

Université de Bordeaux
U.F.R des Sciences Médicales

Année 2015

N°3100

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

Présentée et soutenue publiquement
Le 23 septembre 2015

Par Pauline JAFFREZIC
Née le 28 septembre 1985 à Concarneau

**Traitement néoadjuvant dans le cancer du pancréas :
pour quels résultats et à quel prix ?**

Expérience bordelaise de 85 patients sur 10 ans.

Directeur de thèse

Madame le Professeur Laurence CHICHE

Rapporteur de Thèse

Monsieur le Professeur Olivier TURRINI

Jury

Monsieur le Professeur Christophe LAURENT	Président
Monsieur le Professeur Denis COLLET	Juge
Monsieur le Professeur Jean SARIC	Juge
Madame le Docteur Geneviève BELLEANNEE	Juge
Monsieur le Docteur Eric TERREBONNE	Juge
Madame le Docteur Véronique VENDRELY	Juge
Madame le Professeur Laurence CHICHE	Juge

A mon président,

Monsieur le Professeur Christophe Laurent

Professeur des universités

Praticien hospitalier

Service de chirurgie viscérale et de transplantation hépatique

Hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse.

Votre maîtrise pratique et théorique de la chirurgie digestive dans toute sa complexité et sa diversité est impressionnante.

Merci de m'avoir donné envie de poursuivre ce long chemin en partageant votre savoir et votre enthousiasme.

A mes juges,

Monsieur le Professeur Denis Collet

Professeur des universités

Praticien hospitalier

Service de chirurgie viscérale et endocrinienne

Hôpital du Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

Vous m'avez accueillie avec bienveillance dans votre service dès le cinquième semestre et m'avez fait découvrir la complexité de la chirurgie oesogastrique.

Merci de me faire confiance en m'accueillant comme assistante dans votre service.

J'espère toujours vous faire honneur dans les années à venir.

Monsieur le Professeur Jean Saric

Professeur des universités

Praticien hospitalier

Service de chirurgie viscérale et de transplantation hépatique

Hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux

Votre enseignement sans pareil de la chirurgie hépato-biliaire m'aura appris à réfléchir.
J'espère toujours en faire bon usage.

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Soyez assuré de ma gratitude et de ma reconnaissance.

Madame le Docteur Belleannée,

Praticien hospitalier

Service de pathologie

Hôpital du Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

Les connaissances que vous partagez au cours des nombreuses réunions multi-disciplinaires
ont permis de m'aiguiller dans ce travail.

Merci de nous faire l'honneur juger ce travail avec votre regard d'expert en histologie
pancréatique.

Monsieur le Docteur Eric Terrebonne,

Praticien hospitalier

Service d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive

Hôpital du Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

Vous combattez chaque jour le cancer du pancréas et le traitement néoadjuvant est un de vos chevaux de bataille.

Je vous suis très reconnaissante d'accepter de juger ce travail.

Madame le Docteur Véronique Vendrely,

Praticien hospitalier

Service de radiothérapie

Hôpital du Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

Vos travaux actuels sur les traitements néoadjuvants ont facilité la rédaction de cette thèse.

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à l'évaluation de ce travail.

A ma directrice,

Madame le Professeur Laurence Chiche

Professeur des universités

Praticien hospitalier

Service de chirurgie viscérale et endocrinienne

Hôpital du Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

Vous m'avez confié ce travail alors que je n'étais qu'une jeune interne.

Le voilà arrivé à maturation, j'espère avoir répondu à vos attentes.

Merci pour votre enseignement dynamique de la chirurgie pancréatique et hépato-biliaire dont j'espère pouvoir profiter au cours de mon post-internat.

A mon rapporteur,

Monsieur le Professeur Olivier Turrini,

Professeur des universités

Praticien hospitalier

Service de chirurgie oncologique digestive

Institut Paoli-Calmettes, Marseille

Vous m'avez fait l'honneur de critiquer ce travail avec votre expérience en recherche et chirurgie pancréatique.

Soyez assuré de ma gratitude et de ma reconnaissance.

A mes maîtres d'internat,

Monsieur le Professeur Rullier, votre approche innovante de la chirurgie colo-rectale m'aura montré l'importance de l'*evidence based medicine*. Merci.

Messieurs les Docteurs Manouvrier et Breuillé et madame le Docteur Marotta, merci de votre présence bienveillante lors de mes premiers pas de chirurgien digestif.

Messieurs les Docteurs Brax, Lesimple, Hossenbachus et Basso, merci pour votre approche ludique de la chirurgie orthopédique.

Messieurs les Professeurs Vergnes et Dobremez, messieurs les Docteurs Lavrand, Pontallier, Lefèvre et Ramirez-del-Villar merci pour votre patience tout au long de mon semestre en chirurgie infantile.

Monsieur le Docteur Wagner, merci pour ton enseignement, cette vallée de larmes que tu parcoures aisément, et pour ces rires en pagaille.

Messieurs les Docteurs Chaussende et N'Tirandekura, pour m'avoir décomplexée en me laissant la main. Je vous remercie de votre confiance et me réjouis de cette future année d'assistanat à vos côtés.

Messieurs les Professeurs Midy et Ducasse, messieurs les Docteur Sassoust et Bérard, merci pour votre enseignement de la chirurgie vasculaire.

Monsieur le Docteur Dubuisson, merci pour tes encouragements et tes conseils au cours de ce dernier semestre.

Aux chefs de clinique qui m'ont tant appris au cours de ces nombreux semestres. Merci pour votre enseignement, votre bonne humeur et votre patience à mon égard (et il en fallait!).

Maya Loot, Laurence Quintane, Mathieu Martenot, Quentin Denost, Vincent Blondeau, Jean-Philippe Adam, Alexandre Jacquin, Magali Cabau, Guillaume Luc, Anaëlle David, Johanna Zemour, Julien Morin, Coline Brochier et Dorothee Trombert.

A ma famille,

A mes parents, à qui je dois tout. Merci pour votre soutien indéfectible et votre compréhension au cours de toutes ces années parfois difficiles.

A mon frère Vincent, tu m'as donné le goût des sciences et des Rolling Stones. Merci.

A ma sœur Hélène, petite fille, tu étais mon modèle et tu l'es restée. J'espère que tu es fière de ta petite sœur.

A mes nièces et neveux, Enora, Clémence, Elouan, Yanis (5 ans demain !), Héloïse et Ewen. J'espère avoir l'occasion de vous rencontrer plus souvent pour vous regarder grandir, chaque fois avec émerveillement. Je vous souhaite le meilleur.

A ma belle-sœur Naïma, à mon beau-frère Alain, en espérant vous voir plus fréquemment à l'avenir.

A mes amis,

A Armelle, mon amie de toujours. Merci de ta présence malgré la distance, les années qui passent et les jumeaux qui grandissent.

A Manue, ma meilleure ennemie. Merci pour ces 2 années de colocation et pour toutes celles d'amitié qui ont suivi et qui suivront.

A Dj Cam, ma co-travelleuse. Merci pour ces soirées de fin de vacances improbables. J'espère avoir l'occasion de partir « *on the road again* » avec toi.

A mes amis de lycée, Joëlle, Karine, Pauline, Véro et Jérémie. Je n'aurais pas rêvé meilleurs amis en arrivant en seconde. Vous êtes toujours là, quoi qu'il arrive et je vous en remercie.

A « Ze Bend », Ze best friends ever. Merci pour ces années d'études rennaises riches en émotions. J'espère ne jamais vous perdre de vue dans les années à venir malgré nos chemins souvent divergents.

A Aude, mon repère dans cette nouvelle vie bordelaise. Tu as pris le large en Guadeloupe, et j'espère pouvoir très rapidement te rendre visite.

A Gaby, ma maman gasy, pour cette coupure entre externat et internat inoubliable.

A mes co-internes agenais d'hiver et périgourdins d'été, avec une pensée spéciale pour Charline partie vers de lointaines contrées. Merci pour cette première année d'internat riche en soirées et en nouvelles rencontres.

Aux internes montois de l'été 2014, vous avez égayé mon semestre landais. Merci.

A tous ceux et celles qui m'ont rendu l'internat plus facile et même agréable, merci

A mes co-internes,

Mathieu Miguet, mon co-interne de la première heure.

Marie Dabilly, Rémy Mariey, Julien Rigal, Emmanuelle Poinot et Amélie Durbec-Vinay, pour ce premier semestre de CHU au monde des bisounours.

Vincent Blondeau, Marie Coisy, Charline Bonhème, Bertrand Célérier, Antoine Thicoïpé, Vincent Comat, Marc-Olivier François, Axel Kranzler, Jean-Baptiste Moreau, Rémy Chevalier, pour avoir égayé mes nombreuses journées à St-André.

Louis Darche, Hélène Gersen-Cherdieu, Jean-Philippe Adam, Hélène Jacquemet, Olivier Degrandi, Flor Picard, Marie Laclau-Lacrouts, Antoine Robert, pour vos rires et notre soutien mutuel au cours de mes semestres à Haut-Lévêque.

Céline Brunet, Charlotte Gonthier, Noémie Jaillant, Emilie Lakhli et Alexandre Metras, pour votre bonne humeur et votre compréhension au cours de ce dernier semestre pas toujours facile.

Aux Docteurs Tristan Wagner et Christophe Cassinotto et à Claudia sans qui la réalisation de cette thèse auraient été bien plus difficile. Merci pour le partage de vos données et de votre savoir.

A Florence, pour ses précieux derniers conseils en statistiques et méthodologie.

Aux infirmiers et infirmières des différents services de chirurgie, pour votre disponibilité, votre bonne humeur et votre soutien moral dans les moments difficiles.

Au personnel des différents blocs opératoires, pour votre compétence et votre soutien discret.

Aux secrétaires qui m'ont facilité la vie et ont pallié quelques lacunes sans jamais m'en tenir rigueur.

Merci à tous ceux qui ont pu être présents à cette soutenance malgré les kilomètres qui nous séparent.

Merci à tous ceux qui n'ont pas pu venir mais que je sais être auprès de moi en pensée ce soir.

Merci à mes corectrice d'orthographe.

Table des matières

Introduction.....	15
Partie 1 : Généralités.....	16
1. Epidémiologie.....	16
1.1. Incidence, mortalité et taux de survie globale.....	16
1.2. Âge et sexe.....	16
1.3. Facteurs de risque.....	17
1.4. Lésions pré-cancéreuses.....	17
2. Prise en charge chirurgicale : un objectif, la résection R0.....	18
2.1. Diagnostic positif et bilan de résécabilité.....	18
2.2. La duodénopancréatectomie céphalique (DPC) pour adénocarcinome du pancréas.....	21
3. Intérêt du traitement néoadjuvant.....	23
3.1. Le cas des tumeurs localement avancées.....	23
3.2. Le cas des tumeurs dites <i>borderline</i>	24
3.3. Le cas des tumeurs résécables d'emblée.....	25
4. Quel traitement néoadjuvant ?.....	26
Partie 2 : Matériel et méthodes.....	28
1. Type d'étude.....	28
2. Population étudiée.....	28
2.1. Critères d'inclusion.....	28
2.2. Critères d'exclusion.....	28
3. Méthodologie.....	29
3.1 Recueil de données.....	29
3.2 Classification de l'envahissement local.....	29
4. Données recueillies.....	30
4.1 Données épidémiologiques du patient.....	30
4.2 Données concernant la tumeur pancréatique.....	31
4.3 Données sur la biopsie pré-opératoire.....	31
4.4 Données sur le drainage biliaire pré-thérapeutique.....	31
4.5. Données sur le traitement néoadjuvant.....	31
4.6 Données sur la chirurgie.....	32
4.7 Données sur l'histologie finale.....	32
4.8 Données post-opératoires.....	33
4.9 Données sur le suivi post-opératoire.....	33
5. Analyse statistique.....	33
Partie 3 : Résultats.....	35
1. Analyse globale.....	35
1.1. Epidémiologie.....	35
1.2. Groupes de patients.....	35
2. Analyse descriptive du groupe NA.....	35
2.1. Données à l'inclusion.....	35
2.2. Prise en charge avant traitement.....	36
2.2.1. Biopsies.....	36
2.2.2. Drainage biliaire.....	37
2.2.3. Traitement néoadjuvant.....	37
2.3. Chirurgie.....	41
2.4. Histologie.....	41
2.5. Suites post-opératoires.....	42
2.6. Suivi post-opératoire.....	44

3. Analyse descriptive du groupe CE (groupe contrôle).....	44
3.1. Données à l'inclusion.....	44
3.2. Prise en charge avant chirurgie.....	45
3.2.1. Biopsies.....	45
3.2.2. Drainage biliaire.....	45
3.3. Chirurgie.....	46
3.4. Histologie.....	46
3.5. Suites post-opératoires.....	47
3.6. Suivi post-opératoire.....	48
4. Analyse comparative des 2 groupes.....	49
4.1. Données à l'inclusion.....	49
4.2. Prise en charge avant chirurgie.....	51
4.2.1. Biopsies.....	51
4.2.2. Drainage biliaire.....	52
4.3. Chirurgie.....	52
4.4. Histologie.....	53
4.5. Suites post-opératoires.....	54
5. Analyse comparative des patients de stade II avec envahissement veineux.....	55
5.1. Données au diagnostic.....	56
5.2. Prise en charge avant chirurgie des patients stade II avec envahissement veineux.....	57
5.2.1. Biopsies.....	57
5.2.2. Drainage biliaire.....	58
5.3. Chirurgie des patients de stade II avec envahissement veineux.....	58
5.4. Histologie des patients stade II avec envahissement veineux.....	59
5.5. Suites post-opératoires.....	60
6. Résultats à moyen et long terme.....	61
6.1. Etude globale des groupes NA et CE.....	61
6.1.1. Survie post-opératoire.....	62
6.1.2. Survie sans récurrence post-opératoire.....	64
6.2. Analyse du sous-groupe homogène des patients de stade II avec envahissement veineux.....	65
Discussion.....	68
Conclusion.....	75
Bibliographie.....	77
Serment d'Hippocrate.....	84

Introduction

L'adénocarcinome pancréatique est une maladie de très mauvais pronostic (1).

Actuellement le seul traitement curatif du cancer du pancréas reste la résection chirurgicale. Un des facteurs déterminant de l'efficacité du traitement chirurgical est la résection complète (ou résection R0) (2). Malheureusement, 90 % des cancers ne sont pas résécables d'emblée au diagnostic, soit du fait de la présence de lésions secondaires, soit du fait de l'envahissement local. Après résection, la survie à long terme est de 20 % à 5 ans, contre près de 0 % à 5 ans en cas de tumeur non réséquée (3). La sélection des patients et l'association d'un traitement adjuvant à la chirurgie de résection a permis d'améliorer les résultats chez les patients résécables d'emblée (4–6).

Devant ce constat, de nombreuses équipes ont mis en place différents protocoles de thérapies néoadjuvantes pour permettre de rendre résécables des tumeurs qui étaient *borderline* ou localement avancées, voire d'augmenter la survie globale ou la survie sans récurrence (7–14). Mais ces traitements néoadjuvants n'augmentent-ils pas la morbidité péri-opératoire ? De plus, ont-ils vraiment un bénéfice sur la survie sans récurrence et la survie à long terme des patients ?

Ce travail a pour but d'étudier l'impact du traitement néoadjuvant chez les patients ayant bénéficié d'une duodéno pancréatectomie céphalique (DPC) ou d'une duodéno pancréatectomie totale (DPT) pour adénocarcinome pancréatique sur une période de 10 ans au CHU de Bordeaux.

Partie 1 : Généralités

1. Epidémiologie

1.1. Incidence, mortalité et taux de survie globale

L'adénocarcinome pancréatique est un cancer relativement rare avec, en Europe en 2012, une incidence de 10,1 pour 100 000 mais avec une mortalité estimée à 9,9 pour 100 000 (1), soit quasiment identique à son incidence, ce qui le place au 4ème rang pour les décès par cancer. Aux Etats-Unis, le nombre de nouveaux cas estimés en 2015 est de 48 960, avec une mortalité de 40 560 (3).

L'incidence du cancer du pancréas est actuellement en augmentation (autour de 0,8 % d'augmentation chaque année). Les raisons de cette augmentation de fréquence ne sont actuellement pas connues (15).

Le taux de survie à 5 ans est estimé à 5,7 % en Europe, à 7,3 % en France (1) et à 7 % aux Etats-Unis (3), avec une médiane de survie entre 13 et 18 mois en cas de résection chirurgicale, et de 3 mois chez les patients non opérés (16,17).

1.2. Âge et sexe

L'âge médian au diagnostic se situe autour de 70 ans. Avant 45 ans, l'adénocarcinome est particulièrement rare (<5 % des adénocarcinomes) et est dans ce cas souvent associé à des facteurs de risques familiaux (18).

Le sex-ratio est actuellement autour de 1,4 avec une légère tendance à la diminution depuis les années 70, témoin probable de l'augmentation du tabagisme actif chez les femmes (19).

1.3. Facteurs de risque

Le **tabagisme** est une des rares causes établies du cancer du pancréas avec un risque relatif de 1,74, et avec un effet dose important puisque le risque relatif est augmenté à 3 chez les gros fumeurs. Ce risque est diminué de moitié après 2 ans de sevrage. Il rejoint celui de la population générale au bout de 10 ans (20,21).

L'**obésité** est également un facteur de risque du cancer du pancréas avec un risque relatif estimé à 1,12 si l'indice de masse corporelle (IMC) est augmenté de 5 points (22).

Le **diabète** n'est pas véritablement un facteur de risque du cancer du pancréas. Une méta-analyse de 36 études retrouve un risque de cancer plus élevé chez les patients dont le diagnostic de cancer a été fait moins de 5 ans avant l'apparition du diabète. Le diabète paraît donc être plus une conséquence du processus de cancérisation qu'une de ses causes (23). Toutefois une étude a montré le rôle protecteur de la metformine, antidiabétique oral actif sur l'hyperinsulinisme (24).

La **pancréatite chronique**, quelle que soit son origine, prédispose au cancer du pancréas. Dans les pays industrialisés, elle est majoritairement liée à une consommation alcoolique excessive. Le risque de cancérisation augmente avec la durée de la maladie, il est de 1,8% après 10 ans et 4% après 20 ans avec une élévation du risque relatif à 14,4 (25).

La présence d'**antécédents familiaux** n'est retrouvée que dans un petit nombre de cas, environ 5 à 10% des adénocarcinomes pancréatiques (26). Il existe deux types d'implication génétique (27):

- les mutations constitutionnelles : FAMMM syndrome, pancréatite chronique héréditaire, Syndrome de Peutz-Jeghers, cancer pancréatique familial...
- les mutations somatiques limitées aux cellules du tissu pancréatique : mutations des gènes K RAS, CDKN2A, TP53, SMAD4...

1.4. Lésions pré-cancéreuses

Il existe **3 types de précurseurs** à l'adénocarcinome pancréatique (27,28):

- le cystadénome mucineux
- les tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses (TIPMP) dégénérant dans 15 à 50 % selon la localisation de l'atteinte (canaux secondaires ou canal principal).
- les pancreatic intraepithelial neoplasias (PanNINs), associées à l'expression pancréatique du gène KRAS muté, et présentes dans le tissu péri tumoral dans 90% des cancers pancréatiques (29).

2. Prise en charge chirurgicale : un objectif, la résection R0

Seule la résection chirurgicale de type R0 en association à une chimiothérapie adjuvante a montré un impact sur la survie des patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas (30–32) Il est donc primordial de connaître les contre-indications absolues et les contre-indications relatives à une chirurgie d'emblée pour obtenir une résection R0.

2.1. Diagnostic positif et bilan de résécabilité

Devant le diagnostic de tumeur pancréatique, il convient de faire le bilan de l'extension locale et à distance de l'adénocarcinome pancréatique en précisant :

- La localisation et la taille de la tumeur
- Ses rapports vasculaires veineux : recherche d'un contact, d'une sténose ou d'une thrombose de la veine porte (VP), de la veine mésentérique supérieure (VMS) ou des premières veines jéjunales
- Ses rapports vasculaires artériels : recherche d'un contact ou d'une sténose de l'artère mésentérique supérieure (AMS), de l'artère hépatique (AH) ou du tronc coeliaque (TC)
- L'existence éventuelle de variations anatomiques en particulier la présence d'une artère hépatique droite ou d'un ligament arqué
- Sa diffusion ganglionnaire régionale et à distance

- L'existence ou non de métastases à distance (en particulier péritonéales ou hépatiques)

La **tomodensitométrie (TDM)** est l'examen d'imagerie de référence pour le diagnostic et le bilan d'extension de l'adénocarcinome du pancréas. Elle doit être réalisée avec un appareil multibarettes (33,34).

Le protocole pancréatique comporte 3 hélices :

- Une 1ère hélice sans injection, avec des coupes d'épaisseur de 5mm permettant d'analyser la densité spontanée, les calcifications et de faire un repérage précis du bloc duodénopancréatique.
- Une 2ème hélice pancréatique, à 45 secondes de l'injection de produit de contraste avec des coupes épaisses de 1,25 mm, permettant d'analyser les rapports vasculaires. En effet, ce temps d'injection permet d'obtenir un rehaussement de l'axe veineux mésentérico-porte en même temps qu'un rehaussement artériel (AMS et TC). L'adénocarcinome pancréatique est classiquement décrit comme une masse hypodense au temps pancréatique mais une minorité de tumeurs peut être isodense (10 à 20 % des cas).
- Une 3ème hélice portale, à 70 secondes de l'injection de produit de contraste, avec des coupes épaisses de 1,25 mm. Elle permet l'étude du foie et de la cavité abdominale et recherche d'éventuelles localisations secondaires (métastases hépatiques et carcinose péritonéale).

Par cette technique, le diagnostic positif d'adénocarcinome pancréatique atteint une sensibilité et une spécificité respectivement de 83 à 100 % et de 80 à 100 %.

La TDM a plusieurs limites :

- sa sensibilité diminue en cas de tumeur inférieure à 2 cm ou de tumeurs isodenses
- sa sensibilité est limitée pour la détection de métastases hépatiques infra-centimétriques ou de micro-nodules de carcinose.

L'**imagerie à résonance magnétique (IRM)** n'a pas fait la preuve de sa supériorité par rapport à la TDM pour le diagnostic et le bilan de résécabilité dans l'adénocarcinome du

pancréas avec une sensibilité de 90% et une spécificité de 80 %. C'est un examen de deuxième intention mais elle est particulièrement recommandée pour confirmer le diagnostic en cas de tumeur isodense au scanner (33,35).

L'**écho-endoscopie** est un examen invasif nécessitant une sédation et un monitoring, c'est aujourd'hui un examen de 3ème intention. Elle a une meilleure sensibilité dans la détection des petites tumeurs inférieures à 15mm (36). Actuellement, son intérêt principal est de permettre d'obtenir une preuve histologique de l'adénocarcinome par ponction (37,38).

La **biospie tumorale** est une nécessité en cas de tumeur jugée non résécable au terme du bilan d'extension. Elle permet de confirmer le diagnostic d'adénocarcinome pancréatique avant tout traitement, et d'éliminer un diagnostic différentiel, notamment une tumeur neuro-endocrine indifférenciée ou un lymphome (37). Elle peut s'envisager en pré-opératoire également en cas de présentation atypique au scanner, en particulier pour éliminer une pancréatite chronique ou une pancréatite auto-immune(39,40).

Au terme du bilan morphologique initial, les tumeurs non métastatiques peuvent être classées en 3 types :

- les tumeurs résécables d'emblée
- les tumeurs dites *borderline*
- les tumeurs localement avancées

La classification communément admise est celle du MD Anderson, reprise par le National Comprehensive Cancer Network (NCCN), elle prend en compte la nature (artérielle ou veineuse) et le degré d'atteinte vasculaire (41).

Tableau 1 : Classification des tumeurs du pancréas selon le NCCN

Résécable d'emblée	- Veine mésentérique supérieure (VMS) et veine porte (VP) libres - Persistance d'un liseré graisseux entre la tumeur et les axes artériels
« Borderline »	- Contact > 180° ou thrombose de la VMS ou de la VP suffisamment courte pour permettre une résection avec réparation veineuse - Contact de l'artère mésentérique supérieure (AMS) < 180° - Engainement de l'artère gastro-duodénale, jusqu'à son origine sur l'artère hépatique (si réparable), sans atteinte du tronc coeliaque
Localement avancée	- Thrombose de la VMS ou de la VP non réparables, atteinte de la veine cave inférieure (VCI) - Engainement de l'AMS > 180° ou du tronc coeliaque (TC) - Atteinte aortique

2.2. La duodénopancréatectomie céphalique (DPC) pour adénocarcinome du pancréas

Les **contre-indications absolues** à la réalisation de la DPC sont (42):

- la découverte de métastases hépatiques ou d'une carcinose péritonéale
- la présence d'un envahissement ganglionnaire aortico-cave.

Il existe également des **contre-indications à la résection d'emblée**, qui autorisent une réévaluation après traitement d'induction. Classiquement il s'agit :

- d'un contact artériel (AMS, TC ou AH) contre-indiquant la résection du fait d'une morbidité et d'une mortalité post-opératoires importantes.
- d'un envahissement veineux circonférentiel ou s'étendant sur plus de 3 cm, du fait de la difficulté technique mais surtout du risque augmenté de résection incomplète. Par contre, l'envahissement latéral < 180° n'est pas une contre-indication à l'exérèse chirurgicale, sous réserve de l'absence d'envahissement de la lame rétro-portale au contact de l'AMS ou du TC.

L'**exploration** est le premier temps chirurgical, elle recherche d'éventuelles contre-indications à la résection qui n'auraient pas été mises en évidence lors du bilan préopératoire, en

particulier la présence d'une carcinose péritonéale ou de métastases hépatiques.

Au cours de l'**exérèse conventionnelle**, plusieurs points doivent être respectés pour obtenir une résection R0 (43,44).

- L'exérèse de la vésicule biliaire et du canal hépatique commun doit être effectuée en monobloc après section de la voie biliaire principale sous la convergence biliaire supérieure.
- Le curage du pédicule hépatique permet de réséquer la totalité des ganglions de premier relais par la squelettisation de l'artère hépatique et de la veine porte pédiculaire.
- Après la section de l'isthme pancréatique, une analyse extemporanée doit être effectuée, permettant d'éliminer la présence de cellules carcinomateuses ou de dysplasie sur la tranche pancréatique.
- La dissection de l'axe mésentérico-porte doit être circonférentielle.
- L'exérèse de la lame rétro-portale (LRP) doit être complète afin d'éviter une résection R1. Elle comporte l'ensemble des tissus cellulo-grasieux situés sur le bord droit de l'AMS et se prolonge jusqu'au bord droit de l'origine du TC. Elle permet de caractériser l'envahissement de la marge rétropéritonéale ou marge postérieure, marge de résection la plus importante sur un plan pronostique.
- La lymphadénectomie recommandée emporte les relais ganglionnaires définis comme N1. Elle doit contenir un minimum de 10 ganglions(42). Elle concerne les relais péri-pancréatiques antérieurs et postérieurs, les relais hépatiques depuis l'origine de l'artère hépatique commune (AHC) jusqu'à sa division, les relais situés au bord droit du pédicule hépatique et ceux situés sur le bord droit de l'AMS depuis son origine jusqu'au bord inférieur du processus unciné. La résection des relais ganglionnaires situés au-delà (N2) n'est pas recommandée (42).

Il existe plusieurs **extensions possibles** à la DPC conventionnelle, pouvant être envisagées si elles permettent une résection R0 (43).

- Les résections **viscérales** associées concernent essentiellement le côlon droit du fait d'un envahissement du mésocolon. Elles doivent être réalisées en monobloc et n'augmentent pas la morbi-mortalité post-opératoire.

- Les résections **veineuses**, en particulier la résection de l'axe veineux mésentérico-porte, peuvent être réalisées en cas d'envahissement limité à l'hémi-circonférence droite de l'axe veineux ou d'envahissement circonférentiel court sans collatéralité portale. Elles ne sont pas associées à une augmentation de la morbi-mortalité post-opératoire mais sont associées à une diminution de la survie globale en cas de résection supérieure à 2 cm (45). Une étude retrouve même un facteur pronostic favorable à la résection veineuse systématique, même en cas d'absence d'envahissement (46).
- La **duodénopancréatectomie totale** peut être réalisée en cas de constatation per-opératoire d'envahissement macroscopique de la tranche de section pancréatique ou d'envahissement microscopique à l'examen extemporané.

En cas d'envahissement artériel, les résections avec reconstructions artérielles sont associées à une mortalité post-opératoire élevée estimée entre 17 % et 35 % (47,48). Leur impact sur la survie à long terme n'a pas été prouvé. Elles ne sont donc actuellement pas recommandées.

3. Intérêt du traitement néoadjuvant

Seule la résection chirurgicale avec des marges microscopiquement saines (résection dite R0) permet d'augmenter la survie à 5 ans des patients atteints d'un adénocarcinome canalaire du pancréas. Mais en l'absence de marqueur biologique spécifique et devant l'apparition tardive des symptômes de la maladie, une majorité de tumeurs sont découvertes à un stade avancé, ne permettant pas toujours une résection chirurgicale malgré l'absence de métastases à distance.

L'intérêt du traitement néoadjuvant dépend de l'avancement local de la tumeur. La classification des tumeurs utilisée dans ce chapitre est celle du NCCN décrite précédemment (Tableau 1).

3.1. Le cas des tumeurs localement avancées

Les patients présentant des tumeurs localement avancées ne sont pas accessibles à une résection chirurgicale d'emblée. Le but du traitement préopératoire est donc d'obtenir la

résécabilité de ces tumeurs par un *downstaging* tumoral : c'est un traitement d'induction.

La méta-analyse de Gillen *et al* (7) identifie 57 études ayant inclus des patients non résécables d'emblée avec une médiane de 27 (18-38) patients par étude. Dans ce sous-groupe, 46,9 % des patients ont eu une laparotomie exploratrice à l'issue de leur traitement d'induction. 69,9 % de ces patients ont bénéficié d'une résection chirurgicale, soit un taux de résection après traitement de 33,2 %, avec un taux de résection R0 comparable à celui des patients présentant une tumeur résécable d'emblée. La morbi-mortalité de ce groupe semble plus élevée, probablement par le biais d'une chirurgie plus difficile et nécessitant parfois des résections associées (viscérales ou vasculaires) plutôt que du fait des conséquences du traitement néoadjuvant lui-même. Certaines études seraient même en faveur d'un taux moins élevé de fistule pancréatique chez les patients traités en pré-opératoire par radiochimiothérapie (49) Par contre, il semble qu'une irradiation pré-opératoire trop importante puisse être responsable d'un taux accru d'hémorragies post-opératoires, et donc de décès précoces (50)

La médiane de survie des patients réséqués était de 20,5 mois, soit un taux comparable à celui des tumeurs réséquées d'emblée, tandis que la médiane de survie des patients non réséqués après traitement d'induction était de 10,2 mois.

Il faut toutefois prendre en compte que les études rentrant dans cette méta-analyse ont des taux de résection très variables, témoignant d'une hétérogénéité importante des patients de ces différentes études. En particulier de nombreux patients qui seraient aujourd'hui classés comme *borderline* ont probablement été inclus dans certaines de ces études.

Chez ces patients localement avancés, une résection secondaire peut être discutée après réévaluation clinique, biologique et radiologique. En effet, malgré un taux de résection faible, les malades réséqués ont une médiane de survie similaire à ceux réséqués d'emblée.

3.2. Le cas des tumeurs dites *borderline*

Ce sont des tumeurs dont la résection chirurgicale d'emblée reste possible mais à fort risque de résection R1 (avec envahissement microscopique des marges chirurgicales) ou R2 (envahissement macroscopique des marges chirurgicales) et au prix de résections veineuses ou viscérales parfois étendues.

Une revue de la littérature parue en 2015 (51) recense 8 études incluant des patients

borderline. Au total, 40 à 67 % des patients ont bénéficié d'une résection chirurgicale après traitement néoadjuvant avec un taux de résection R0 variant de 67 à 100 %.

L'intérêt du traitement néoadjuvant chez ces patients est donc d'obtenir un *downstaging* tumoral, permettant d'augmenter le taux de résection R0 ou de diminuer la difficulté de la chirurgie et sa morbidité post-opératoire. Actuellement, ce traitement est une option dans la prise en charge des tumeurs *borderline*, mais n'est pas formellement recommandé ; une étude est en cours pour évaluer son intérêt (52)

3.3. Le cas des tumeurs résécables d'emblée

Les tumeurs résécables d'emblée sont des tumeurs dont l'extension locale est limitée et permet une résection complète avec des marges saines. Elles représentent moins de 10 % des tumeurs pancréatiques au moment du diagnostic (15). Une revue de littérature récente a permis de recenser les différents types de traitement utilisés dans ce cas (53).

Pour les malades résécables, le traitement néoadjuvant permettrait de (33,53,54):

- sélectionner les malades rapidement progressifs qui n'auraient probablement pas bénéficié d'une résection chirurgicale
- obtenir un *downstaging* et un *dowsizing* tumoraux et de diminuer le taux de résection R1
- permettre à un plus grand nombre de malades de bénéficier de l'ensemble du traitement, puisque environ 30 % des patients réséqués ne pourront pas avoir de chimiothérapie adjuvante (33,55)
- optimiser l'effet cytotoxique du traitement en administrant la radiochimiothérapie à des tissus non disséqués et donc mieux vascularisés (7)

Toutefois, le traitement néoadjuvant pour ces tumeurs résécables d'emblée peut présenter plusieurs inconvénients.

En effet il existe un risque de progression de la maladie au cours du traitement néoadjuvant. Une méta-analyse estime que 26,4 % des malades ne seront pas réséqués après traitement néoadjuvant alors qu'ils étaient résécables d'emblée (7). De plus, cette méta-analyse ne retrouve qu'un taux de réponse complète de 3,6 % et de réponse partielle de 30,6 % après

traitement néoadjuvant chez les patients résécables d'emblée.

Il est également nécessaire d'obtenir une histologie de la tumeur avant un traitement néoadjuvant cytotoxique. Dans le cas de petites tumeurs localisées, la biopsie, en grande majorité réalisée sous écho-endoscopie, peut être de réalisation difficile, et parfois ne pas être contributive. Elle peut se compliquer d'évènements majeurs dans 1 à 2,5 % des cas et d'incidents dans 6 % des cas (37).

De plus, chez les malades qui sont ictériques, il est nécessaire de drainer les voies biliaires, pour permettre la mise en œuvre du traitement. En général ce drainage est effectué par une prothèse posée par voie endoscopique. La complication la plus fréquente est l'obstruction de prothèse, particulièrement fréquentes en cas de prothèse plastique, nécessitant parfois de nouvelles manœuvres endoscopiques. Ces complications peuvent être réduites par l'utilisation d'emblée d'une prothèse biliaire métallique courte (56)

Le traitement néoadjuvant chez les patients résécables d'emblée n'est donc actuellement pas validé.

4. Quel traitement néoadjuvant ?

Plusieurs études cliniques ont été publiées depuis les années 90, étudiant l'efficacité d'un traitement néoadjuvant sur les adénocarcinomes pancréatiques. Plusieurs modalités de ce traitement ont été expérimentées et rapportées (53)

La méta-analyse de Gillen *et al.* (7) rapporte différents protocoles de radio- et/ou chimiothérapie :

- La **radiothérapie** a été utilisée dans 93,7 % des études dont la moitié incluait des doses d'irradiation allant de 45 Gy à 50,4 Gy, par fractions de 1,8 Gy.
- La **chimiothérapie** a été appliquée dans 96,4 % des études, étudiant diverses molécules et combinaisons, principalement à base de **5-fluorouracil (5-FU) (9,57,58)**, de **gemcitabine (59,60)** et de sels de platine (**cisplatine (61)** ou **oxaliplatine (62–64)**).

Il existe également des études montrant un intérêt à une radiochimiothérapie néoadjuvante à base de **docetaxel**, seul ou en association à la gemcitabine (65,66).

Actuellement, le **FOLFIRINOX**, association de 5-fluorouracil, leucovorine, irinotécan et oxaliplatine, après avoir prouvé son efficacité sur les tumeurs métastatiques ou localement avancées en première ou deuxième ligne (67,68), semble être le nouveau paradigme du traitement néoadjuvant (69,70). Il est majoritairement utilisé en traitement d'induction. Différents protocoles ont été étudiés : FOLFIRINOX suivi d'une radio-chimiothérapie à base de 5-FU ou d'un de ses analogues oraux (capecitabine majoritairement) ou FOLFIRINOX suivi d'une radio-chimiothérapie à base de gemcitabine (71).

Partie 2 : Matériel et méthodes

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, non randomisée.

La période d'inclusion s'étend sur 10 ans. Tous les patients opérés d'une DPC (ou d'une DPT) pour adénocarcinome pancréatique dans les services de chirurgie digestive des hôpitaux de Haut-Lévêque et de Saint-André du CHU de Bordeaux entre le 1^{er} janvier 2004 et le 31 décembre 2013 ont été étudiés.

La date de point a été fixée au 1^{er} janvier 2015.

2. Population étudiée

2.1. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans cette étude tous les patients opérés d'une DPC (ou d'une DPT) pour adénocarcinome pancréatique entre le 1^{er} janvier 2004 et le 31 décembre 2013.

2.2. Critères d'exclusion

Ont été exclus :

- les patients opérés pour une dégénérescence adénocarcinomateuse de lésions pancréatiques pré-existantes (TIPMP, pancréatite chronique calcifiante, cystadénome mucineux...)
- les patients dont l'anatomopathologie finale décrivait une tumeur autre qu'un adénocarcinome du pancréas

- les patients dont les dossiers étaient introuvables ou non exploitables

3. Méthodologie

3.1 Recueil de données

Une exploitation des données PMSI a été faite avec une demande écrite au département d'information médicale du CHU de Bordeaux, permettant d'obtenir la liste des patients pris en charge sur cette période.

Ces données ont été recoupées avec celles de la base de données du service d'anatomopathologie du CHU ainsi qu'avec celles de plusieurs bases de données prospectives et rétrospectives créées au CHU de Bordeaux pour différents travaux.

Une base de données complète informatisée a été créée sur tableur de type Excel® permettant de récolter 140 données par patient. Celles-ci ont été en majorité extraites, via le logiciel DxCare®, du dossier informatique de chaque patient, et des dossiers papiers demandés aux archives en cas de besoin.

Les médecins traitants des patients non suivis au CHU ont été personnellement contactés pour statuer sur l'état de santé de chaque patient à la date du 1^{er} janvier 2015 : décédé ou non (avec la date de décès), récurrence de la maladie ou non (avec la date et la localisation de la récurrence).

Si les dates de décès exactes ne pouvaient pas être fournies par les médecins traitants des patients, les services d'état-civil des mairies de résidence ou de naissance ont été contactés pour les obtenir.

3.2 Classification de l'envahissement local

Devant l'hétérogénéité de l'envahissement vasculaire des tumeurs *borderline* et localement avancées - l'envahissement veineux pouvant aller d'un simple contact à une véritable sténose et l'envahissement artériel pouvant aller d'une simple flammèche tumorale au contact à un engainement complet d'une artère - une classification a été créée pour caractériser le type d'envahissement tumoral retrouvé sur le bilan préopératoire des patients (TDM, IRM ou écho-endoscopie), inspirée de travaux précédemment réalisés au CHU (72).

3 catégories d'envahissement des vaisseaux ont été distinguées :

- VM pour l'envahissement veineux au niveau de la VP ou de la VMS
- AM pour l'envahissement artériel au niveau de l'AMS
- C pour l'envahissement du TC et de ses branches (AH, artère splénique)

Chacune des catégories étaient cotées de 0 à 2 en fonction de l'importance du contact tumoral :

- 0 : absence de contact (persistance du liseré graisseux présent autour des vaisseaux)
- 1 : contact $< 180^\circ$
- 2 : contact ou engainement $\geq 180^\circ$ ou sténose

Ces données étaient extraites soit des compte-rendus de consultations chirurgicales, soit des données de réunions de concertation pluri-disciplinaires (RCP), soit des compte-rendus de scanner préopératoire.

Si ces données n'étaient pas présentes dans les dossiers, les scanners disponibles ont été relus. La majeure partie des relectures a été extraite de la base de données du Dr Cassinotto, radiologue au CHU de Bordeaux.

4. Données recueillies

4.1 Données épidémiologiques du patient

Pour chaque patient étaient précisés :

- le nom
- le prénom
- le date de naissance (DDN)
- le sexe
- le poids de base et la taille permettant de calculer l'IMC
- l'antécédent de tabagisme actif et le nombre de paquet-années (PA) si disponible
- les antécédents personnels ou familiaux de cancer
- le score ASA (consultation d'anesthésie préopératoire)
- la date du diagnostic de la maladie pancréatique, c'est-à-dire la date à laquelle une analyse anatomopathologique a prouvé le caractère malin de la masse pancréatique ou la date de confirmation d'une suspicion clinique de cancer du pancréas confirmée par TDM, IRM ou

écho-endoscopie révélant une masse au sein du parenchyme pancréatique ayant toutes les caractéristiques d'un adénocarcinome.

4.2 Données concernant la tumeur pancréatique

- localisation tumorale : tête, uncus, isthme, corps
- taille de la tumeur (en mm)
- présence ou non d'une dilatation des voies biliaires ou du canal de Wirsung
- présence d'adénopathies suspectes
- classification cTNM ou usTNM et le stade
- atteinte veineuse ou artérielle selon la classification du service
- dosage du Ca 19-9 initial

4.3 Données sur la biopsie pré-opératoire

- la réalisation ou non d'une biopsie pré-opératoire
- la date et le mode de réalisation de la biopsie : endoscopique, radiologique ou chirurgicale
- les complications éventuelles

4.4 Données sur le drainage biliaire pré-thérapeutique

- la réalisation ou non d'un drainage biliaire
- la date et le mode de drainage biliaire (endoscopique, radiologique ou chirurgical)
- les complications éventuelles du drainage y compris à distance du geste en cas de traitement néoadjuvant
- la bilirubinémie pré-drainage et à 1 mois du drainage

4.5. Données sur le traitement néoadjuvant

- la réalisation d'un traitement néoadjuvant ou non

- la réalisation d'une chimiothérapie d'induction et son type (FOLFIRINOX, gemcitabine et dérivés, 5-fluorouracil et ses analogues oraux, cisplatine ou autres chimiothérapies)
- la réalisation ou non d'une radio-chimiothérapie néoadjuvante avec la dose en Gray (Gy) délivrée au niveau de la tumeur et du deuxième volume
- les effets secondaires du traitement
- la date de réévaluation
- la réponse tumorale au traitement : progression, stabilisation ou réponse
- le dosage de Ca 19-9 après traitement néoadjuvant
- le poids du patient après traitement

4.6 Données sur la chirurgie

- la date de la chirurgie
- la durée opératoire
- le type d'exérèse (DPC ou DPT)
- la présence ou non d'un envahissement veineux
- la présence ou non d'un envahissement artériel
- la résection veineuse éventuelle et le type de reconstruction
- la résection artérielle éventuelle
- le diamètre du canal de Wirsung (en mm)
- le caractère complet ou non de la résection (évaluation macroscopique)
- le type de reconstruction réalisée en cas de DPC : wirsungostomie, anastomose pancréatico-gastrique, anastomose pancréatico-jéjunale
- le drainage abdominal ou non
- la transfusion per-opératoire
- l'estimation des pertes sanguines per-opératoires (en mL)

4.7 Données sur l'histologie finale

- l'histologie définitive
- le pTNM ou le ypTNM
- la taille de la tumeur

- la différenciation de la tumeur : bien différenciée, moyennement différenciée, peu différenciée, indifférenciée ou non gradable
- la présence d'engainement péri-nerveux
- la présence d'embolies vasculaires
- le nombre de ganglions examinés
- le nombre de ganglions envahis
- le type de résection : R0, R1 ou R2
- la marge minimale

4.8 Données post-opératoires

- la durée d'hospitalisation
- la présence d'une complication post-opératoire, son type et sa gravité en utilisant la classification de Dindo-Clavien (73). La gravité des fistules pancréatiques était également définie selon la classification de l'ISGPF (74)
- le score CCI (Comprehensive Complication Index) (75) calculé sur le site <http://www.assessurgery.com/>
- le dosage de l'amylase ou de la lipase dans le liquide de drainage à J3, J5 et J10
- la nécessité d'une nouvelle hospitalisation après sortie du patient

4.9 Données sur le suivi post-opératoire

- la réalisation ou non d'un traitement néoadjuvant
- la date du décès éventuel, son rapport ou non avec la maladie
- la date de récurrence éventuelle ainsi que sa localisation
- le dosage du Ca 19-9 au moment de la récurrence

5. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le logiciel Prism 6 ® pour Mac OS. Les variables quantitatives étaient présentées sous forme de médiane (quartile inférieur -

quartile supérieur) et les variables qualitatives étaient présentées sous forme d'effectif et de pourcentage.

Nous avons comparé le groupe chirurgie d'emblée (CE) avec le groupe traitement néoadjuvant (NA).

L'ensemble des données étaient comparées - $p < 0,05$ était considéré comme significatif :

- par le test de Fischer pour les variables quantitatives
- par le test non paramétrique de Mann-Withney pour les variables continues
- par le test des rangs signés de Wilcoxon pour les données appariées.

La survie globale était définie par la durée en mois entre la date opératoire et la date de décès.

La survie sans récurrence était définie par la durée en mois entre la date opératoire et la date de diagnostic de la récurrence (authentifiée par une histologie ou suspectée sur un examen d'imagerie et validée en RCP)

Les courbes de survie ont été construites par l'estimation de Kaplan-Meier.

Partie 3 : Résultats

1. Analyse globale

1.1. Epidémiologie

Au total, 200 patients ont été inclus :

- Age au diagnostic : âge médian de 66 ans (extrêmes : 33-85 ans)
- Score ASA médian = 2 (extrêmes : 1-3)
- IMC médian = 23,86 kg/m² (extrêmes : 14,57-35,91)
- Dosage du Ca 19-9 (116 patients) : médiane= 124 UI/L (extrêmes : 0,8-22500)
- Taille tumorale : médiane=27mm (extrêmes : 1,8-60)

1.2. Groupes de patients

Sur 200 patients, nous avons principalement étudié les 85 patients ayant bénéficié de chimio- et/ou radiothérapie avant la chirurgie (groupe NA), les 115 patients opérés d'emblée constituant notre groupe contrôle (groupe CE).

2. Analyse descriptive du groupe NA

2.1. Données à l'inclusion

L'âge au diagnostic médian était de 59,6 ans avec des valeurs extrêmes de 35 à 78 ans. Le sex-ratio (H/F) était de 1,24.

Huit patients présentaient un antécédent familial ou personnel de cancer, 30 étaient fumeurs (sevrés ou non) avec un nombre de paquets-années médian de 20.

Le score ASA médian était de 2 : 22 patients étaient classés ASA 1, 49 classés ASA 2, 11 classés ASA 3. Ce renseignement n'était pas connu pour 3 patients.

L'IMC médian était de 23,8 kg/m² avec des valeurs extrêmes de 14,6 à 35,9. Au diagnostic, les patients présentaient un amaigrissement médian de 6 kg avec des valeurs extrêmes allant de 0 à 25 kg.

Au diagnostic, la taille tumorale médiane était de 30 mm. 63 tumeurs avaient une localisation céphalique, dont 4 situées entre la tête et l'uncus, 18 étaient situées au niveau du processus unciné, et 8 avaient une localisation isthmique ou corporeale.

Quatorze patients étaient classés stade II a (cT3N0M0).

Dix-neuf patients étaient classés stade II b : 1 patient était classé cT1N1, 1 patient cT2N1 et 16 patients cT3N1.

Cinquante-deux patients étaient classés stade III, dont 20 classés cT4N0, et 32 classés cT4N1.

Nous avons résumé les caractéristiques des patients du groupe NA selon notre classification de l'envahissement des vaisseaux dans le tableau 2.

Tableau 2 : classification de l'envahissement des vaisseaux au diagnostic (groupe NA)

	0	1	2
VM	14 (16.5%)	50 (58.8%)	20 (23.5%)
AM	47 (55.3%)	30 (35.3%)	6 (7.1%)
C	63 (74.1%)	11 (12.9%)	8 (9.4%)

2.2. Prise en charge avant traitement

2.2.1. Biopsies

Un patient n'a pas eu de biopsie contributive malgré 2 tentatives par voie endoscopique et a bénéficié du traitement néoadjuvant devant la présentation clinique, biologique et radiologique typique.

Sur les histologies positives, 53 ont été obtenues par voie endoscopique, 5 par voie per-cutanée sous

contrôle radiologique et 26 par chirurgie.

Les complications reportées dans les suites des biopsies pré-opératoires ont été relativement rares :

- 2 (3,7%) par voie endoscopique : 1 pancréatite aiguë et 1 bactériémie à bacille Gram négatif (BGN)
- 1 par voie per-cutanée : hématome de paroi.
- 2 pancréatites aiguës après biopsies chirurgicales.

2.2.2. Drainage biliaire

Soixante-dix patients (82,4%) ont eu un drainage biliaire avant la mise en route du traitement néoadjuvant.

- 44 par voie endoscopique, dont 24 par prothèse plastique
- 7 par voie per-cutanée sous contrôle radiologique
- 19 par chirurgie (dérivation bilio-digestive)

Les principales complications du drainage biliaire étaient :

- par voie endoscopique (n=21) , dont 14 des drainages par prothèse plastique : 19 obstructions de prothèse dont 15 avec angiocholite, 1 cholécystite d'exclusion, 1 migration de prothèse
- par voie radiologique (n=3) : 2 obstructions de prothèse, 1 épisode douloureux non étiqueté
- par voie chirurgicale (n=2) : 1 patient a eu des épisodes d'angiocholite à répétition, 1 patient a présenté un ulcère duodénal

2.2.3. Traitement néoadjuvant

Quatre-vingt-cinq patients ont reçu un traitement néoadjuvant.

Le schéma complet de traitement néoadjuvant comportait une chimiothérapie initiale suivie d'une radiochimiothérapie.

Les différents protocoles ont été résumés dans la figure 1.

→ Sur les 25 patients initialement traités par FOLFIRINOX, toutes les données de chimiothérapie étaient disponibles.

Sur ces 25 patients 2 patients ont été opérés après la première ligne de chimiothérapie.

Les 23 autres patients ont reçu de la radiothérapie à dose minimale de 45 Gy associée à une chimiothérapie : 17 patients ont reçu du FOLFOX (5-fluorouracil, leucovorine et oxaliplatine) à doses réduites, 1 patient a reçu du GEMOX (gemcitabine et oxaliplatine), 1 patient de la gemcitabine seule, et 4 patients de la capecitabine par voie orale.

Sept patients traités par FOLFIRINOX n'ont eu aucune complication de la chimiothérapie.

Les complications les plus fréquentes étaient :

- la neuropathie (n=15) dont 2 neuropathies de grade 3 ayant nécessité l'arrêt de l'oxaliplatine
- l'altération de l'état général avec anorexie ou amaigrissement ou asthénie marquées (n=5) dont un patient pour lequel la chimiothérapie a été remplacée par du GEMOX.
- l'atteinte d'au moins 1 lignée médullaire (n=5) dont 4 thrombopénies et 1 agranulocytose fébrile (patient pour lequel la chimiothérapie a été remplacée par du GEMOX)
- les diarrhées (n=2)
- 1 syndrome cholinergique ayant nécessité la baisse des doses d'irinotécan
- 1 oedème aigu pulmonaire (OAP) massif par insuffisance cardiaque au 5-FU ayant nécessité l'arrêt de la première ligne de chimiothérapie après 2 cures.

→ Sur 45 patients traités initialement par une chimiothérapie à base de gemcitabine, 20 ont reçu du GEMOX, 20 ont reçu une association à base de GEMCIS (gemcitabine et cisplatine), 2 ont reçu une association de gemcitabine avec de la capecitabine, les 3 derniers ont reçu de la gemcitabine seule.

Quatre de ces patients ont reçu cette première chimiothérapie en association à une radiothérapie de 45 Gy minimum.

Trente-cinq ont reçu secondairement de la radiothérapie à doses minimales de 45 Gy, dont 34 en association à une chimiothérapie : 9 à base de FOLFOX, 5 à base de capecitabine, 9 à base de tégafer en association à l'uracile (UFT), 2 à base de gemcitabine et 4 à base de 5-FU (dont 3 en association au cisplatine). Cette deuxième chimiothérapie n'était pas connue pour 5 patients.

Sur 44 patients dont les données de tolérance de chimiothérapie étaient disponibles, 26 n'ont pas eu de complications de la chimiothérapie, 4 ont présenté une neuropathie à l'oxaliplatine dont 1 grade 3, 1 a présenté un choc septique à *E. faecalis*, 1 a présenté une thrombopénie, 1 patient a présenté des diarrhées, 1 patiente a souffert de douleurs épigastriques persistantes après arrêt du traitement, les 10 autres ont présenté des complications à type d'amaigrissement ou d'asthénie.

→ Sur les 14 patients ayant eu un traitement néoadjuvant à base de 5-FU associé au cisplatine, 12 l'ont reçu en association à une radiothérapie de 45 Gy, exceptée 1 patiente qui n'a reçu que 38 Gy. 2 ont reçu secondairement une radiothérapie seule de 40 Gy et 45 Gy.

Les données sur la tolérance étaient disponibles pour 11 d'entre eux. 7 n'ont pas présenté de complications, 2 ont présenté des complications hématologiques dont 1 pancytopénie ayant nécessité l'arrêt précoce de la chimiothérapie, les 2 autres ont eu une altération de l'état général marquée (asthénie ou amaigrissement).

→ Une seule patiente a reçu une radio-chimiothérapie à base de FOLFOX. Elle n'a pas présenté de toxicité du traitement.

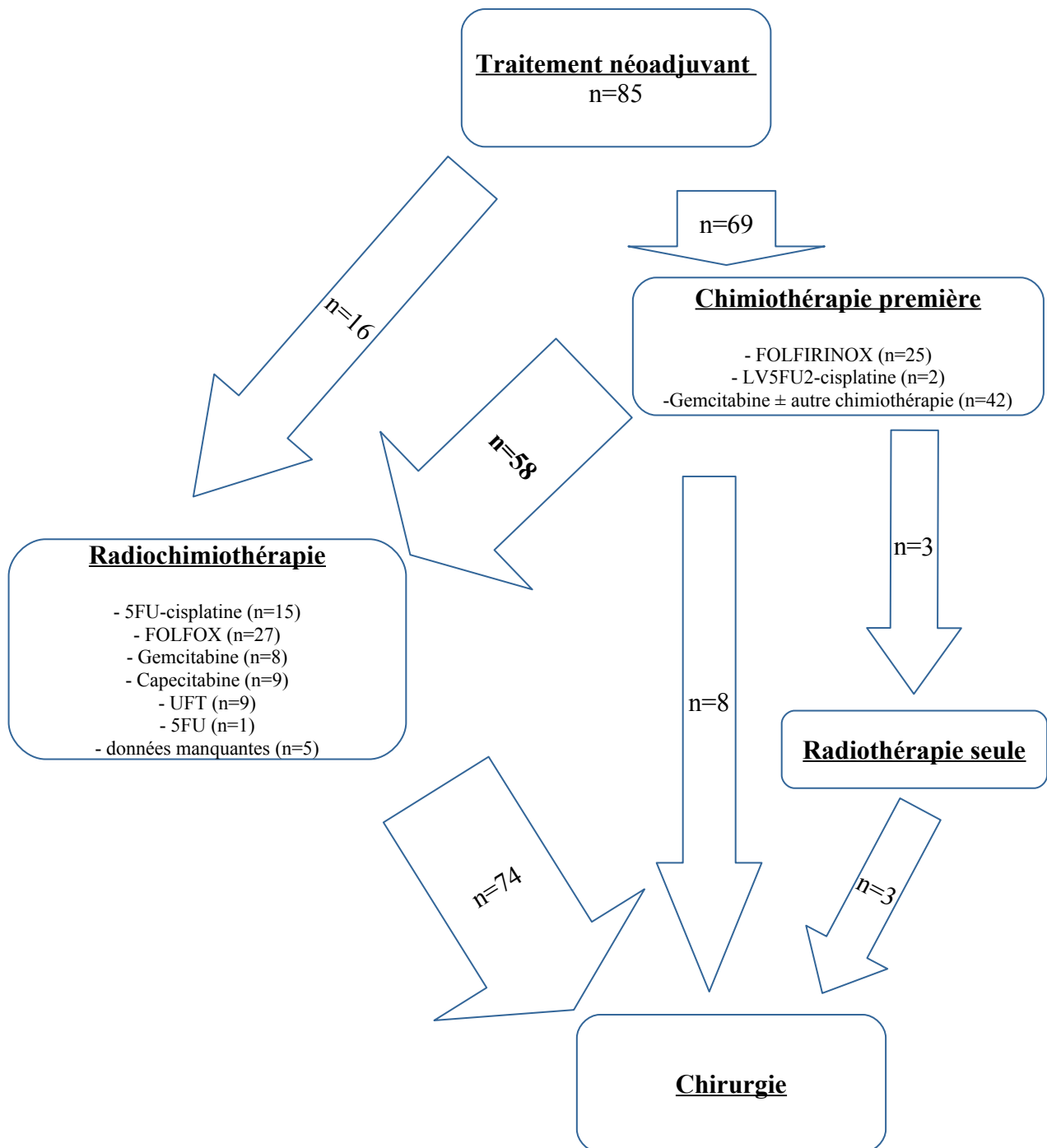
Soixante-quinze patients au total ont reçu de la radiothérapie. Pour 3 patients traités hors centre, les doses d'irradiation n'étaient pas renseignées.

Au cours d'une première phase de radiothérapie conformationnelle, les patients recevaient des doses quotidiennes de 1,8 à 2 Gy sur un champ d'irradiation comportant la zone tumorale et les zones ganglionnaires satellites, pour un total de 45 à 50 Gy : 1 patiente n'a reçu que 38,5 Gy, 2 patients 40 Gy ; 57 patients ont reçu 45 Gy, et 5 patients 50 Gy.

Quarante-et-un patients ont en plus reçu une surimpression uniquement centrée sur la tumeur, avec une dose maximale de 59,4 Gy (50,4 Gy pour 2 patients, 54 Gy pour 14 patients, 59,4 Gy pour 25 patients).

Pour 7 patients, seule était disponible la dose totale comprise entre 54 et 60 Gy, sans précision sur la méthode de réalisation de la radiothérapie.

Figure 1 : Traitement néoadjuvant



2.3. Chirurgie

Le délai médian entre le diagnostic et la prise en charge chirurgicale était de 8,5 mois.

La durée opératoire médiane était de 6h00 avec des valeurs extrêmes allant de 3h à 10h.

Trente-deux patients ont eu une résection veineuse per-opératoire :

- 6 résections veineuses latérales avec reconstruction par suture directe
- 18 résections segmentaires avec anastomose porto-porte ou mésentérico-porte directe
- 8 résections segmentaires ayant nécessité une reconstruction par pontage veineux (n=4) ou par prothèse (n=4)

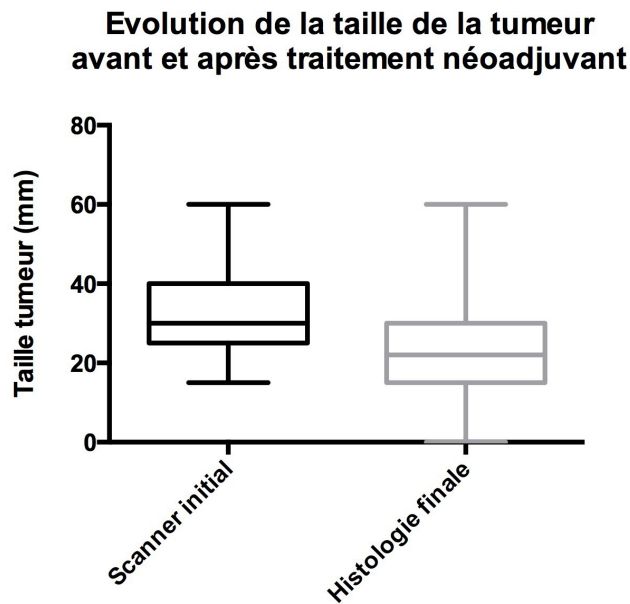
Cinq patients ont eu une résection viscérale complémentaire dont 2 splénectomies, 1 colectomie segmentaire, 1 gastrectomie partielle et 1 résection du méso-colon.

2.4. Histologie

Pour un patient, un problème technique (défaut de fixation de la pièce) n'a pas permis l'analyse histologique finale.

Après analyse des pièces opératoires, la taille tumorale médiane était de 22 mm. La figure 2 présente la répartition de la population du groupe NA en fonction de la taille tumorale évaluée sur l'imagerie initiale (TDM), et de la taille tumorale mesurée à l'analyse histologique des pièces opératoires (c'est-à-dire après traitement néoadjuvant).

Figure 2 : évolution de la taille de la tumeur avant (sur scanner initial) et après traitement néoadjuvant (sur histologie finale) – groupe NA



Douze patients ont eu une réponse complète au traitement néoadjuvant.

La classification ypTNM est résumée dans le tableau 3.

Tableau 3 : classification ypTNM (groupe NA)

Groupe NA (n=84)	
T0	12 (14.3%)
T1	9 (10.7%)
T2	7 (8.3%)
T3	51 (60.7%)
T4	5 (6%)
N+	37 (44%)
M+	2 (2.4%)

Dix-neuf pièces opératoires présentaient des embolies vasculaires et 47 des engainements péri-nerveux. 14 pièces opératoires présentaient ces 2 caractéristiques.

La résection était classée R1 pour 15 patients, soit 17,6 %.

2.5. Suites post-opératoires

La mortalité post-opératoire était de 6 patients, soit de 7,1 %.

La durée d'hospitalisation médiane a été de 19 jours avec des extrêmes allant de 1 à 104 jours.

20 patients ont présenté une fistule pancréatique, dont 5 fistules de type A, 8 fistules de type B et 7 fistules de type C.

Les autres complications ont été classées selon la classification de Dindo-Clavien (Tableau 4), et le calcul du score CCI a retrouvé une médiane à 20,9 avec des extrêmes allant de 0 à 100.

Trois patients ont présenté une fistule de l'anastomose bilio-digestive, et aucun de l'anastomose gastro-jéjunale.

Douze patients ont souffert de gastroplogie.

Vingt-sept patients ont eu un sepsis ou une collection intra-abdominale.

Neuf patients ont eu des complications hémorragiques, dont 7 hémorragies intra-péritonéales :

- 2 patients ont eu une hémorragie post-opératoire immédiate, dont 1 patient décédé avant reprise chirurgicale.
- 4 patients ont été repris à plus d'une semaine de l'intervention initiale pour hémorragie compliquant une fistule de l'anastomose pancréatique (à J8, J9 J12 et J22).
- 3 patients ont eu une hémorragie digestive sur ulcère gastrique ou de l'anastomose gastro-jéjunale.

Quatre de ces 9 patients sont décédés dans les suites d'une complication hémorragique dont 1 par insuffisance hépatique aiguë après embolisation de l'artère hépatique.

Six patients ont eu des complications cardio-pulmonaires.

Trente-quatre patients ont eu d'autres complications (infection urinaire, infection de voie centrale...).

Quatorze patients ont été ré-hospitalisés dans les suites.

Chaque patient a été classé en fonction de la complication la plus grave par la classification de Dindo-Clavien.

Tableau 4 : Complications selon Dindo-Clavien

	Groupe NA (n=85)
I	26 (30,6%)
II	39 (45,9%)
III a	5 (5,9%)
III b	3 (3,5%)
IV a	2 (2,3%)
IV b	4 (4,7%)
V	6 (7,1%)

2.6. Suivi post-opératoire

Aucun patient n'a été perdu de vue.

Vingt-cinq patients ont eu un traitement adjuvant.

La médiane de survie post-opératoire était de 22,5 mois et la médiane de survie au diagnostic de 31 mois.

Neuf patients sont vivants à 5 ans.

La médiane de survie sans récurrence est de 14,2 mois.

Quarante-neuf patients ont présenté une récurrence :

- 18 récurrences loco-régionales
- aucune récurrence ganglionnaire
- 56 ont présenté une récurrence à distance, dont 23 carcinomes péritonéaux, 17 métastases hépatiques et 11 métastases pulmonaires.

3. Analyse descriptive du groupe CE (groupe contrôle)

3.1. Données à l'inclusion

L'âge au diagnostic médian était de 68,9 ans (extrêmes : 33 à 86 ans). Le sex-ratio était de 1,35.

Dix-huit patients présentaient un antécédent familial ou personnel de cancer, 34 étaient fumeurs (sevrés ou non) avec un nombre de paquets-années médian de 30.

Le score ASA médian était de 2 : 24 patients étaient classés ASA 1, 71 classés ASA 2, 17 classés ASA 3. Ce renseignement n'était pas connu pour 3 patients.

L'IMC médian était de 23,9 kg/m² avec des valeurs extrêmes de 13,6 à 35,9. Au diagnostic, les patients présentaient un amaigrissement médian de 5kg (extrêmes : 0 à 30 kg).

Au diagnostic, la taille tumorale médiane était de 25 mm. 98 tumeurs étaient de localisation céphalique, dont 4 situées entre la tête et l'uncus, 13 situées au niveau du processus unciné et 1 était de localisation corporeale.

Huit patients étaient de stade Ia (cT1N0M0), 54 de stade Ib (cT2N0M0).

Dix-neuf patients étaient de stade II a (cT3N0M0).

Vingt-six patients étaient de stade II b : 12 patients cT2N1 et 14 patients cT3N1.

Six patients étaient de stade III, tous classés cT4N0.

Nous avons résumé les caractéristiques des patients du groupe CE selon notre classification de l'envahissement des vaisseaux dans le tableau 5.

Tableau 5 : classification de l'envahissement des vaisseaux au diagnostic (groupe CE)

	0	1	2
VM	89 (77.4%)	22 (19.13%)	4 (3.5%)
AM	110 (95.7%)	5 (4.3%)	0
C	113 (98.3%)	1 (0.9%)	0

3.2. Prise en charge avant chirurgie

3.2.1. Biopsies

Trente-cinq patients ont eu une biopsie pré-opératoire, dont 33 par voie endoscopique, 1 par voie per-cutanée et 1 par chirurgie.

Aucune complication de ces biopsies n'a été rapportée dans les compte-rendus de consultation ou d'hospitalisation.

3.2.2. Drainage biliaire

Quarante-et-un patients (35,7%) ont eu un drainage biliaire avant la chirurgie.

- 37 par voie endoscopique, dont 14 par prothèse plastique
- 3 par voie per-cutanée sous contrôle radiologique
- 1 par chirurgie (dérivation bilio-digestive)

Onze complications ont été signalées (26,8%).

Les principales complications du drainage biliaire étaient :

- par voie endoscopique (n=10) , dont 6 des drainages par prothèse plastique : 6 obstructions de prothèse (dont 3 angiocholites), 1 cholécystite d'exclusion, 3 pancréatites aiguës
- par voie radiologique (n=1) : 1 pancréatite aiguë

3.3. Chirurgie

Le délai médian entre le diagnostic et la prise en charge chirurgicale était de 0,9 mois.

La durée opératoire médiane était de 5h00 avec des valeurs extrêmes allant de 2h45 à 10h10.

Vingt-quatre patients ont eu une résection veineuse per-opératoire :

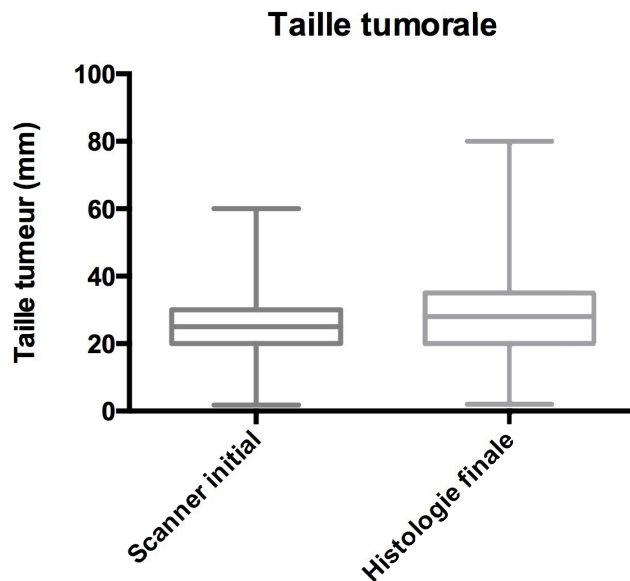
- 17 résections veineuses latérales avec reconstruction par suture directe
- 5 résections segmentaires avec anastomose porto-porte ou mésentérico-porte directe
- 2 résections segmentaires ayant nécessité une reconstruction par pontage veineux

3 patients ont eu une résection viscérale complémentaire dont 2 splénectomies et 1 omentectomie.

3.4. Histologie

Après analyse des pièces opératoires, la taille tumorale médiane était de 22 mm. La figure 3 présente la répartition de la population du groupe CE en fonction de la taille tumorale évaluée sur l'imagerie initiale (TDM), et de la taille tumorale mesurée sur l'analyse histologique des pièces opératoires.

Figure 3 : taille de la tumeur avant (sur scanner initial) et après chirurgie (sur histologie finale) – groupe CE



La classification pTNM est résumée dans le tableau 6.

Tableau 6 : classification pTNM (groupe CE)

Groupe CE (n=115)	
T0	0
T1	3 (2,6%)
T2	7 (6,1%)
T3	104 (90,4%)
T4	1 (0,9%)
N+	92 (80%)
M+	5 (4,3%)

Soixante-six pièces opératoires présentaient des embolies vasculaires et 85 des engainements péri-nerveux. 53 pièces opératoires présentaient ces 2 caractéristiques.

La résection était classée R1 pour 24 patients, soit 20,9%.

3.5. Suites post-opératoires

La mortalité post-opératoire était de 6 patients, soit 5,2%.

La durée d'hospitalisation médiane était de 18 jours avec des extrêmes allant de 9 à 53 jours.

Trente-deux patients ont présenté une fistule pancréatique : 10 de grade A, 9 de grade B et 13 de grade C.

Les autres complications ont été également classées selon la classification de Dindo-Clavien (Tableau 7), et le calcul du score CCI a retrouvé une médiane à 20,9 avec des extrêmes allant de 0 à 100.

Deux patients ont présenté une fistule de l'anastomose bilio-digestive, et 3 de l'anastomose gastro-jéjunale.

Vingt-deux patients ont souffert de gastroplégie.

Trente-cinq patients ont eu un sepsis ou une collection intra-abdominale.

Seize patients ont eu des complications hémorragiques :

- 6 ont nécessité une reprise chirurgicale entre J1 et J6 pour hémostase de la tranche pancréatique
- 1 patient a eu une prise en charge exclusivement par traitement médical pour une hémorragie digestive sans signe de gravité
- 1 patient a été repris à J7 sans hémorragie retrouvée en per-opératoire
- 4 patients ont été repris entre J8 et J14 pour hémorragie sur fistule pancréatique ayant nécessité une hémostase de la tranche ou une ligature de vaisseaux périphériques (artère splénique, arcade pancréatique du moignon pancréatique restant)
- 4 patients ont nécessité une ligature ou une embolisation de l'artère hépatique moyenne pour faux anévrisme

Dans les suites des complications hémorragiques, 2 patients sont décédés par insuffisance hépatique après interruption du flux artériel hépatique, 1 patient est décédé d'une ischémie mésentérique.

Quinze patients ont eu des complications cardio-pulmonaires.

Trente-huit patients ont eu d'autres complications médicales.

Dix patients ont été ré-hospitalisés après la sortie de l'hôpital.

Chaque patient a été classé en fonction de la complication la plus grave par la classification de Dindo-Clavien.

Tableau 7 : Complications selon Dindo-Clavien

	Groupe CE (n=115)
I	34 (29.6%)
II	49 (42.6%)
III a	6 (5.2%)
III b	13 (11.3%)
IV a	5 (4.3%)
IV b	2 (1.7%)
V	6 (5.2%)

3.6. Suivi post-opératoire

Cinq patients ont été perdus de vue : 2 plus de 5 ans après la chirurgie, 2 plus de 3 ans après la chirurgie et 1 plus d'un an après chirurgie. Ces 5 patients étaient indemnes de récurrence à la date des dernières nouvelles.

Pour 3 patients décédés, il n'a pas été possible de savoir s'ils étaient en récurrence au moment du décès.

Quatre-vingt-cinq patients ont eu un traitement adjuvant, soit 73.9 %.

La médiane de survie post-opératoire était de 21,3 mois.

Huit patients étaient vivants à 5 ans.

La médiane de survie sans récurrence était de 15,4 mois.

Soixante-dix patients ont présenté une récurrence :

- 22 récurrences loco-régionales
- 9 récurrences ganglionnaires
- 58 ont présenté une récurrence à distance, dont 22 carcinomes péritonéaux, 36 métastases hépatiques, et 11 métastases pulmonaires.

4. Analyse comparative des 2 groupes

Afin de répondre à la question concernant les risques et l'impact du traitement néoadjuvant sur la chirurgie, nous avons comparé les patients du groupe NA aux patients du groupe CE. En ce qui

concerne les bénéfiques, cette comparaison est sujette à une critique majeure puisque les 2 groupes de patients sont logiquement très différents.

4.1. Données à l'inclusion

On constate que la population opérée d'emblée était globalement plus âgée et avait perdu moins de poids que la population ayant eu un traitement néoadjuvant.

Tableau 8 : patients de l'étude

	Chirurgie d'emblée (n=115)	Traitement néoadjuvant (n=85)	Population totale (n=200)	<i>p</i>
Age au diagnostic (ans) (médiane)	68.9 (61.9-75.7)	59.6 (53.9-68.6)	66.1 (58.2-72.9)	<0,0001
Sexe masculin	47 (55.3%)	66 (57.4%)	113 (56.5%)	<i>ns</i>
Antécédent personnel ou familial de cancer	18 (15.6%)	8 (9.4%)	26 (13%)	<i>ns</i>
Tabagisme	34 (29.6%)	30 (35.3%)	64 (32%)	<i>ns</i>
- PA (médiane)	30 (23.7-45)	20 (11.25-40)	30 (15-40)	
Score ASA (médiane)	2 (2-2)	2 (1-2)	2 (2-2)	<i>ns</i>
- 1	24 (20.9%)	22 (25.9%)	46 (23%)	<i>ns</i>
- 2	71 (61.7%)	49 (57.6%)	120 (60%)	<i>ns</i>
- 3	17 (14.8%)	11 (12.9%)	28 (14%)	<i>ns</i>
Amaigrissement (kg) (médiane)	5 (3-8)	6 (4-10)	6 (3-10)	0,04
IMC (kg/m ²) (médiane)	23.9 (21-26.2)	23.6 (20.1-25.9)	23.8 (20.6-26)	<i>ns</i>

Données représentées : variables quantitatives : médiane (quartiles) ; variables qualitatives : n (%)

Sur le plan de la localisation tumorale, la seule différence retrouvée était la présence de tumeurs de l'isthme dans la population NA.

Les tumeurs des patients NA étaient majoritairement plus avancées localement que celles des patients CE.

Tableau 9 : caractéristiques tumorales

	Chirurgie d'emblée (n=115)	Traitement néoadjuvant (n=85)	Population totale (n=200)	<i>p</i>
Taille tumeur (mm) (médiane)	25 (20-30)	30 (25-40)	27 (22-60)	0,00009
Siège de la tumeur				
- Tête	98 (85.2%)	63 (74.1%)	161 (80.5%)	<i>ns</i>
- Uncus	13 (11.3%)	18 (21.2%)	31 (15.5%)	<i>ns</i>
- Isthme	0 (0%)	7 (8.2%)	7 (3.5%)	0.002
- Corps	1 (0.9%)	1 (1.2%)	2 (1%)	<i>ns</i>
Dilatation				
- voies biliaires	87 (75.7%)	58 (68.2%)	145 (72.5%)	<i>ns</i>
- canal de Wirsung	73 (63.5%)	47 (55.3%)	120 (60%)	<i>ns</i>
Stade au diagnostic				
- I	62 (53.9%)	1 (1.2%)	63 (31.5%)	<0.01
- II	45 (39.1%)	33 (39.8%)	77 (46.5%)	<i>ns</i>
- III	6 (5.2%)	51 (60%)	57 (26.5%)	<0.01
Adénopathies suspectes	26 (22.6%)	51 (60%)	75 (37.5%)	<0.0001
Suspicion de métastases	0 (0%)	2 (2.35%)	2 (1%)	<i>ns</i>
Envahissement vasculaire				
VM0	89 (77.4%)	14 (16.5%)	103 (51.5%)	<0.0001
VM1	22 (19.1%)	50 (58.8%)	72 (36%)	<0.0001
VM2	4 (3.5%)	20 (23.5%)	24 (12%)	0.0001
AM0	110 (95.7%)	47 (55.3%)	157 (78.5%)	<0.0001
AM1	5 (4.3%)	30 (35.3%)	35 (17.5%)	<0.0001
AM2	0	6 (7.1%)	6 (3%)	<i>ns</i>
C0	113 (98.3%)	63 (74.1%)	176 (88%)	<0.0001
C1	1 (0.9%)	11 (12.9%)	12 (6%)	0.0004
C2	0	8 (9.4%)	8 (4%)	0.0008

Données représentées : variables quantitatives : médiane (quartiles) ; variables qualitatives : n (%)

4.2. Prise en charge avant chirurgie

4.2.1. Biopsies

Environ un tiers des patients du groupe CE ont eu une biopsie pré-opératoire. Tous les patients du groupe NA ont eu une biopsie pré-opératoire, sauf 1 patient pour lequel la biopsie n'a pas été positive mais qui a tout de même reçu une partie du protocole de traitement néoadjuvant.

Tableau 10 : Biopsie pré-opératoire

	Chirurgie d'emblée (n=115)	Traitement néoadjuvant (n=85)	Population totale (n=200)	<i>p</i>
Biopsie	35 (30.4 %)	84 (98.8%)	119 (60.5%)	<0,001
- Endoscopique	33 (94.3%)	53 (63.1%)	86 (72.3%)	
- Radiologique	1 (2.9%)	5 (5.9%)	6 (5%)	
- Chirurgicale	1 (2.9%)	26 (31%)	27 (22.7%)	
Complications	0 (0%)	5 (6%)	6 (4.2%)	<i>ns</i>

Données représentées : variables qualitatives : n (%)

4.2.2. Drainage biliaire

Les complications principales présentées par les patients ayant eu un drainage biliaire étaient :

- 26 obstructions de prothèse (37,3 %) dont 18 obstructions des prothèses plastiques (47,4%), parfois compliquées d'angiocholites (n=17)
- 4 pancréatites aiguës
- 2 cholécystites d'exclusions

Tableau 11 : Drainage biliaire pré-opératoire

	Chirurgie d'emblée (n=115)	Traitement néoadjuvant (n=85)	Population totale (n=200)	<i>p</i>
Drainage	41 (35.6%)	70 (82.4%)	111 (55.5%)	<0,001
- Endoscopique	37 (90.2%)	44 (62.8%)	82 (73.8%)	
Dont prothèse plastique	14	24	38	
- Radiologique	3 (7.3%)	7 (10%)	9 (8.1%)	
- Chirurgicale	1 (2.4%)	19 (27.1%)	20 (18%)	<i>ns</i>
Complications	11 (26.8%)	26 (37.1%)	37 (33.3%)	

Données représentées : variables qualitatives : n (%)

4.3. Chirurgie

La chirurgie était plus longue chez les patients du groupe NA, avec un taux de résection veineuse plus important sans majoration du saignement per-opératoire.

Il n'y avait pas plus de DPT ou de résections viscérales associées dans le groupe NA.

Tableau 12 : données per-opératoires

	Chirurgie d'emblée (n=115)	Traitement néoadjuvant (n=85)	Population totale (n=200)	<i>p</i>
Délai diagnostic-chirurgie (médiane)	0.9 (0.5-1.8)	8.5 (7.3-9.7)	2.3 (0.8-8.1)	
Temps chirurgical (h) (médiane)	5:00 (4:17-6:15)	6:00 (5:05-7:07)	5:30 (4:30-6:43)	0.0003
Résection veineuse	24 (20.9%)	32 (37.6%)	56 (28%)	0.01
Résection artérielle	0 (0%)	3 (3.5%)	3 (1.5%)	<i>ns</i>
Dilatation Wirsung (mm) (médiane)	4 (3-6)	4.5 (3-7.7)	4 (3-7)	<i>ns</i>
Résection viscérale	4 (3.5%)	5 (5.9 %)	9 (4.5%)	<i>ns</i>
DPT	4 (3.5%)	4 (4.7%)	8 (4%)	<i>ns</i>
Conservation du pylore	8 (7%)	4 (4.7%)	12 (6%)	<i>ns</i>
Résection R2	2 (1.7%)	0	2 (1%)	<i>ns</i>
Type de reconstruction				
- anastomose pancréatico-jéjunale	87 (75.6%)	71 (83.5%)	158 (79%)	<i>ns</i>
- anastomose pancréatico-gastrique	19 (16.5%)	9 (10.6%)	28 (14%)	<i>ns</i>
- wirsungostomie	3 (2.6%)	1 (1.2%)	4 (2%)	<i>ns</i>
Drainage	111 (96.5%)	82 (96.5%)	193 (96.5%)	<i>ns</i>
Saignement per-opératoire (cc) (médiane)	400 (300-650)	500 (300-700)	400 (300-700)	<i>ns</i>

Données représentées : variables quantitatives : médiane (quartiles) ; variables qualitatives : n (%)

4.4 Histologie

L'étude histologique retrouvait des tumeurs de taille moins importante dans le groupe NA. De plus il existait 12 réponses complètes au traitement néoadjuvant.

La comparaison sur le plan du stade TNM permet de mettre en évidence plusieurs différences :

- il existait moins de stade T3 et T4 dans le groupe NA
- l'envahissement ganglionnaire ainsi que les embolies vasculaires et l'engainement péri-nerveux étaient moins fréquents dans le groupe NA.

Par contre sur le plan de la différenciation tumorale, il n'existait pas de différence entre les 2 groupes.

Le taux de résection complète était similaire dans les 2 groupes.

Tableau 13 : Anatomopathologie

	Chirurgie d'emblée (n=115)	Traitement néoadjuvant (n=84)	Population totale (n=199)	<i>p</i>
Taille tumorale (mm)	28 (20-34)	22 (15-30)	25 (19-30)	0.001
Stade TNM				
- T0	0 (0%)	12 (14.1%)	12 (6%)	<0.0001
- T1/T2	10 (8.7%)	16 (18.8%)	26 (13.1%)	ns
- T3/T4	105 (91.3%)	56 (65.9%)	161 (80.9%)	<0.0001
- N+	92 (80%)	37 (43.5%)	129 (64.8%)	<0.0001
- M+	5 (4.3%)	2 (2.3%)	7 (3.5%)	ns
Nombre de ganglions examinés	21 (15-27)	15 (11-20)	18.5 (14-25.7)	<0.0001
Plus de 10 ganglions examinés	111 (96.5%)	73 (85.9%)	184 (92%)	0.008
Différenciation tumorale				
- bien différenciée	32 (27.8%)	23 (27.1%)	55 (27.6%)	ns
- moyennement différenciée	62 (53.9%)	38 (44.7%)	100 (50.3%)	ns
- peu différenciée	12 (10.4%)	5 (5.9%)	17 (8.5%)	ns
- autre	1 (0.9%)	3 (3.5%)	4 (2%)	
Emboles vasculaires	66 (57.4%)	19 (22.3%)	85 (42.7%)	<0.0001
Engainements péri-nerveux	85 (73.9%)	47 (55.3%)	132 (66.3%)	0.006
Résection				
- R0	91 (79.1%)	69 (81.1%)	160 (80.4%)	ns
- R1	24 (20.9%)	15 (17.6%)	39 (19.6%)	ns

Données représentées : variables quantitatives : médiane (quartiles) ; variables qualitatives : n (%)

4.5. Suites post-opératoires

La mortalité post-opératoire était similaire dans les 2 groupes (6 % de la population totale).

La morbidité post-opératoire n'était pas augmentée dans le groupe NA, avec en particulier des taux de complications hémorragiques et de fistules pancréatiques similaires.

Le taux de ré-hospitalisation, autour de 12 %, était similaire dans les 2 groupes.

Tableau 14 : Suites post-opératoires

	Opérés d'emblée (n=115)	Traitement néoadjuvant (n=85)	Population totale (n=200)	<i>p</i>
Durée d'hospitalisation (médiane)	18 (15-25.8)	19 (15-24)	18 (15-25)	<i>ns</i>
Transfusion	44 (38.3%)	31 (36.5%)	75 (37.5%)	<i>ns</i>
DINDO				
- I-II	83 (72.2%)	65 (76.5%)	148 (74%)	<i>ns</i>
- III-IV	26 (22.6%)	14 (16.5%)	40 (20%)	<i>ns</i>
- V	6 (5.2%)	6 (7%)	12 (6%)	<i>ns</i>
Score CCI (médiane)	20.9 (8.7-36.2)	20.9 (0-29.6)	20.9 (8.7-33.7)	<i>ns</i>
Types de complications				
- Fistule pancréatique	32 (27.8%)	20 (23.5%)	52 (26%)	<i>ns</i>
- Fistule biliodigestive	3 (2.6%)	2 (2.3%)	5 (2.5%)	<i>ns</i>
- Fistule gastrojéjunale	0 (0%)	2 (2.3%)	2 (1%)	<i>ns</i>
- Gastroplégie	21 (18.2%)	12 (14.1%)	33 (16.5%)	<i>ns</i>
- Sepsis ou collection intra-abdominale	35 (30.4%)	27 (31.8%)	62 (31%)	<i>ns</i>
- Hémorragie abdominale	10 (8.7%)	7 (8.2%)	17 (8.5%)	<i>ns</i>
- Hémorragie digestive	8 (7.0%)	5 (5.9%)	13 (6.5%)	<i>ns</i>
- Complication cardio-pulmonaire	15 (13.0%)	6 (7.1%)	21 (10.5%)	<i>ns</i>
- Autre complication	38 (33.0%)	33 (38.9%)	71 (35.5%)	<i>ns</i>
Ré-hospitalisation	10 (8.7%)	14 (16.5%)	24 (12%)	<i>0.09</i>

Données représentées : variables quantitatives : médiane (quartiles) ; variables qualitatives : n (%)

5. Analyse comparative des patients de stade II avec envahissement veineux

Devant les différences retrouvées à l'inclusion dans les 2 groupes de patients, nous avons décidé de réaliser une analyse séparée des patients classés stade II a et II b au diagnostic et présentant un envahissement veineux sur l'évaluation initiale (VM1 et VM2 de notre classification).

Nous avons isolé 28 patients du groupe NA et 20 patients du groupe CE présentant ces caractéristiques.

5.1. Données au diagnostic

Les patients des 2 groupes avaient des caractéristiques similaires sur le plan de l'âge, du sex-ratio, du score ASA ainsi que de l'IMC.

Tableau 15 : Patients de stade II avec envahissement veineux

	Chirurgie d'emblée (n=20)	Traitement néoadjuvant (n=28)	Population totale (n=48)	<i>p</i>
Age au diagnostic (ans) (médiane)	69 (61-75)	62 (57-69)	65 (58-72)	<i>ns</i>
Sexe masculin	11 (55%)	17 (60.7%)	28 (58.3%)	<i>ns</i>
Antécédent personnel ou familial de cancer	1 (5%)	2 (7.1%)	3 (6.1%)	<i>ns</i>
Tabagisme	4 (20%)	7 (25%)	11 (22.9%)	<i>ns</i>
Score ASA				
- 1	3 (15%)	4 (14.2%)	7 (14.6%)	<i>ns</i>
- 2	15 (75%)	18 (64.2%)	33 (68.7%)	<i>ns</i>
- 3	1 (5%)	5 (17.8%)	6 (12.5%)	<i>ns</i>
Amaigrissement (kg) (médiane)	6 (5-10)	6.5 (5-12.5)	6 (5-10.5)	<i>ns</i>
IMC (kg/m ²) (médiane)	23.6 (22.1-25.1)	22.9 (20.4-25.3)	23.4 (20.6-25.2)	<i>ns</i>

Données représentées : variables quantitatives : médiane (quartiles) ; variables qualitatives : n (%)

Sur le plan des caractéristiques tumorales, les patients traités en néoadjuvant avaient des tumeurs de taille plus importante. Leurs localisations étaient similaires dans les 2 groupes, ainsi que la présence d'adénopathies suspectes de localisations secondaires.

Tableau 16 : Caractéristiques tumorales – patients de stade II avec envahissement veineux

	Chirurgie d'emblée (n=20)	Traitement néoadjuvant (n=28)	Population totale (n=48)	<i>p</i>
Taille tumeur (mm) (médiane)	26.5 (23-30)	33 (25-39.5)	30 (24-34.7)	0.025
Siège de la tumeur				
- Tête	19 (95%)	24 (85.7%)	43 (89.6%)	ns
- Uncus	1 (5%)	5 (14.5%)	5 (10.4%)	ns
Dilatation				
- voies biliaires	15 (75%)	21 (75%)	36 (75%)	ns
- wirsung	17 (85%)	19 (67.9%)	36 (75%)	ns
Adénopathies suspectes	10 (50%)	15 (53.6%)	25 (52.1%)	ns
Envahissement vasculaire				
VM1	17 (85%)	24 (85.7 %)	41 (85.4%)	ns
VM2	3 (15%)	4 (14.3%)	7 (14.6%)	ns

Données représentées : variables quantitatives : médiane (quartiles) ; variables qualitatives : n (%)

5.2. Prise en charge avant chirurgie des patients stade II avec envahissement veineux

5.2.1. Biopsies

Tous les patients traités en néoadjuvant ont eu une biopsie avant prise en charge, contre 30 % de ceux opérés d'emblée. Ce qui correspond aux proportions retrouvées dans la population globale.

Une seule complication a été reportée.

Tableau 17 : Biopsie pré-opératoire – patients de stade II avec envahissement veineux

	Chirurgie d'emblée (n=20)	Traitement néoadjuvant (n=28)	Population totale (n=49)	<i>p</i>
Biopsie	6 (30 %)	28 (100%)	34 (70.8%)	<0,001
- Endoscopique	5	16	21	
- Radiologique	1	1	2	
- Chirurgicale	0	11	11	
Complications	0	1	2	ns

Données représentées : variables qualitatives : n (%)

5.2.2. Drainage biliaire

Trente pour-cent des patients opérés d'emblée contre 86 % des patients traités en néoadjuvant ont été drainés avant la suite de la prise en charge thérapeutique. Ce qui correspond aux proportions retrouvées dans la population globale.

Il n'y avait pas de différence en terme de fréquence de complications dans les 2 groupes.

Tableau 18 : Drainage biliaire pré-opératoire – patients de stade II avec envahissement veineux

	Chirurgie d'emblée (n=20)	Traitement néoadjuvant (n=28)	Population totale (n=48)	<i>p</i>
Drainage	6 (30%)	24 (85.7%)	30 (62.5%)	<0.001
- Endoscopique	6	14	20	
- Radiologique	0	2	2	
- Chirurgicale	0	8	8	
Complications	1 (16.7%)	3 (12.5%)	4 (13.3%)	ns

Données représentées : variables qualitatives : n (%)

5.3. Chirurgie des patients de stade II avec envahissement veineux

Comme retrouvé dans la partie 4, le délai entre le diagnostic et la chirurgie était allongé pour les patients traités en néoadjuvant, correspondant au temps de réalisation de la biopsie, du drainage biliaire éventuel et du traitement néoadjuvant.

Le nombre de résection veineuse n'était pas augmenté dans le groupe traité en néoadjuvant. La différence retrouvée au niveau du temps opératoire n'était pas significative.

La proportion d'anastomoses pancréatico-jéjunales et pancréatico-gastriques était la même dans les 2 groupes.

Tableau 19 : données per-opératoires – patients de stade II avec envahissement veineux

	Chirurgie d'emblée (n=20)	Traitement néoadjuvant (n=28)	Population totale (n=48)	<i>p</i>
Délai diagnostic-chirurgie (médiane)	0.8 (0.5-1)	8.6 (7.7-9.3)	6.8 (1-8.8)	<0.001
Temps opératoire (h) (médiane)	5:12 (4:13-6:50)	6:10 (5:11-7:10)	6:00 (4:35-6:53)	<i>ns</i>
Résection veineuse	8 (40%)	12 (42.9%)	20 (41.7%)	<i>ns</i>
Résection artérielle	0	0	0	
Résection viscérale associée	1 (5%)	2 (7.1%)	3 (6.2%)	<i>ns</i>
DPT	1 (5%)	3 (10.7%)	4 (8.3%)	<i>ns</i>
Résection R2	0	0	0	
Conservation du pylore	1 (5%)	2 (7.1%)	3 (6.2%)	<i>ns</i>
Type de reconstruction				
- anastomose pancréatico-jéjunale	13 (65%)	20 (71.4%)	33 (68.7%)	<i>ns</i>
- anastomose pancréatico-gastrique	6 (30%)	5 (17.9%)	11 (22.9%)	<i>ns</i>
- wirsungostomie	0	0	0	
Drainage	20 (100%)	27 (96.4%)	47 (97.9%)	<i>ns</i>
Saignement per-opératoire (cc) (médiane)	400 (300-850)	400 (250-975)	400 (300-900)	<i>ns</i>

Données représentées : variables quantitatives : médiane (quartiles) ; variables qualitatives : n (%)

5.4. Histologie des patients stade II avec envahissement veineux

Une pièce opératoire n'a pas été analysée.

La taille tumorale était significativement plus petite chez les patients traités en néoadjuvant avant chirurgie. 3 patients ont eu une réponse complète au traitement.

On ne retrouvait pas de différence significative sur le taux de patients classés N+.

La seule différence significative retrouvée était la fréquence diminuée des embolies vasculaires dans la population traitée en néoadjuvant.

Le taux de résection R0 était similaire dans les 2 groupes.

Tableau 20 : Anatomopathologie – patients de stade II avec envahissement veineux

	Opérés d'emblée (n=20)	Traitement néoadjuvant (n=27)	Population totale (n=47)	<i>p</i>
Taille tumorale (mm)	30 (23.5-30)	25 (15-30)	2 (18.5-30)	0.08
Stade TNM				
- T0	0	3 (11.1%)	3 (6.4%)	<i>ns</i>
- T1/T2	2 (10%)	6 (22.2%)	8 (17%)	<i>ns</i>
- T3/T4	18 (90%)	18 (66.7%)	36 (76.6%)	<i>ns</i>
- N+	15 (75%)	15 (55.6%)	30 (63.8%)	<i>ns</i>
- M+	1 (5%)	1 (3.7%)	2 (4.3%)	<i>ns</i>
Nombre de ganglions examinés	26.5 (15-33)	15 (11.5-20)	18 (12-27)	
Plus de 10 ganglions examinés	18 (90%)	21 (77.8%)	39 (83%)	<i>ns</i>
Différenciation tumorale				
- bien différenciée	3 (15%)	8 (29.6%)	11 (23.4%)	<i>ns</i>
- moyennement différenciée	11 (55%)	14 (51.9%)	25 (53.2%)	<i>ns</i>
- peu différenciée	3 (15%)	0	3 (6.4%)	<i>ns</i>
- autre	1 (5%)	1 (3.7%)	2 (4.3%)	
Emboles vasculaires	14 (70%)	10 (37%)	24 (51.1%)	0.04
Engainements péri-nerveux	15 (75%)	16 (59.3%)	31 (66%)	<i>ns</i>
Résection				
- R0	15 (75%)	22 (81.5%)	37 (78.7%)	<i>ns</i>
- R1	5 (25%)	5 (18.5%)	10 (21.3%)	<i>ns</i>

Données représentées : variables quantitatives : médiane (quartiles) ; variables qualitatives : n (%)

5.5. Suites post-opératoires

La mortalité était la même dans les 2 groupes.

La morbidité était identique dans les 2 groupes avec une durée d'hospitalisation similaire.

En particulier, les taux de fistule pancréatique et de complication hémorragique n'étaient pas différents dans les 2 groupes.

Par contre il y avait plus de complications cardio-pulmonaires dans le groupe chirurgie d'emblée.

Tableau 21 : Suites post-opératoires

	Opérés d'emblée (n=20)	Traitement néoadjuvant (n=28)	Population totale (n=48)	p
Durée d'hospitalisation (médiane)	18 (14.7-21)	18 (15-21)	18 (15-21)	<i>ns</i>
DINDO				
- I-II	17 (85%)	25 (89.3%)	42 (87.5%)	<i>ns</i>
- III-IV	3 (15%)	1 (3.6%)	4 (8.3%)	<i>ns</i>
- V	0	2 (7.1%)	2 (4.2%)	<i>ns</i>
Score CCI (médiane)	20.9 (6.5-30.6)	20.9 (0-25.2)	20.9 (0-29.6)	
Types de complications				
- Fistule pancréatique	5 (25%)	6 (21.4%)	11 (22.9%)	<i>ns</i>
- Fistule biliodigestive	0	1 (3.6%)	1 (2.1%)	<i>ns</i>
- Fistule gastrojéjunale	0	0	0	
- Gastropylégie	3 (15%)	5 (17.9%)	8 (16.7%)	<i>ns</i>
- Sepsis ou collection intra-abdominale	4 (20%)	9 (32.1%)	13 (27.1%)	<i>ns</i>
- Hémorragie abdominale	0	1 (3.6%)	1 (2.1%)	<i>ns</i>
- Hémorragie digestive	1 (5%)	1 (3.6%)	2 (4.2%)	<i>ns</i>
- Complication cardio-pulmonaire	4 (20%)	0	4 (8.3%)	0.02
- Autre complication	6 (30%)	12 (42.9%)	18 (37.5%)	<i>ns</i>
Ré-hospitalisation	2 (10%)	3 (10.7%)	5 (10.4%)	<i>ns</i>

Données représentées : variables quantitatives : médiane (quartiles) ; variables qualitatives : n (%)

6. Résultats à moyen et long terme

6.1. Etude globale des groupes NA et CE

Seulement 5 patients ont été perdus de vue (2,5%), tous dans le groupe CE.

Pour 3 patients décédés dans le groupe CE, il n'a pas été possible de savoir s'ils étaient en récurrence au moment du décès, ils ont donc été exclus du calcul de récurrence.

Vingt-sept pour-cent des patients du groupe CE n'ont pas eu de chimiothérapie adjuvante.

Dans le groupe NA, ce traitement n'est pas systématique mais a été réalisé dans près de 30 % des cas.

Le taux de récurrence était similaire dans les 2 groupes mais aucune récurrence ganglionnaire n'a été observée pour les patients du groupe NA (contre 9 dans le groupe CE).

Tableau 22 : Suivi à moyen et long terme

	Opérés d'emblée (n=115)	Traitement néoadjuvant (n=85)	Population totale (n=200)	<i>p</i>
Traitement adjuvant	84 (73%)	25 (29.4%)	111 (50.5%)	<0.001
Patients vivants à 1 an	90	65	155	ns
Patients vivant à 3 ans	29	23	52	ns
Patients vivants à 5 ans	16	9	25	ns
Récidive	70 (62.5%)	49 (57.6%)	119 (60.4%)	ns
- locale	22 (31.3%)	18 (36.7 %)	40 (33.6%)	ns
- ganglionnaire	9 (12.9%)	0 (0%)	9 (7.6%)	0.01
- péritonéale	22 (31.4%)	23 (47 %)	45 (37.8%)	0.08
- hépatique	36 (51.4%)	17 (34.7%)	53 (44.5%)	0.07
- pulmonaire	11 (15.7%)	11 (22.5%)	22 (18.5%)	ns
- autres	5 (7.1%)	5 (10.2%)	10 (8.4%)	ns
Médiane de survie sans récurrence (mois)	15.4 (6.3-28.3)	14.2 (6.8-26.2)	14.6 (6.7-28)	ns
Médiane de survie (mois)	21.3 (13.2-35)	22.5 (13.7-39.6)	21.3 (13.2-37.6)	ns

Données représentées : variables quantitatives : médiane (quartiles) ; variables qualitatives : n (%)

Pour les 5 patients perdus de vue, nous avons calculé leur survie à la date des dernières nouvelles.

Les 3 patients décédés sans renseignement sur la récurrence ont été exclus du calcul de la survie sans récurrence.

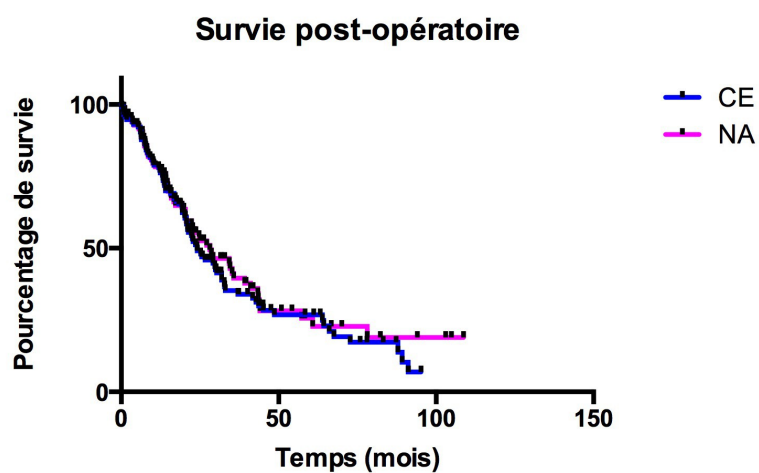
Les survies sans récurrence et survies globales ont été analysées en séparant les 2 groupes de patients.

De plus nous avons réalisé des courbes de survie différenciant les patients en fonction du traitement néoadjuvant réalisé. 3 groupes de patients au sein du groupe NA ont été créés : le groupe des patients ayant eu un traitement à base de 5FU-cisplatine, le groupe des patients ayant eu un traitement à base de gemcitabine et le groupe des patients traités initialement par FOLFIRINOX.

6.1.1. Survie post-opératoire

Les courbes de survie post-opératoire des groupes CE et NA étaient comparables.

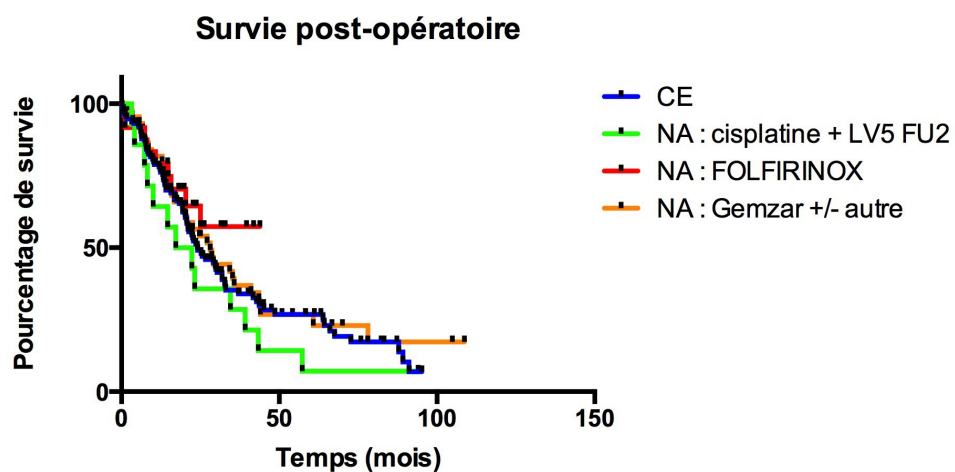
Schéma 4 : survie post-opératoire des 2 groupes



L'analyse de la survie post-opératoire en différenciant les types de traitement néoadjuvant ne permettait pas de mettre en évidence de différence significative.

Au 01/01/2015, plus de la moitié des patients traité initialement par FOLFIRINOX étaient en vie.

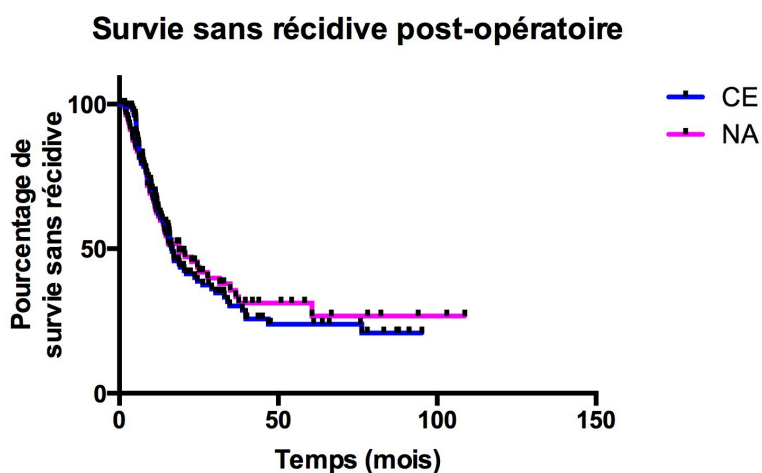
Schéma 5 : Survie post-opératoire différenciant les 3 types de traitement néoadjuvant



6.1.2. Survie sans récurrence post-opératoire

Les courbes de survie sans récurrence post-opératoire des 2 groupes étaient également similaires.

Schéma 6 : Survie sans récurrence post-opératoire

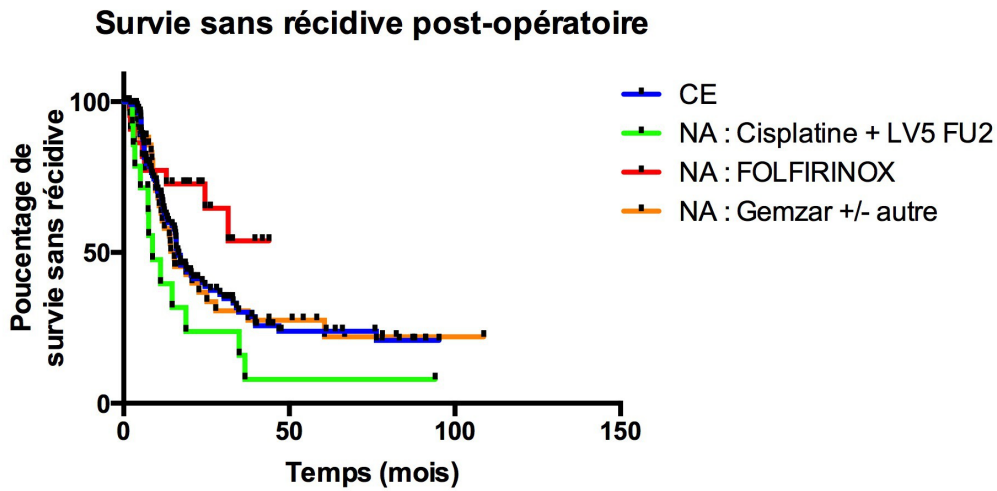


L'analyse des courbes de survie sans récurrence selon Kaplan-Meier différenciant les différents types de traitement néoadjuvant permettait quant à elle de mettre en évidence une différence significative entre les différents groupes ($p=0.04$).

Le traitement initial par FOLFIRINOX avait une meilleure survie sans récurrence que le groupe CE, pas contre le traitement néoadjuvant à base de 5-FU et de cisplatine avait une survie sans récurrence moins bonne.

Au 01/01/2015, plus de la moitié des patients traités initialement par FOLFIRINOX étaient indemnes de récurrence à au moins 1 an de l'intervention chirurgicale.

Schéma 7 : Survie sans récurrence post-opératoire différenciant les 3 types de traitement néoadjuvant



6.2. Analyse du sous-groupe homogène des patients de stade II avec envahissement veineux

Aucune différence n'a été retrouvée en terme de survie ou de survie sans récurrence dans les 2 groupes.

Tableau 23 : Suivi post-opératoire – groupe stade II avec envahissement veineux

	Opérés d'emblée (n=20)	Traitement néoadjuvant (n=28)	Population totale (n=48)	<i>p</i>
Traitement adjuvant	16 (80%)	11 (39.3%)	27 (56.2%)	0.008
Patients vivants à 1 an	17	19	36	<i>ns</i>
Patients vivants à 3 ans	4	7	11	<i>ns</i>
Patients vivants à 5 ans	4	3	7	<i>ns</i>
Récurrence	13 (65%)	15 (53.6%)	28 (58.3%)	<i>ns</i>
- locale	3 (23.1%)	5 (33.3%)	8 (28.6%)	<i>ns</i>
- ganglionnaire	2 (15.4%)	0	2 (7.1%)	<i>ns</i>
- péritonéale	4 (30.8%)	7 (46.7%)	11 (39.3%)	<i>ns</i>
- hépatique	9 (69.2%)	4 (26.7%)	13 (46.4%)	0.06
- pulmonaire	3 (23.1%)	2 (13.3%)	5 (17.9%)	<i>ns</i>
- autres	0	0	0	
Médiane de survie sans récurrence (mois)	13.2 (7.8-24)	10 (3.3-23)	12.2 (5.3-23)	<i>ns</i>
Médiane de survie (mois)	20.2 (13.2-25.4)	23 (9.5-36.9)	20.6 (12.6-31.1)	<i>ns</i>

Données représentées : variables quantitatives : médiane (quartiles) ; variables qualitatives : n (%)

La survie sans récurrence et la survie globale n'étaient pas différentes dans les 2 sous-groupes.

Devant le nombre insuffisant de patients, nous n'avons pas comparé la survie en fonction du schéma de traitement néoadjuvant.

Schéma 8 : Survie post-opératoire

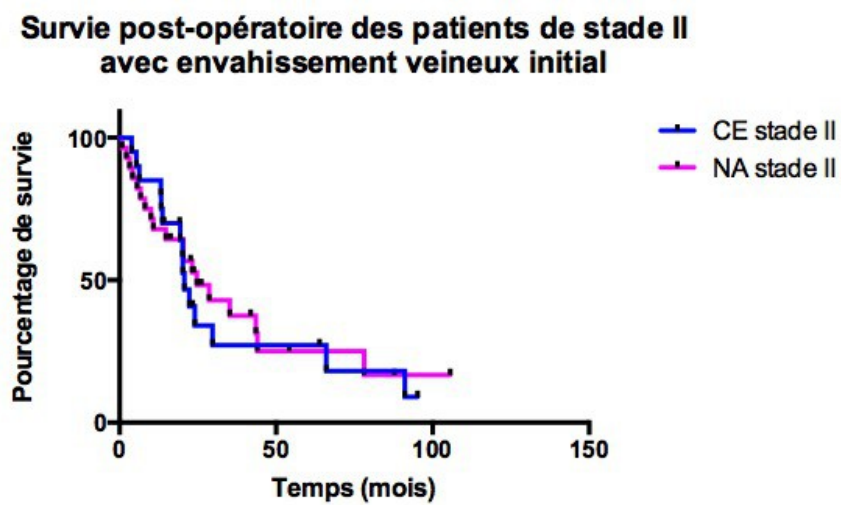
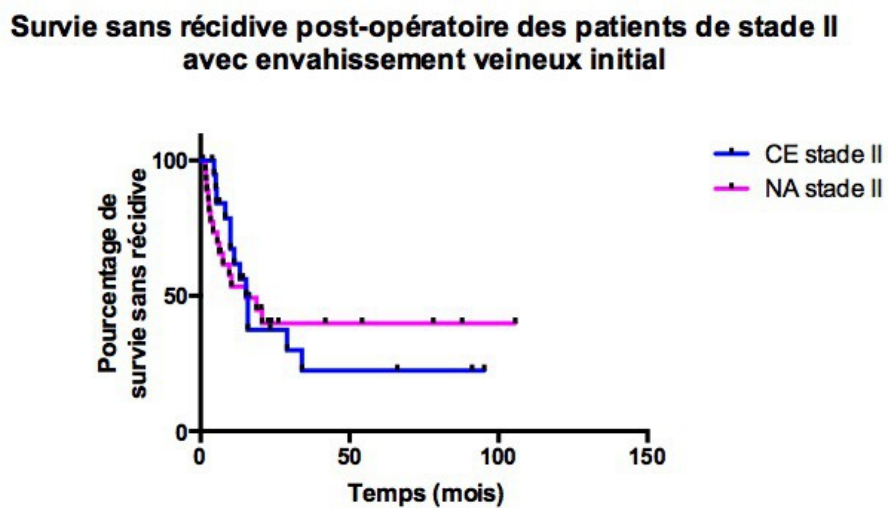


Schéma 9 : Survie sans récurrence post-opératoire



Discussion

L'adénocarcinome du pancréas est une maladie relativement rare mais au pronostic très sombre(1) dont le seul espoir de guérison est une chirurgie de résection R0(2). Devant l'importante proportion de cancers découverts à un stade localement avancé ou *borderline*, sans extension métastatique, le traitement néoadjuvant s'est récemment imposé pour permettre à ces patients d'accéder à cette résection R0(7,69). Actuellement plusieurs études sont en cours pour étendre l'indication du traitement néoadjuvant aux tumeurs *borderline* voire résécables d'emblée. Il nous a donc semblé important de faire le point sur les parcours de ces patients traités en néoadjuvant depuis le diagnostic jusqu'au suivi post-opératoire, afin de donner la meilleure information possible au début et tout le long de la prise en charge de chaque patient.

L'attitude novatrice portée par les chirurgiens, oncologues et radiothérapeutes du CHU de Bordeaux depuis plus de 10 ans a permis de recueillir les données de 85 patients opérés d'une DPC ou d'une DPT après traitement néoadjuvant pour adénocarcinome du pancréas, ce qui donne un recul important sur l'impact de ce traitement. Pour avoir une référence, nous avons sélectionné un groupe contrôle constitué de tous les patients opérés d'emblée d'une DPC ou d'une DPT pour adénocarcinome sur la même période. L'objectif de ce travail était donc d'évaluer le prix du traitement néoadjuvant en terme de morbidité et ses résultats, en terme de survie globale et de survie sans récédive.

L'étude de la **morbidité péri-opératoire** nous a obligés à réévaluer toutes les étapes de la prise en charge préopératoire d'un patient atteint d'un adénocarcinome pancréatique. Cette prise en charge était assez différente entre les 2 groupes de patients.

Un **diagnostic histologique par biopsie** doit être obtenu avant tout traitement cytotoxique, et donc avant la mise en œuvre d'un traitement néoadjuvant (76). Dans notre série, 84 patients sur 85 (98,8%) ont eu une biopsie pré-opératoire confirmant le diagnostic d'adénocarcinome. Pour un patient, il n'a pas été possible d'obtenir la confirmation histologique de l'adénocarcinome malgré 2 tentatives de biopsies sous écho-endoscopie, mais devant la présentation clinique, biologique et radiologique typique, la mise en route du traitement néoadjuvant a été décidé en RCP. Seulement 2 ont eu une complication du geste endoscopique, dont 1 pancréatite aiguë, 1 a eu une complication

d'un geste radiologique et 2 du geste chirurgical (2 pancréatites aiguës). Toutefois le caractère rétrospectif, et la fréquence des biopsies réalisées hors centre, ne permet pas d'être formel sur l'absence réelle de complications. Dans le groupe contrôle, seulement 37 patients sur 115 (soit 32,2 %) ont eu une histologie préopératoire positive. Aucune complication n'était rapportée. Les complications n'étaient pas significativement différentes dans les 2 groupes. Les biopsies par voie endoscopiques étaient les plus fréquentes dans notre série (87 patients au total). Le taux de complications du geste endoscopique de notre série était de 2,3 %, et celui du taux de pancréatite aiguë de 1,14%, ce qui se rapproche des données de certaines études (77–79)

Le **drainage préopératoire** était également plus fréquent dans le groupe NA que dans le groupe CE. La plus grande nécessité du drainage chez les patients du groupe NA s'explique par :

- la plus grande fréquence d'un ictère dû à la compression extrinsèque des voies biliaires, du fait de tumeurs localement plus avancées
- la nécessité d'avoir un bilan hépatique subnormal avant la mise en place de la chimiothérapie (et en particulier de l'irinotécan)
- le délai diagnostic-chirurgie allongé à 8,6 mois (contre 0,9 mois dans le groupe CE)

Dans le groupe CE, le drainage biliaire était principalement envisagé en cas d'ictère important et n'a pas été réalisé de façon systématique conformément aux recommandations(76). Il a en effet été démontré que le drainage biliaire pré-opératoire était lié à une augmentation de la morbidité post-opératoire, s'il est effectué de manière systématique avant la chirurgie(80,81). Dans notre étude, ce drainage biliaire a été source de complications dans 1/3 des cas, principalement d'obstructions de prothèse (compliquées pour la moitié d'angiocholites), ou moins fréquemment de pancréatites aiguës. 37,1 % des patients drainés dans le groupe NA contre 26,8 % des patients drainés du groupe CE ont eu une complication, ce qui n'était pas significativement différent. En reprenant les dossiers des patients ayant été drainés par voie endoscopique, il apparaît que la moitié des patients drainés par prothèse plastique ont eu une obstruction de prothèse ayant nécessité une nouvelle procédure endoscopique pour son changement. Depuis quelques années, selon les recommandations en vigueur, des prothèses métalliques courtes sont posées d'emblée par voie endoscopique, ce qui permet de limiter les obstructions de prothèse (49). Il faudrait donc réévaluer cette morbidité sur les années les plus récentes, elle devrait être diminuée depuis l'arrêt de l'utilisation des prothèses plastiques.

La morbidité du **traitement néoadjuvant** était difficile à évaluer. Il existe un biais d'information

évident en lien avec le caractère rétrospectif de cette étude. Toutes les complications n'apparaissent pas forcément dans les compte-rendus de chimiothérapie ou de radiothérapie, en particulier si les séances se sont déroulées hors centre.

De plus le traitement néoadjuvant a beaucoup évolué en l'espace de 10 ans. La radiothérapie a été réalisée de manière conformationnelle dès 2004 et, majoritairement, appliquée aux patients avec une irradiation minimale de 45 à 50 Gy sur la zone tumorale et les ganglions périphériques, parfois complétée par une surimpression à 59,4 Gy sur le volume de la tumeur. Mais la chimiothérapie a beaucoup évolué sur cette période. Les patients les plus anciens ont reçu un traitement à base de 5-FU et de cisplatine en association avec de la radiothérapie. Par la suite, devant les bons résultats de la gemcitabine pour les tumeurs métastatiques(4,5), les patients ont reçu initialement de la gemcitabine, majoritairement en association avec du cisplatine ou de l'oxaliplatine, puis, après réévaluation, une radiochimiothérapie à base de gemcitabine ou de capecitabine. Actuellement, le schéma complet de traitement néoadjuvant le plus fréquemment réalisé au CHU de Bordeaux comporte une 1ère phase de chimiothérapie à base de FOLFIRINOX puis une radiochimiothérapie à base de FOLFOX. L'engouement récent pour le FOLFIRINOX repose sur plusieurs études retrouvant une bonne efficacité de ce traitement pour les tumeurs métastatiques(67,68).

Malgré les difficultés à obtenir l'intégralité des informations de chimiothérapie pour les patients les plus anciens, nous avons pu mettre en évidence que plus de la moitié des patients ayant eu une chimiothérapie à base de gemcitabine ou de 5-FU et cisplatine n'ont pas eu de complication de la chimio-et/ou de la radiothérapie néoadjuvante.

Par contre, seulement 1/4 des patients traités par FOLFIRINOX n'ont pas eu de complication de la chimio- et/ou de la radiothérapie. 2 patients (soit 8%) ont eu des complications graves avec 1 neutropénie fébrile et 1 OAP au 5FU ayant nécessité l'arrêt précoce du FOLFIRINOX. De plus, il a été nécessaire d'arrêter l'oxaliplatine chez 2 patients du fait d'une neuropathie de grade 3. Ces résultats témoignent d'une morbidité non négligeable de ce traitement.

Mais il existe un biais d'information puisque la morbidité du FOLFIRINOX a pu être mieux évaluée du fait de la meilleure disponibilité des compte-rendus de chimiothérapies, majoritairement réalisées au CHU, ce qui pourrait expliquer en partie cette différence si importante.

Après biopsie, drainage et radiochimiothérapie, les patients opérés après traitement néoadjuvant ont donc logiquement une prise en charge plus longue que les patients opérés d'emblée, avec un délai médian entre le diagnostic et la chirurgie évalué à 8,5 mois contre 0,9 mois.

La **chirurgie** après traitement néoadjuvant était plus longue avec un temps opératoire médian de 6 heures – *versus* 5 heures en cas de chirurgie d'emblée. Ce temps opératoire plus long s'explique probablement par l'envahissement local de la tumeur, comme en témoigne la plus grande fréquence des résections veineuses dans le groupe NA (37,6% vs 20,9%). Cette hypothèse semble être renforcée par l'analyse des patients initialement classés de stade II avec contact veineux puisque aucune différence significative en terme de temps opératoire et de résection veineuse per-opératoire n'a été retrouvée. Mais devant le faible nombre de patients de cette analyse, il n'est pas possible de conclure.

Le saignement per-opératoire n'était pas augmenté dans le groupe NA. De plus, il n'y avait pas de différence en terme de reconstruction digestive ; on retrouve dans les 2 groupes le même taux d'anastomoses pancréatico-gastriques, d'anastomoses pancréatico-jéjunales et de wirsungostomies. Ceci montre que l'attitude du chirurgien ne diffère pas en fonction du traitement préopératoire.

Les **complications post-opératoires** ont été les mêmes dans les 2 groupes. Leur gravité, en particulier la mortalité postopératoire, était également identique dans les 2 groupes. Le score CCI utilisé a permis de rendre compte de cette morbi-mortalité, en prenant en compte jusqu'à 3 complications et non plus la complication la plus grave du score Dindo-Clavien.

Nous avons listé les complications les plus fréquentes de la DPC et pour chaque complication, nous avons étudié leur fréquence. Étonnamment, nous avons retrouvé un taux de fistule pancréatique identique dans les 2 groupes, ce qui est en contradiction avec certaines données de la littérature (82). Le taux d'hémorragie post-opératoire était le même dans les 2 groupes, avec un taux de mortalité de 7 patients sur 25, soit 28 %. Ce taux de mortalité après complication hémorragique est un peu moins élevé que dans les données de la littérature (50), probablement par l'inclusion dans ces complications des hémorragies digestives, en particulier par ulcère de l'anastomose gastro-jéjunale.

L'étude de la morbidité dans cette série présente plusieurs biais d'un point de vue méthodologique. En effet, il s'agit d'une étude rétrospective portant uniquement sur les patients ayant pu être opérés. Son caractère rétrospectif crée un biais d'information, puisqu'il ne permet pas le recueil de la totalité des complications présentés par le patient en pré-opératoire, en particulier les complications des biopsies et du traitement néoadjuvant si ces traitements étaient réalisés hors centre. Il existe également un biais de sélection puisqu'il ne s'agit pas d'une étude en intention de traiter. Ce type d'étude, même rétrospective permettrait de décrire tous les patients, y compris ceux qui ont reçu le traitement néoadjuvant sans pouvoir être réséqués, soit par échappement au traitement (apparition

de localisation à distance au cours du traitement), soit par persistance d'un envahissement local trop important visible au scanner préopératoire ou retrouvé en per-opératoire.

De plus, il apparaît que les 2 populations de patients étaient assez différentes, créant un biais de confusion : globalement la population du groupe NA était plus jeune, avec une altération de l'état général plus marqué, leurs tumeurs étaient de tailles plus importantes et étaient localement plus avancées avec un envahissement veineux ou artériel plus important ; il y avait aussi plus d'adénopathies suspectes retrouvées au bilan initial. L'analyse des patients de stade II avec envahissement veineux limite ce biais. Elle permet de confirmer l'absence de morbidité supplémentaire en lien avec le traitement pré-opératoire.

Pour présenter l'envahissement veineux ou artériel, nous avons choisi de le classer en 3 niveaux (absence de contact, contact $< 180^\circ$, contact $> 180^\circ$), en différenciant l'envahissement de l'AMS et du TC. Cette classification a l'avantage d'être très simple d'utilisation mais une de ses limites est de ne pas bien faire la différence entre un petit envahissement $< 90^\circ$ ou décrit comme des « flammèches » et un envahissement de presque 180° , surtout au niveau du contact artériel. Cette classification demanderait à être réactualisée pour bien différencier ces patients et permettre un meilleur appariement pour d'éventuelles études comparatives.

Pour évaluer l'**efficacité du traitement néoadjuvant**, nous avons pris en compte à la fois l'histologie finale des pièces opératoires – permettant d'avoir des données objectives sur la réponse tumorale au traitement – et la survie globale et survie sans récurrence des patients, permettant d'avoir des données sur l'efficacité à long terme du traitement.

L'**étude histologique** des pièces opératoires confirme les données de la littérature, qui démontrent la réelle efficacité du traitement en terme de réponse locale (7,8,53,83,84). Nous avons retrouvé après traitement néoadjuvant :

- un *downsizing* tumoral avec une taille tumorale dans le groupe NA significativement diminuée par rapport au groupe CE ; de plus, comparée à son évaluation sur les scanners avant traitement, la taille tumorale sur les pièces opératoires était nettement diminuée chez les patients du groupe NA, ce qui n'était pas retrouvé dans le groupe CE
- un *downstaging* tumoral avec seulement 65,9 % des patients du groupe NA classés ypT3 ou ypT4 contre 91,3 % dans le groupe CE, et seulement 43,5 % des patients du groupe NA classés N+ contre 80 % dans le groupe CE.

- une possibilité de réponse complète au traitement néoadjuvant avec 12 patients classés ypT0N0
- des embolies vasculaires et un envahissement péri-nerveux moins fréquents dans le groupe NA
- une différenciation tumorale identique dans les 2 groupes

Le taux de résection R0, identique dans les 2 groupes (autour de 80%), témoigne également de l'efficacité du traitement néoadjuvant, car celui-ci a été réalisé sur des tumeurs qui n'étaient initialement pas résécables d'emblée ou résécables avec un fort risque de résection R0.

L'analyse des patients de stade II avec envahissement veineux permet de confirmer les différences entre les 2 groupes en terme de taille tumorale et de taux d'embolies vasculaires. Malheureusement il n'a pas été possible de mettre en évidence d'autres différences devant un nombre insuffisant de patients.

Le **suivi à moyen et long terme** n'a pas permis de retrouver de différence en terme de survie sans récurrence ou de survie globale.

Les patients du groupe CE ont suivi majoritairement un traitement adjuvant, ce qui n'était pas le cas des patients du groupe NA (73 % vs 29,4 %). Comme rapporté dans la littérature (85–87), environ 30% des patients opérés d'emblée n'ont pas pu bénéficier d'un traitement adjuvant, et n'ont donc pas eu la totalité du traitement recommandé pour le traitement de l'adénocarcinome pancréatique (4–6) soit du fait de complications post-opératoires importantes, soit du fait d'une altération de l'état général en post-opératoire trop marquée pour permettre la mise en place d'une chimiothérapie.

Nous n'avons pas retrouvé de manière formelle de patients souffrant d'une conséquence de la radio-chimiothérapie de type atteinte artérielle comme suggéré dans la littérature(88). Toutefois une patiente du groupe NA a présenté des douleurs abdominales plusieurs années après la chirurgie sur une sténose du tronc coeliaque probablement sur une récurrence locale, mais non prouvée histologiquement.

La survie sans récurrence et la survie globale n'étaient pas différentes dans les 2 groupes, leurs médianes étaient respectivement de 14,6 mois et 21,3 mois, ce qui concorde avec les données de la littérature (7,89). L'analyse des patients de stade II avec envahissement veineux ne retrouve pas non plus de différence significative en terme de récurrence ou de survie.

Ces résultats sont confirmés par les courbes de survies, qui sont similaires dans les 2 groupes. Au

cours de la période étudiée, s'étendant sur 10 ans, différents protocoles de chimiothérapie néoadjuvante ont été expérimentés au CHU. Il nous a semblé judicieux de calculer également les courbes de survie spécifiques à chaque protocole de traitement. Ainsi, les patients ayant reçu du 5FU-cisplatine ont des courbes de survie moins bonnes ; ceux ayant reçu des protocoles à base de gemcitabine ont des courbes de survie similaires à celles des patients opérés d'emblée ; par contre, les courbes de survie des patients opérés après traitement à base de FOLFIRINOX sont en faveur de ce traitement. Le nombre restreint de patients (n=25) et les biais importants de cette étude ne permettent toutefois pas de conclure, mais il est à noter qu'avec un recul d'au moins 12 mois, plus de la moitié de ces patients étaient au premier janvier 2015 indemnes de récurrence (alors que la médiane de survie sans récurrence des patients de l'étude est de 14,6 mois).

Cette étude confirme donc les données de la littérature sur le plan de l'efficacité histologique du traitement et sur le plan de la survie à long terme des patients après traitement néoadjuvant. De plus, ce travail a permis de faire le point sur le parcours global des patients traités en néoadjuvant. Il permet de mieux connaître ses aspects négatifs (la biopsie obligatoire, le drainage biliaire souvent nécessaire, la toxicité éventuelle du traitement néoadjuvant, le délai préopératoire allongé, le risque de progression de la maladie au cours du traitement, le temps opératoire plus long) ; mais aussi positifs (la possibilité d'une intervention chirurgicale chez certains patients ayant une tumeur initialement non résécable avec une morbidité péri-opératoire identique, la possibilité d'obtenir une réponse histologique complète dans 14 % des cas, l'absence de traitement adjuvant systématique et peut-être une augmentation de la survie sans récurrence des patients ayant reçu un protocole à base de FOLFIRINOX). Ces données permettront d'informer le patient de façon plus claire et précise, avant un traitement néoadjuvant.

Conclusion

Pour les malades localement avancés, cette étude confirme donc les données de la littérature. Le traitement néoadjuvant permet à des patients non résécables de bénéficier du seul traitement curatif, c'est-à-dire la résection chirurgicale, avec un taux de résection R0 similaire à ceux opérés d'emblée. Ces patients ont, après résection chirurgicale, des taux de survie globale et de survie sans récurrence similaires à ceux des patients opérés d'emblée. De plus, malgré une toxicité du traitement néoadjuvant non négligeable, les complications per- et postopératoires chez ces patients ne sont pas plus fréquentes que chez ceux opérés d'emblée, dans un centre expert. Ce traitement est donc incontestablement utile en cas de tumeur localement avancée.

Pour les malades *borderline*, devant les bons résultats histologiques retrouvés dans le groupe NA, nous nous attendions à trouver un bénéfice important en faveur du groupe NA. Dans la littérature, les patients *borderline* opérés après traitement néoadjuvant ont également une survie identique à celle des patients opérés d'emblée. C'est pourquoi nous avons réalisé l'analyse d'un sous-groupe de patients de stade II avec envahissement veineux. Malheureusement cette analyse est décevante et semblerait montrer que dans le cas de tumeurs plus petites, le traitement néoadjuvant a moins d'impact sur la survie que la qualité du geste opératoire. Toutefois, le nombre restreint de patients dans ce sous-groupe ainsi que la grande hétérogénéité des traitements néoadjuvants ne nous permettent absolument pas de conclure.

Pour les malades opérables d'emblée, se pose actuellement la question de leur proposer un traitement néoadjuvant de manière systématique (à l'instar de la prise en charge chirurgicale des métastases hépatiques de cancers colo-rectaux). Cette étude ne permet pas de conclure en ce sens devant le peu de patients résécables d'emblée dans le groupe NA. Ce traitement aurait l'avantage théorique de sélectionner les mauvais répondeurs, qui progressent rapidement sous traitement néoadjuvant, mais il faudrait pouvoir prouver que ces patients sont les mêmes que ceux qui récidivent rapidement après chirurgie d'emblée. Il est donc indispensable de réaliser une étude en intention de traiter pour pouvoir répondre à cette question.

Depuis 2010 de nouveaux protocoles de chimiothérapie néoadjuvante à base de FOLFIRINOX et de radiochimiothérapie à base de FOLFOX ont été mis en place, en particulier au CHU de Bordeaux. Cette étude permet de mettre en évidence une tendance en faveur de ce traitement, que ce soit sur le plan de la survie sans récurrence ou de la survie globale, comparativement à certains protocoles plus anciens. Le FOLFIRINOX, bien qu'ayant une toxicité plus importante que les autres traitements, ne

semble pas apporter de morbi-mortalité postopératoire supplémentaire. Il semble donc important d'évaluer spécifiquement ce traitement et de le comparer à d'autres protocoles, par une étude en intention de traiter.

Actuellement, en France et en Europe, plusieurs études cliniques sont en cours (PANACHE-01 et ESPAC-5). Ces études ont pour but d'évaluer de façon prospective et en intention de traiter, l'efficacité de différents traitements néoadjuvants chez les patients résécables d'emblée et *borderline* (52,90).

Bibliographie

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Reprint of: Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2015 Jun;51(9):1201–2.
2. Wagner M, Redaelli C, Lietz M, Seiler CA, Friess H, Büchler MW. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg*. 2004 mai;91(5):586–94.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015 Feb;65(1):5–29.
4. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2007 Jan 17;297(3):267–77.
5. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010 Sep 8;304(10):1073–81.
6. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, Almond J, Link K, Beger H, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2001 Nov 10;358(9293):1576–85.
7. Gillen S, Schuster T, Meyer zum Büschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/Neoadjuvant Therapy in Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Response and Resection Percentages. *PLoS Med* [Internet]. 2010 Apr [cited 2015 Jun 21];7(4). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2857873/>
8. Assifi MM, Lu X, Eibl G, Reber HA, Li G, Hines OJ. Neoadjuvant Therapy in Pancreatic Adenocarcinoma: A Meta-Analysis of Phase II Trials. *Surgery*. 2011 Sep;150(3):466–73.
9. Turrini O, Viret F, Moureau-Zabotto L, Guiramand J, Moutardier V, Lelong B, et al. Neoadjuvant chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for initially locally advanced head pancreatic adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol EJSO*. 2009 décembre;35(12):1306–11.
10. Denost Q, Laurent C, Adam J-P, Capdepon M, Vendrely V, Collet D, et al. Pancreaticoduodenectomy following chemoradiotherapy for locally advanced adenocarcinoma of the pancreatic head. *HPB*. 2013 Sep;15(9):716–23.
11. Zhu C-P, Shi J, Chen Y-X, Xie W-F, Lin Y. Gemcitabine in the chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer: a meta-analysis. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2011 May;99(2):108–13.
12. Moutardier V, Giovannini M, Lelong B, Monges G, Bardou VJ, Magnin V, et al. A phase II single institutional experience with preoperative radiochemotherapy in pancreatic adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2002 Aug;28(5):531–9.

13. Palmer DH, Stocken DD, Hewitt H, Markham CE, Hassan AB, Johnson PJ, et al. A randomized phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: gemcitabine alone versus gemcitabine combined with cisplatin. *Ann Surg Oncol*. 2007 Jul;14(7):2088–96.
14. Regine WF, Winter KA, Abrams RA, Safran H, Hoffman JP, Konski A, et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008 Mar 5;299(9):1019–26.
15. Simard EP, Ward EM, Siegel R, Jemal A. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. *CA Cancer J Clin*. 2012 Mar 1;62(2):118–28.
16. Cress RD, Yin D, Clarke L, Bold R, Holly EA. Survival among patients with adenocarcinoma of the pancreas: a population-based study (United States). *Cancer Causes Control CCC*. 2006 May;17(4):403–9.
17. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, Arnold MA, Chang DC, Coleman J, et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2006 Nov;10(9):1199–210; discussion 1210–1.
18. Duffy A, Capanu M, Allen P, Kurtz R, Olson SH, Ludwig E, et al. Pancreatic adenocarcinoma in a young patient population--12-year experience at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Surg Oncol*. 2009 Jul 1;100(1):8–12.
19. Teiblum S, Thygesen LC, Johansen C. Sixty-one years of pancreatic cancer in Denmark from 1943 to 2003: a nationwide study. *Pancreas*. 2009 May;38(4):374–8.
20. IARC. IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to Humans. Vol. 83 : Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC, Lyon, France; 2004.
21. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg Dtsch Ges Für Chir*. 2008 Jul;393(4):535–45.
22. Li D, Morris JS, Liu J, Hassan MM, Day RS, Bondy ML, et al. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *JAMA*. 2009 Jun 24;301(24):2553–62.
23. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer*. 2005 Jun 6;92(11):2076–83.
24. Li D, Yeung S-CJ, Hassan MM, Konopleva M, Abbruzzese JL. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2009 Aug;137(2):482–8.
25. Maisonneuve P, Lowenfels AB, Bueno-de-Mesquita HB, Ghadirian P, Baghurst PA, Zatonski WA, et al. Past medical history and pancreatic cancer risk: Results from a multicenter case-control study. *Ann Epidemiol*. 2010 Feb;20(2):92–8.
26. Shi C, Hruban RH, Klein AP. Familial pancreatic cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2009 Mar;133(3):365–74.
27. Chu D, Kohlmann W, Adler DG. Identification and screening of individuals at increased risk

for pancreatic cancer with emphasis on known environmental and genetic factors and hereditary syndromes. *JOP J Pancreas*. 2010;11(3):203–12.

28. Brand RE, Lerch MM, Rubinstein WS, Neoptolemos JP, Whitcomb DC, Hruban RH, et al. Advances in counselling and surveillance of patients at risk for pancreatic cancer. *Gut*. 2007 Oct;56(10):1460–9.
29. Turrini O, Cano C, Legoffic A, Delpero JR, Dagorn JC, Iovanna J. Genetic alterations in precancerous pancreatic lesions and their clinical implications. *Gastroentérologie Clin Biol*. 2009 Oct;33(10-11):1028–35.
30. Neoptolemos JP, Stocken DD, Dunn JA, Almond J, Beger HG, Pederzoli P, et al. Influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2001 Dec;234(6):758–68.
31. Campbell F, Smith RA, Whelan P, Sutton R, Raraty M, Neoptolemos JP, et al. Classification of R1 resections for pancreatic cancer: the prognostic relevance of tumour involvement within 1 mm of a resection margin. *Histopathology*. 2009 Sep;55(3):277–83.
32. Lüttges J, Vogel I, Menke M, Henne-Bruns D, Kremer B, Klöppel 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 Int J Pathol*. 1998 Sep;433(3):237–42.
33. Delpero JR, Paye F, Bachellier P. Monographie de l'Association française de chirurgie. *Cancer du pancréas*. Paris: Arnette; 2010.
34. 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 Jan;13(1):149–56.
35. Francis IR. Pancreatic adenocarcinoma: diagnosis and staging using multidetector-row computed tomography (MDCT) and magnetic resonance imaging (MRI). *Cancer Imaging*. 2007 Oct 1;7(Special issue A):S160–5.
36. 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 May;170(5):1315–22.
37. Hartwig W, Schneider L, Diener MK, Bergmann F, Büchler MW, Werner J. Preoperative tissue diagnosis for tumours of the pancreas. *Br J Surg*. 2009 Jan 1;96(1):5–20.
38. Bardales RH, Stelow EB, Mallery S, Lai R, Stanley MW. Review of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol*. 2006 Feb;34(2):140–75.
39. Lévy P, Hammel P, Ruszniewski P. Diagnostic challenge in autoimmune pancreatitis: beware of shipwreck! *Gut*. 2008 Dec 1;57(12):1646–7.
40. Detlefsen S, Mohr Drewes A, Vyberg M, Klöppel G. Diagnosis of autoimmune pancreatitis by core needle biopsy: application of six microscopic criteria. *Virchows Arch Int J Pathol*. 2009 May;454(5):531–9.

41. Tempero MA, Malafa MP, Behrman SW, Benson AB, Casper ES, Chiorean EG, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2014. J Natl Compr Canc Netw. 2014 Aug 1;12(8):1083–93.
42. 9. Cancer du pancréas | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cited 2015 Jul 26]. Available from: <http://www.snfge.org/content/9-cancer-du-pancreas>
43. Buc E, Sauvanet A. Duodénopancréatectomie céphalique. EMC - Tech Chir - Appar Dig. 2011 Jan;6(4):1–24.
44. Cancers digestifs - Recommandations et outils d'aide à la pratique | Institut National Du Cancer [Internet]. [cited 2015 Aug 3]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Cancers-digestifs#toc-recommandations-de-prise-en-charge-sp-cialis-e>
45. Delpero JR, Boher JM, Sauvanet A, Le Treut YP, Sa-Cunha A, Mabrut JY, et al. Pancreatic adenocarcinoma with venous involvement: is up-front synchronous portal-superior mesenteric vein resection still justified? A survey of the association française de chirurgie. Ann Surg Oncol. 2015 Jun;22(6):1874–83.
46. Turrini O, Ewald J, Barbier L, Mokart D, Blache JL, Delpero JR. Should the Portal Vein Be Routinely Resected During Pancreaticoduodenectomy For Adenocarcinoma?: Ann Surg. 2013 Apr;257(4):726–30.
47. 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 Jun;30(6):976–82; discussion 983–4.
48. Amano H, Miura F, Toyota N, Wada K, Katoh K, Hayano K, et al. Is pancreatectomy with arterial reconstruction a safe and useful procedure for locally advanced pancreatic cancer? J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2009;16(6):850–7.
49. Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S, Teshima T, Inoue T, Sasaki Y, et al. Concomitant benefit of preoperative irradiation in preventing pancreas fistula formation after pancreatoduodenectomy. Arch Surg Chic Ill 1960. 1991 Jul;126(7):885–9.
50. Turrini O, Moutardier V, Guiramand J, Lelong B, Bories E, Sannini A, et al. Hemorrhage after duodenopancreatectomy: impact of neoadjuvant radiochemotherapy and experience with sentinel bleeding. World J Surg. 2005 Feb;29(2):212–6.
51. Winner M, Goff SL, Chabot JA. Neoadjuvant therapy for Non-metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. Semin Oncol. 2015 Feb 1;42(1):86–97.
52. A study looking at chemotherapy or chemoradiotherapy before surgery for pancreatic cancer (ESPAC-5F) [Internet]. Cancer Research UK. [cited 2015 Aug 3]. Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/find-a-clinical-trial/a-study-looking-at-chemotherapy-or-chemoradiotherapy-before-surgery-for-pancreatic-cancer-espac-5f>
53. Belli C, Cereda S, Anand S, Reni M. Neoadjuvant therapy in resectable pancreatic cancer: A critical review. Cancer Treat Rev. 2013 août;39(5):518–24.

54. Turrini O, Viret F, Moureau-Zabotto L, Guiramand J, Moutardier V, Lelong B, et al. Neoadjuvant 5 fluorouracil-cisplatin chemoradiation effect on survival in patients with resectable pancreatic head adenocarcinoma: a ten-year single institution experience. *Oncology*. 2009;76(6):413–9.
55. Valle JW, Palmer D, Jackson R, Cox T, Neoptolemos JP, Ghaneh P, et al. Optimal Duration and Timing of Adjuvant Chemotherapy After Definitive Surgery for Ductal Adenocarcinoma of the Pancreas: Ongoing Lessons From the ESPAC-3 Study. *J Clin Oncol*. 2014 Feb 20;32(6):504–12.
56. Mullen JT, Lee JH, Gomez HF, Ross WA, Fukami N, Wolff RA, et al. Pancreaticoduodenectomy after placement of endobiliary metal stents. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2005 Nov;9(8):1094–104; discussion 1104–5.
57. Mornex F, Girard N, Scoazec J-Y, Bossard N, Ychou M, Smith D, et al. Feasibility of preoperative combined radiation therapy and chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin in potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: The French SFRO-FFCD 97-04 Phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Aug 1;65(5):1471–8.
58. White RR, Hurwitz HI, Morse MA, Lee C, Anscher MS, Paulson EK, et al. Neoadjuvant chemoradiation for localized adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg Oncol*. 2001 Dec;8(10):758–65.
59. Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, Sun CC, Lee JE, Pisters PWT, et al. Preoperative Gemcitabine-Based Chemoradiation for Patients With Resectable Adenocarcinoma of the Pancreatic Head. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20;26(21):3496–502.
60. Heinrich S, Schäfer M, Weber A, Hany TF, Bhure U, Pestalozzi BC, et al. Neoadjuvant chemotherapy generates a significant tumor response in resectable pancreatic cancer without increasing morbidity: results of a prospective phase II trial. *Ann Surg*. 2008 Dec;248(6):1014–22.
61. Golcher H, Brunner TB, Witzigmann H, Marti L, Bechstein W-O, Bruns C, et al. Neoadjuvant chemoradiation therapy with gemcitabine/cisplatin and surgery versus immediate surgery in resectable pancreatic cancer. *Strahlenther Onkol*. 2015;191:7–16.
62. Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, Zampino MG, André T, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 May 20;23(15):3509–16.
63. Leone F, Gatti M, Massucco P, Colombi F, Sperti E, Campanella D, et al. Induction gemcitabine and oxaliplatin therapy followed by a twice-weekly infusion of gemcitabine and concurrent external-beam radiation for neoadjuvant treatment of locally advanced pancreatic cancer: a single institutional experience. *Cancer*. 2013 Jan 15;119(2):277–84.
64. Kim EJ, Ben-Josef E, Herman JM, Bekaii-Saab T, Dawson LA, Griffith KA, et al. A Multi-Institutional Phase II Study of Neoadjuvant Gemcitabine and Oxaliplatin with Radiation Therapy in Patients with Pancreatic Cancer. *Cancer*. 2013 Aug 1;119(15):2692–700.
65. Turrini O, Ychou M, Moureau-Zabotto L, Rouanet P, Giovannini M, Moutardier V, et al. Neoadjuvant docetaxel-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreas:

New neoadjuvant regimen was safe and provided an interesting pathologic response. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2010 Oct;36(10):987–92.

66. Sherman WH, Chu K, Chabot J, Allendorf J, Schrope BA, Hecht E, et al. Neoadjuvant gemcitabine, docetaxel, and capecitabine followed by gemcitabine and capecitabine/radiation therapy and surgery in locally advanced, unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer*. 2015 Mar 1;121(5):673–80.
67. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2011 mai;364(19):1817–25.
68. Lee MG, Lee SH, Lee SJ, Lee YS, Hwang J-H, Ryu JK, et al. 5-Fluorouracil/leucovorin combined with irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX) as second-line chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer who have progressed on gemcitabine-based therapy. *Chemotherapy*. 2013;59(4):273–9.
69. Christians KK, Tsai S, Mahmoud A, Ritch P, Thomas JP, Wiebe L, et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX for Borderline Resectable Pancreas Cancer: A New Treatment Paradigm? *The Oncologist*. 2014 Mar;19(3):266–74.
70. Marthey L, Sa-Cunha A, Blanc JF, Gauthier M, Cuffe A, Francois E, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic adenocarcinoma: results of an AGEO multicenter prospective observational cohort. *Ann Surg Oncol*. 2015 Jan;22(1):295–301.
71. Faris JE, Blaszkowsky LS, McDermott S, Guimaraes AR, Szymonifka J, Huynh MA, et al. FOLFIRINOX in Locally Advanced Pancreatic Cancer: The Massachusetts General Hospital Cancer Center Experience. *The Oncologist*. 2013 May;18(5):543–8.
72. Cassinotto C, Mouries A, Lafourcade J-P, Terrebonne E, Belleannée G, Blanc J-F, et al. Locally advanced pancreatic adenocarcinoma: reassessment of response with CT after neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy. *Radiology*. 2014 Oct;273(1):108–16.
73. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of Surgical Complications. *Ann Surg*. 2004 Aug;240(2):205–13.
74. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al. Postoperative pancreatic fistula: An international study group (ISGPF) definition. *Surgery*. 2005 juillet;138(1):8–13.
75. Slankamenac K, Graf R, Barkun J, Puhan MA, Clavien P-A. The Comprehensive Complication Index: A Novel Continuous Scale to Measure Surgical Morbidity. *Ann Surg*. 2013 Jul;258(1):1–7.
76. Thierry André. Cancer du pancréas [Internet]. *Thésaurus national de cancérologie digestive*. [cited 2015 Mar 21]. Available from: <http://www.tncd.org/>
77. Eloubeidi MA, Tamhane A, Varadarajulu S, Wilcox CM. Frequency of major complications after EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a prospective evaluation. *Gastrointest Endosc*. 2006 Apr;63(4):622–9.
78. Gress F, Michael H, Gelrud D, Patel P, Gottlieb K, Singh F, et al. EUS-guided fine-needle aspiration of the pancreas: evaluation of pancreatitis as a complication. *Gastrointest Endosc*.

2002 Dec;56(6):864–7.

79. O'Toole D, Palazzo L, Arotçarena R, Dancour A, Aubert A, Hammel P, et al. Assessment of complications of EUS-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc*. 2001 Apr;53(4):470–4.
80. Van der Gaag NA, Rauws EAJ, van Eijck CHJ, Bruno MJ, van der Harst E, Kubben FJGM, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med*. 2010 Jan 14;362(2):129–37.
81. Fang Y, Gurusamy KS, Wang Q, Davidson BR, Lin H, Xie X, et al. Pre-operative biliary drainage for obstructive jaundice. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;9:CD005444.
82. Ferrone CR, Marchegiani G, Hong TS, Ryan DP, Deshpande V, McDonnell EI, et al. Radiological and surgical implications of neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg*. 2015;261(1):12–7.
83. Xu CP, Xue XJ, Liang N, Xu DG, Liu FJ, Yu XS, et al. Effect of chemoradiotherapy and neoadjuvant chemoradiotherapy in resectable pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014 Apr;140(4):549–59.
84. 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 Jan;17(1):194–205.
85. Yeo CJ, Abrams RA, Grochow LB, Sohn TA, Ord SE, Hruban RH, et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: postoperative adjuvant chemoradiation improves survival. A prospective, single-institution experience. *Ann Surg*. 1997 May;225(5):621–36.
86. Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahmoud T, van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CH, et al. Adjuvant Radiotherapy and 5-Fluorouracil After Curative Resection of Cancer of the Pancreas and Periapillary Region. *Ann Surg*. 1999 Dec;230(6):776.
87. Scodan RL, Mornex F, Girard N, Mercier C, Valette P-J, 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 Aug 1;20(8):1387–96.
88. Turrini O, Moutardier V, Guiramand J, Viret F, Giovaninni M, Delperio JR. Long term morbidity of neoadjuvant chemoradiation for pancreatic head adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2006 Feb;32(1):77–9.
89. Addeo P, Rosso E, Fuchshuber P, Oussoultzoglou E, De Blasi V, Simone G, et al. Resection of Borderline Resectable and Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinomas after Neoadjuvant Chemotherapy. *Oncology*. 2015 Mar 7;
90. PHRC obtenu [Internet]. [cited 2015 Aug 3]. Available from: <http://www.chirurgie-viscerale.org/societe/french/phrc/index.phtml>

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque.