confirmation histologique
- Score ECOG ou OMS à 0 ou 1, correspondant à un état général conservé
- Lésion pancréatique localement avancée non métastatique (prouvé par un scanner initial) avec indication d'un traitement néo-adjuvant
- Prise en charge au CHU de Bordeaux, sur le site Haut-Lévêque ou Saint-André

N'ont pas été inclus :

- Les patients présentant une tumeur opérable d'emblée
- Les patients présentant une tumeur métastatique.

Les critères d'exclusion étaient les causes de non exploration chirurgicale après traitement néo-adjuvant, due à :

- La progression sous traitement néo-adjuvant
- L'absence de complétion du traitement néo-adjuvant
- Un patient récusé pour la chirurgie en raison d'une tumeur trop localement avancée
- Ou le refus de la chirurgie par le patient.

Les patients inclus ont été séparés en deux groupes en fonction des résultats opératoires et histologiques :

- Groupe 1 : marges de résections saines R0, quel que soit le stade tumoral (stérilisation T0, T1, T2 ou T3).

- Groupe 2 : marges de résection non saines R1 ou R2, ou envahissement métastatique, ou absence de résection devant la découverte de contre-indication lors de l'exploration chirurgicale – envahissement vasculaire T4, métastases hépatiques ou carcinose péritonéale –.

Chez tous les patients inclus ont été réalisés un scanner pancréatique initial, avant mise en route du traitement néo-adjuvant, un scanner intermédiaire après 4 cures de chimiothérapie, et un scanner en fin de traitement néo-adjuvant réalisé dans les 5 à 6 semaines suivant la fin de la radiochimiothérapie. Tous les patients étaient explorés chirurgicalement dans les 3 semaines suivant la fin du traitement néo-adjuvant sous réserve de l'absence de progression de la maladie.

b. Technique d'acquisition :

Tous les patients ont réalisé les différents examens d'imagerie au CHU de Bordeaux. Ainsi, ces examens ont été tous réalisés avec des scanners multi-détecteurs, la majorité sur les trois machines du CHU – SIEMENS 16 ou 64 barrettes et PHILIPS 64 barrettes –, avec une épaisseur de coupe de 0,625 à 1,25 mm. Le protocole d'acquisition comprenait une acquisition abdomino-pelvienne sans injection de produit de contraste iodé, puis une acquisition au temps pancréatique – du dôme hépatique au pôle inférieur du pancréas – 45secondes après injection de produit de contraste iodé, et une acquisition thoraco-abdomino-pelvienne au temps portal, 80 secondes après injection. Tous les patients ont bénéficie d'une injection de 2 ml / kg de produit de contraste iodé (Omnipaque 350, GE Healthcare, Little Chalfont, Buckinghamshire, United Kingdom) était réalisée à un débit d'injection de 3,5 cc / seconde. L'acquisition était réalisée en cranio-caudal, avec une collimation de 1,2 et 1,5 mm pour la phase pancréatique, de 0,6 et 0,75 mm pour la phase portale, avec les scanners à 64 et 16 détecteurs respectivement. Les autres paramètres étaient une épaisseur de coupe de 2 mm avec un incrément de 1 mm (phase pancréatique) et de 2 mm (phase portale), une tension de 120 kV et une charge de 200-250 mAs.

c. Analyse des données :

Après réalisation des examens d'imagerie de l'ensemble des patients, un investigateur ne participant pas aux recueil de données a anonymisé puis copié les données sur un PACS sécurisé (DxMM MEDASYS) dans un ordre aléatoire. L'interprétation des examens était réalisée séparément par deux radiologues ayant 15 et 5 ans d'expérience en imagerie digestive, sans connaissance des données cliniques, histologiques, et chirurgicales.

Pour chaque examen, chacun des deux examinateurs remplissait une grille d'évaluation avec les critères suivants :

- l'existence ou non d'une prothèse biliaire, et la gêne à l'interprétation, liée aux artéfacts prothétiques ou à l'infiltration péri-tumorale
- le site tumoral : céphalique ou isthmique

- **la taille tumorale :** petit axe, grand axe, somme des deux axes

- **la densité tumorale :** sans injection, au temps pancréatique et au temps portal, grâce a une ROI circulaire la plus grande possible, positionnée au sein de la tumeur

- **les contacts vasculaires, exprimés en fonction de leur extension circonférentielle et de leur association à une sténose :**
    - Contact veineux (veine mésentérique supérieure et/ou tronc porte) :
        - 0 : pas de contact veineux
        - 1 : contact veineux < 180°
        - 2 : contact veineux > 180°

    - Sténose veineuse (veine mésentérique supérieure et/ou tronc porte) :
        - 0 : pas de sténose veineuse
        - 1 : sténose < 50 %
        - 2 : sténose > 50 %

    - Contact artériel (artère mésentérique supérieure) :
        - 0 : pas de contact artériel

        - 1 : contact < 90°
        - 2 : 90° < contact < 180°
        - 3 : contact > 180°

    - Contact artériel (artère hépatique, tronc coeliaque) :
        - 0 : pas de contact artériel
        - 1 : contact < 180°
        - 2 : contact > 180°

- Le stade T de la classification TNM

- L'existence d'une contre-indication à la résection chirurgicale lors de l'évaluation scanographique finale ou per-opératoire

La cotation des différents contacts vasculaires et de l'évolution de ces contacts est rappelée dans les tableaux suivants :

Concernant les contacts veineux :

Contact veineux	0 : pas de contact veineux 1 : contact veineux < 180° 2 : contact veineux > 180°
Sténose veineuse	0 : pas de sténose veineuse 1 : sténose < 50 % 2 : sténose > 50 %

Ainsi, on peut évaluer l'évolution du contact veineux ainsi que de la sténose veineuse (cotation de -2 à +2).

Concernant les critères artériels :

Contact AMS	0 : pas de contact 1 : contact < 90°

	2 : contact entre 90 et 180° 3 : contact > 180°
Contact TC	0 : pas de contact 1 : contact < 180° 2 : contact > 180°
Contact AH	0 : pas de contact 1 : contact < 180° 2 : contact > 180°
Contact artériel	0 : pas de contact artériel 1 : contact < 180° sur ≥ 1 artère 2 : contact > 180° sur ≥ 1 artère

Ainsi, on peut évaluer l'évolution du contact vasculaire étudié (coté de -3 à +3 pour l'AMS et de -2 à +2 pour l'AH et le TC) ainsi que l'évolution du contact artériel (cotation de -2 à +2).

Une seconde lecture de tous les examens était réalisée de manière conjointe par les deux investigateurs au moins deux semaines après la première lecture, permettant d'uniformiser les données discordantes de la première lecture.

Les données anatomopathologiques de chaque pièce opératoire étaient récupérées dans le compte-rendu anatomopathologique standardisé et renseignées dans le tableau de recueil de données, de la manière suivante :

- l'existence d'un envahissement artériel et sa localisation
- l'existence d'une résection veineuse, son type et l'éventuel envahissement veineux sur la pièce réséquée
- la marge de résection rétro-portale
- le type de résection : R0, R1 ou R2 et l'éventuel site de résection positif
- le grade tumoral
- la taille tumorale
- le stade T et N histologique, avec les nombres de ganglions positifs et étudiés
- l'envahissement péri-nerveux et péri-vasculaire
- l'envahissement duodénal

- l'existence d'une TIPMP.

Outre les données d'imagerie et histologiques décrites ci-dessus, pour chaque patient étaient recueillies des données épidémiologiques (nom, prénom, date de naissance, âge au diagnostic, sexe), des données biologiques (Ca 19.9 initial et en fin de traitement) et des données thérapeutiques (type de chimiothérapie, la radiothérapie étant faite sur un protocole similaire chez tous les patients).

d. Traitement néo-adjuvant :

Tous les patients inclus ont bénéficié du protocole de radiochimiothérapie combinée décrit par le « Group for Multidisciplinary Cooperation on Oncology » (GERCOR) devant le caractère localement avancé non opérable d'emblée de leur lésion pancréatique. Celui-ci était réalisé en deux phases.

Le traitement néo-adjuvant était initié uniquement après diagnostic histologique de certitude, réalisation d'un bilan d'imagerie initial, et éventuellement drainage biliaire chez les patients présentant une cholestase clinique et biologique. Le drainage biliaire était en pratique souvent réalisé dans le même temps que le prélèvement histologique. Tous les patients ont bénéficié d'une pose de chambre implantable avant le début de la chimiothérapie.

La première phase thérapeutique consistait en une chimiothérapie exclusive :

- Pour les patients inclus avant juin 2010, selon le protocole GEMOX : gemcitabine 1000 mg / m² à J1, oxaliplatine 100 mg / m² à J2, deux fois par mois.
- Pour les patients inclus après juin 2010, selon le protocole FOLFIRINOX : oxaliplatine 85 mg / m² + irinotecan 180 mg / m² + acide folinique 400 mg / m² + 5FU bolus de 400 mg / m² + 5FU 2400 mg / m², deux fois par mois.

L'administration intra-veineuse de la chimiothérapie se faisait en quatre cycles, espacés de deux semaines, et était réalisée en hospitalisation de jour dans le Service de Gastro-entérologie du CHU de Bordeaux.

Après réalisation d'un scanner pancréatique prouvant l'absence de progression de la maladie, la deuxième phase du traitement néo-adjuvant pouvait commencer. Une radiothérapie conformationnelle, centrée sur la tumeur et les aires ganglionnaires

péripancréatiques, avec une dose totale à l'isocentre de 45 Gy – en 25 fractions de 1,8 Gy administrés 5 fois par semaine –, était associée à une chimiothérapie administrée toutes les deux semaines par voie intra-veineuse en hospitalisation de jour.
La chimiothérapie consistait en :

- Pour les patients inclus avant juin 2010 : gemcitabine 1000 mg / m²
- Pour les patients inclus après juin 2010 : oxaliplatine 85 mg / m² + acide folinique 400 mg / m² + 5 FU en bolus de 400 mg / m² + 5-FU 2400 mg / m² (FOLFOX).

En fin de traitement était réalisé le scanner pré-opératoire, permettant d'évaluer la réponse en fin de traitement.

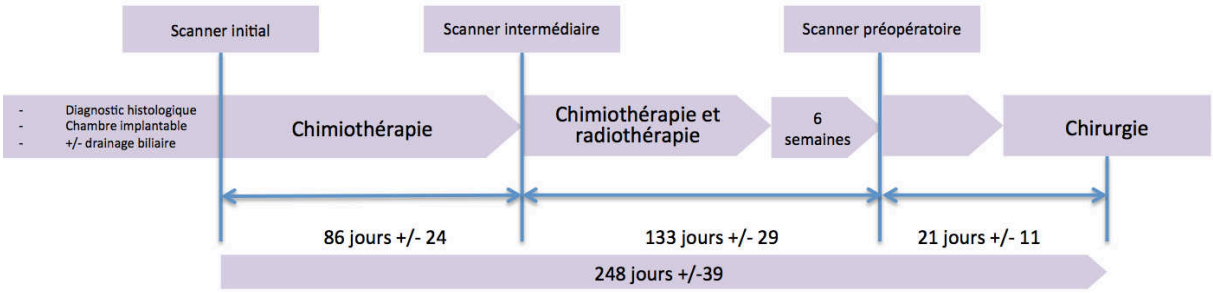


Figure 14 : schéma thérapeutique.

e. Décision et procédure opératoire :

Une fois le scanner de fin de traitement néo-adjuvant réalisé, tous les dossiers étaient étudiés en staff multi-disciplinaire, par les équipes d'imagerie, de chirurgie et d'oncologie digestive. Ainsi était évaluée la réponse au traitement néo-adjuvant. L'indication ou non à la résection était donc validée de manière collégiale.

Toutes les procédures chirurgicales ont été réalisées par deux chirurgiens spécialisés en chirurgie pancréatique, sur le site Haut-Lévêque ou Saint-André. La première étape consistait en l'exploration complète de la cavité abdominale pour exclure toute contre-indication à la résection (carcinose péritonéale, métastases hépatiques). L'approche chirurgicale de l'artère mésentérique supérieure était ensuite réalisée par la manœuvre de Kocher, permettant une dissection du vaisseau pour réaliser des prélèvements histologiques en regard de l'adventice artériel sur la portion au contact de la lésion initiale. Si tous les prélèvements extemporanés

montraient une absence de résidu tumoral, la duodénopancréatectomie céphalique était effectuée selon la procédure de Whipple, avec résection systématique de la lame rétroporte.

L'orientation de la pièce opératoire et le marquage de limites de résection étaient effectués par le chirurgien dans le bloc opératoire. Les marges de résection étaient marquées avec des encres de couleurs différentes et concernaient la lame rétro-porte, le lit veineux porto-mésentérique et artériel mésentérique supérieur.

f. Examen anatomopathologique :

L'examen anatomopathologique final des pièces était réalisé dans le Service d'Anatomie pathologique du CHU de Bordeaux, sur le site Haut-Lévêque. Seuls les prélèvements per-opératoires bénéficiant d'un examen extemporané étaient examinés sur le site de la chirurgie. L'examen de la pièce était standardisé, et représentait le gold standard de notre étude pour les différents critères étudiés.

La totalité de la glande pancréatique prélevée était tranchée en coupes fines dans plan axial. Une étude étendue des marges de résection était réalisée de manière systématique. L'examen microscopique était réalisé après coloration à l'hématoxyline - éosine. La marge de résection positive R1 était définie par la présence de cellules tumorales selon la définition de l'AJCC et de l'UICC (102). Chaque tumeur était classée en fonction de son stade TNM, et du caractère R0 ou R1 des marges de résection. Les tumeurs étaient définies comme " stérilisé " quand aucune cellule tumorale n'était observée sur des lames après examen de l'ensemble du site tumoral.

L'étude anatomopathologique aboutissait ainsi à la réalisation d'un compte-rendu lui aussi standardisé, comme celui fourni pour l'HAS et décrit plus haut.

g. Analyse statistique :

Les données ont été recueillies sur un tableau Excel de Microsoft Office 2007. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel NCSS 9 (Kaysville, Utah). Pour les critères quantitatifs (dimensions tumorales et valeurs de densité), les données représentatives étaient la moyenne des valeurs obtenues par chaque investigateur. Ces données ont été comparées entre les groupes en utilisant soit le T-test à deux échantillons (two-sample T-test) soit le test

des rangs de Wilcoxon (Wilcoxon rank-test), selon la distribution des données. Les pourcentages ont été comparés en utilisant le test du chi-2 ou le test de Fisher.

L'évaluation scanographique de la réponse tumorale à l'aide des critères de taille de la tumeur, de densité, de contact vasculaire a été corrélée avec la classification de la tumeur histologique post-opératoire (pT0R0, pT1R0, pT2R0, pT3R0, ou pT4/R1/M1) en appliquant un test de corrélation non paramétrique de Spearman.

Selon le type de résection, les patients étaient classés en deux groupes : un groupe de résection « R0 » et un groupe de résection « non R0 » (résection R1, R2 ou absence de résection). Une régression logistique a été effectuée pour déterminer les facteurs qui influencent l'existence d'une résection R0.

La performance diagnostique des variables significatives définies par la régression logistique était évaluée en calculant l'aire sous la courbe ROC et leurs intervalles de confiance à 95% pour la prédiction d'une résection R0.

L'accord inter-observateur était évalué par le coefficient Kappa de Cohen pour les variables catégorielles et par le coefficient de corrélation intra-classe pour les variables quantitatives. Le coefficient Kappa et les scores de corrélation intra-classe allaient de 0 à 1, l'accord était considéré comme pauvre si < 0,2, faible entre 0,21 et 0,40, modéré entre 0,41 et 0,60, bon entre 0,61 à 0,80, et excellente si > 0,8. Les résultats étaient considérés comme significatifs avec une valeur de $p < 0,05$.

3. Résultats :

a. Population et statut des résections :

De mai 2009 à Mars 2013, 286 patients ont été pris en charge au CHU de Bordeaux, sur les sites Saint-André et Haut-Lévêque pour une néoplasie pancréatique. Sur ces 290 patients, 34 ont été opérés d'emblée, 143 étaient métastatiques au diagnostic, 16 ont bénéficié d'une prise en charge palliative pour une autre raison – âge, comorbidités, autre cancer associé –. Ainsi, 93 patients en bon état général – défini par un score ECOG 0 ou 1 – présentaient une tumeur pancréatique localement avancée et ont reçu un traitement néo-adjuvant (Figure 15).
Ont ensuite été exclus 38 patients pour une maladie ayant progressé en cours de traitement ou complications infectieuses ayant nécessité l'interruption du traitement. Huit patients ont été exclus pour absence de chirurgie.

Ainsi, la population de l'étude comporte 47 patients, ayant mené à terme le traitement néo-adjuvant et ayant bénéficié d'une chirurgie. Les patients de l'étude étaient répartis selon les caractéristiques suivantes :

- Lésion stérilisée : 7 patients
- Résection R0 et tumeur classée T1 ou T2 : 9 patients
- Résection R0 et tumeur classée T3 : 17 patients
- Résection R1 : 2 patients, l'un sur la tranche de résection veineuse, l'autre sur la tranche de résection veineuse et sur la tranche duodénale
- Résection M1 : 1 patient, présentant un ganglion envahi inter-aortico-cave
- Contre-indication à la résection : 11 cas
    - Atteinte vasculaire T4 : 3 patients
    - Métastases hépatiques : 5 patients
    - Carcinose péritonéale : 3 patients.

Ainsi le groupe 1 des lésions opérées avec marges de résection saines (R0) comporte 33 patients, tandis que le groupe 2, rassemblant les lésions réséquées avec des marges non saines et les lésions non réséquées comporte 14 patients.

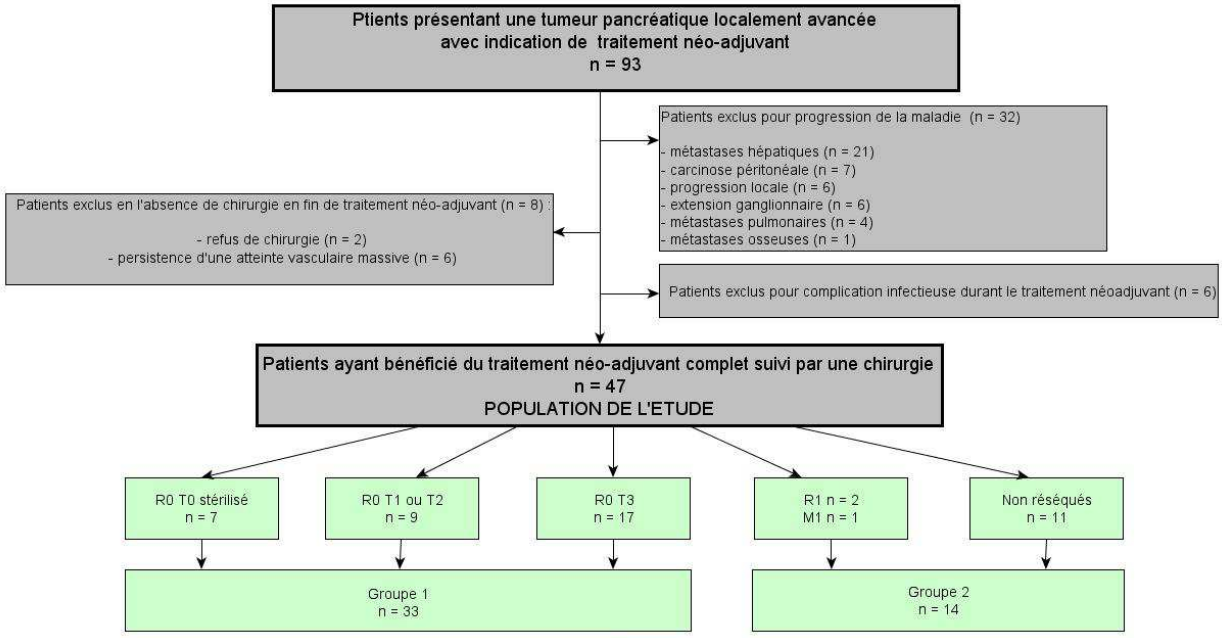


Figure 15 : arbre de flux de la population de l'étude

b. Caractéristiques initiales de la population :

Les données démographiques, cliniques et biologiques de la population de l'étude et des deux groupes sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Il n'était pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes concernant le taux initial de Ca19.9 et l'extension vasculaire initiale.

Les dimensions tumorales dans le groupe 1 « résection R0 » étaient inférieures à celles du groupe 2 « résection non R0 ». En effet le grand axe moyen était de 33,6 mm dans le groupe 1 contre 38,5 mm dans le groupe 2 (p=0,044) tandis que la somme des 2 axes était de 59 mm contre 68,4 mm (p=0,027).

Les caractéristiques concernant les contacts vasculaires lors de l'inclusion étaient les suivantes :

- 17 patients présentaient uniquement un contact veineux inférieur à180 degrés
- 4 patients présentaient uniquement un contact veineux supérieur à 180 degrés
- 26 patients présentaient un total de 35 contacts artériels, associés ou non à un contact veineux : 4 atteintes du tronc cœliaque, 20 atteintes de l'artère mésentérique supérieures, 11 atteintes de l'artère hépatique.

Critères	Population n = 47	Groupe 1 n = 33	Groupe 2 n = 14	p	Patients exclus
Age (ans)	61,7 +/- 9	61,8 +/- 8,4	61,3 +/- 10,4	0,854	63,3 +/- 9
Sexe masculin (n, %)	32 (68%)	24 (73)	8 (57%)	0,327	26 (58)
Ca19.9 initial (U/mL)	1235 +/- 3861	673 +/- 1624	2753 +/- 6965	0,281	891 +/- 1559
Grand axe tumoral (mm)	35 +/- 7,7	33,6 +/- 7,5	38,5 +/- 7,4	0,044	
Somme des 2 axes tumoraux (mm)	61,8 +/- 13,6	59 +/- 12,8	68,4 +/- 13,4	0,027	
Densité sans injection (UH)	32,4 +/- 5,6	33,2 +/- 5,2	30,6 +/- 6,4	0,178	
Densité phase pancréatique (UH)	59,5 +/- 16,1	61,5 +/- 15,1	55,3 +/- 17,8	0,241	
Densité phase portale (UH)	72,2 +/- 18,9	74,2 +/- 15,9	67,6 +/- 24,6	0,277	
Lésion borderline avec contact veineux uniquement (n, %)	19 (40)	15 (45)	4 (29)	0,678	
Lésion borderline avec contact artériel (n, %)	12 (26)	7 (21)	5 (36)	0,66	
Lesion localement avancée (n, %)	16 (34)	11 (33)	5 (36)	0,837	

Tableau 16 : caractéristiques initiales de la population de l'étude.

c. Facteurs associés à la classification histologique :

Les variables suivantes sont corrélées de manière significative avec la classification histologique tumorale finale (pT0, pT1, pT2, pT3 et pT4) :

- Le taux de Ca19.9 plasmatique de fin de traitement : r = 0,46, p = 0,001
- Le grand axe tumoral en fin de traitement : r = 0,44, p = 0,002
- La somme des 2 axes tumoraux en fin de traitement : r = 0,46, p = 0,001
- L'évolution du grand axe tumoral après traitement : r = 0,31, p = 0,04
- L'évolution de la somme des 2 axes tumoraux après traitement : r = 0,39, p = 0,007
- L'évolution du contact veineux après traitement : r = -0,38, p = 0,009
- Le contact artériel mésentérique supérieur en fin de traitement : r = 0,34, p = 0,01.

Les valeurs de densité tumorale n'ont démontré aucune corrélation significative avec le stade histologique final. Il en est de même pour l'existence d'une sténose veineuse en fin de traitement néo-adjuvant. Sur les 9 patients présentant initialement une sténose veineuse de plus de 50 %, cinq gardaient une sténose supérieure à 50 % en fin de traitement – dont 3 résections R0, une lésion pT1 et deux pT3 –, les quatre autres ont montré une diminution de la sténose veineuse et ont bénéficié d'une résection R0 – trois lésions pT0 et une pT3 –.

Critère	**Coefficient de corrélation**	**p**
Critères épidémiologiques, biologiques et thérapeutiques		
Age	0,09	0,57
Ca19.9 initial	0,14	0,43
Ca19.9 en fin de traitement	0,46	0,001
Durée du traitement néo-adjuvant	-0,10	0,50
Critères de taille tumorale		
Grand axe en fin de traitement	0,44	0,002
Modification du grand axe	0,31	0,04
Somme des 2 axes en fin de traitement	0,46	0,001
Modification de la somme des 2 axes	0,39	0,007
Critères de densité tumorale		
Densité (phase pancréatique) en fin de traitement	-0,04	0,79

Modification de densité à la phase pancréatique	0,06	0,74
Densité (phase portale) en fin de traitement	-0,08	0,58
Modification de densité à la phase portale	0,02	0,88
Critères de contacts vasculaires		
Contact veineux porte ou mésentérique supérieur		
Contact veineux en fin de traitement	0,24	0,11
Modification du contact veineux	-0,38	0,009
Sténose veineuse en fin de traitement	-0,04	0,78
Modification de la sténose veineuse	0,27	0,06
Contact artériel		
Contact artériel AMS en fin de traitement	0,34	0,01
Modification du contact artériel AMS	-0,04	0,79
Contact artériel hépatique en fin de traitement	0,09	0,55
Modification du contact artériel hépatique	0,08	0,61
Contact artériel TC en fin de traitement	0,08	0,59
Modification du contact artériel TC	-0,02	-0,02

Tableau 17 : corrélation (Test de Spearman) entre les stades histologiques (pT0, pT1, pT2, pT3, pT4) et les caractéristiques épidémiologiques, biologiques et d'imagerie des lésions pancréatiques de la population (AMS : artère mésentérique supérieure, TC : tronc coeliaque).

d. Critères associées à une résection R0 :

i. Critères biologiques :

Le taux de Ca19.9 en fin de traitement néo-adjuvant est plus élevé chez les patients « non R0 » que chez les patients « R0 » (respectivement 334 U / mL contre 58, p = 0,02).

Critère	**Groupe 1** **n = 33**	**Groupe 2** **n = 14**	**p**
Ca19.9 initial (U/mL)	673 (+/- 1624)	2753 (+/- 6965)	0,28
Ca19.9 en fin de traitement (U/mL)	58 (+/- 111)	334 (+/- 592)	0,02

Tableau 18 : comparaison des moyennes du Ca19.9 initial et en fin de traitement néo-adjuvant dans les deux groupes

ii. Taille tumorale :

Le grand axe en fin de traitement et la somme des 2 axes en fin de traitement sont plus élevés chez les patients « non R0 » que chez les patients « réséqués R0 » (p = 0,008 et p = 0,005 respectivement).

Critère	**Groupe 1 n = 33**	**Groupe 2 n = 14**	**p**
Grand axe initial (mm)	34 (+/- 8)	39 (+/- 7)	0,05
Grand axe final (mm)	**26 (+/- 7)**	**31 (+/- 7)**	**0,008**
Evolution du grand axe (mm)	-22 (+/- 15)	-16 (+/- 15)	0,24
Somme initiale des 2 axes (mm)	59 (+/- 13)	68 (+/- 13)	0,03
Somme finale des 2 axes (mm)	**46 (+/- 12)**	**54 (+/- 13)**	**0,005**
Evolution de la somme des 2 axes (mm)	-23 (+/- 15)	-16 (+/- 13)	0,09

Tableau 19 : comparaison des moyennes des critères de taille tumorale initiale et en fin de traitement néo-adjuvant dans les deux groupes.

iii. Densité tumorale :

Aucun des critères de densité n'est associé de manière significative à une « résection R0 ». Seule l'évolution de la densité artérielle présente une tendance à la significativité.

Critère	**Groupe 1 n = 33**	**Groupe 2 n = 14**	**p**
Densité phase artérielle initiale (UH)	62 (+/- 15)	55 (+/- 18)	0,24
Densité phase artérielle finale (UH)	64 (+/- 20)	63 (+/- 15)	0,82
Evolution de la densité phase artérielle (UH)	+7 (+/- 32)	+18 (+/- 23)	0,06
Densité phase portale initiale (UH)	74 (+/- 16)	68 (+/- 25)	0,24
Densité phase portale finale (UH)	78 (+/- 22)	73 (+/- 22)	0,46
Evolution de la densité phase portale (UH)	+6 (+/- 27)	+14 (+/- 29)	0,27

Tableau 20 : comparaison des moyennes de densité tumorale initiale et en fin de traitement néo-adjuvant dans les deux groupes.

iv. Contacts vasculaires :

Seule la modification du contact veineux après traitement néo-adjuvant était associée de manière significative à une résection « R0 » (p = 0,009). Le contact artériel mésentérique supérieur était à la limite de la significativité (p = 0,06).

Critère	Groupe 1 (n=33)	Groupe 2 (n=14)	p
Modification du contact veineux	**-0,3 (+/- 0,5)**	**0,1 (+/- 0,3)**	**0,009**
Contact artériel AMS en fin de traitement	0,4 (+/- 0,7)	1 (+/- 1,1)	0,06
Modification du contact artériel AMS	-0,3 (+/- 0,5)	0 (+/- 0,4)	0,09
Contact artériel hépatique en fin de traitement	0,2 (+/- 0,5)	0,4 (+/- 0,7)	0,07

Tableau 21 : comparaison des contacts vasculaires en fin de traitement néo-adjuvant et de leur évolution dans les deux groupes.

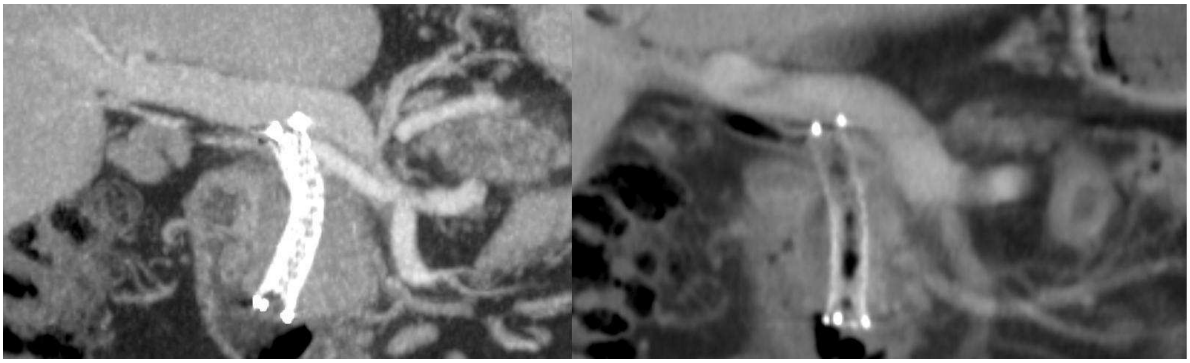


Figure 22 : sténose veineuse porte serrée initialement (à gauche) ayant nettement régressé en fin de traitement néo-adjuvant (à droite).

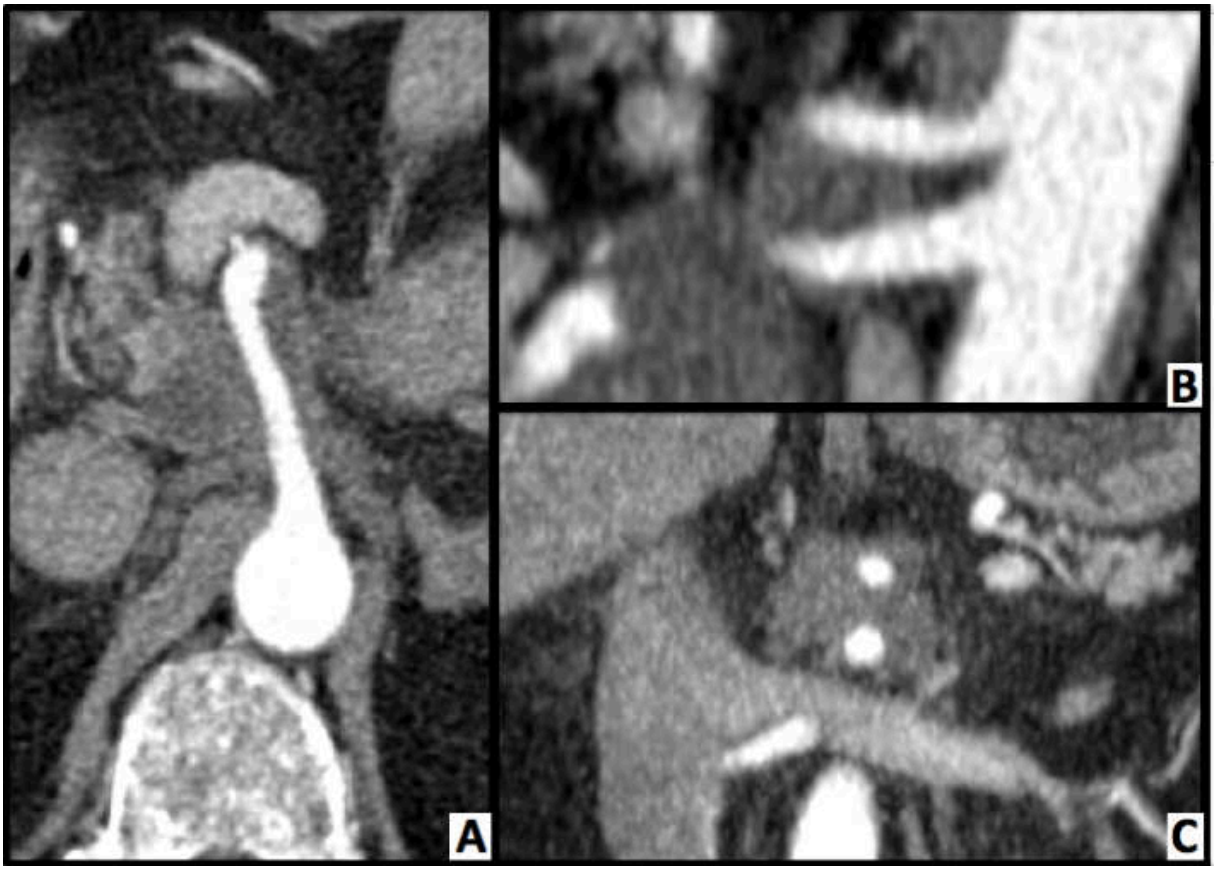


Figure 23 : coupes axiales (A), sagittales (B) et coronales (C) mettant en évidence un contact avec le tronc coeliaque sur 360° et avec l'artère mésentérique supérieure sur 180 à 270°.

e. Performance diagnostique des critères scanographiques associés à une résection « R0 » :

Les critères associés de manière significative à une résection « R0 » étaient les suivants :

Critère	Odds-Ratio	IC à 95%
Grand axe tumoral en fin de traitement	1,14	1,03 – 1,27
Somme des 2 axes en fin de traitement	1,09	1,02 – 1,16
Contact AMS en fin de traitement	1,79	1,22 – 2,63
Modification du contact veineux	1,48	1,08 – 2,06
Modification du contact AMS	3,82	1,27 – 11,5

Tableau 24 : critères associés de manière significative avec une résection complète R0.

Tous les patients qui présentaient une diminution du contact veineux d'un point en fin de traitement néo-adjuvant (n = 10) bénéficiaient d'une résection « R0 » avec une sensibilité de 30 % (10/33), une spécificité de 100 % (10/10), une VPP de 100 % (10/10), et une VPN de 38 % (14/37).

Huit des 9 patients qui présentaient une diminution du contact artériel mésentérique supérieur d'au moins 1 point avaient une résection « R0 » avec une sensibilité de 24 % (8/33), une spécificité de 93 % (13/14), une VPP de 89 % (8/9), et une VPN de 34 % (13/38).

Vingt des 22 patients qui présentaient une diminution des contacts vasculaires veineux et/ou artériels avaient une résection « R0 », avec une sensibilité de 61 % (20/33), une spécificité de 86 % (12/14), une VPP de 91 % (20/22), et une VPN de 48 % (12/25).

Critère	Groupe 1	Groupe 2	p	Az	IC à 95%
Grand axe tumoral final	26 (+/- 7)	31 (+/- 7)	0,008	0,75	0,56 – 0,86
Somme des 2 axes finale	46 (+/- 12)	54 (+/- 13)	0,005	0,76	0,58 – 0,87
Contact AMS en fin de traitement	-0,3 (+/- 0,5	0,1 (+/- 0,3)	0,009	0,68	0,58 – 0,76
Modification du contact veineux	0,4 (+/- 0,7)	1 (+/- 1,1)	0,06	0,65	0,46 – 0,79
Modification du contact AMS	-0,3 (+/- 0,5)	0 (+/- 0,4)	0,09	0,61	0,49 – 0,72

Tableau 25 : valeurs moyennes des critères scanographiques associés de manière significative à une résection complète R0, avec pour chaque critère l'aire sous la courbe (Az) et son intervalle de confiance à 95%.

f. Reproductibilité inter-observateur :

Les coefficients de corrélation inter-observateurs concernant les critères de taille étaient les suivants :

- grand axe en fin de traitement : 0,74
- somme des 2 axes en fin de traitement : 0,81
- modification du grand axe : 0,60
- modification du petit axe : 0,69

Concernant les contacts vasculaires, la corrélation inter-observateur était :

- bonne à excellente avant traitement néo-adjuvant : Kappa = 0,623 pour le contact veineux, 0,700 pour l'évaluation de la sténose veineuse, et 0,834 pour le contact artériel mésentérique supérieur
- modérée à bonne après le traitement néo-adjuvant : Kappa = 0,583 pour le contact veineux, 0,655 pour l'évaluation de la sténose veineuse, et 0,567 pour le contact artériel mésentérique supérieur
- faible pour l'évaluation de la modification des contacts vasculaires : Kappa = 0,417 pour la modification du contact veineux, 0,349 pour la modification de la sténose veineuse, et 0,41 pour la modification du contact artériel mésentérique supérieur.

Une discordance d'au moins un point dans l'évaluation des contacts vasculaires était observée chez 19 des 47 patients avant traitement néo-adjuvant (40 %) et chez 22 patients en fin de traitement néo-adjuvant (47 %).

Discussion :

1. Taille et densité tumorales :

Plusieurs études récentes ont mis en évidence les limites du scanner dans la réévaluation de l'extension tumorale locorégionale après traitement néo-adjuvant (9, 11). Nos résultats montrent que les critères utilisés habituellement dans l'évaluation de la réponse tumorale – critères de taille et de densité – ne sont pas applicables à l'adénocarcinome pancréatique localement avancé.

La modification de la taille tumorale, estimée par le grand axe tumoral et la somme des deux axes, n'était pas associée de manière significative à une résection R0 dans notre étude. De même, les modifications de densité tumorale après radio-chimiothérapie ne participent pas de manière significative à l'évaluation de la résacabilité. L'évaluation de la densité tumorale et de son évolution au cours du traitement néo-adjuvant nous a dans un premier temps semblé être une piste intéressante. En effet, nous avons pu voir des tumeurs initialement de densité élevée devenir très nettement hypodenses en fin de traitement néo-adjuvant. C'est pourquoi nous avons tenté d'évaluer si des critères de densité pouvaient être corrélés à une bonne réponse au traitement, comme Choi à pu le montrer dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) (103). Le traitement néo-adjuvant conduit à des remaniements nécrotiques, fibreux, ou inflammatoires et entraine une augmentation des plages fibreuses comparativement au contingent cellulaire tumoral (104-106). Le scanner ne différencie pas de manière satisfaisante le résidu tumoral des remaniements fibro-inflammatoires secondaires à la radio-chimiothérapie. C'est pourquoi les critères de taille, habituellement utilisés dans l'évaluation de la réponse tumorale, sont insuffisants dans l'évaluation de la réponse thérapeutique dans l'adénocarcinome pancréatique.

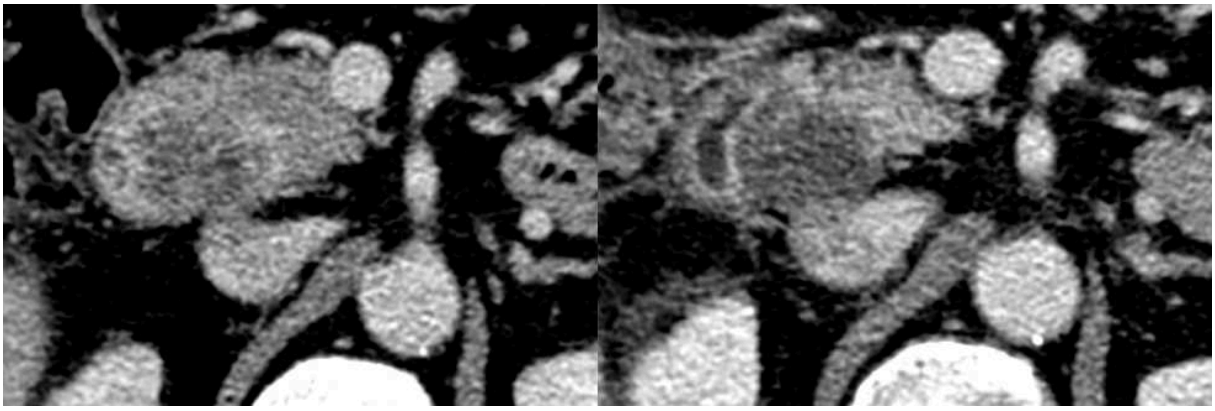


Figure 26 : coupe scanographique axiale. Tumeur hypodense sur l'examen initial (à gauche) et en fin de traitement néo-adjuvant (à droite).

L'évaluation du statut ganglionnaire n'était pas l'objet de cette étude. Toutefois, il est important de noter que dans notre population (n = 47), les tumeurs étaient initialement T3 ou T4, et présentaient donc très probablement un statut initial N1. En fin de traitement adjuvant, 14 patients présentaient un statut ganglionnaire N1 pour 33 patients N0. Sur les 14 patients présentant un envahissement ganglionnaire N1, seuls 2 présentaient des marges de résection positives R1 (14 %). Ainsi, le traitement néo-adjuvant semble avoir été efficace sur l'extension ganglionnaire de ces volumineuses lésions.

2. Contacts vasculaires :

Dans cette étude, nous démontrons l'importance de l'interprétation des contacts vasculaires dans l'évaluation de la réponse tumorale des adénocarcinomes pancréatiques céphaliques localement avancés.

La diminution de la circonférence du contact vasculaire veineux mésentérico-porte ou artériel mésentérique supérieur était associée de manière significative à une résection R0. La régression partielle du contact veineux ou artériel mésentérique supérieur était associée dans 100 % des cas avec une résection R0 (10/10). De même, une régression partielle du contact vasculaire avec tout axe vasculaire – veine porte ou mésentérique supérieure, artère mésentérique supérieure, artère hépatique ou tronc coeliaque – était associée à une résection R0 dans 91 % des cas (20/22).

Une réduction de la sténose veineuse tend à être associée à la classification histologique T définitive et à une résection R0, le résultat n'était pas significatif probablement

en raison du faible effectif de notre population. L'évaluation scanographique de la circonférence du contact vasculaire pourrait être à l'avenir d'une aide précieuse dans la démarche décisionnelle thérapeutique après traitement néo-adjuvant. Ainsi on pourrait proposer une exploration chirurgicale systématique avec prélèvements histologiques péri-vasculaires per-opératoires en cas de régression partielle des contacts vasculaires, indépendamment de la taille tumorale et du degré de contact vasculaire en fin de radio-chimiothérapie.

Ces résultats sont discordants avec une étude récente (107) concluant que les modifications des contacts vasculaires n'ont aucune place dans l'évaluation de la réponse tumorale après radio-chimiothérapie dans les adénocarcinomes pancréatiques localement avancés. Cependant, la population de cette étude rétrospective ne comprenait que 16 patients et le degré d'extension vasculaire n'était évalué que de manière imprécise.

Les critères scanographiques de contact vasculaire présentent de nombreux avantages. Ils sont simples d'utilisation dans la pratique quotidienne du radiologue de même qu'en réunion de concertation pluri-disciplinaire. Il pourrait être intéressant de faire figurer ces critères de contacts vasculaires dans les compte-rendus standardisés d'imagerie afin de les utiliser de manière systématique.

3. Reproductibilité :

La reproductibilité inter-observateur est satisfaisante avant comme après traitement néo-adjuvant, dans l'évaluation des dimensions tumorales et des contacts vasculaires. Mais celle-ci chute dans l'évaluation de la modification des dimensions tumorales et surtout des contacts vasculaires après traitement.

Cette faible reproductibilité inter-observateur pourrait être expliquée par trois facteurs :

- Premièrement, le degré de contact vasculaire était évalué par des critères catégoriels comprenant trois à quatre classes, ce qui réduisait le Kappa. En effet, la corcordance est plus grande pour les critères catégoriels à deux classes.
- Aussi, l'infiltration péri-tumorale et des limites lésionnelles mal définies altèrent la reproductibilité dans l'évaluation de la taille tumorale.
- Enfin, une infiltration aspécifique de la graisse péri-pancréatique apparaît fréquemment sous traitement néo-adjuvant, liée à la radiothérapie, au drainage biliaire,

aux épisodes infectieux ou encore aux épisodes de pancréatite aigue. Cette infiltration peut faire surestimer les dimensions tumorales ou les contacts vasculaires.

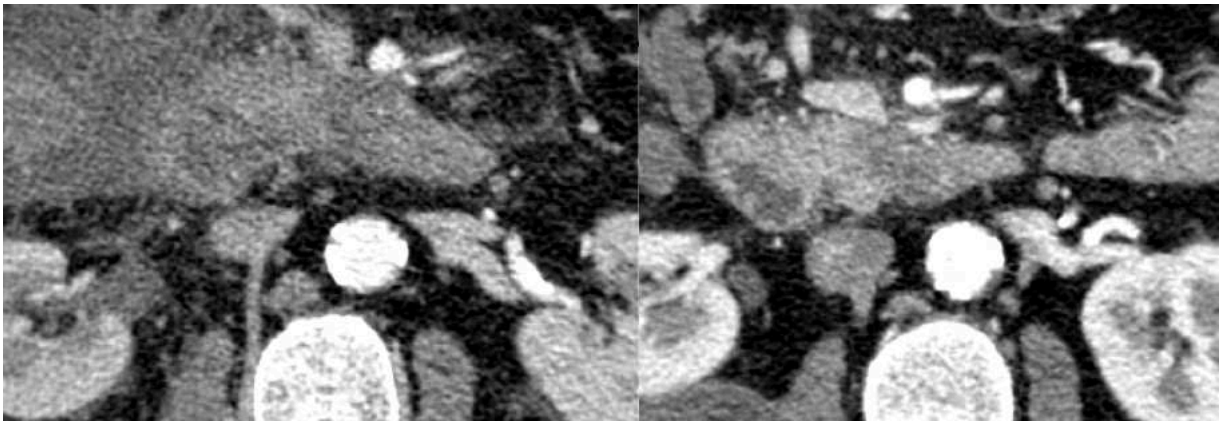


Figure X : coupe scanographique axiale au temps artériel. Probable surestimation du contact vasculaire mésentérique supérieur sur l'examen initial (à gauche) en raison d'un épisode de pancréatite aiguë, l'infiltration péri-vasculaire est moindre en fin de traitement (à droite).

4. Limites de l'étude et perspectives :

La principale limite de cette étude est la petite taille de la population. En effet, l'incidence faible de l'adnocarcinome pancréatique et sa fréquente découverte à un stade avancé expliquent la difficulté à réaliser une étude monocentrique prospective sur une grande population de patients présentant une tumeur localement avancée non métastatique.

La signification clinique et la reproductibilité de l'évaluation de la réponse tumorale à l'aide des contacts vasculaires nécessitent confirmation par des études futures à partir de grandes séries de patients dans des centres spécialisés dans la prise en charge des néoplasies pancréatiques.

De plus, la fréquence élevée des micro-métastases dans les adénocarcinomes pancréatiques localement avancés est source d'un biais de sélection et de classification des patients. En effet, la découverte sous radio-chimiothérapie d'une lésion secondaire à distance – souvent hépatique ou ganglionnaire – ou d'une carcinose péritonéale est parfois associée à une régression locale de la maladie, et conduit à l'exclusion de ces patients « bon répondeurs » localement. Cela rend difficile la constitution de groupes homogènes dans la population, et est un argument supplémentaire pour envisager des études de cohorte multicentriques permettant d'inclure des populations de plus grande taille.

Conclusion :

La détermination de la résécabilité est primordiale pour décider d'un traitement chirurgical, car la résection complète R0 est le principal facteur pronostique. La chirurgie étant le seul traitement curatif, il est primordial de ne pas contre-indiquer la chirurgie chez les patients qui pourraient bénéficier d'une résection R0. Si l'évaluation de la résécabilité est assez aisée sur l'examen scanographique initial, celle-ci est plus difficile à affirmer après radio-chimiothérapie du fait des remaniements que ces traitements entraînent. Aussi, les critères habituels – taille et densité tumorales – habituellement utilisés dans l'évaluation de la réponse thérapeutique sont peu applicables dans les adénocarcinomes pancréatiques localement avancés non métastatiques, l'évaluation précise des contacts vasculaires et de leur évolution sous traitement néo-adjuvant semble une piste prometteuse pour affirmer avec plus de certitude la résécabilité de ces lésions.

Bibliographie :

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin. 2013;63(1):11-30.
2. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin. 2010;60(5):277-300.
3. Schnelldorfer T, Ware AL, Sarr MG, Smyrk TC, Zhang L, Qin R, et al. Long-term survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: is cure possible? Ann Surg. 2008;247(3):456-62.
4. Turrini O. Survie des adénocarcinomes pancréatiques réséqués. 2010.
5. Tseng JF, Raut CP, Lee JE, Pisters PW, Vauthey JN, Abdalla EK, et al. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection: margin status and survival duration. J Gastrointest Surg. 2004;8(8):935-49; discussion 49-50.
6. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Buschenfelde 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(4):e1000267.
7. Sa Cunha A, Rault A, Laurent C, Adhoute X, Vendrely V, Bellannee G, et al. Surgical resection after radiochemotherapy in patients with unresectable adenocarcinoma of the pancreas. J Am Coll Surg. 2005;201(3):359-65.
8. Katz MH, Pisters PW, Evans DB, Sun CC, Lee JE, Fleming JB, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease. J Am Coll Surg. 2008;206(5):833-46; discussion 46-8.
9. Kim YE, Park MS, Hong HS, Kang CM, Choi JY, Lim JS, et al. Effects of neoadjuvant combined chemotherapy and radiation therapy on the CT evaluation of resectability and staging in patients with pancreatic head cancer. Radiology. 2009;250(3):758-65.
10. Morgan DE, Waggoner CN, Canon CL, Lockhart ME, Fineberg NS, Posey JA, 3rd, et al. Resectability of pancreatic adenocarcinoma in patients with locally advanced disease downstaged by preoperative therapy: a challenge for MDCT. AJR Am J Roentgenol. 2010;194(3):615-22.
11. Cassinotto C, Cortade J, Belleannee G, Lapuyade B, Terrebonne E, Vendrely V, et al. An evaluation of the accuracy of CT when determining resectability of pancreatic head adenocarcinoma after neoadjuvant treatment. Eur J Radiol. 2013;82(4):589-93.
12. Lambert. Epidémiologie du cancer du pncréas dans le monde. Cancero dig. 2009;1(3):199-204.
13. INVS. La situation du cancer en france en 2009. Institut national du cancer. 2009;Collection Rappports et Synthèses
.
14. Guerin. L'épidémiologie des cancers en france en 2010 : comparaison avec les Etats-Unis. Bulletin du cancer. 2009;97(1):47-54.
15. Buscail L. Facteurs de risque de l'adénocarcinome pancréatique. FMC en Hépato-gastro-entérologie. 2007.
16. Hart AR, Kennedy H, Harvey I. Pancreatic cancer: a review of the evidence on causation. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008;6(3):275-82.

17. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. Langenbecks Arch Surg. 2008;393(4):535-45.
18. Lynch SM, Vrieling A, Lubin JH, Kraft P, Mendelsohn JB, Hartge P, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. Am J Epidemiol. 2009;170(4):403-13.
19. Corcos O, editor. Epidémiologie et facteurs de risque de l'adéno carcinome pancréatique2005.
20. Heyries L. Anomalies congénitales du pancréas. EMC. 2010;Hépatologie.
21. Agostini S. Radioanatomie du pancréas. EMC. 2010;Radiologie et Imagerie médicale.
22. Guilloteau G. La lame rétro-portale droite. Mémoire d'anatomie, d'imagerie et de morphogenèse. Nantes2005.
23. Zins M. Anatomie du pancréas : savoir ce qui est utile. JFR; Paris2011.
24. Bennett GL, Hann LE. Pancreatic ultrasonography. Surg Clin North Am. 2001;81(2):259-81.
25. Agostini S, Garcon S, Durieux O, Guenat R, Peretti P. [Normal pancreas aspects. Variations and malformations]. J Radiol. 2005;86(6 Pt 2):719-32.
26. Fenchel S, Boll DT, Fleiter TR, Brambs HJ, Merkle EM. Multislice helical CT of the pancreas and spleen. Eur J Radiol. 2003;45 Suppl 1:S59-72.
27. Zins M, Petit E, Boulay-Coletta I, Balaton A, Marty O, Berrod JL. [Imaging of pancreatic adenocarcinoma]. J Radiol. 2005;86(6 Pt 2):759-79; quiz 79-80.
28. Becker CD, Grossholz M, Mentha G, de Peyer R, Terrier F. MR cholangiopancreatography: technique, potential indications, and diagnostic features of benign, postoperative, and malignant conditions. Eur Radiol. 1997;7(6):865-74.
29. Rebours V. Les lésions précancéreuses du pancréas. Journées Francophones d'hépato-gastroentérologie et d'oncologie disgestive2009.
30. Andea A, Sarkar F, Adsay VN. Clinicopathological correlates of pancreatic intraepithelial neoplasia: a comparative analysis of 82 cases with and 152 cases without pancreatic ductal adenocarcinoma. Mod Pathol. 2003;16(10):996-1006.
31. Flejou J. Anatomie pathologique du cancer du pancréas. In: Arnette, editor. Monographies de l'association française de chirurgie2010.
32. Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Biankin AV, et al. An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. Am J Surg Pathol. 2004;28(8):977-87.
33. Buscail L. Pathologie pancréatique, adénocarcinome pancréatique. 2005.
34. Buffet C. Explorations biologiques des tumeurs pancréatiques. EMC. 2008.
35. Duraker N, Hot S, Polat Y, Hobek A, Gencler N, Urhan N. CEA, CA 19-9, and CA 125 in the differential diagnosis of benign and malignant pancreatic diseases with or without jaundice. J Surg Oncol. 2007;95(2):142-7.
36. Campbell JP, Wilson SR. Pancreatic neoplasms: how useful is evaluation with US? Radiology. 1988;167(2):341-4.
37. Lu DS, Vedantham S, Krasny RM, Kadell B, Berger WL, Reber HA. Two-phase helical CT for pancreatic tumors: pancreatic versus hepatic phase enhancement of tumor, pancreas, and vascular structures. Radiology. 1996;199(3):697-701.
38. Muranaka T. Morphologic changes in the body of the pancreas secondary to a mass in the pancreatic head. Analysis by CT. Acta Radiol. 1990;31(5):483-8.
39. Gabata T, Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J, Miyayama S, Takashima T, et al. Small pancreatic adenocarcinomas: efficacy of MR imaging with fat suppression and gadolinium enhancement. Radiology. 1994;193(3):683-8.

40. Irie H, Honda H, Kaneko K, Kuroiwa T, Yoshimitsu K, Masuda K. Comparison of helical CT and MR imaging in detecting and staging small pancreatic adenocarcinoma. Abdom Imaging. 1997;22(4):429-33.
41. Delpero JR. Quand ne pas biopsier une masse solide du pancréas. FMC HGE; Paris2009.
42. Levy P. Adénocarcinome pancréatique : quelle est la place de la biopsie ? In: Arnette, editor. Cancer du pancréas2010.
43. Ichikawa T, Erturk SM, Sou H, Nakajima H, Tsukamoto T, Motosugi U, et al. MDCT of pancreatic adenocarcinoma: optimal imaging phases and multiplanar reformatted imaging. AJR Am J Roentgenol. 2006;187(6):1513-20.
44. Legmann P, Vignaux O, Dousset B, Baraza AJ, Palazzo L, Dumontier I, et al. Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. AJR Am J Roentgenol. 1998;170(5):1315-22.
45. Bipat S, Phoa SS, van Delden OM, Bossuyt PM, Gouma DJ, Lameris JS, et al. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. J Comput Assist Tomogr. 2005;29(4):438-45.
46. Buchs NC, Chilcott M, Poletti PA, Buhler LH, Morel P. Vascular invasion in pancreatic cancer: Imaging modalities, preoperative diagnosis and surgical management. World J Gastroenterol. 2010;16(7):818-31.
47. Diehl SJ, Lehmann KJ, Sadick M, Lachmann R, Georgi M. Pancreatic cancer: value of dual-phase helical CT in assessing resectability. Radiology. 1998;206(2):373-8.
48. Lu DS, Reber HA, Krasny RM, Kadell BM, Sayre J. Local staging of pancreatic cancer: criteria for unresectability of major vessels as revealed by pancreatic-phase, thin-section helical CT. AJR Am J Roentgenol. 1997;168(6):1439-43.
49. Li H, Zeng MS, Zhou KR, Jin DY, Lou WH. Pancreatic adenocarcinoma: the different CT criteria for peripancreatic major arterial and venous invasion. J Comput Assist Tomogr. 2005;29(2):170-5.
50. Hough TJ, Raptopoulos V, Siewert B, Matthews JB. Teardrop superior mesenteric vein: CT sign for unresectable carcinoma of the pancreas. AJR Am J Roentgenol. 1999;173(6):1509-12.
51. Phoa SS, Reeders JW, Stoker J, Rauws EA, Gouma DJ, Lameris JS. CT criteria for venous invasion in patients with pancreatic head carcinoma. Br J Radiol. 2000;73(875):1159-64.
52. Loyer EM, David CL, Dubrow RA, Evans DB, Charnsangavej C. Vascular involvement in pancreatic adenocarcinoma: reassessment by thin-section CT. Abdom Imaging. 1996;21(3):202-6.
53. 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(11):2832-8.
54. Roche CJ, Hughes ML, Garvey CJ, Campbell F, White DA, Jones L, et al. CT and pathologic assessment of prospective nodal staging in patients with ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. AJR Am J Roentgenol. 2003;180(2):475-80.
55. Bemelman WA, de Wit LT, van Delden OM, Smits NJ, Obertop H, Rauws EJ, et al. Diagnostic laparoscopy combined with laparoscopic ultrasonography in staging of cancer of the pancreatic head region. Br J Surg. 1995;82(6):820-4.
56. Manak E, Merkel S, Klein P, Papadopoulos T, Bautz WA, Baum U. Resectability of pancreatic adenocarcinoma: assessment using multidetector-row computed tomography with multiplanar reformations. Abdom Imaging. 2009;34(1):75-80.

57. Vargas R, Nino-Murcia M, Trueblood W, Jeffrey RB, Jr. MDCT in Pancreatic adenocarcinoma: prediction of vascular invasion and resectability using a multiphasic technique with curved planar reformations. AJR Am J Roentgenol. 2004;182(2):419-25.
58. Delpero JR. Résection des adénocarcinomes pancréatiques : les limites du raisonnable. 2011.
59. delpero JR. Cancer du pancréas. Monographies de l'Association Française de Chirurgie. 2010.
60. Nakao A, Takeda S, Inoue S, Nomoto S, Kanazumi N, Sugimoto H, et al. Indications and techniques of extended resection for pancreatic cancer. World J Surg. 2006;30(6):976-82; discussion 83-4.
61. Stitzenberg KB, Watson JC, Roberts A, Kagan SA, Cohen SJ, Konski AA, et al. Survival after pancreatectomy with major arterial resection and reconstruction. Ann Surg Oncol. 2008;15(5):1399-406.
62. Slim K. Cancérologie digestive : pratiques chirurgicales. Journal de chirurgie. 2009;146.
63. Adham M, Mirza DF, Chapuis F, Mayer AD, Bramhall SR, Coldham C, et al. Results of vascular resections during pancreatectomy from two European centres: an analysis of survival and disease-free survival explicative factors. HPB (Oxford). 2006;8(6):465-73.
64. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Koniaris L, Kaushal S, Abrams RA, et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. J Gastrointest Surg. 2000;4(6):567-79.
65. Doi R, Kami K, Ito D, Fujimoto K, Kawaguchi Y, Wada M, et al. Prognostic implication of para-aortic lymph node metastasis in resectable pancreatic cancer. World J Surg. 2007;31(1):147-54.
66. Buc E. Duodénopancréatectomie céphalique. EMC. 2011.
67. Delpero JR. Duodénopancrétectomie céphalique pour adénocarcinome pancréatique. Rapport de l'association française de chirurgie 2010. 2010:112 - 27.
68. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Lillemoe KD, Pitt HA, Talamini MA, et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. Ann Surg. 1997;226(3):248-57; discussion 57-60.
69. Ishikawa O, Ohigashi H, Sasaki Y, Kabuto T, Furukawa H, Nakamori S, et al. Practical grouping of positive lymph nodes in pancreatic head cancer treated by an extended pancreatectomy. Surgery. 1997;121(3):244-9.
70. Verbeke CS, Leitch D, Menon KV, McMahon MJ, Guillou PJ, Anthoney A. Redefining the R1 resection in pancreatic cancer. Br J Surg. 2006;93(10):1232-7.
71. Chang DK, Johns AL, Merrett ND, Gill AJ, Colvin EK, Scarlett CJ, et al. Margin clearance and outcome in resected pancreatic cancer. J Clin Oncol. 2009;27(17):2855-62.
72. Esposito I, Kleeff J, Bergmann F, Reiser C, Herpel E, Friess H, et al. Most pancreatic cancer resections are R1 resections. Ann Surg Oncol. 2008;15(6):1651-60.
73. Luttges J, Vogel I, Menke M, Henne-Bruns D, Kremer B, Kloppel G. The retroperitoneal resection margin and vessel involvement are important factors determining survival after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. Virchows Arch. 1998;433(3):237-42.
74. Schwarz RE, Smith DD. Extent of lymph node retrieval and pancreatic cancer survival: information from a large US population database. Ann Surg Oncol. 2006;13(9):1189-200.
75. Perini MV, Montagnini AL, Jukemura J, Penteado S, Abdo EE, Patzina R, et al. Clinical and pathologic prognostic factors for curative resection for pancreatic cancer. HPB (Oxford). 2008;10(5):356-62.

76. Helm J, Centeno BA, Coppola D, Melis M, Lloyd M, Park JY, et al. Histologic characteristics enhance predictive value of American Joint Committee on Cancer staging in resectable pancreas cancer. Cancer. 2009;115(18):4080-9.
77. Nitecki SS, Sarr MG, Colby TV, van Heerden JA. Long-term survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. Is it really improving? Ann Surg. 1995;221(1):59-66.
78. Verbeke CS, Menon KV. Redefining resection margin status in pancreatic cancer. HPB (Oxford). 2009;11(4):282-9.
79. Westgaard A, Tafjord S, Farstad IN, Cvancarova M, Eide TJ, Mathisen O, et al. Resectable adenocarcinomas in the pancreatic head: the retroperitoneal resection margin is an independent prognostic factor. BMC Cancer. 2008;8:5.
80. Shimada K, Sakamoto Y, Sano T, Kosuge T, Hiraoka N. Reappraisal of the clinical significance of tumor size in patients with pancreatic ductal carcinoma. Pancreas. 2006;33(3):233-9.
81. Burris HA, 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol. 1997;15(6):2403-13.
82. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouche O, Guimbaud R, Becouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med. 2011;364(19):1817-25.
83. Todd KE, Gloor B, Lane JS, Isacoff WH, Reber HA. Resection of locally advanced pancreatic cancer after downstaging with continuous-infusion 5-fluorouracil, mitomycin-C, leucovorin, and dipyridamole. J Gastrointest Surg. 1998;2(2):159-66.
84. Jeekel J, Treurniet-Donker AD. Treatment perspectives in locally advanced unresectable pancreatic cancer. Br J Surg. 1991;78(11):1332-4.
85. Snady H, Bruckner H, Cooperman A, Paradiso J, Kiefer L. Survival advantage of combined chemoradiotherapy compared with resection as the initial treatment of patients with regional pancreatic carcinoma. An outcomes trial. Cancer. 2000;89(2):314-27.
86. Morganti AG, Massaccesi M, La Torre G, Caravatta L, Piscopo A, Tambaro R, et al. A systematic review of resectability and survival after concurrent chemoradiation in primarily unresectable pancreatic cancer. Ann Surg Oncol. 2010;17(1):194-205.
87. Denost Q, Laurent C, Adam JP, Capdepont M, Vendrely V, Collet D, et al. Pancreaticoduodenectomy following chemoradiotherapy for locally advanced adenocarcinoma of the pancreatic head. HPB (Oxford). 2013.
88. Le Scodan R, Mornex F, Girard N, Mercier C, Valette PJ, Ychou M, et al. Preoperative chemoradiation in potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: feasibility, treatment effect evaluation and prognostic factors, analysis of the SFRO-FFCD 9704 trial and literature review. Ann Oncol. 2009;20(8):1387-96.
89. Cheng TY, Sheth K, White RR, Ueno T, Hung CF, Clary BM, et al. Effect of neoadjuvant chemoradiation on operative mortality and morbidity for pancreaticoduodenectomy. Ann Surg Oncol. 2006;13(1):66-74.
90. 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(2):129-37.
91. Pilepich MV, Miller HH. Preoperative irradiation in carcinoma of the pancreas. Cancer. 1980;46(9):1945-9.
92. Sultana A, Tudur Smith C, Cunningham D, Starling N, Tait D, Neoptolemos JP, et al. Systematic review, including meta-analyses, on the management of locally advanced

pancreatic cancer using radiation/combined modality therapy. Br J Cancer. 2007;96(8):1183-90.
93. Krishnan S, Rana V, Janjan NA, Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Das P, et al. Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy. Cancer. 2007;110(1):47-55.
94. Huguet F, Andre T, Hammel P, Artru P, Balosso J, Selle F, et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. J Clin Oncol. 2007;25(3):326-31.
95. Reni M, Cereda S, Balzano G, Passoni P, Rognone A, Fugazza C, et al. Carbohydrate antigen 19-9 change during chemotherapy for advanced pancreatic adenocarcinoma. Cancer. 2009;115(12):2630-9.
96. Willett CG, Daly WJ, Warshaw AL. CA 19-9 is an index of response to neoadjunctive chemoradiation therapy in pancreatic cancer. Am J Surg. 1996;172(4):350-2.
97. Evans DB, Rich TA, Byrd DR, Cleary KR, Connelly JH, Levin B, et al. Preoperative chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. Arch Surg. 1992;127(11):1335-9.
98. Ishikawa O, Ohhigashi H, Teshima T, Chatani M, Inoue T, Tanaka S, et al. Clinical and histopathological appraisal of preoperative irradiation for adenocarcinoma of the pancreatoduodenal region. J Surg Oncol. 1989;40(3):143-51.
99. Staley CA, Cleary KR, Abbruzzese JL, Lee JE, Ames FC, Fenoglio CJ, et al. The need for standardized pathologic staging of pancreaticoduodenectomy specimens. Pancreas. 1996;12(4):373-80.
100. Catalano C, Laghi A, Fraioli F, Pediconi F, Napoli A, Danti M, et al. Pancreatic carcinoma: the role of high-resolution multislice spiral CT in the diagnosis and assessment of resectability. Eur Radiol. 2003;13(1):149-56.
101. Olivie D, Lepanto L, Billiard JS, Audet P, Lavallee JM. Predicting resectability of pancreatic head cancer with multi-detector CT. Surgical and pathologic correlation. JOP. 2007;8(6):753-8.
102. Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH. TNM residual tumor classification revisited. Cancer. 2002;94(9):2511-6.
103. Choi H. Response evaluation of gastrointestinal stromal tumors. Oncologist. 2008;13 Suppl 2:4-7.
104. Moutardier V, Magnin V, Turrini O, Viret F, Hennekinne-Mucci S, Goncalves A, et al. Assessment of pathologic response after preoperative chemoradiotherapy and surgery in pancreatic adenocarcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;60(2):437-43.
105. White RR, Paulson EK, Freed KS, Keogan MT, Hurwitz HI, Lee C, et al. Staging of pancreatic cancer before and after neoadjuvant chemoradiation. J Gastrointest Surg. 2001;5(6):626-33.
106. Sasson AR, Wetherington RW, Hoffman JP, Ross EA, Cooper H, Meropol NJ, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreas: analysis of histopathology and outcome. International journal of gastrointestinal cancer. 2003;34(2-3):121-8.
107. Dudeja V, Greeno EW, Walker SP, Jensen EH. Neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced pancreas cancer rarely leads to radiological evidence of tumour regression. HPB (Oxford). 2013;15(9):661-7.

Article :

Serment d'Hippocrate :

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Serment d'Hippocrate réactualisé en 1996 et adopté par l'Ordre national des Médecins.