



HAL
open science

Radiochimiothérapie des cancers du pancréas borderline ou localement avancés : analyse rétrospective d'une cohorte de 89 patients traités au CHU de Bordeaux

Claudia Pouypoudat

► **To cite this version:**

Claudia Pouypoudat. Radiochimiothérapie des cancers du pancréas borderline ou localement avancés : analyse rétrospective d'une cohorte de 89 patients traités au CHU de Bordeaux. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01587513

HAL Id: dumas-01587513

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01587513>

Submitted on 14 Sep 2017

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

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

Université de Bordeaux

U.F.R. des Sciences Médicales

Année 2017

N°3072

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
DES Oncologie option Radiothérapie

Présentée et soutenue publiquement le 10 juillet 2017

par Claudia **POUYPOUDAT** née le 30 Juin 1987 à Toulouse (31)

**Radiochimiothérapie des cancers du pancréas
borderline ou localement avancés:**

Analyse rétrospective d'une cohorte de 89 patients traités au
CHU de Bordeaux

Directeur de thèse :

Madame le Dr Véronique **VENDRELY**

Rapporteur de thèse :

Monsieur le Professeur Antonio **SA-CUNHA**

Membres du Jury :

Professeur Guy KANTOR	Président
Professeur Jean-Frédéric BLANC	Juge
Professeur Christophe LAURENT	Juge
Docteur Eric TERREBONNE	Juge
Docteur Véronique VENDRELY	Juge

A ma directrice de thèse

Madame le Docteur VENDRELY,

Merci de m'avoir proposé ce travail et d'avoir pensé à moi tôt dans mon cursus. Vous avoir en directrice de thèse a été pour moi riche en enseignements. Votre réactivité, votre aide et vos connaissances ont été essentielles et ont rendu ce travail très intéressant. Je ne peux également que vous remercier pour le grand soutien dont vous avez fait preuve à mon égard. Vous êtes pour moi un exemple en tant que médecin radiothérapeute mais également dans votre vie plus personnelle. J'espère un jour arriver à faire un peu comme vous. Bref, je ne suis pas prête d'arrêter de vous vouvoyer et m'en excuse.

A mon président du jury

Monsieur le Professeur KANTOR,

Tout d'abord merci d'avoir accepté d'être mon président du jury bien sûr mais surtout merci de l'aide que vous m'avez apportée pendant mon cursus. Vous avez su m'aiguiller dans la recherche fondamentale dès que vous avez perçu ce désir chez moi en tant que votre interne, vous avez su me pousser sans relâche pour faire un master 2 malgré mes réticences initiales et, pour tout ceci, je vous suis redevable tant cela m'a apporté sur un plan professionnel mais également personnel. Vous êtes également un coordinateur proche des internes et à l'écoute même quand la référente que je fus défendait vivement les siens. Je suis ravie d'avoir pu travailler avec vous et garde en tête tous les conseils que vous avez pu me prodiguer en ces quelques années.

A mon rapporteur

Monsieur le Professeur SA-CUNHA,

Merci de l'honneur que vous m'avez fait de relire mon travail et de me donner ces quelques commentaires et avis sur mon travail en tant que rapporteur de ma thèse. Votre avis en tant que spécialiste sur le sujet m'a été d'une grande aide.

A mon jury de thèse

Monsieur le Professeur BLANC,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de m'avoir aidé au commencement de ce travail grâce aux données que vous m'avez fournies. Merci de votre avis sur ce travail et de votre présence ce jour.

Monsieur le Professeur LAURENT,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de me donner votre avis en tant qu'expert de la chirurgie pancréatique. J'espère que ce travail aura suscité votre intérêt.

Monsieur le Docteur TERREBONNE,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et d'avoir participé au recueil des données initiales des patients. J'espère que ce travail vous aura intéressé et je vous remercie de votre présence en ce moment important.

A mon père,

Merci d'avoir toujours été là pour moi dans toutes ces années malgré mon caractère parfois (un peu) compliqué. Les soirées devant « Tout le sport » et « Plus belle la vie » puis ensuite les bons repas du dimanche avec le petit ricard ont été des supers moments de partage qui redonnaient du courage pour continuer. Je suis fière d'être ta fille et fière des valeurs et du patrimoine que tu m'as transmis : l'amour du pays landais, du rugby en pleurant pendant les hymnes et de la convivialité (il y aussi le nom de famille mais c'est encore un peu tôt pour que je l'assume pleinement).

A ma mère,

Merci d'être là dans ce moment important. J'espère que l'on pourra partager encore d'autres bons moments dans le futur.

Au reste de ma famille,

A Michelle, Philippe, Jacqueline, Sandrine et la petite Inés. Une pensée pour papi Robert.

A Jean-Pierre et Michelle, qui me rappellent pleins de bons souvenirs à Bon-Encontre.

A mamie Augusta qui m'aura laissé un souvenir indélébile de gentillesse et de partie de cartes et de loto, les quines/doubles quines ainsi que les belotes/rebelotes n'ont plus de secrets pour moi.

A papi Léonce qui doit être bien content de voir que je suis enfin médecin.

Egalement une pensée pour la famille Maixant qui a été pour moi comme une deuxième famille à une période clé de ma vie et que je ne remercierai jamais assez pour tout ce qu'ils m'ont apporté.

A lokie,

Parce que ce chat est formidable, assez canon, que c'est une super coloc toujours disponible pour me soutenir et que je le dois à Louise !

A mes amis,

A ma Loulou justement, je suis ravie de t'avoir rencontré et qu'on ne se soit plus quittées. J'espère que nos bons délires, nos supers soirées et nos voyages vont continuer encore longtemps. Tu es une fille au top et je te remercie d'avoir été et d'être là pour moi.

A Virginie, je suis tellement contente de t'avoir comme amie, après cette bonne partie de badminton. On passe toujours de supers moments, tu m'as beaucoup épaulée. J'espère qu'on continuera à faire encore beaucoup de choses ensemble.

A Laetitia, amitié un peu plus récente mais au combien intense ! Je suis juste heureuse de t'avoir rencontré devant des haltères et qu'on puisse partager autant de choses toutes les deux. Tu m'as connue dans une période difficile et m'évader avec toi dans un monde de sport et de papotage intensifs m'a été salvateur. On va pouvoir s'organiser encore plein de belles choses.

A mes cointernes de cancérologie : clément (tu es un super mec, qui a toujours été pour moi un appui au niveau professionnel mais également personnel, j'espère qu'on va se voir encore longtemps malgré ton départ) ; thomas (tu es juste un mec formidable, je sais pas quoi dire de plus, tu as été une des personnes qui a été le plus là pour moi, les cookies, le déménagement, bref juste merci) ; julie (j'ai eu une très bonne idée de te contacter avant de venir, toujours très sympa de pouvoir parler avec toi) ; pauline et mathieu (mes potes de promo, bon ok, je suis un peu à la traîne moi), vardouhie, Frédéric, florent,

mario, eivind, manon, guillaume, rafael, soléne, maelle, morgane, mais aussi les plus jeunes, les deux nicolas et alexis.

A mes cointernes actuels : carole, adrian et quentin. Merci à vous trois de votre compréhension pendant cette période et de cette super ambiance. J'espère qu'on va encore bien rigoler (et badmintonner) pendant les 4 derniers mois !

A mes copines d'autres horizons : à Emma (une gastro en or), à Sabrina (merci de ton aide et de ton soutien précieux, j'espère qu'on arrivera à se voir un peu plus), à Adèle (merci pour ton aide pour mon PPT, au top de t'avoir comme voisine), à mes amies de Toulouse (Clairon, Sara, Pauline et bien d'autres).

A loic, nos années ont été très belles et notre passé commun m'a fait beaucoup avancer et reste inoubliable.

A l'IMB/INRIA Monc : je pense que vous ne réalisez pas tout ce que vous m'avez apporté que ce soit au niveau professionnel bien sûr avec des projets super intéressants mais également au niveau personnel ; j'espère que vous m'accepterez longtemps à vos côtés. Je dois citer bien sûr Olivier S (ton analyse scientifique, ton accueil et ta gentillesse rendent le travail très agréable ; tu étais un directeur de stage de M2 parfait) ; Cynthia (juste merci pour ton travail, ta rigueur et surtout ton accueil ; tellement merci pour cette invitation au haut carré ce premier jour et de m'avoir intégré. Et bien sûr merci pour ton aide dans ce travail de thèse !) ; Thierry (toujours un plaisir de pouvoir travailler avec toi, du travail super intéressant et rigoureux mais toujours dans une superbe ambiance) ; Guillaume (Dubai et le Qatar nous attendent), Thibaut, Manon, Marie et Thomas mes ex-cobureaux, Sébastien, Olivier G, Boris (que je vais rickroller à tout moment) et Florian (qui me doit toujours des fléchettes).

Aux médecins qui m'ont aidé dans ce travail et ceux que j'ai pu croiser dans mes stages :

Au service de radiothérapie de Haut Lévèque : Dr Trouette (merci pour la confiance que vous m'accordez et tous vos enseignements), Dr Dupin (merci pour ta pédagogie et ton aide dans les stats initiales), Dr Huchet, Dr Ouhabrache, Dr Haaser (présent au début et à la fin de mon internat , merci d'être si toi !).

Merci à l'équipe de manips, secrétaires, physiciens et dosimétristes qui participent à rendre ce service très agréable. C'est un plaisir de travailler à vos côtés.

Une grande pensée pour Monsieur le Pr Maire qui m'a donné envie de faire ce métier. C'est une vraie fierté pour moi d'avoir pu être un jour votre interne.

Au service de radiothérapie de Bergonié.

Au service d'oncologie de Libourne et les six très bons mois que j'ai pu passer avec vous, au service de gériatrie de Xavier Arnozan et pour tout ce que j'y ai appris, au service de radiologie de Bergonié et, enfin, à mon service actuel de Médecine Nucléaire de Haut-Lévèque, pour votre accueil, votre enseignement et votre gentillesse.

Enfin, je voudrais remercier Pr Chiche pour son implication ; Dr Cassinotto pour son aide initiale dans ma thèse ; et enfin, Sébastien Cossin, toujours réactif et aidant pour la réalisation de mes stats alors que je t'ai bien embêté !

Table des matières

Abréviations	9
Introduction	10
I. <u>Prise en charge des cancers pancréatiques</u>	
I. 1 Epidémiologie	12
I. 2 Examens clinique et paraclinique au diagnostic	18
I. 3 Prise en charge thérapeutique	23
II. <u>Analyse rétrospective d'une cohorte observationnelle de 89 patients consécutifs traités par chimiothérapie et radiochimiothérapie pour des cancers du pancréas classés initialement borderline ou localement avancés.</u>	
II. 1 Matériels et Méthodes	39
II. 2 Résultats	43
II. 3 Etude complémentaire : analyse des textures	58
II. 4 Discussion	62
Conclusion	69
Annexes	70
Bibliographie	71
Serment médical	78

Abréviations

AMS : Artère mésentérique supérieure

CTV : Clinical Target Volume

GTV : Gross Tumor Volume

IC : Intervalle de confiance

IGRT : Radiothérapie guidée par l'image

IMRT : Radiothérapie avec modulation d'intensité

IRM : Imagerie par résonance magnétique

PTV : Planning Target Volume

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

RR : Risque relatif

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie à émission de positons

UH : Unité Hounsfield

VMS : Veine mésentérique supérieure

Introduction

Avec une médiane de survie à 5 ans estimée à 5% (1–3), l'adénocarcinome pancréatique représente aujourd'hui la troisième cause de décès par cancer devant le cancer pulmonaire et le cancer colorectal. Son incidence augmente et on estime qu'il occupera la seconde position d'ici 2020 (4). Son diagnostic se fait souvent à un stade avancé, en raison d'une symptomatologie tardive, ce qui assombrit le pronostic et complique la prise en charge thérapeutique.

La résection chirurgicale associée à la chimiothérapie adjuvante est, à l'heure actuelle, la seule possibilité curative. Lorsqu'elle n'est pas envisageable, le traitement repose sur la chimiothérapie, qui peut être complétée par une radiochimiothérapie.

La définition de la résécabilité repose sur les rapports vasculaires de la tumeur et a donné lieu à plusieurs classifications. Depuis les années 2000, un nombre croissant de séries rétrospectives et prospectives suggèrent que les traitements de chimiothérapie ou de radiochimiothérapie permettent une chirurgie secondaire pour environ un tiers des patients porteurs de tumeurs localement avancées initialement non résécables (5,6).

Ces résultats ont permis le développement d'un rationnel de traitement néoadjuvant pour les tumeurs localement avancées comme pour les tumeurs classés borderline dans l'objectif de diminuer le taux de résections incomplètes R1.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact du traitement de chimiothérapie suivi de radiochimiothérapie sur le taux de résections secondaires, la survie sans progression et la survie globale d'une cohorte

consécutive de patients traités aux CHU de Bordeaux pour des cancers pancréatiques initialement non résécables ou classés borderline résécables.

Enfin, nous avons réalisé une analyse de texture qui pourrait permettre une aide à la décision thérapeutique en complément des données cliniques.

I. Prise en charge des cancers pancréatiques

1. Epidémiologie :

Le cancer pancréatique est un cancer relativement rare mais de pronostic défavorable. De plus, son incidence et sa mortalité spécifique est en augmentation en Europe. En effet, on estime à 11,9 pour 100 000 versus 11,3 pour 100 000 la mortalité liée au cancer pancréatique chez les hommes soit une contribution en hausse de la mortalité liée à tous les cancers de 28%. Chez les femmes, cette augmentation est de 8 pour 100 000 versus 6 pour 100 000 et il fait partie des seuls cancers avec le cancer bronchique à ne pas présenter une baisse de la mortalité au fil des années (*Données du Dr Catherine Hill IGR 2013*).

En 2012, 103 800 cas de cancers du pancréas ont été déclarés en Europe (51 900 hommes et 51 800 femmes), 104 500 en sont morts (7). Aux Etats-Unis, 40 000 personnes sont morts du cancer du pancréas en 2015 (3).

L'âge médian au diagnostic se situe autour de 70 ans avec un sex-ratio de 1.4 en faveur des hommes (tendance en cours de diminution due à l'augmentation de la consommation tabagique dans la population féminine) (8).

Les facteurs de risque sont divers et reconnus :

Facteurs de risque connus	Facteurs de risque possibles
Tabac	Alcool
Obésité	Inactivité physique
Diabète	Consommation de viande rouge et de viande transformée
Antécédents familiaux de cancer du pancréas	Exposition professionnelle à des produits chimiques
Certains troubles génétiques	Helicobacter pylori
Pancréatite chronique	Virus de l'hépatite B
	Maladie des gencives
	Fibrose kystique
	Cirrhose du foie

Tableau 1 : Facteurs de risque du cancer pancréatique

(tableau issu de la société canadienne du cancer)

Tabagisme : 20 à 30% des cancers pancréatiques exocrines sont liés au tabac. Le risque augmente avec la quantité de tabac fumée (cotée en paquets-années) et diminue dès l'arrêt (diminution de moitié après deux ans de sevrage ; risque de la population générale après un minimum de 10 ans de sevrage). Le risque relatif est de 1,74 (95% CI 1,61-1,87) pour les fumeurs actifs et de 1,2 (95% CI 1,11-1,29) pour les fumeurs sevrés. Jouent aussi un rôle le tabac à rouler, cigares, pipes et la tabac à mâcher ; en effet, pour la pipe et le cigare, ce ratio est de 1,47 (95% CI 1,17-1,83) pour les actifs et de 1,29 (95% CI 0,68-2,45) pour les personnes sevrées (9).

Obésité : Les patients en surpoids (BMI entre 25 et 29.9) entre 14 et 39 ans ou les patients obèses (BMI supérieur à 30) entre 20 et 49 ans ont un risque

augmenté de cancer pancréatique avec, respectivement, un *odds ratio* de 1,67 [IC 95% 1,20-2,34] et de 2,58 [IC95% 1,70-3,90], indépendamment de la présence d'un diabète. L'association est plus forte chez les hommes : RR de 1,8 versus 1,32 chez les femmes. Elle est également plus forte chez les fumeurs que chez les non-fumeurs avec un RR de 1,75 versus 1,46.

De plus, les personnes en surpoids ou obèses présentent une diminution de leur survie globale par rapport aux personnes de poids "normal" présentant le même stade tumoral et le même statut de résection : *hazard ratio*, 1,26 [95% CI, 0,94-1,69], $P=0,04$ pour les personnes en surpoids et *hazard ratio*, 1,86 [IC95%, 1,35-2,56], $P<0,001$ pour les personnes obèses (10).

Diabète : l'incidence du cancer du pancréas augmente chez les gens présentant un diabète, possiblement via l'hyperinsulinisme et les facteurs de croissance liés à l'insulinorésistance dans le diabète de type II (11). Une méta-analyse de 36 études sur 9220 cas retrouve une augmentation du cancer du pancréas chez les patients diabétiques : *odds ratio* de 1,82 [IC95%, 1,66-1,89] (12). Néanmoins, l'association entre le diabète de type II et le cancer pancréatique semble modeste ; en effet, les personnes chez qui le diabète a été diagnostiqué récemment (< 4 ans) ont 50% de risque supplémentaire de présenter un cancer comparativement aux personnes connues diabétiques depuis 5 ans ou plus : OR 2,1 vs 1,5 ($P=0,005$) (12). Il peut également exister un facteur de confusion via l'obésité, facteur de risque commun du cancer pancréatique et du diabète. De plus, le diabète peut se présenter comme un signe initial de la maladie cancéreuse.

Antécédents familiaux de cancers du pancréas / syndromes génétiques :

environ 10% des cancers du pancréas sont héréditaires ou familiaux avec plusieurs membres de la famille atteints (13). Le risque augmente avec le nombre de personnes atteintes dans la même famille. Il existe de plus de réels syndromes génétiques impliquant le cancer du pancréas avec, parmi eux, la mutation de BRCA1-2, le syndrome de Peutz-Jeghers mais également le syndrome de Lynch ou la polypose adénomateuse (14) (liste non exhaustive).

Pancréatite chronique : le plus souvent d'origine alcoolique, elle prédispose au cancer pancréatique. Néanmoins, le risque de cancer semble supérieur dans les pancréatites chroniques de type rare telles les pancréatites chroniques héréditaires ou tropicales. Le risque de cancérisation augmente avec la durée de la maladie avec un délai entre la pancréatite chronique et le diagnostic du cancer de 10 à 20 ans en général. Sur un suivi de 20 ans, seulement 5% des personnes porteuses d'une pancréatite chronique ont développé un cancer du pancréas (15).

Autres facteurs de risque possibles : on peut citer parmi eux notamment l'alcoolisme (via une pancréatite chronique) mais aussi le manque d'activité physique.

Localisation des cancers pancréatiques :

Le pancréas se situe en situation centrale dans l'abdomen dans la cavité rétropéritonéale en avant de l'aorte et de la veine cave inférieure. Il est au contact des structures digestives dont le duodénum et proche des structures vasculaires notamment les vaisseaux en direction du tube digestif tels que l'artère mésentérique supérieure (AMS), le tronc coeliaque, la veine mésentérique supérieure (VMS) et la veine porte. Ces rapports étroits constituent une problématique majeure dans le traitement de ces cancers.

Les cancers pancréatiques peuvent avoir pour point de départ les différentes parties du pancréas qui se divise en plusieurs sections : la tête (T), l'isthme (I), le corps (C) et la queue (Q).

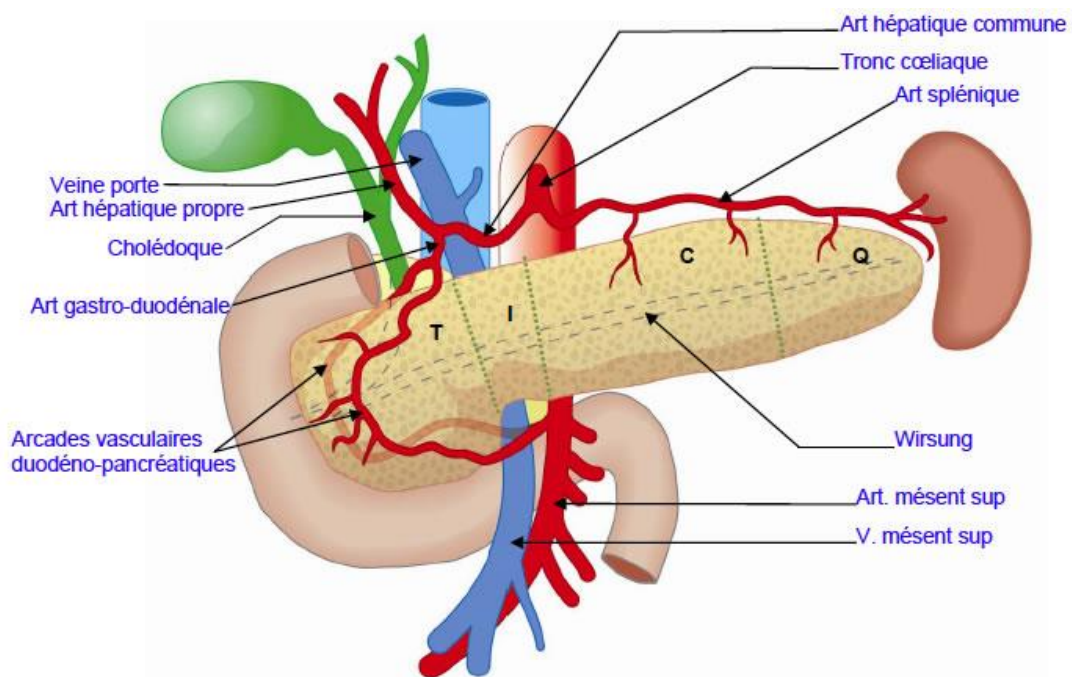


Figure 1 : Anatomie et rapports vasculaires du pancréas

Histologie des cancers pancréatiques :

On distingue parmi les cancers pancréatiques trois histologies différentes :

- Les adénocarcinomes pancréatiques ou cancers pancréatiques exocrines qui sont l'objet de notre étude. L'adénocarcinome est le type histologique le plus fréquent (90%). Il est développé à partir de la glande pancréatique, le plus souvent à partir des canaux pancréatiques (adénocarcinomes canaux 80%) (*Données de la SNFGE*).

Au point de vue anatomopathologique, on observe la présence de structures canales de type excréteur au sein du parenchyme glandulaire. Les structures précancéreuses surviennent par différenciation d'acinus en structures canales de type canal excréteur (métaplasie), puis apparaît un défaut de contrôle de la prolifération cellulaire (cancer).

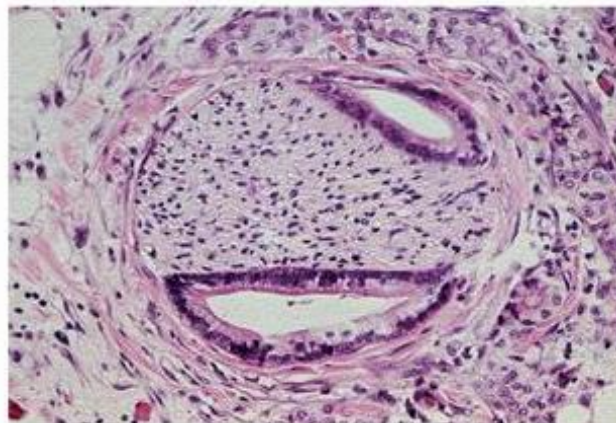


Figure 2 : Coupe histologique d'un adénocarcinome pancréatique

<http://histoblog.viabloga.com/texts/le-tissu-epithelial--cours-n-4>

- Les cancers pancréatiques endocrines importants à différencier car bénéficiant d'un traitement différent et d'un pronostic plus favorable notamment grâce aux thérapies ciblées. Ils peuvent être fonctionnels (avec signes d'hypersécrétion hormonale) ou non fonctionnels. Ils peuvent être uniques et sporadiques ou multiples et notamment s'inclure dans le cadre de syndromes familiaux type NEM (Néoplasie Endocrinienne Multiple).
- Les cancers acinaires : tumeurs rares qui représentent 1 à 2% des tumeurs exocrines du pancréas, de mauvais pronostic.

2. Examens clinique et paraclinique au diagnostic

L'examen clinique est primordial lors de la suspicion d'un cancer pancréatique. De plus, différents examens complémentaires sont nécessaires au moment du diagnostic que ce soit pour faire le bilan d'extension local (rapports vasculaires, ganglions), à distance (existence de métastases notamment hépatiques).

Examen clinique :

Un examen clinique exhaustif est nécessaire pour évaluer les différents symptômes, les comorbidités du patient et participer au bilan d'extension. Le poids, la taille, l'amaigrissement chiffré doivent être recueillis. La recherche des facteurs de risque doit être réalisée.

Les symptômes doivent être évalués (16) :

- Non-spécifiques : anorexie, nausées, malaise, fatigue

- En lien avec la tumeur en place :

- . ictère : nu ou associé à des signes septiques dans le cadre d'une angiocholite inaugurale (restant exceptionnelle, 5% dans la série de l'AFC).

- . douleurs à point de départ coeliaque : à prédominance nocturne, majorées à la position allongée avec inconfort post-prandial.

- . troubles du transit

- . perte de poids : par anorexie ou par insuffisance pancréatique exocrine sur obstruction du canal de Wirsung

- . apparition d'un diabète (1% des patients de plus de 50 ans auront un diagnostic de cancer pancréatique dans les 3 mois qui suivent le début des signes du diabète (17)).

- . signes d'hypertension portale : hépatosplénomégalie, circulation veineuse collatérale, signant un envahissement local avec thrombose portale

- En lien avec une extension métastatique :

- . ganglionnaire : palpation des aires ganglionnaires notamment sus-claviculaires

- . hépatique : hépatomégalie, douleurs à l'hypochondre droit

- . pulmonaire : toux/crachats/dyspnée

- . cérébrale : signes neurologiques

- . osseux : douleurs à la palpation des reliefs vertébraux, fractures pathologiques

Echographie abdominale :

Elle reste l'imagerie de première intention lors d'un symptôme pouvant faire évoquer un cancer du pancréas. Elle peut montrer une masse hypoéchogène à contours flous ou des signes indirects (dilatation des voies biliaires ou du Wirsung). Sa sensibilité varie de 55 à 90% (18). Elle permet également de visualiser des métastases hépatiques. Elle reste cependant peu précise notamment lors de l'étude de la résecabilité (19).

Tomodensitométrie en coupes fines :

Il s'agit de l'examen de référence lors d'une suspicion de cancer pancréatique (20). Il est demandé en première intention ou après une échographie de débrouillage lors de symptômes pouvant faire évoquer un cancer pancréatique.

Elle consiste en une tomodensitométrie en coupes fines (1.25mm), multibarrette (21) avec plusieurs temps d'injection : sans injection, temps artériel (appelé « l'hélice pancréatique ») entre 35 et 45 secondes et portal (70 secondes) (22). Les temps injectés permettent d'apprécier la vascularisation tumorale. Il a été montré que la combinaison de la phase parenchymateuse pancréatique et de la phase veineuse portale était suffisante pour la détection de l'adénocarcinome pancréatique parce qu'elle procure le rehaussement maximal du parenchyme pancréatique et des vaisseaux péri-pancréatiques (23,24). Elle permet une meilleure visualisation de la tumeur dans la glande qu'un temps artériel plus précoce (entre 20 et 30s) ou qu'un temps hépatique (25,26).

Elle est considérée de bonne qualité si la VMS et la veine splénique sont opacifiées.

L'adénocarcinome pancréatique se traduit par une masse hypodense mal limitée au temps pancréatique dans 80 à 95% des cas (15). Certaines sont isoatténuées (différence de moins de 10UH).

La tumeur peut également être visualisée grâce à des signes indirects (dilatation des voies biliaires ou du Wirsung, atrophie pancréatique d'amont (15)).

Ce scanner permet d'établir un diagnostic avec une sensibilité d'environ 92% (27). Il permet également de faire le bilan d'extension local en examinant les rapports vasculaires qu'ils soient veineux (veine mésentérique supérieure, tronc porte) ou artériels (artère mésentérique supérieure, tronc coeliaque, artère hépatique). L'infiltration de la lame rétro-porte et le statut ganglionnaire peuvent également être appréciés.

Un bilan d'extension à distance est réalisé avec des coupes thoraciques à la recherche de métastases pulmonaires et des coupes abdomino-pelviennes à la recherche de localisations secondaires (hépatiques, carcinose péritonéale).

Les limites du scanner tiennent à sa résolution et principalement au caractère isodense de certaines tumeurs pancréatiques (5 à 20% des cas et jusqu'à 40% pour les tumeurs résécables (15, 21)).

Echo-endoscopie :

L'écho-endoscopie se réalise sous anesthésie générale et a trois buts principaux :

-diagnostic : elle permet d'évaluer la présence de la formation tumorale, sa taille, ses rapports vasculaires mais également l'atteinte ganglionnaire de

voisinage. La tumeur se présente comme hypoéchogène à limites irrégulières et d'échostructure grossière (15). Sa sensibilité est estimée entre 90 et 100% (15,20).

-histologie : une biopsie peut être réalisée grâce à l'échographe couplée et à l'aide d'une aiguille fine ; le diagnostic histologique est nécessaire préalablement à tout traitement néoadjuvant.

-thérapeutique : pose de prothèse biliaire en cas de compression des voies biliaires avec dilatation de la voie biliaire principale et des voies biliaires intra et extra-hépatiques en amont.

IRM pancréatique :

L'IRM pancréatique peut être demandée en complément pour analyse de la tumeur pancréatique, de ses rapports vasculaires et de l'atteinte ganglionnaire de proximité. Une IRM hépatique peut également être couplée pour caractérisation de lésions hypodenses hépatiques pouvant être suspectes. Elle est particulièrement utile en cas de petites tumeurs ou de tumeurs isodenses ou pour déterminer le caractère pathologique des ganglions. Cet examen nécessite une IRM d'au-moins 1 Tesla avec de forts gradients et des coupes fines. L'examen doit être réalisé à jeun pour limiter les artefacts digestifs.

Sa sensibilité est d'environ 90% (15) et certaines études montrent que l'IRM pourrait être meilleure pour l'identification des tumeurs notamment en cas de petite lésion et pour l'extension locale, vasculaire ou duodénale (29).

TEP-Scanner au 18F-FDG :

Le TEP-scanner est en cours d'évaluation dans le diagnostic et l'évaluation post-thérapeutique notamment en néo-adjuvant. Il augmenterait la sensibilité et la spécificité des autres examens, notamment pour des petites lésions primitives ou pour la maladie métastatique (30).

Une étude anglaise menée chez 550 patients semble montrer une valeur ajoutée du TEP-TDM avec des performances diagnostic supérieures comparativement au TDM seul et une modification de la prise en charge dans 45% des cas (Ghaney et al., ASCO 2016).

3. Prise en charge thérapeutique

Toute décision thérapeutique se prend en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) pour pouvoir bénéficier, sur un même dossier, de l'avis des différents médecins impliqués : chirurgiens, oncologues médicaux, radiothérapeutes, radiologues, médecins nucléaires et anatomopathologistes.

Classification initiale :

Il existe plusieurs classifications dont le principe repose sur l'analyse des rapports vasculaires. La classification TNM (*Annexe 1*) peut être utilisée mais la classification servant en routine et pour les différentes études cliniques est la classification américaine NCCN. Celle-ci est basée uniquement sur les rapports vasculaires établis sur les examens d'imagerie complémentaire. De manière

générale, une atteinte veineuse est considérée comme borderline (si absence d'irrégularité de contours : résécable d'emblée). Un contact artériel au niveau de l'artère mésentérique supérieure ou le tronc coeliaque inférieur à 180° est considéré comme borderline ; si supérieur à 180°, localement avancé. Cette classification a présenté de nombreuses mise-à-jours. La classification NCCN version 2015 a été utilisée pour notre étude (*Annexe 2*).

Néanmoins, les classifications utilisées varient selon les centres de traitement et les publications ; cela entraîne une hétérogénéité dans les classements initiaux des tumeurs et donc influe de manière majeure sur les résultats.

Ci-dessous se trouve un tableau récapitulatif des principales classifications pouvant être utilisées :

Anatomy	NCCN 2014	AHPBA/SSAT/SSO	MD Anderson Cancer Center	ISGPS	ACTO
Superior mesenteric vein/portal vein	Involvement with distortion/narrowing and/or occlusion amenable to reconstruction	Abutment, encasement, or short-segment occlusion amenable to reconstruction	Short-segment occlusion amenable to reconstruction	Involvement with distortion/narrowing and/or occlusion amenable to reconstruction	Tumor-vessel interface $\geq 180^\circ$ and/or occlusion amenable to reconstruction
Superior mesenteric artery	Abutment ($\leq 180^\circ$)	Abutment ($\leq 180^\circ$)	Abutment ($\leq 180^\circ$)	Abutment ($\leq 180^\circ$)	Tumor-vessel interface $< 180^\circ$
Common hepatic artery	Abutment or short-segment encasement	Abutment or short-segment encasement	Short segment encasement/ abutment	Abutment or short-segment encasement	Short-segment tumor-vessel interface (any degree) amenable to reconstruction
Celiac artery	No abutment or encasement	No abutment/ encasement	No abutment or encasement	No abutment or encasement	Tumor-vessel interface $< 180^\circ$

NCCN, National Comprehensive Cancer Network; AHPBA/SSAT/SSO, American Hepato-Pancreato-Biliary Association/Society for Surgery of the Alimentary Tract/Society of Surgical Oncology; ISGPS, International Study Group of Pancreatic Surgery; ACTO, Alliance for Clinical Trials in Oncology.

Tableau 2 : Différentes classifications pour un cancer Borderline (31)

Prise en charge chirurgicale :

Seule la résection chirurgicale complète, R0, permet une survie globale et sans récurrence prolongée, avec un espoir de guérison (32,33).

La chirurgie du pancréas est une chirurgie considérée à importante morbidité post-opératoire ; elle ne peut donc être conduite que chez des patients à état général préservé sans dénutrition importante préalable. Il s'agit également d'une chirurgie spécialisée, elle doit être réalisée par des chirurgiens entraînés ; il a été montré que le taux de résection R1 est plus important dans des centres à petit volume de chirurgie pancréatique (25,9% versus 22,6%, $p < 0,0001$; *odds ratio* 1,21; IC95% 1,01 to 1,43) (33).

Elle consiste en une exérèse de la tumeur de manière complète associée à un curage ganglionnaire élargi. Le curage ganglionnaire doit comporter un minimum de 15 ganglions (34), concernant les relais péri-pancréatiques antérieurs et postérieurs, les relais hépatiques depuis l'origine de l'artère hépatique commune jusqu'à sa division, les relais situés au bord droit du pédicule hépatique et ceux situés sur le bord droit de l'artère mésentérique supérieure depuis son origine jusqu'au bord inférieur du processus unciné (*Données de la SNFGE 2015*). L'exérèse de la lame rétroportale doit être complète.

Des analyses extemporanées peuvent être réalisées au niveau des ganglions inter-aortico-porto-caves ou encore au niveau de rapports vasculaires suspects notamment artériels qui contre-indiqueraient la chirurgie. Des résections viscérales notamment spléniques ou intestinales peuvent être réalisées, en monobloc.

Des résections veineuses peuvent être réalisées en cas d'envahissement limité mais sont associées à un pronostic inférieur (35). La publication de Delpero et al. montre également la valeur péjorative d'une résection veineuse même si le résultat anatomopathologique est en résection complète R0 (diminution de la survie globale si résection veineuse supérieure à 2cm) (36).

L'examen anatomopathologique doit être systématisé. Durant la chirurgie, la pièce doit être orientée par le chirurgien avec des limites de résection clairement identifiables. Les marges rétropéritonéales et latérales doivent être encrées (*FMC Hépatogastro-Entérologie*). Les marges de résection doivent être étudiées avec attention et classées en résection complète R0, incomplète microscopique R1 ou macroscopique R2. A Bordeaux, une marge non envahie est considérée comme R0 (critères UICC) ; d'autres centres ne considèrent une tumeur R0 que si la marge est supérieure à 1 mm (critères RCPATH) (37). Enfin, une étude de 2009 suggère que la marge de résection doit être au minimum à 1,5 mm pour qu'une survie à long terme optimale soit obtenue (38). Ces différences sont également à l'origine d'une hétérogénéité importante dans les différentes études cliniques (39,40).

Chimiothérapie :

La chimiothérapie a une place importante dans le cancer du pancréas.

En traitement des formes métastatiques, elle consiste en une première ligne par Folfirinox (5FU + Irinotecan + Oxaliplatine) en l'absence de contre-indications notamment cardiaques. Dans ce cas, la chimiothérapie préconisée est la Gemcitabine. En effet, il a été prouvé dans le protocole randomisé Prodigé 4/ ACCORD 11 que le folfirinox améliorait la qualité de vie (41) et augmentait la survie globale (11,5 versus 6,8 mois, $P < 0,001$) comparativement à la gemcitabine (42).

En traitement adjuvant, la chimiothérapie consiste en un protocole de gemcitabine pendant une durée de 6 mois. La méta-analyse de Stocken et al qui regroupe 5 études avec 875 patients a montré un bénéfice en survie globale avec la chimiothérapie adjuvante : 19 versus 13,5 mois (HR = 0,75 , IC95% : 0,64, 0,90, $p = 0,001$) (43). Il en est de même pour l'essai ESPAC-1 qui montre la supériorité du LV5FU2 en adjuvant comparé à une absence de chimiothérapie avec une amélioration significative de la survie à 5 ans (21% vs 8%, $p=0,009$) (44).

L'étude Conko-001 a prouvé de manière définitive l'intérêt de 6 mois de Gemcitabine avec une amélioration de la survie globale comparativement à un groupe observationnel (survie à 5 ans de 20,7% versus 10,4% ; survie à 10 ans de 12,2% versus 7,7%) (45). L'association FU / Acide Folinique peut être utilisée en alternative car démontrée comme équivalente dans l'essai ESPAC 3 (46).

A l'ASCO 2016, a été présenté le protocole GEMCAP comparant gemcitabine plus capecitabine à de la gemcitabine seule pendant 6 mois ; la survie médiane

globale est de 28 vers 25,5 mois ($p = 0,032$) en faveur de l'association qui pourrait donc devenir le nouveau standard (étude ESPAC 4).

Pour les tumeurs LAPC non résécables, le folfirinox a été utilisé en analogie avec les formes métastatiques.

Place des nouvelles thérapies :

De nouvelles molécules sont actuellement utilisées dans le traitement de l'adénocarcinome pancréatique comme l'abraxane (le Nab-Paclitaxel) qui a montré, dans une étude de phase III une augmentation de la survie globale et de la survie sans progression associé à de la Gemcitabine comparé à de la Gemcitabine seule (47).

L'irinotecan liposomal, le nal-Iri a également montré une augmentation de la survie globale ajouté au LV5FU2 comparé au LV5FU2 seul dans les cancers pancréatiques métastatiques (48).

Des thérapies ciblées sont également en cours d'étude. Parmi elles, l'erlotinib (molécule anti-EGFR) qui a montré dans une étude de phase III, une augmentation significative de la survie globale (qui ne correspond cependant qu'à deux semaines) associé à de la gemcitabine dans les cancers du pancréas métastatiques (49).

L'olaparib (molécule anti-PARP1) fait également l'objet actuellement d'une étude de phase III, l'étude POLO, qui évalue l'intérêt de cette molécule dans les cancers du pancréas métastatiques avec mutation germinale du gène BRCA, en traitement d'entretien contre placebo.

Cependant, les thérapies ciblées dans le cancer du pancréas ont encore une action limitée et décevante. La résistance des cellules cancéreuses pancréatiques s'explique probablement par l'hétérogénéité des mutations : récemment, une équipe américaine a pu, par une approche génomique intégrative de 456 biopsies d'adénocarcinome canalaire pancréatique, mettre en évidence 32 gènes fréquemment mutés et impliqués dans 10 voies de signalisation cellulaire (50).

Radiothérapie :

Place de la radiothérapie : La place de la radiothérapie dans le traitement des adénocarcinomes pancréatiques reste controversée.

En adjuvant, elle est validée aux Etats-Unis avec un protocole de radiothérapie de 40 Gy potentialisée par du 5-Fluorouracile. En Europe, le protocole ESPAC-1, n'a pas montré d'efficacité voire suggère un effet délétère en survie de la radiochimiothérapie adjuvante (survie à 5 ans de 10% versus 20%, $p=0,05$) (44). Il s'agissait néanmoins d'un protocole de radiochimiothérapie non optimal car consistant en une dose de 20 Gy étalée sur 2 semaines espacées de deux semaines (split course) potentialisée par du 5-fluorouracile. La méta-analyse de Stocken de 2005 a montré qu'il existait un bénéfice de la radiochimiothérapie adjuvante dans le sous-groupe des patients ayant eu une résection incomplète ($p=0,04$) (43). Actuellement, une radiochimiothérapie adjuvante se discute après une chimiothérapie adjuvante pour les patients à résection en marge positive R1 (32).

En néoadjuvant, plusieurs essais ont été menés ou sont en cours dans l'objectif de stériliser les contacts vasculaires en vue d'une résection secondaire pour les

patients non résecables d'emblée. Sa Cunha et al ont montré en 2005 que la radiochimiothérapie pouvait permettre de faire régresser la tumeur avec possiblement une résection secondaire ; les patients avaient alors une survie similaire à celle des patients ayant bénéficié d'une résection chirurgicale d'emblée (51). Le traitement néoadjuvant consistait en une radiochimiothérapie à la dose de 45 Gy en fractions de 1,8 Gy potentialisée par du Cisplatine + 5 Fluorouracile. Ces résultats ont été confirmés par l'étude d'Adhoute et al. en 2006, avec une résection secondaire chez 8 patients sur 33 soit 24% des cas et une survie prolongée (survie médiane de 16 mois) (52). Le traitement consistait en une radiothérapie à la dose de 45 à 50,4Gy en fractions de 1,8 Gy sur un mode conventionnel ou en split course, associée à une chimiothérapie concomitante par Cisplatine + 5-Fluorouracile. Un complément de dose de 10 à 15 Gy était réalisé. Les auteurs montraient qu'une chimiothérapie première était un facteur de bon pronostic.

En 2012, une autre étude portant sur 111 patients localement avancés a montré que la radiochimiothérapie pré-opératoire pouvait permettre une résection chirurgicale et des taux de survie similaires aux patients opérés d'emblée (dont le pronostic initial était meilleur) ; de plus, il n'y avait pas de différence concernant la morbidité post-opératoire (53).

Enfin, la méta-analyse de Gillen et al. de 2010 regroupant 111 études et 4 394 patients, a déterminé qu'environ un tiers des patients classés initialement non résecables peuvent bénéficier d'une résection secondaire après traitement néoadjuvant avec, par la suite, une survie comparable aux patients classés résecables d'emblée. Les auteurs préconisaient que les patients porteurs de LAPC soient inclus dans des essais thérapeutiques néoadjuvants et systématiquement réévalués en vue d'une prise en charge chirurgicale (6).

L'intérêt de la radiothérapie en néoadjuvant est également discuté chez les patients classés résécables borderline, pour lesquels l'enjeu est l'obtention d'une résection complète R0. L'étude de Christians et al. publiée en 2014 a suggéré, sur 18 patients, que le folfirinix suivi d'une radiochimiothérapie (dose de 50,4 Gy et potentialisée par de la gemcitabine ou de la capecitabine) permettait d'excellents taux de résection complète (100% R0 et 17% d'atteinte ganglionnaire) (54).

Des études ont aussi évalué l'apport de la radiochimiothérapie pré-opératoire pour des cancers résécables d'emblée : par exemple, l'étude de Louise Barbier et al. de 2011 menée sur 85 patients retrouve un bon contrôle local de la maladie pour le bras radiochimiothérapie sans, cependant, d'augmentation de la survie globale comparativement au groupe chirurgie d'emblée (55). Le protocole de phase III randomisé multicentrique NEOPAN actuellement en cours compare chirurgie d'emblée versus une radiochimiothérapie suivie d'une chirurgie (410 patients prévus) (56). Une autre étude a montré que, chez certains patients, la radiochimiothérapie permettait un downstaging tumoral qui était associé à une meilleure survie (56). Par contre, la méta-analyse de Zhan et al. ne retrouve pas de bénéfice à son utilisation en routine (57).

Enfin, la radiochimiothérapie a une place dans le traitement exclusif chez les patients classés localement avancés non métastatiques mais ne pouvant bénéficier d'une résection chirurgicale. Elle augmente la survie globale comparée aux soins palliatifs et à une radiothérapie seule. Néanmoins, les résultats restent encore décevants : une étude de 34 patients traités par radiochimiothérapie exclusive retrouve une médiane de survie sans progression de seulement 5 mois. Le taux de Ca 19.9 post-radiochimiothérapie

(inférieur à 180 U/ml) et le statut ECOG à 0-1 était associés de manière significative avec la survie globale (58).

Dans l'essai de phase 3 randomisé LAP 07, l'apport de la radiochimiothérapie (radiothérapie à la dose de 54 Gy + capecitabine) versus chimiothérapie seule (2 mois de Gemcitabine) a été évalué chez des patients présentant un cancer du pancréas localement avancé stable après 4 mois de monothérapie par Gemcitabine. La radiochimiothérapie n'a pas montré de supériorité comparée à la chimiothérapie en terme de survie globale, elle a cependant permis une diminution de la progression locale (32% versus 46%, $p=0,03$) et une augmentation du temps sans traitement (6,1 versus 3,7 mois, $p=0,02$), dans un contexte où la qualité de vie est essentielle (59).

Il est à noter, qu'après traitement néoadjuvant, il ne semble pas exister d'augmentation significative de la morbidité post-opératoire même si les complications sont plus importantes lors de chirurgie d'un cancer localement avancé (60). Les différentes séries montrent que la chirurgie est faisable et la morbidité opératoire est comprise entre 15 et 30% (61). Le taux de fistule pourrait être diminué du fait de la pancréatite et de la fibrose radio-induite (61,62).

Modalités de la radiothérapie :

Classiquement, le traitement consiste en une chimiothérapie première (4 à 6 cycles de Folfirinox en l'absence de contre-indications) suivi, si stabilité, d'une radiochimiothérapie concomitante.

En néoadjuvant, la dose totale recommandée est de 45 à 50,4 Gy à raison de 5 fractions de 1,8 Gy par semaine (63).

Les études dans la littérature concernent le plus souvent les techniques de radiothérapie en exclusif. Dans les cancers localement avancés, selon le consensus Franco-Américain de 2012, un GTV correspondant au volume tumoral peut être délinéé et un PTV unique extrapolé grâce à des marges de 1,5-2 cm en latéral et antéro-postérieur et 2,5-3 cm dans le sens cranio-caudal pour tenir compte des mouvements induits par la respiration et par la réplétion digestivel. Le PTV peut également être basé sur le CTV avec une marge de 1 cm, le CTV étant constitué du GTV , d'un volume cible interne (ITV) et d'une marge de 1 cm (63).

L'irradiation des ganglions péri-tumoraux en prophylactique est optionnelle à la dose de 50,4 Gy maximum et est alors réalisé une expansion PTV au maximum de 0,5 cm autour du CTV ganglionnaire prophylactique (64). Certains proposent de ne pas réaliser d'irradiation ganglionnaire prophylactique avec un PTV uniquement basé sur un GTV, en raison du peu de récurrences ganglionnaires et de la limitation des complications digestives (radiothérapie en 3D) (65,66). Dans un essai de phase III du début des années 80 avec technique de split-course, une radiothérapie de 40 Gy versus 60 Gy a montré une survie similaire sans argument pour une augmentation de la dose (67,68).

Dans la méta-analyse de Gillen et al. concernant la radiothérapie néo-adjuvante, les techniques de radiothérapie utilisées s'avéraient très hétérogènes : les doses variaient de 24 à 63 Gy avec des fractions de 1,8, 2 ou 3 Gy par fraction, 13 études utilisant même un temps de radiothérapie intra-opératoire (de 10 à 30 Gy) (6).

Dans l'étude de Christians et al. , le volume traité comprenait les aires ganglionnaires et les vaisseaux mésentériques adjacents +/- l'axe coeliaque en cas d'atteinte de la tête du pancréas et l'axe coeliaque en cas d'atteinte de la

queue. La dose était de 50,4 Gy en fractions de 1,8 Gy en technique IMRT. Si le mouvement tumoral supéro-inférieur dépassait le centimètre, une technique de gating respiratoire était utilisée (54).

La détermination du PTV doit en effet tenir compte de l'amplitude respiratoire et de la réplétion gastrique du patient, visualisées sur des scanners lents de dosimétrie centrés sur les coupes, en coupe coronale, ou à partir d'un scanner 4D.

On doit tenir compte de la différence inter-coupe hépatique lors d'un cycle respiratoire pour adapter la marge de PTV dans le sens supéro-inférieur (ou utiliser un gating respiratoire).

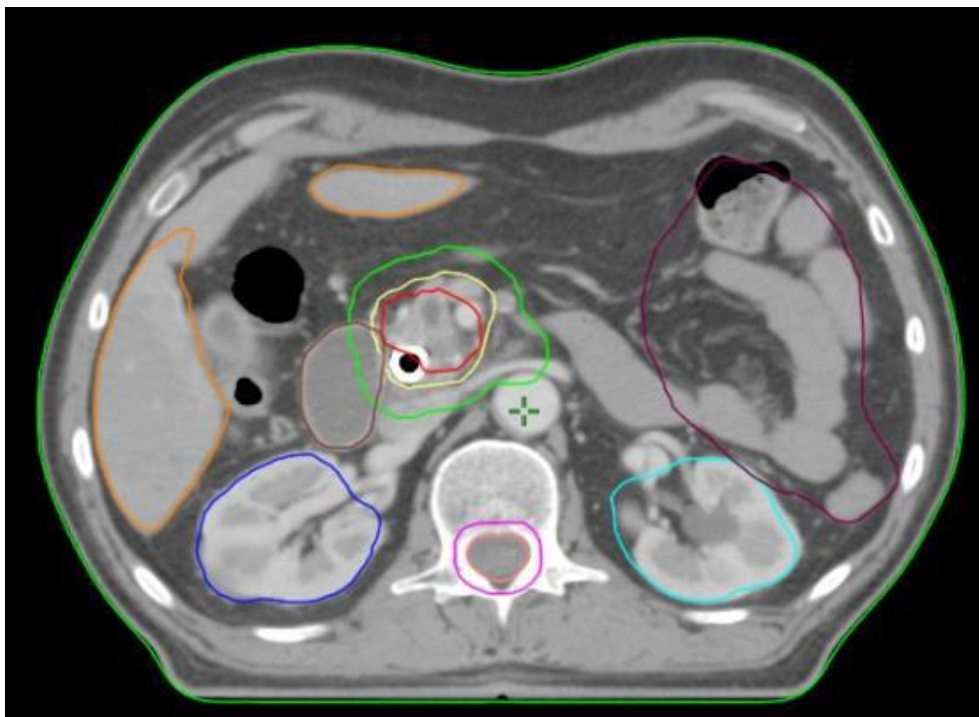


Figure 3 : Coupe de scanner de repérage après injection de produit de contraste au temps artériel et délinéation du GTV, CTV et PTV.

La technique de modulation d'intensité peut être utilisée dans le but de diminuer les toxicités aiguës et tardives en préservant les organes à risque (notamment intestin grêle et reins) tout en permettant de délivrer la dose désirée conformée au volume à traiter (69,70). L'IMRT est de fait une technique de plus en plus utilisée mais non encore validée dans cette indication (63).

Les principaux organes à risques à délimiter sont les organes digestifs comme l'estomac et le duodénum (ce dernier étant résectionné si le patient est opéré secondairement). Le volume digestif, le foie, les deux reins (droit et gauche séparément) et la moelle épinière (canal médullaire) doivent également être pris en compte (63).

Le guidage par l'image est nécessaire pour s'assurer de la reproductibilité du traitement (s'assurer que l'on traite bien le volume cible prévu). Le contrôle de la position sous l'accélérateur doit se faire au minimum par des imageries portales ou embarquées de basse énergie (kV) ou au mieux à l'aide d'imagerie embarquée conique (Cone-Beam Computed Tomodensitometry, CBCT) ou des examens scannographiques de haute énergie (MVCT) (63).

Cette radiothérapie est potentialisée par une chimiothérapie qui peut être de plusieurs types. En l'absence de contre-indications cardiaques, le traitement peut consister en du Folfox tous les 14 jours par voie intra-veineuse continue à la dose de 200 à 250mg/m² pendant toute la durée de l'irradiation ou en de la capecitabine orale à la dose de 825mg /m² matin et soir les jours de radiothérapie (63). Dans ce cadre, l'essai de phase II SCALOP comparant Gemcitabine et 5 Fluorouracile oral (Capecitabine) en association à la radiothérapie concluait que la capecitabine pouvait être préférable (objectif primaire non significatif et petit effectif) (71).

Les effets secondaires aigus potentiels sont des effets digestifs à type de nausées, diarrhée, brûlures gastriques ou encore crampes intestinales, le tout cédant le plus souvent sous traitement médicamenteux. Une surveillance clinique et biologique est réalisée de manière hebdomadaire pour dépister les effets secondaire précoces. Les effets secondaires tardifs sont essentiellement digestifs avec possibilité de diarrhée chronique, dyspepsie ou encore des ulcères radiques en particulier hémorragiques.

Arbre décisionnel selon la classification initiale au CHU de Bordeaux :

L'inclusion des patients dans des essais thérapeutiques de manière précoce est privilégiée.

Si le patient présente une tumeur résécable d'emblée (20% des cas) : chirurgie d'emblée. Par la suite, chimiothérapie adjuvante par gemcitabine. Radiochimiothérapie adjuvante si marges de résection envahies (R1).

Si le patient présente une tumeur localement avancée : chimiothérapie puis radiochimiothérapie suivies d'une chirurgie si réalisable. Le but est ici d'augmenter le taux de résection chirurgicale secondaire. Si la tumeur n'est pas résécable, il s'agira d'une radiochimiothérapie de clôture. De nouvelles thérapies ciblées ou encore les nouvelles techniques d'irradiation pourraient avoir un rôle dans l'amélioration du traitement de ces patients (72).

Si le patient est borderline : chimiothérapie puis radiochimiothérapie en néoadjuvant dans le but d'augmenter le taux de résection complète R0. Une résection d'emblée peut aussi se discuter selon l'état général du patient et les rapports vasculaires présentés ; les taux de résection veineuses sont alors liés à la survie globale même en cas de résection complète R0.

Si le patient est métastatique : chimiothérapie palliative (par Folfirinox en l'absence de contre-indication).

Le but de cette étude était d'étudier l'apport de la stratégie néoadjuvante chez un groupe de patients classés initialement classés borderline et localement avancés.

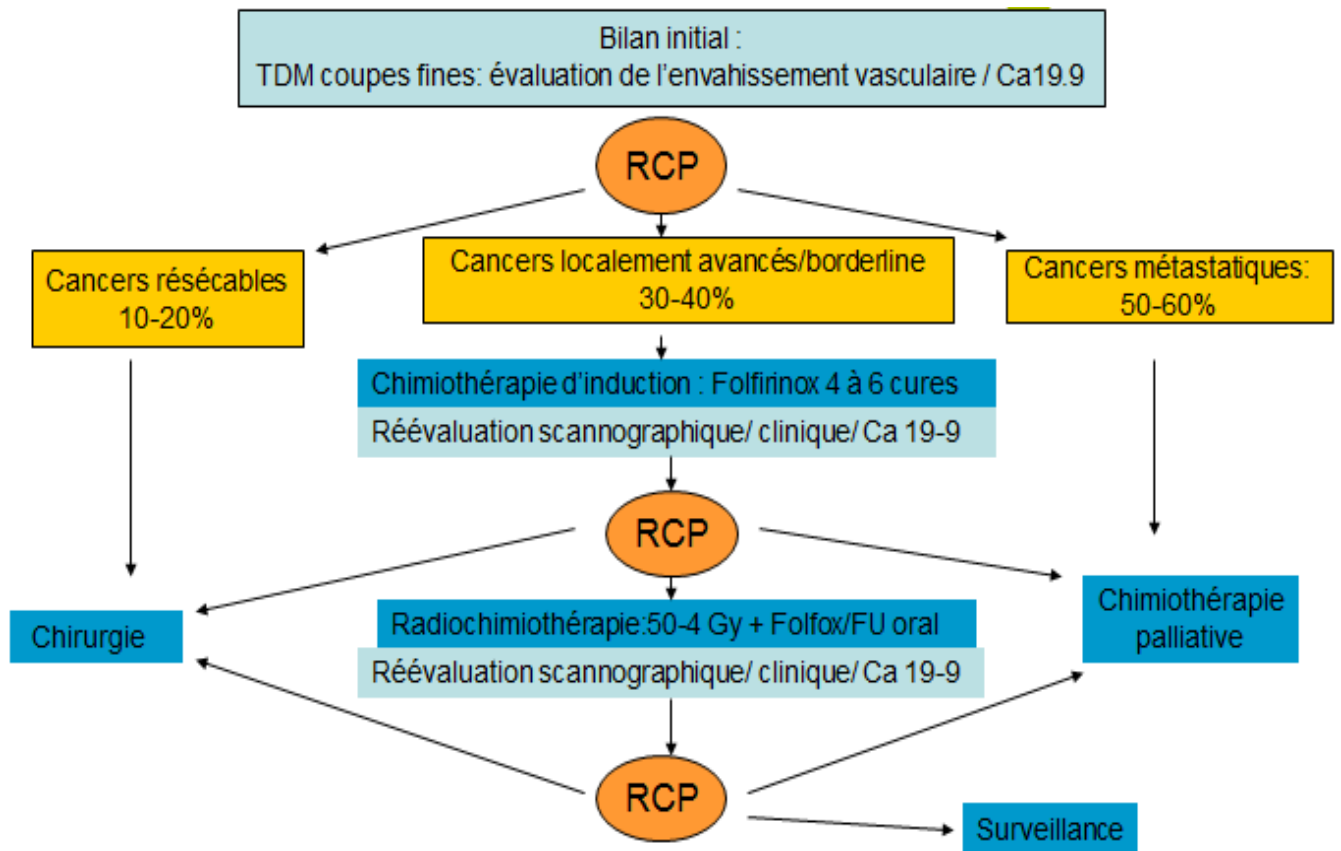


Figure 4 : Arbre décisionnel au CHU de Bordeaux
devant un adénocarcinome pancréatique

II. Analyse rétrospective d'une cohorte

observationnelle de 89 patients consécutifs traités par de chimiothérapie et radiochimiothérapie pour cancers pancréatiques classés initialement borderline et localement avancés

1. Matériels et méthodes.

Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective d'une cohorte observationnelle prospective de patients traités pour des adénocarcinomes pancréatiques classés initialement borderline ou localement avancés.

Population de l'étude :

L'étude a inclus une population de 89 patients pris en charge consécutivement de janvier 2010 (date de l'avènement du Folfirinox en routine) à décembre 2014 au CHU de Bordeaux pour des adénocarcinomes pancréatiques classés initialement borderline ou localement avancés.

La stratégie thérapeutique était discutée pour chaque patient à chaque étape du traitement basée sur les données cliniques et les images tomodensitométriques par une équipe pluridisciplinaire comportant chirurgiens, gastro-entérologues, oncologues médicaux, radiothérapeute,

radiologues et anatomopathologistes. Les tumeurs étaient classées comme borderline ou localement avancées sur les images tomodensitométriques (1,25 mm, sans et avec injection au temps artériel tardif et portal) selon la classification NCCN lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire.

Sachant que la classification comme borderline ou localement avancé pourrait être un biais majeur dans notre analyse, les scanners de diagnostic ont été relus de manière rétrospective par un radiologue et les tumeurs ont alors été reclassées selon leurs rapports vasculaires.

Traitements dans l'étude :

La stratégie de traitement dans notre étude consistait en une première ligne de chimiothérapie suivie, en l'absence de progression, par une radiochimiothérapie conformationnelle.

Une nouvelle évaluation était réalisée 4 à 6 semaines après la fin de la séquence de radiochimiothérapie lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire basée sur un scanner d'évaluation, le dosage du Ca 19.9 et l'examen clinique pour discuter des possibilités chirurgicales.

Recueil des données :

Les données ont été fournies par les oncologues digestifs et radiologues du CHU de Bordeaux en récupérant tous les noms de patients porteurs de cancers du pancréas borderline ou localement avancés devant avoir une chimiothérapie avant radiochimiothérapie +/- chirurgie ; ainsi, le recueil a pu être exhaustif.

Le recueil s'est ensuite effectué sur tableur Excel. Différentes données ont ainsi été récupérées ; ces données concernaient :

- La tumeur : Ca 19.9 à chaque temps, taille tumorale, rapports vasculaires, date du diagnostic anatomopathologique
- Le patient : âge au diagnostic, sexe.
- Les différents temps thérapeutiques : chimiothérapie d'induction (noms des protocoles, nombre de cures, toxicité) ; radiothérapie (doses, dates de début et fin de traitement, chimiothérapie associée, toxicité) ; chirurgie (date, morbidité opératoire) ; chimiothérapie adjuvante (protocole)
- Les données anatomopathologiques : marges de résection, résections complète R0 ou incomplète R1.
- La date de récurrence et sa localisation, les données de survie globale et la date des dernières nouvelles

Méthodes statistiques :

L'objectif primaire était la survie globale et la survie sans progression.

Nous avons également étudié le taux de résection secondaire R0/R1, les données anatomopathologiques et les données de toxicité

Pour l'analyse de survie, des analyses univariées ont été réalisées à la recherche de facteurs influençant la survie globale et la survie sans récurrence. La date initiale prise en compte était la date du diagnostic c'est-à-dire la date de l'examen anatomopathologique. Les médianes de survie ont été calculées selon la méthode de Kaplan Meier.

Le test log-Rank a été utilisé pour la comparaison des courbes. Le risque de première espèce a été fixé à 0,05. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R version 3.2.4.

Des tests de comparaison ont été menés pour rechercher des différences entre les patients opérés et non opérés. Selon les effectifs, le test Khi-2 ou le test exact de Fisher ont été utilisés pour la comparaison des pourcentages. Des analyse univariées et multivariées ont été réalisées pour connaître la relation entre les facteurs de traitement (contact artériel ou veineux, taille tumorale, Ca 19.9 au diagnostic, âge du patient, sexe, classification tumorale comme borderline ou localement avancé) et les données de résection chirurgicale ou de survie (respectivement Khi-2 ou Fisher test).

Selon les conditions d'application, le test non paramétrique de Mann-Whitney ou le test de Student ont été utilisés pour la comparaison de variables continues. Le risque de première espèce a été fixé à 0,05. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R version 3.2.4.

La dernière actualisation des données a été réalisée en janvier 2016 pour qu'une durée minimale de suivi de 18 mois soit atteinte pour tous les patients.

2. Résultats

Patients :

Entre 2010 et 2014, 89 patients (48 hommes et 41 femmes) de moyenne d'âge 61 ans (35-82) ont été inclus.

Selon la classification NCCN 2015, 48 patients étaient porteurs d'une tumeur initialement classée borderline et 41 patients d'une tumeur localement avancée. Deux tiers des patients avaient un contact artériel et veineux et seulement un quart des patients (24,7%) avaient un contact veineux isolé.

Contacts vasculaires	Veineux pur	Artériel pur	Veineux + artériel
Bordeline : 48	21 (43,7%)	1 (2,1%)	26 (54,2%)
Localement avancé : 41	1 (2,4%)	6 (14,6%)	34 (83%)

Caractéristiques des tumeurs	Contact artériel	Contact AMS	Contact axe coeliaque	Contact veineux	Contact VMS	Taille tumorale (moyenne)	Ca 19.9 (moyenne)
Borderline (48)	27 (56%)	18 (37%)	2 (4%)	47 (98%)	42 (87%)	36,6 mm (48 disponibles)	1008 (40 dp)
Localement avancé (41)	40 (98%)	32 (78%)	18 (44%)	35 (85%)	27 (66%)	36,7mm (38 dp)	1025 (34 dp)

Tableau 3 et 4 : rapports vasculaires, taille et Ca19.9 initiaux en fonction de la classification radiologique initiale (dp = disponibles)

Traitements néoadjuvants :

Tous les patients ont été traités par une chimiothérapie première (moyenne de 5,5 cycles) qui a consisté en un traitement par du Folfirinox (5 Flurouracile + Irinotecan + Oxaliplatine) pour 80 (89,9%) patients ou du Gemox (Gemcitabine + Oxaliplatine pour 9 (10,1%) patients.

La chimiothérapie a été suivie d'une radiochimiothérapie (dose médiane de 54 Gy (min 45- max 66) pour 84 patients (94,4%). En effet, 4 patients ont présenté une évolution métastatique pendant la chimiothérapie et un patient a présenté une progression locale au scanner d'évaluation après la chimiothérapie et n'ont donc pas eu la radiochimiothérapie.

La radiothérapie a été réalisée en technique 3D Conformationnelle et potentialisée par une chimiothérapie concomitante : du Folfox pour 67 patients (79,7%), de la gemcitabine pour 9 patients (8,3%), de la capecitabine pour 7 patients (8,3%) et de l'oxaliplatine seul pour 1 patient.

Il est à noter que 9 patients (10,7%) ont été traités par radiochimiothérapie dans un centre périphérique plus proche de leur domicile (Saintes, Agen, Dax et Angoulême).

La radiochimiothérapie a été bien tolérée pour 82 patients avec une toxicité de grade inférieur ou égal à 2.

L'oxaliplatine a dû être arrêté chez un patient à cause d'une neuropathie de grade 3.

Trois patients n'ont pas reçu l'intégralité du traitement prévu de radiothérapie :

- deux patients à cause d'une progression
 - carcinose péritonéale révélée par une ascite lors de la première semaine de traitement
 - un syndrome sub-occlusif dû à une compression duodénale (à 25 Gy)
- un patient à cause d'une asthénie de grade 3 (fin de traitement à 52,2 Gy).

Un patient a présenté une image scannographique de perforation duodénale asymptomatique huit semaines après la fin de la radiochimiothérapie. Des métastases hépatiques ont aussi été découvertes sur ce scanner d'évaluation et ce patient est décédé des suites métastatiques de sa maladie dans les deux mois.

81 patients ont donc terminé la séquence thérapeutique chimiothérapie et radiochimiothérapie soit 91% de l'effectif du départ.

Résection chirurgicale :

Parmi les patients étudiés, 42 (47,2%) ont pu être opérés à but carcinologique ; cette chirurgie a résulté en une résection complète R0 (marges non envahies) chez 88% des patients opérés. Deux patients sont décédés dans le mois suivant la chirurgie : un patient à cause d'une péritonite compliquée d'un sepsis sévère à point de départ probable d'une fistule post-opératoire et un patient du fait d'une hémorragie (artère splénique et mésentérique).

Parmi les patients dont la tumeur avait été classée initialement borderline, 28 (58.3%) ont eu une prise en charge chirurgicale. Vingt patients n'ont pas pu être opérés du fait :

- D'une évolution métastatique pour 13 patients
- D'une évolution locale pour 1 patient
- D'une persistance des contacts vasculaires pour 4 patients
- D'une dénutrition pour 1 patient
- D'un refus pour 1 patient

Parmi les 4 patients n'ayant pas été opérés du fait d'une persistance de contacts vasculaires, 2 patients ont eu une évaluation chirurgicale par laparoscopie montrant une impossibilité totale de résection chirurgicale du fait de prélèvements extemporanés positifs sur des engainements artériels.

Parmi les patients dont la tumeur avait été classée initialement localement avancée, 14 (34,1%) ont eu une résection chirurgicale. Vingt-sept patients n'ont pas pu être opérés du fait :

- D'une évolution métastatique pour 11 patients
- D'une persistance des contacts vasculaires pour 16 patients

Résultats anatomopathologiques :

Toutes les pièces opératoires ont été analysées dans le service d'anatomopathologie de l'hôpital Haut-Lévêque du CHU de Bordeaux. La chirurgie était considérée comme R0 lors de marges non envahies (marges non égale à 0 sans minimum requis). Trente-sept patients (25 borderline et 12 localement avancé) soit 90% de patients ont présenté une résection complète R0.

On notera que 13 patients (31,7%) ont eu une réponse complète ou sub-complète au traitement néo-adjuvant de type yp-T0-T1N0 (9 patients classés initialement borderline et 4 classés initialement localement avancés). Deux patients ont eu une réponse classée ypT1N1R0 (un classé initialement borderline et un classé initialement localement avancé). Le compte-rendu anatomopathologique d'un patient était non récupérable du fait d'une lyse de la pièce opératoire sur délai de transfert trop long (patient décédé en post-opératoire).

Caractéristiques des tumeurs	Borderline	Localement avancée
Nombre de patients opérés	28 (dont 1 sans histologie)	14
ypT0-T1	10	5
ypT2-T3-T4	17	9
ypN0	19	10
ypN1	8	4
ypM1	1 (adénopathie)	
R0	25	12
R1	2	2
ypTONORO	3	4

Tableau 5 : données anatomopathologiques

en fonction de la classification initiale

Résultats cliniques :

Le suivi médian a été de 48,4 mois (18,7-71,2 mois) pour la population étudiée.

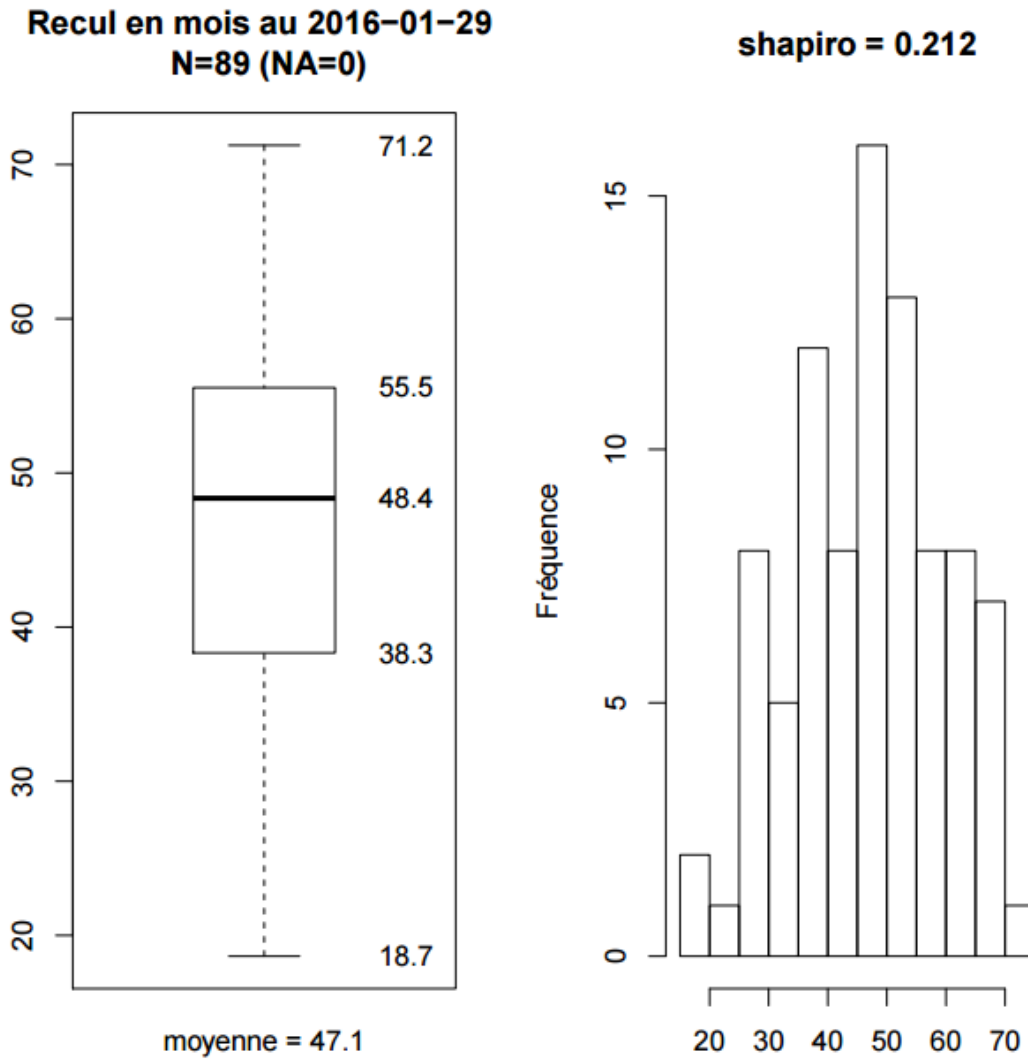


Figure 5 : Recul médian (en mois) de l'ensemble de la population étudiée

A la fin du temps de suivi, 63 patients étaient décédés : 31 (64,6%) dans le groupe des patients borderline et 32 (78%) dans le groupe des patients localement avancés.

Parmi les patients opérés (42), 17 (40,5%) n'ont pas présenté de récurrence qu'elle soit locale ou métastatique, tandis que 25 (59,5 %) ont présenté une récurrence métastatique. 19 patients sont décédés (dont deux en post-opératoire).

Dans le groupe des patients non opérés (47), seulement 3 patients (6,4%) n'ont pas progressé. Pour 8 patients (17%), la progression a été locale, pour 26 patients (55,3%) elle a été métastatique et pour 10 patients (21,3%) elle a été locale et métastatique. 44 patients sont décédés.

	Pas de progression	Progression locale et métastatique	Progression locale	Progression métastatique
Chirurgie N=42	17 (40,5%)	6 (14,3%)	0	19 (45,2%)
Pas de chirurgie N=47	3 (6,4%)	10 (21,3%)	8 (17%)	26 (55,3%)

Tableau 6 : Progression en fonction du statut chirurgical

La survie médiane pour la population entière des patients étudiée est de 21,5 mois [IC95% : 18-29 mois].

Survie Globale

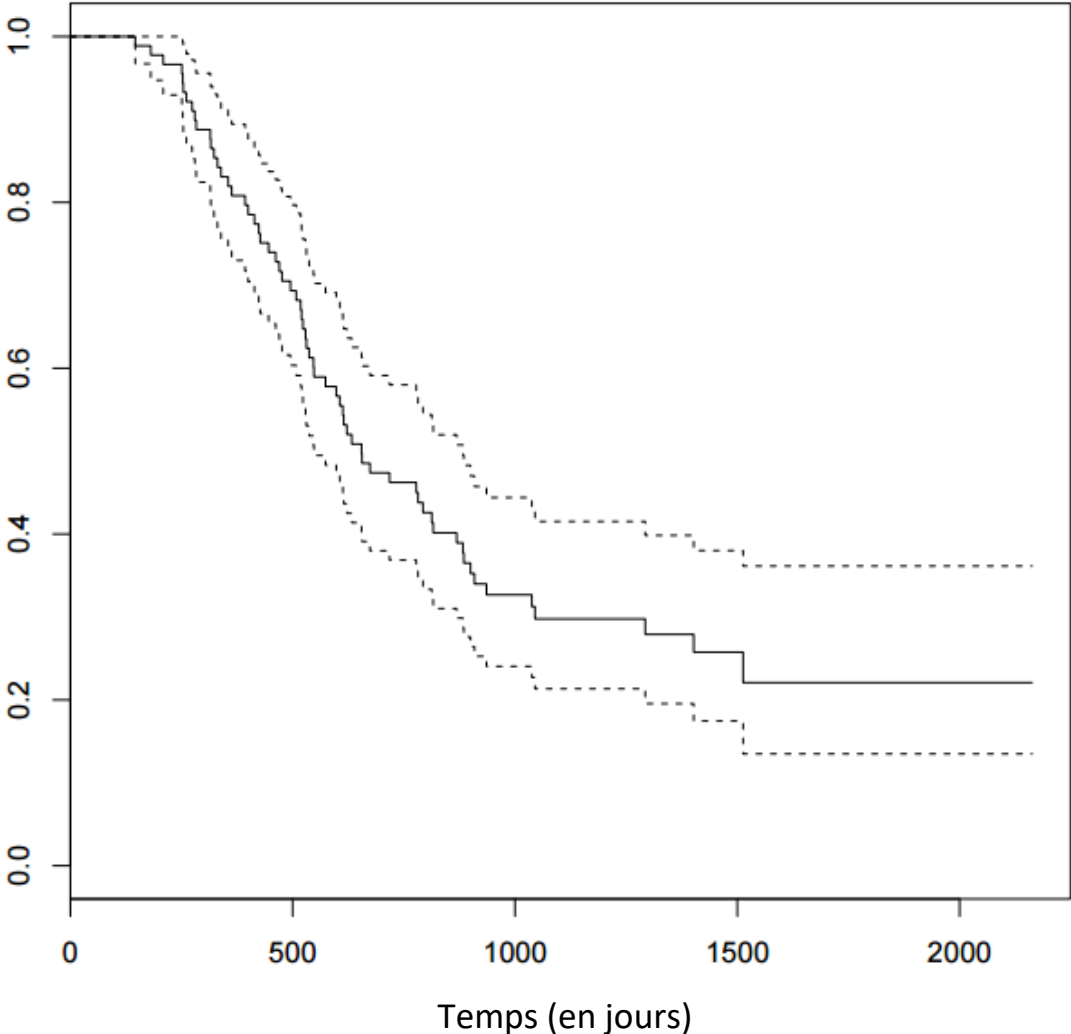


Figure 6 : Survie globale (% de patients) en fonction du temps (en jours)

La survie globale et la survie sans progression étaient significativement supérieures pour les patients opérés comparés aux patients non-opérés : 49,7 [IC95%: 28,6-NA] versus 17,4 mois [IC95%: 14-21,5] ($p < 0,01$) et 27,8 [IC95%: 18,9-49,5] versus 9,3 mois [IC95%: 7,7-12,6] ($p < 0,01$) respectivement.

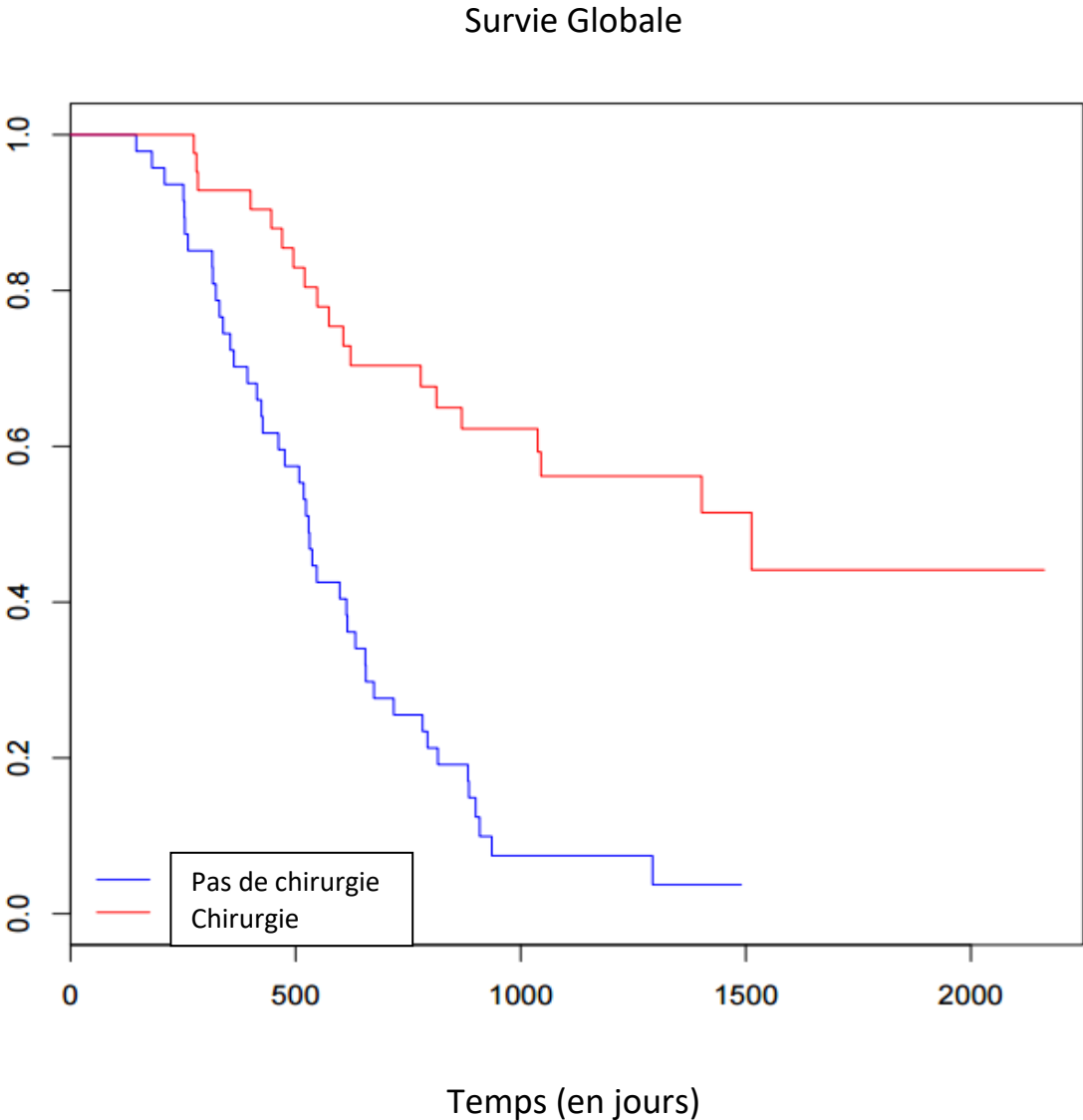


Figure 7 : Survie globale (% de patients) selon le statut chirurgical

Survie sans progression

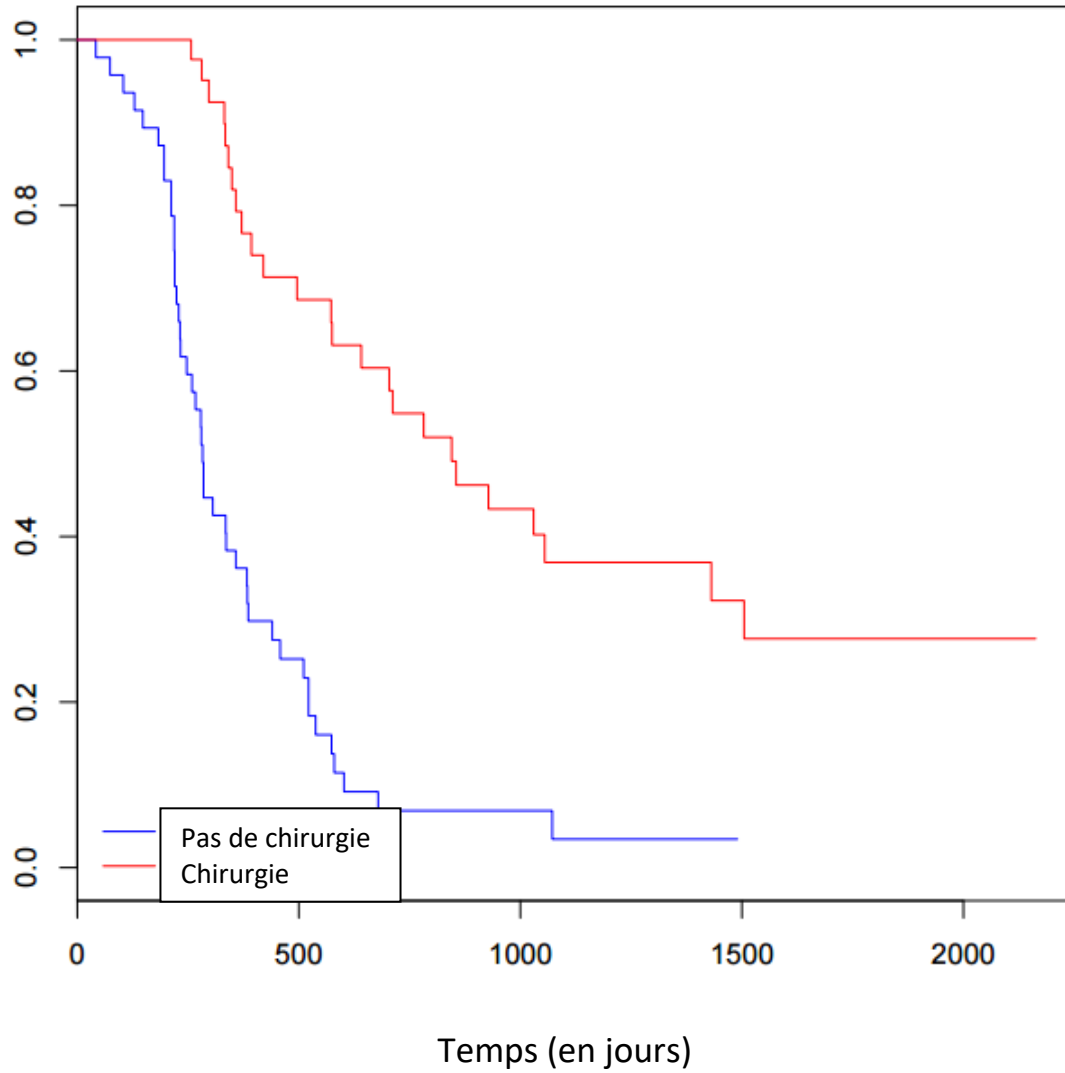


Figure 8 : Survie sans progression (% de patients) selon le statut chirurgical

13 patients avaient une résection complète ou sub-complète ypT0-T1N0M0 et celle-ci était associée de manière significative à une meilleure survie globale (28,6 mois versus non-atteint ; $p < 0,01$).

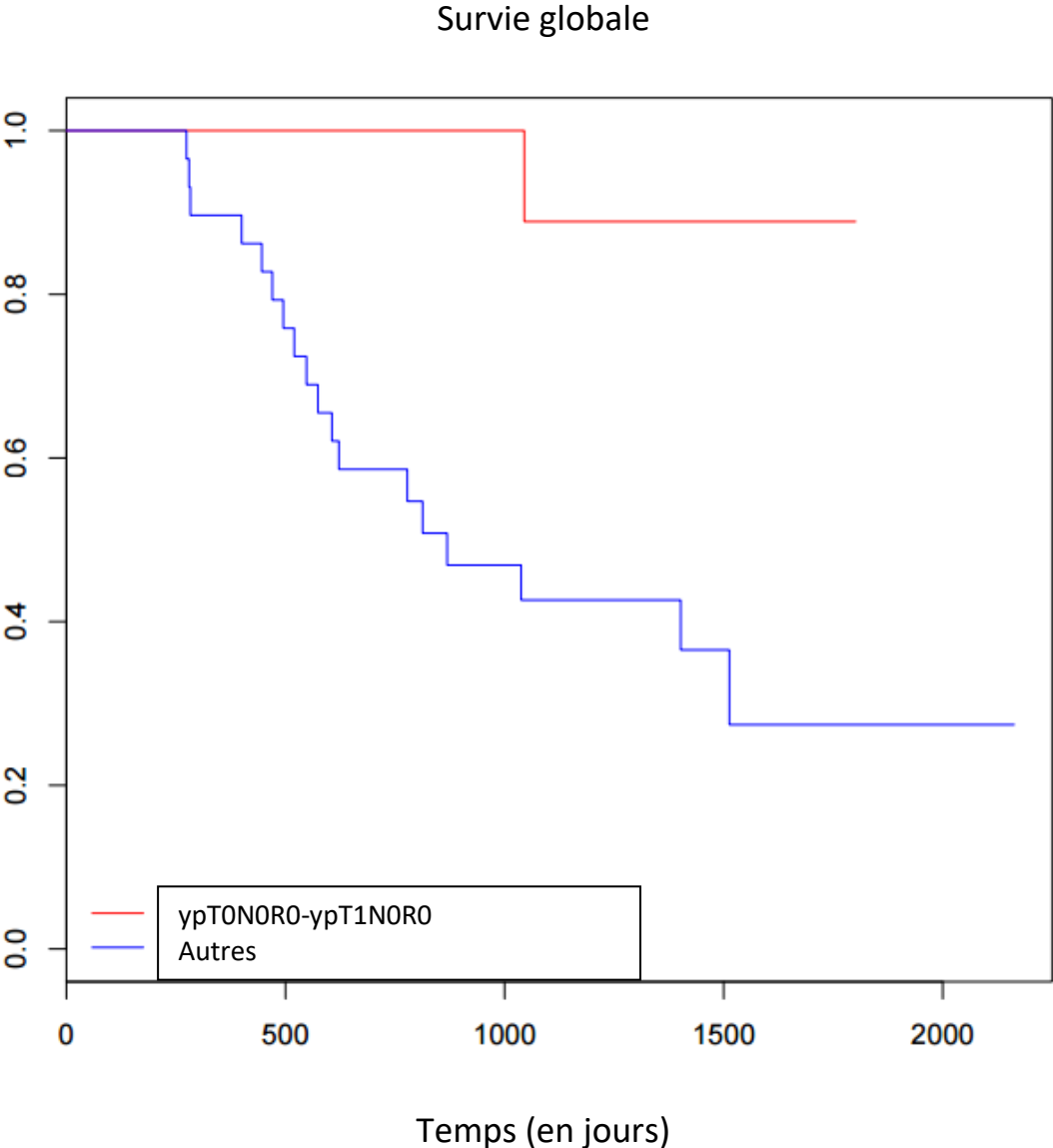


Figure 9 : Survie globale en fonction du statut ypT0-T1N0R0 comparé aux autres patients opérés

Nous avons également étudié la survie globale de ces patients à partir de la date du scanner post-radiochimiothérapie en éliminant les patients en progression à cette date. Il en ressort une augmentation significative de survie globale chez les patients opérés.

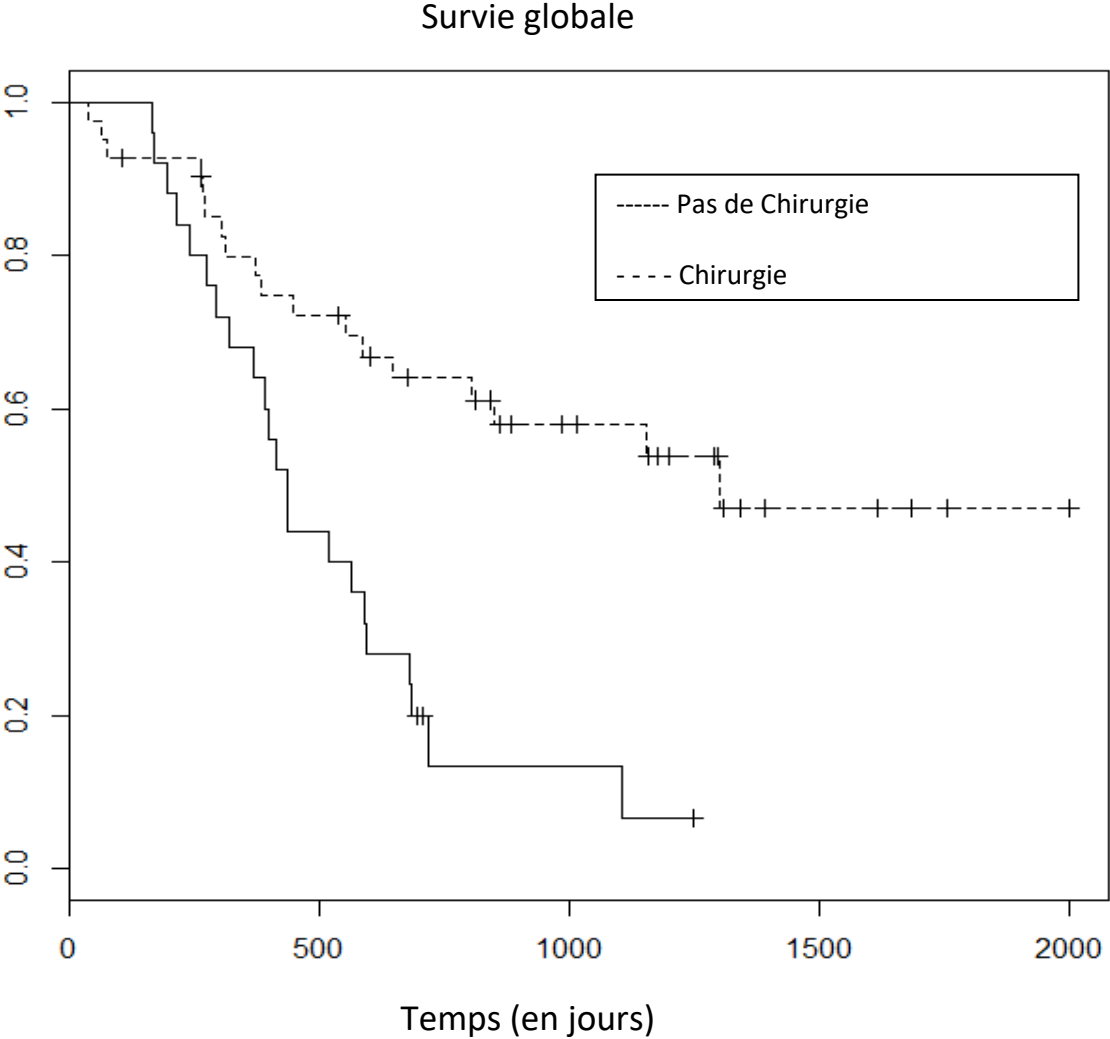


Figure 10 : Survie globale en fonction du statut chirurgical des patients n'ayant pas progressé après le traitement néo-adjuvant

Facteurs pronostic :

En analyse univariée, le seul facteur pronostic de survie globale est la présence ou non d'une résection chirurgicale ($p < 0,001$). Les autres paramètres ne ressortaient pas de manière significative.

Quatre facteurs sont associés à une diminution de la probabilité de bénéficier d'une résection chirurgicale : contact avec l'artère mésentérique supérieure, contact avec l'artère hépatique, contacts artériels de manière globale et une classification initiale comme localement avancé.

Dans le cas d'un contact avec l'artère mésentérique supérieure, seulement 36% ont été opérés contre 61,5% des patients qui ne présentaient pas de contact ($p = 0,017$, OR=2,84 [1,2-6,76]).

Dans le cas d'un contact avec l'artère hépatique, ce ratio était de 28.6 versus 55,7% ($p = 0,017$, OR=0,32 [0,12-0,83]).

Une classification initiale comme localement avancée était liée à une diminution de probabilité de chirurgie après traitement néoadjuvant comparé aux patients initialement considérés comme borderline ($p = 0,023$, OR=0,37 [0,16-0,88]).

<u>Paramètres</u>	<u>Modalité</u>	<u>RR</u>	<u>IC</u>	<u>P values</u>	<u>N</u>	<u>% oui</u>
<u>Contact AMS</u>				0,017		
	Contact				50	36
	Pas de contact	2,84	1,2-6,76		39	61,5
<u>Contact axe coeliaque</u>				0,08		
	Contact				20	30
	Pas de Contact	0,39	0,14-1,14		69	52,2
<u>Contact artère hépatique</u>				0,017		
	Pas de Contact				28	28,6
		0,32	0,12-0,83		61	55,7
<u>Contact artériel</u>				0,044		
	Contact				66	40,9
	Pas de contact	2,71	1,01-7,28		23	65,2
<u>Infiltration rétroporte</u>				0,423		
	Oui				49	51
	Non	0,71	0,31-1,64		40	42,5
<u>Contact VMS</u>				0,464		
	Contact				69	49,3
	Pas de contact	0,69	0,25-1,89		20	40
<u>Sténose VMS</u>						
	0				63	44,4
	Inférieur à 50%	8,75	1,02-75,38	0,048	8	87,5
	Supérieur à 50%	0,8	0,27-2,32	0,675	18	38,9
<u>Contact veineux</u>				1		
	Contact				82	47,6
	Pas de contact	0,83	0,17-3,93		7	42,9
<u>Classification</u>				0,023		
	Borderline				48	58,3
	Localement avancé	0,37	0,16-0,88		41	34,1
				0,024		
<u>Ca19.9</u>				0,063		
	Inférieur à 180				37	37,8
	Supérieur à 180	2,41	0,95-6,13		37	59,5
<u>Taille tumorale</u>				0,094		
	Supérieur à 35				47	38,3
	Inférieur à 35	2,08	0,88-4,95		39	56,4
<u>Age</u>				0,882		
	Supérieur à 61				48	47,9
	Inférieur à 61	0,94	0,41-2,16		41	46,3

Tableau 7 : Facteurs pronostic de la résection chirurgicale

Etude statistique via Machine Learning :

Une analyse de ces données via la technique d'apprentissage statistique a été réalisée par Cynthia Périer, doctorante à l'IMB/INRIA Team Monc. Trois patients présentant des tumeurs résécables sur les rapports vasculaires mais de taille tumorale importante ou de statut ganglionnaire élevé ont été rajoutés car ayant eu le même traitement néo-adjuvant. Sur ces 92 patients, il existe une corrélation négative statistiquement significative entre :

- chirurgie et décès (*corrélation=-0,526, pvalue=1,963e-07*)

- chirurgie et récurrence/survie avec progression (*corrélation=-0,405, pvalue=0,000105*).

Il existe également une faible corrélation positive entre le contact avec l'AMS et la progression (*corrélation=0,392, pvalue=0,00018*).

La corrélation avec le contact artériel, le contact avec la VMS et la classification initiale existent mais avec un plus faible indice.

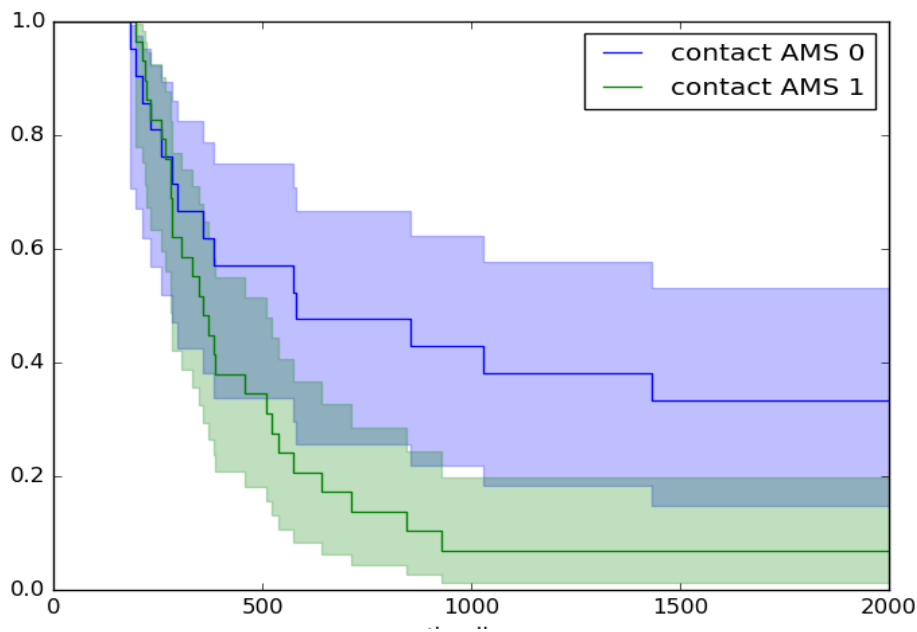


Figure 11 : Survie sans progression en jours fonction de la présence (AMS 1) ou de l'absence (AMS 0) de contact avec l'AMS

3. Etude complémentaire : analyse de textures

Différentes études ont montré que l'analyse de textures sur les imageries diagnostiques peut apporter une aide à la décision thérapeutique pour les patients atteints de maladie cancéreuse (73–75). Une thèse américaine avait déjà montré l'apport de l'analyse des textures scannographiques dans les adénocarcinomes pancréatiques ; en effet, il avait été retrouvé que l'entropie de l'histogramme d'une ROI en pancréas sain (mesure de l'hétérogénéité) était significativement liée à la survie globale ($p = 0,0014$, $n = 12$). Il avait été également décrit que le kurtosis (ou courbe d'aplatissement de l'histogramme) de la ROI tumorale pancréatique était lié au nombre de copies chromosomales (retrouvées sur biopsie d'un site métastatique) ($p = 0,034$, $n = 15$) (76).

Le but de cette étude menée de manière parallèle en collaboration avec l'équipe de l'IMB/INRIA Team Monc sous la direction d'Olivier Saut avec l'aide

de Cynthia Périer était de déterminer l'apport d'une analyse de textures dans les adénocarcinomes pancréatiques en cours de traitement néoadjuvant.

Les scanners de diagnostic, d'évaluation post-chimiothérapie (après 4 cures) et post-radiochimiothérapie (4 à 6 semaines après la dernière séance) ont été analysés. Une ROI (Region Of Interest) sur la tumeur a été délimitée en 2D sur le logiciel Osirix. La coupe choisie correspondait à celle où la tumeur avait le plus grand diamètre 2D et cette même coupe a été conservée autant que possible pour l'analyse des deux scanners ultérieurs. Cette segmentation a été réalisée sur tous les temps d'injection disponibles (sans injection, artériel et portal). Les prothèses biliaires ont été exclues de la ROI pour ne pas fausser les densités tumorales.

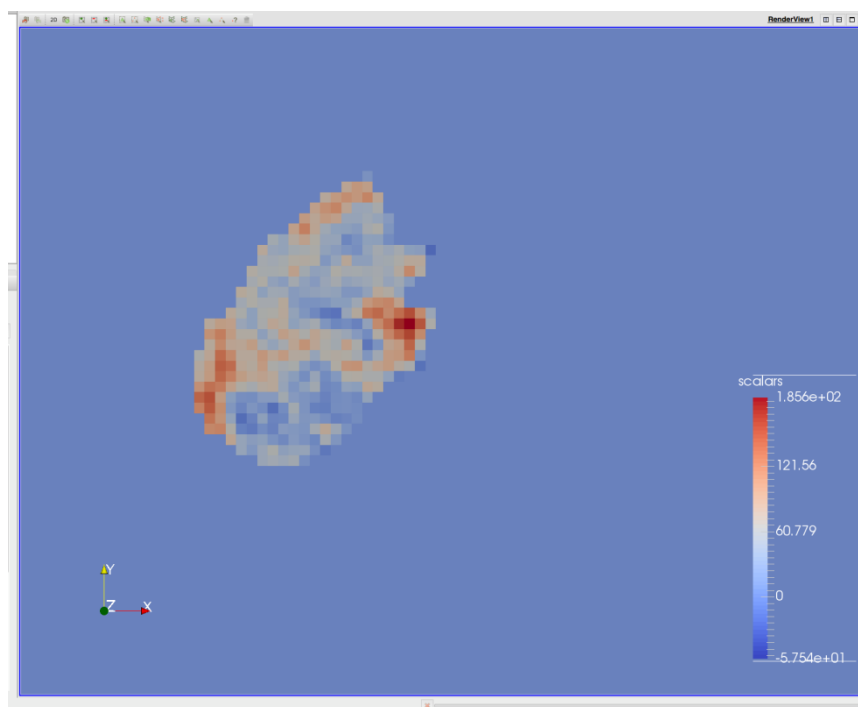


Figure 12 : ROI 2D d'une tumeur pancréatique post-radiochimiothérapie

Les données de textures scannographiques liées directement à l'absorption des photons X et donc à la densité des tissus (cotées en Unités Hounsfield) ont été étudiées qu'elles soient de premier ordre (analyse de l'histogramme de la ROI) ou de deuxième ordre (analyse de la matrice de cooccurrence à 1, 2 ou 5 pixels de voisinage dans toutes les directions).

Plusieurs algorithmes ont été testés ; le SVM (Support Vector Machine), un type de technique d'apprentissage statistique a été finalement retenu. La relation entre les données cliniques et les paramètres de texture a été étudiée grâce à la technique de l'apprentissage statistique (Machine Learning).

Cinquante patients ont été étudiés ; 41 ont présenté une progression locale et/ou métastatique tout au long du suivi soit 82% de progression. Leurs scanners ont été analysés aux trois temps thérapeutiques : évaluation initiale, post-chimiothérapie et post-radiochimiothérapie. Les images n'ont pas subi de prétraitement avant analyse pour éviter des données aberrantes (notamment des calcifications ou les prothèses biaisant le moyennage des niveaux de gris) et ne pas biaiser l'information. Des trois temps d'injection, seul le temps portal a été finalement utilisé car il s'agissait de l'unique temps réalisé systématiquement pour tous les scanners d'évaluation.

L'évolution des textures entre les différents temps de traitement a pu ensuite être analysée : la modification des textures entre le deuxième et le troisième scanner permettait d'obtenir les meilleurs résultats de prédiction, cette évolution était liée principalement à la radiochimiothérapie.

Pour citer deux exemples d'évolution de textures aux différents temps chez un même patient, on peut retenir :

- un paramètre de premier ordre, le kurtosis (coefficient d'aplatissement de l'histogramme des textures) ; l'ensemble des patients évoluent de plus de 1% avec parmi eux, 40% des patients présentant une augmentation du kurtosis (pic de l'histogramme plus marqué) et 58% une baisse de plus de 5% (aplatissement de l'histogramme soit une augmentation de l'hétérogénéité).

- l'entropie de deuxième ordre basée sur la matrice de co-occurrence qui permet également de mettre en exergue une évolution de textures : 32% des patients présentent une augmentation de plus de 1% contre 52% présentant une diminution de plus de 1% si on considère la moyenne sur les pixels au voisinage 1. Aux voisinages 2 et 5, ceux-ci correspondent respectivement à 26 versus 52% et 24 versus 58%.

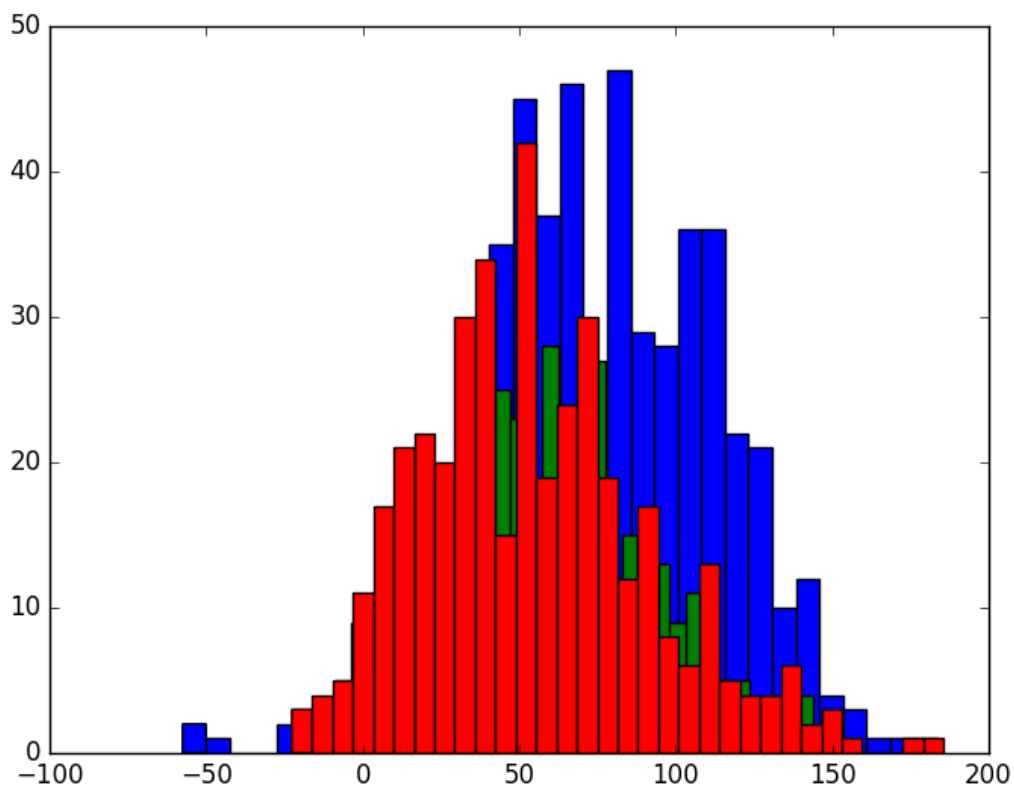


Figure 13 : Histogrammes de la ROI 2D de la tumeur pancréatique aux trois différents temps
Bleu=Diagnostic ; Vert=Post-Chimiothérapie ; Rouge=Post-Radiochimiothérapie

La valeur prédictive de ces évolutions de textures sur la récurrence a également été regardée. Dans notre échantillon de patients, 82% avaient présenté une progression (locale et/ou métastatique) à la fin du suivi.

Les données cliniques initiales ou de texture utilisées seules mènent à une prédiction inférieure à une prédiction systématique de récurrence (qui aurait donc raison dans 82% des cas).

Cependant, il a été montré dans cette étude que l'apprentissage conjoint des données cliniques et de textures chez ces patients mène à une prédiction au moins supérieure à ces 82% de probabilité.

4. Discussion

L'objectif de notre étude était d'évaluer la tolérance et l'efficacité (taux de résections complètes secondaires et survie) d'un traitement incluant une chimiothérapie d'induction et une radiochimiothérapie dans une cohorte de 89 patients consécutifs traités pour adénocarcinome pancréatique classé initialement borderline ou localement avancé. Notre hypothèse était que le traitement néoadjuvant pouvait rendre résécables des tumeurs initialement classées localement avancées non résécables et d'augmenter le taux de résections complètes R0 pour les tumeurs borderline.

Premièrement, nous avons montré que cette séquence thérapeutique était faisable dans la mesure où 91% des patients ont terminé le plan de traitement initialement prévu. La toxicité de la radiochimiothérapie était acceptable avec moins de 3,5% de toxicité de grade 3-4, résultats comparables aux résultats de l'étude de la cohorte AGEO avec une chimiothérapie d'induction par Folfirinox (77).

Deuxièmement, nous avons montré que ce traitement permettait une résection secondaire dans 47,2% des cas avec une résection complète R0 dans 90% des cas. Ce taux de résection secondaire est élevé comparé aux résultats publiés dans la littérature. En effet, la méta-analyse de Gillen et al. qui regroupait 111 études avec des patients borderline et localement avancés retrouvait un taux moyen de résections secondaires de 33,2 %, avec néanmoins des résultats hétérogènes selon les études de 25,8 à 41,1% (6) (43% dans l'étude de Petrelli et al. (78)). De même notre taux de résection complète R0 (90%) est supérieur à ceux des autres études publiées (72,4 à 85,2%) (6,51,53,77–79). Ces taux élevés dans notre étude ainsi que l'hétérogénéité des résultats publiés peuvent s'expliquer par les proportions différentes de tumeurs classées borderline ou localement évolués selon les études. En effet les tumeurs borderline peuvent plus facilement être opérées de façon complète comparées aux tumeurs localement évoluées. Or, notre série incluait une proportion plus élevée de tumeurs borderline (53,9 %) que de tumeurs localement évoluées (46,1%).

Par ailleurs, l'évolution des classifications radiologiques complique l'interprétation des différentes études publiées. En effet, il existe différentes classifications diversement utilisées selon les équipes et qui considèrent des rapports veineux et artériels différents pour classer les lésions. La classification NCCN a été réalisée par une association de 27 centres anti-cancéreux américains et est mise à jour tous les deux ans. Conscients que la classification initiale pouvait induire un biais majeur dans notre étude, tous les scanners initiaux des patients ont été relus selon la classification NCCN 2015 par le Dr Christophe Cassinotto, radiologue expert dans les cancers du pancréas.

Dans notre étude, le traitement néoadjuvant a permis de rendre résécable 34,1% des tumeurs localement évoluées, ce qui constitue un résultat encourageant dans un contexte où la place de la radiochimiothérapie reste controversée. Pour les cancers localement évolués non résécables, elle est considérée comme optionnelle après chimiothérapie d'induction dans la mesure où elle augmente le temps sans traitement par rapport à une chimiothérapie seule, sans augmenter la survie globale (59). La résection était complète dans 85,7% des cas, ce qui est supérieur aux résultats déjà publiés: 55 (5) à 84,6% (51,53).

Pour les tumeurs borderline, notre étude a montré un taux de résections secondaires de 58,3%, R0 dans 92,6% des cas. Dans la littérature, ce taux varie de 59 à 100% (80). Pour ces tumeurs borderline, l'enjeu réside dans la possibilité d'une résection complète R0. L'analyse de la littérature montre qu'en l'absence de traitement néoadjuvant pour des patients résécables, les taux de résection R0 varient entre 58 et 83% (81).

Les résultats retrouvés sont hétérogènes car ils dépendent de plusieurs paramètres :

- la classification radiologique utilisée lors du diagnostic.
- la stratégie décidée lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire avec un challenge lié à la difficulté parfois de l'interprétation des images post-radiochimiothérapie : fibrose et inflammation post-radique pouvant être difficile à différencier d'un résidu tumoral.

L'étude de Cassinotto et al. a montré que la spécificité du scanner à prédire le taux de résection R0 était diminuée en cas de traitement néoadjuvant préalable (58% versus 83%, $p=0,039$) dû à une surestimation de

la taille tumorale et des rapports vasculaires via une inflammation péri-pancréatique post-thérapeutique (82). De ce fait, tout doute sur une persistance de rapports vasculaires notamment artériels doit amener à réaliser des prélèvements par voie laparoscopique.

De plus, l'existence de prothèses biliaires utilisées de manière précoce pour drainer les voies biliaires lors de tumeurs de la tête du pancréas génère également des artefacts lors de la lecture des scanners et peut affecter le suivi notamment lorsque celles-ci sont changées.

- La stratégie chirurgicale : lors de la chirurgie, l'absence de carcinose péritonéale et d'envahissement du ganglion inter-aorticoportocave était d'abord vérifiée et des biopsies avec examen extemporané sont réalisées au-niveau des contacts vasculaires persistants douteux menant à un arrêt de tout geste si positivité.
- le protocole d'analyse anatomopathologique : l'encrage des marges par le chirurgien pour l'orientation de la pièce est fondamental et l'examen anatomopathologique doit être systématisé.
- la définition du caractère R0 retenu : en effet, le concept de marges non atteintes est utilisé dans cette étude mais d'autres centres utilisent un concept de marges minimales (par exemple, marge + 1 mm).

L'étude de Delpero et al. montre la variation du taux de résection incomplète R1 en fonction de la définition utilisée, de 23% avec une définition de marge non nulle à 71% avec une définition de marge supérieure à 2 mm (39).

Les facteurs de résection secondaires étaient les rapports vasculaires artériels (l'AMS, l'artère hépatique) et la classification initiale comme

localement avancé (souvent liée à des rapports artériels circonférentiels). Il semble donc qu'une atteinte artérielle soit un facteur péjoratif majeur car corrélée de manière significative à une diminution du taux de résection secondaire, et donc, de la survie globale. Les rapports veineux, la taille tumorale, le taux de Ca 19.9 n'étaient pas corrélés au taux de résections secondaires dans notre étude.

Troisièmement, nous avons trouvé des taux de survie globale (21,5 mois) et sans progression encourageants, taux comparables à ceux publiés dans la méta-analyse de Suker et al. (79). Cette méta-analyse regroupe 13 études incluant au total 315 patients traités par Folfirinox pour des cancers pancréatiques localement avancés. Elle retrouve une survie médiane de 24,2 mois (IC95% : 21,7-26,8) avec un taux de résections secondaires de 25.9% (IC95% : 20,2-31,9) ; sachant que 57% des patients dans 8 des études avaient bénéficié d'une radiochimiothérapie ou d'une radiothérapie après le Folfirinox d'induction (79).

Dans notre étude, le seul facteur associé de manière significative à la survie globale était la résection chirurgicale. Le taux de survie chez les patients opérés était significativement augmenté comparativement aux patients non opérés (49,7 [IC95%: 28,6-NA] versus 17,4 mois [IC95%: 14-21,5] ($p < 0,01$).

De plus, si le traitement néoadjuvant avait résulté en une réponse complète ou sub-complète ypT0-T1N0M0, la survie globale était également significativement augmentée comparativement aux autres patients opérés (28,6 mois versus NA ; $p < 0,01$).

De façon intéressante, le taux de survie des patients opérés après traitement néoadjuvant est similaire aux taux de survie des patients présentant des tumeurs initialement résécables (45,46).

Enfin le traitement d'induction pourrait jouer un rôle en sélectionnant les patients rapidement progressifs et présentant un cancer agressif. Il pourrait ainsi identifier les candidats à une chirurgie pour qui elle serait bénéfique et au contraire éviter une chirurgie à forte morbidité pour les patients à haut risque métastatique (81).

De plus, il a un rôle dans le contrôle local du cancer pancréatique ; dans notre série, 6 patients opérés après traitement néoadjuvant (14,3%) ont eu une récurrence locale, récurrence systématiquement associée à une récurrence métastatique. Il n'y a pas eu de récurrence locale seule chez les patients opérés au cours du suivi. Ces chiffres sont ainsi inférieurs aux taux retrouvés dans la littérature ; les rechutes locales après chirurgie d'emblée varient en effet entre 35 et 86% (83–86). Parmi les patients non opérés, 18 patients (38,3%) ont eu une progression locale tumorale.

Il est à noter que, pour les tumeurs résécables au prix d'une résection veineuse, le taux de résection incomplète R1 est majeur et associé avec une mauvaise survie et, de plus, même si la résection est complète, il a été montré qu'une résection veineuse altérerait le pronostic. En effet, être R0 au prix d'une résection veineuse mène à une réduction significative de la survie globale (médiane de survie de 21 mois versus 29 mois pour une résection standard ($p=0,0002$) (39,87). Ces patients doivent donc être considérés comme borderline.

La principale limite de notre étude consiste en son caractère rétrospectif et non randomisé. La décision chirurgicale était prise en réunion de concertation pluridisciplinaire incluant différentes spécialités médicales. La résécabilité a été évaluée à chaque temps thérapeutique par les radiologues et les chirurgiens. La classification utilisée était la classification NCCN hors d'autres classifications peuvent être utilisées, pour exemple celle du M.D.Anderson ou encore le

consensus Callery (88). De plus, la classification NCCN bénéficie de nombreuses mises à jour modifiant régulièrement la classification des patients. Les critères de classifications ont donc beaucoup changé entre 2010 et 2014 (période d'inclusion des patients). Globalement les classifications sont consensuelles pour une catégorie borderline possédant un contact veineux ou un contact artériel inférieur à 180°.

La question se pose également du traitement néoadjuvant à utiliser et de nouvelles stratégies sont actuellement en cours d'essais cliniques. Des études de radiothérapie stéréotaxique montrent des résultats prometteurs ; parmi elles, l'étude SPARC, regroupant 73 patients borderline et localement avancés a évalué la survie globale et sans progression après radiothérapie stéréotaxique néo-adjuvante. Il s'agit ici d'une radiothérapie en 5 fractions avec technique de dose painting : fractions de 7 à 10 Gy sur les engainements vasculaires et de 5 à 6 Gy sur le reste de la tumeur. Dans cette étude, 56% des patients ont été opérés dont 96,9% en résection complète R0. La survie médiane était de 16,4 mois pour les patients borderline et 15 mois pour les localement avancés. Il n'a pas été montré de toxicité aiguë et 5,3% de toxicité tardive de grade supérieur ou égale à 3 (89). En France, le protocole StéréoPan a pour objectif d'évaluer la faisabilité de la radiothérapie stéréotaxique après chimiothérapie première par folfirinox dans la prise en charge des adénocarcinomes pancréatiques borderline.

L'analyse de textures, quant à elle, constitue une étude préliminaire pour une analyse de texture à plus grande échelle dans le cadre du traitement des tumeurs pancréatiques ; une inclusion de cet outil à des essais prospectifs pourrait servir à affiner les paramètres utilisés et augmenter leur apport prédictif (90). Il sera nécessaire d'augmenter le nombre de patients notamment

pour pouvoir effectuer des analyses de sous-groupes (patients opérés versus non-opérés).

Conclusion

Notre étude a montré que le traitement d'induction par chimiothérapie suivie de radiochimiothérapie était faisable pour plus de 90 % des patients avec une toxicité acceptable. Cette stratégie d'induction pouvait rendre des tumeurs initialement classées localement avancées non résécable en tumeur résécables R0 dans un tiers des cas et permettre une résection R0 pour deux tiers des patients initialement borderline, avec des résultats de survie encourageants en particulier chez les patients opérés.

Notre étude vient conforter le rationnel en faveur d'un traitement d'induction chez les patients porteurs de tumeurs borderline ou localement avancées. Il est nécessaire de valider cette stratégie par des essais prospectifs randomisés en cours (PANDA) ou futurs (Stereopan) et d'identifier les patients susceptibles de bénéficier de ces traitements néoadjuvants.

Annexes

Annexe 1 : Classification TNM

Stage	Definition
Primary tumor (T)	
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor limited to pancreas, ≤ 2 cm
T2	Tumor limited to pancreas, > 2 cm
T3	Extension into peripancreatic tissues (excluding arteries)
T4	Tumor involves celiac axis or superior mesenteric artery
Regional lymph nodes (N)	
Nx	Regional lymph nodes not assessed
N0	No metastatic regional lymph nodes
N1	Metastatic regional lymph nodes
Distant metastasis (M)	
M0	No distant metastatic disease
M1	Distant metastatic disease

AJCC, American Joint Committee on Cancer.

Annexe 2 : Classification NCCN 2015

CRITERIA DEFINING RESECTABILITY STATUS¹

Resectability Status	Arterial	Venous
Resectable	No arterial tumor contact (celiac axis [CA], superior mesenteric artery [SMA], or common hepatic artery [CHA]).	No tumor contact with the superior mesenteric vein (SMV) or portal vein (PV) or $\leq 180^\circ$ contact without vein contour irregularity
Borderline Resectable ²	<p>Pancreatic head /uncinate process:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Solid tumor contact with CHA without extension to celiac axis or hepatic artery bifurcation allowing for safe and complete resection and reconstruction. • Solid tumor contact with the SMA of $\leq 180^\circ$ • Presence of variant arterial anatomy (ex: accessory right hepatic artery, replaced right hepatic artery, replaced CHA and the origin of replaced or accessory artery) and the presence and degree of tumor contact should be noted if present as it may affect surgical planning. <p>Pancreatic body/tail:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Solid tumor contact with the CA of $\leq 180^\circ$ • Solid tumor contact with the CA of $>180^\circ$ without involvement of the aorta and with intact and uninvolved gastroduodenal artery [some members prefer this criteria to be in the unresectable category]. 	<ul style="list-style-type: none"> • Solid tumor contact with the SMV or PV of $>180^\circ$, contact of $\leq 180^\circ$ with contour irregularity of the vein or thrombosis of the vein but with suitable vessel proximal and distal to the site of involvement allowing for safe and complete resection and vein reconstruction. • Solid tumor contact with the inferior vena cava (IVC)
Unresectable ²	<ul style="list-style-type: none"> • Distant metastasis (including non-regional lymph node metastasis) <p>Head/uncinate process:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Solid tumor contact with SMA $>180^\circ$ • Solid tumor contact with the CA $>180^\circ$ • Solid tumor contact with the first jejunal SMA branch <p>Body and tail</p> <ul style="list-style-type: none"> • Solid tumor contact of $>180^\circ$ with the SMA or CA • Solid tumor contact with the CA and aortic involvement 	<p>Head/uncinate process</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unreconstructible SMV/PV due to tumor involvement or occlusion (can be due to tumor or bland thrombus) • Contact with most proximal draining jejunal branch into SMV <p>Body and tail</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unreconstructible SMV/PV due to tumor involvement or occlusion (can be due to tumor or bland thrombus)

Bibliographie

1. Carpelan-Holmström M, Nordling S, Pukkala E, Sankila R, Lüttges J, Klöppel G, et al. Does anyone survive pancreatic ductal adenocarcinoma? A nationwide study re-evaluating the data of the Finnish Cancer Registry. *Gut*. 2005 Mar;54(3):385–7.
2. Cartwright T, Richards DA, Boehm KA. Cancer of the pancreas: are we making progress? A review of studies in the US Oncology Research Network. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent*. 2008 Oct;15(4):308–13.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015 Jan 1;65(1):5–29.
4. Pancreatic Cancer Action Network. Pancreatic Cancer Facts 2016 [Internet]. [cited 2017 May 22]. Available from: <https://www.pancan.org/wp-content/uploads/2016/02/2016-GAA-PC-Facts.pdf>
5. Sadot E, Doussot A, O'Reilly EM, Lowery MA, Goodman KA, Do RKG, et al. FOLFIRINOX Induction Therapy for Stage 3 Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2015 Oct 1;22(11):3512–21.
6. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Büschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med*. 2010 Apr 20;7(4):e1000267.
7. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013 Apr 1;49(6):1374–403.

8. Yadav D, Lowenfels AB. The Epidemiology of Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(6):1252–61.
9. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2008 Jul;393(4):535–45.
10. 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 J Am Med Assoc*. 2009 Jun 24;301(24):2553–62.
11. Vincent Durlach. Cancer et diabète de type II [Internet]. [cited 2017 May 7]. Available from: http://www.jle.com/download/met-290335-cancer_et_diabete_de_type_2--WQ8QzX8AAQEAAFrWW4QAAAAA-a.pdf
12. 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.
13. Windsor JA. An update on familial pancreatic cancer and the management of asymptomatic relatives. *HPB*. 2007;9(1):4–7.
14. al LH et. Familial pancreatic cancer: a review. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2017 May 7]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8623061>
15. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, Maisonneuve P, Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010 Jun 1;24(3):349–58.
16. Pancreatic Cancer Clinical Presentation: History, Physical Examination [Internet]. [cited 2017 May 7]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/280605-clinical>
17. CHARI ST, LEIBSON CL, RABE KG, RANSOM J, DE ANDRADE M, PETERSEN GM. Probability of Pancreatic Cancer Following Diabetes: A Population-Based Study. *Gastroenterology*. 2005 Aug;129(2):504–11.
18. Zins M, Petit E, Boulay-Coletta I, Balaton A, Marty O, Berrod JL. Imagerie de l'adénocarcinome du pancréas. *Datarevues0221036300866-C2759* [Internet]. 2008 Oct 4 [cited 2017 May 7]; Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/138821#bib10>
19. Campbell JP, Wilson SR. Pancreatic neoplasms: how useful is evaluation with US? *Radiology*. 1988 May;167(2):341–4.
20. Fuhrman GM, Charnsangavej C, Abbruzzese JL, Cleary KR, Martin RG, Fenoglio CJ, et al. Thin-section contrast-enhanced computed tomography accurately predicts the resectability of malignant pancreatic neoplasms. *Am J Surg*. 1994 Jan;167(1):104–11; discussion 111–3.
21. Pancreatic Carcinoma: The Role of High-Resolution Multislice Spiral CT in the Diagnosis and Assessment of Resectability [Internet]. *PubMed Journals*. [cited 2017 May 7]. Available from: <https://ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/12541123/>
22. Boland GW, O'Malley ME, Saez M, Fernandez-del-Castillo C, Warshaw AL, Mueller PR. Pancreatic-phase versus portal vein-phase helical CT of the pancreas: optimal temporal window for evaluation of pancreatic adenocarcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 1999 Mar;172(3):605–8.

23. McNulty NJ, Francis IR, Platt JF, Cohan RH, Korobkin M, Gebremariam A. Multi--detector row helical CT of the pancreas: effect of contrast-enhanced multiphasic imaging on enhancement of the pancreas, peripancreatic vasculature, and pancreatic adenocarcinoma. *Radiology*. 2001 Jul;220(1):97–102.
24. O Graf, G W Boland, A L Warshaw, C Fernandez-del-Castillo, P F Hahn and P R Mueller. Arterial versus portal venous helical CT for revealing pancreatic adenocarcinoma: conspicuity of tumor and critical vascular anatomy. : *American Journal of Roentgenology* : Vol. 169, No. 1 (AJR). *American Journal of Roentgenology*. :Volume 169, Issue 1.
25. Fletcher JG, Wiersema MJ, Farrell MA, Fidler JL, Burgart LJ, Koyama T, et al. Pancreatic malignancy: value of arterial, pancreatic, and hepatic phase imaging with multi-detector row CT. *Radiology*. 2003 Oct;229(1):81–90.
26. Lu DS, Vedantham S, Krasny RM, Kadell B, Berger WL, Reber HA. Two-phase helical CT for pancreatic tumors: pancreatic versus hepatic phase enhancement of tumor, pancreas, and vascular structures. *Radiology*. 1996 Jun;199(3):697–701.
27. 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.
28. Bluemke DA, Cameron JL, Hruban RH, Pitt HA, Siegelman SS, Soyer P, et al. Potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: spiral CT assessment with surgical and pathologic correlation. *Radiology*. 1995 Nov;197(2):381–5.
29. Vellet AD, Romano W, Bach DB, Passi RB, Taves DH, Munk PL. Adenocarcinoma of the pancreatic ducts: comparative evaluation with CT and MR imaging at 1.5 T. *Radiology*. 1992 Apr;183(1):87–95.
30. Serrano OK, Chaudhry MA, Leach SD. The role of PET scanning in pancreatic cancer. *Adv Surg*. 2010;44:313–25.
31. Pietryga JA, Morgan DE. Imaging preoperatively for pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Oncol*. 2015 Mar 27;6(4):343–57.
32. 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.
33. Bilimoria KY, Talamonti MS, Sener SF, Bilimoria MM, Stewart AK, Winchester DP, et al. Effect of hospital volume on margin status after pancreaticoduodenectomy for cancer. *J Am Coll Surg*. 2008 Oct;207(4):510–9.
34. Tol JAMG, Gouma DJ, Bassi C, Dervenis C, Montorsi M, Adham M, et al. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2014 Sep;156(3):591–600.
35. Meta-analysis of benefits of portal–superior mesenteric vein resection in pancreatic resection for ductal adenocarcinoma [Internet]. *British Journal of Surgery*. [cited 2017 May 7]. Available

from: <https://www.bjs.co.uk/article/meta%e2%80%90analysis-of-benefits-of-portal-superior-mesenteric-vein-resection-in-pancreatic-resection-for-ductal-adenocarcinoma/>

36. JR Delpeiro, F.Paye, P.Bachellier, JM.Boyer. Cancer du pancréas [Internet]. 112AD [cited 2017 May 27]. Available from: http://www.unitheque.com/Livre/arnette/AFC/Cancer_du_pancreas-36714.html
37. F Campbell, A Cairns, F Duthie, R Feakins. Dataset for the histopathological reporting of carcinomas of the pancreas, ampulla of vater and common bile duct. Royal College of Pathologist. 2017 Mar;
38. Chang DK, Johns AL, Merrett ND, Gill AJ, Colvin EK, Scarlett CJ, et al. Margin clearance and outcome in resected pancreatic cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Jun 10;27(17):2855–62.
39. Delpero JR, Bachellier P, Regenet N, Le Treut YP, Paye F, Carrere N, et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a French multicentre prospective evaluation of resection margins in 150 evaluable specimens. *HPB*. 2014 Jan;16(1):20–33.
40. Schlitter AM, Esposito I. Definition of Microscopic Tumor Clearance (R0) in Pancreatic Cancer Resections. *Cancers*. 2010 Nov 25;2(4):2001–10.
41. Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevis C, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, et al. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Jan 1;31(1):23–9.
42. 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 May 12;364(19):1817–25.
43. Stocken DD, Büchler MW, Dervenis C, Bassi C, Jeekel H, Klinkenbijn JHG, et al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2005 Apr 25;92(8):1372–81.
44. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2004 Mar 18;350(12):1200–10.
45. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA*. 2013 Oct 9;310(14):1473–81.
46. 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.
47. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013 Oct 31;369(18):1691–703.

48. Chiang N-J, Chang J-Y, Shan Y-S, Chen L-T. Development of nanoliposomal irinotecan (nal-IRI, MM-398, PEP02) in the management of metastatic pancreatic cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2016 Jul;17(10):1413–20.
49. Kelley RK, Ko AH. Erlotinib in the treatment of advanced pancreatic cancer. *Biol Targets Ther*. 2008 Mar;2(1):83–95.
50. Bailey P, Chang DK, Nones K, Johns AL, Patch A-M, Gingras M-C, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature*. 2016 Mar 3;531(7592):47–52.
51. Sa Cunha A, Rault A, Laurent C, Adhoute X, Vendrely V, B ellann e G, et al. Surgical resection after radiochemotherapy in patients with unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *J Am Coll Surg*. 2005 Sep;201(3):359–65.
52. Adhoute X, Smith D, Vendrely V, Rault A, Sa Cunha A, Legoux J-L, et al. Subsequent resection of locally advanced pancreatic carcinoma after chemoradiotherapy. *Gastroenterol Clin Biol*. 2006 Feb;30(2):224–30.
53. 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.
54. 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.
55. Barbier L, Turrini O, Gr egoire E, Viret F, Le Treut Y-P, Delpero J-R. Pancreatic head resectable adenocarcinoma: preoperative chemoradiation improves local control but does not affect survival. *HPB*. 2011 Jan;13(1):64–9.
56. Sequential Neoadjuvant Chemoradiotherapy (CRT) Followed by Curative Surgery vs. Primary Surgery Alone for Resectable, Non-Metastasized Pancreatic Adenocarcinoma: NEOPA- A Randomized Multicenter Phase III Study (NCT01900327, DRKS00003893, ISRCTN82191749) [Internet]. *PubMed Journals*. [cited 2017 May 8]. Available from: <https://ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/24906700/>
57. Zhan H-X, Xu J-W, Wu D, Wu Z-Y, Wang L, Hu S-Y, et al. Neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Cancer Med*. 2017 May 23;
58. Kwak Y-K, Lee JH, Lee M-A, Chun H-G, Kim D-G, You YK, et al. Definitive concurrent chemoradiotherapy in locally advanced pancreatic cancer. *Radiat Oncol J*. 2014 Jun;32(2):49–56.
59. Hammel P, Huguet F, van Laethem J-L, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 May 3;315(17):1844–53.
60. Verma V, Li J, Lin C. Neoadjuvant Therapy for Pancreatic Cancer: Systematic Review of Postoperative Morbidity, Mortality, and Complications. *Am J Clin Oncol*. 2016 Jun;39(3):302–13.

61. Girard N, Mornex F, Partensky C, Delpero J-R. Intérêt de la chimio-radiothérapie néo-adjuvante dans le cancer pancréatique. /data/revues/03998320/00300012/1375/ [Internet]. 2008 Feb 29 [cited 2017 May 21]; Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/100453>
62. Hoffman JP, Cooper HS, Young NA, Pendurthi TK. Preoperative chemotherapy of chemoradiotherapy for the treatment of adenocarcinoma of the pancreas and ampulla of Vater. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 1998 Nov 1;5(3):251–4.
63. Huguet F, Mornex F, Orthuon A. Radiothérapie des cancers du pancréas. *Cancer/Radiothérapie.* 2016 Sep;20, Supplement:S169–73.
64. Huguet F, Goodman KA, Azria D, Racadot S, Abrams RA. Radiotherapy technical considerations in the management of locally advanced pancreatic cancer: American-French consensus recommendations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Aug 1;83(5):1355–64.
65. Goldstein D, Van Hazel G, Walpole E, Underhill C, Kotasek D, Michael M, et al. Gemcitabine with a specific conformal 3D 5FU radiochemotherapy technique is safe and effective in the definitive management of locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2007 Aug 20;97(4):464–71.
66. Murphy JD, Adusumilli S, Griffith KA, Ray ME, Zalupski MM, Lawrence TS, et al. Full-dose gemcitabine and concurrent radiotherapy for unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Jul 1;68(3):801–8.
67. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, O'Connell MJ, Reitemeier RJ, Rubin J, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil: The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer.* 1981 Oct 15;48(8):1705–10.
68. Huguet F, Girard N, Guerche CS-E, Hennequin C, Mornex F, Azria D. Chemoradiotherapy in the management of locally advanced pancreatic carcinoma: a qualitative systematic review. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009 May 1;27(13):2269–77.
69. Milano MT, Chmura SJ, Garofalo MC, Rash C, Roeske JC, Connell PP, et al. Intensity-modulated radiotherapy in treatment of pancreatic and bile duct malignancies: toxicity and clinical outcome. *Int J Radiat Oncol.* 2004 Jun 1;59(2):445–53.
70. Landry J, Esiashvili N, Ting J, Staley C. Intensity modulated radiation therapy employing the volume at risk approach to minimize small bowel and renal toxicity when treating patients with locally advanced pancreatic carcinomas. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys.* 2001 Nov 1;51(3):270.
71. Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J, Falk S, Cummins S, Wasan H, et al. Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Apr;14(4):317–26.
72. Huguet F, Mukherjee S, Javle M. Locally Advanced Pancreatic Cancer: The Role of Definitive Chemoradiotherapy. *Clin Oncol.* 2014 Sep 1;26(9):560–8.
73. Balaji Ganeshan, Kenneth Miles. Quantifying tumour heterogeneity with CT. *Cancer Imaging.* 2013;
74. Fergus Davnall & Connie S. P. Yip & Gunnar Ljungqvist & Mariyah Selmi & Francesca Ng & Bal Sanghera & Balaji Ganeshan & Kenneth A. Miles & Gary J. Cook & Vicky Goh. Assessment of tumor heterogeneity: an emerging imaging tool for clinical practice? *Insights Imaging.* 2012;

75. Sarah Mattonen, David Palma, Cornelis Haasbeek, Suresh Senan, Aaron Ward. Early prediction of tumor recurrence based on CT texture changes after stereotactic ablative radiotherapy for lung cancer. *Medical Physics*. 2014;
76. David Campbell. CT Textural Analysis (CTTA) of Metastatic Treatment Resistant Pancreatic Adenocarcinoma (PDAC): Identifying Biomarkers for Genetic Instability and Overall Survival [Internet]. University of Arizona. 2016 [cited 2017 May 8]. Available from: http://arizona.openrepository.com/arizona/bitstream/10150/603564/8/Campbell_Thesis.pdf
77. Marthey L, Sa-Cunha A, Blanc JF, Gauthier M, Cueff 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.
78. Petrelli F, Coiu A, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, et al. FOLFIRINOX-based neoadjuvant therapy in borderline resectable or unresectable pancreatic cancer: a meta-analytical review of published studies. *Pancreas*. 2015 May;44(4):515–21.
79. Suker M, Beumer BR, Sadot E, Marthey L, Faris JE, Mellon EA, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):801–10.
80. Lopez NE, Prendergast C, Lowy AM. Borderline resectable pancreatic cancer: Definitions and management. *World J Gastroenterol WJG*. 2014 Aug 21;20(31):10740–51.
81. Mahipal A, Frakes J, Hoffe S, Kim R. Management of borderline resectable pancreatic cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2015 Oct 15;7(10):241–9.
82. Cassinotto C, Cortade J, Belleannée G, Lapuyade B, Terrebonne E, Vendrely V, et al. An evaluation of the accuracy of CT when determining resectability of pancreatic head adenocarcinoma after neoadjuvant treatment. *Eur J Radiol*. 2013 Apr;82(4):589–93.
83. Fischer R, Breidert M, Keck T, Makowiec F, Lohrmann C, Harder J. Early Recurrence of Pancreatic Cancer after Resection and During Adjuvant Chemotherapy. *Saudi J Gastroenterol Off J Saudi Gastroenterol Assoc*. 2012;18(2):118–21.
84. Broeck AV den, Sergeant G, Ectors N, Steenbergen WV, Aerts R, Topal B. Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2009 Jun 1;35(6):600–4.
85. Habermehl D, Brecht IC, Bergmann F, Welzel T, Rieken S, Werner J, et al. Chemoradiation in patients with isolated recurrent pancreatic cancer - therapeutical efficacy and probability of re-resection. *Radiat Oncol*. 2013;8:27.
86. Hishinuma S, Ogata Y, Tomikawa M, Ozawa I, Hirabayashi K, Igarashi S. Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic cancer, based on autopsy findings. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2006 Apr;10(4):511–8.
87. Delpero JR, Boher JM, Sauvanet A, Le Treut YP, Sa-Cunha A, Mabrut JY, et al. Pancreatic adenocarcinoma with venous involvement: is up-front synchronous portal-superior mesenteric vein resection still justified? A survey of the Association Française de Chirurgie. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(6):1874–83.

88. Choti MA, Dixon E, Tyler D. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement by Callery et al. *Ann Surg Oncol*. 2009 Jul;16(7):1734–5.
89. Chuong MD, Springett GM, Freilich JM, Park CK, Weber JM, Mellon EA, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Locally Advanced and Borderline Resectable Pancreatic Cancer Is Effective and Well Tolerated. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys*. 2013 Jul 1;86(3):516–22.
90. Claudia Pouypoudat , Cynthia Périer, Olivier Saut, Etienne Buscail, Christophe Cassinotto, Eric Terrebonne,, Véronique Vendrely. Analyse de textures dans les cancers pancréatiques avant et après radiochimiothérapie : nouveau paramètre prédictif? *Soumission Abstract SFRO*. 2017;

Le 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.

Neoadjuvant radiochemotherapy for borderline and locally advanced pancreatic cancer is a promising strategy to improve surgical resection rates and outcome

Authors : Veronique Vendrely, Claudia Pouypoudat, Etienne Buscail, Sebastien Cossin, Christophe Cassinotto, Eric Terrebonne, Jean-Frederic Blanc, Denis Smith, Samuel Amintas, Charles Dupin, Christophe Laurent, Sandrine Dabernat, Laurence Chiche

Purpose : To assess the secondary resection rates and the overall and disease-free survivals of patients with borderline or locally advanced pancreatic cancer treated by concomitant radiochemotherapy.

Methods : This retrospective study of a prospective observational cohort included all patients treated from 2010 to 2014 for non-metastatic borderline and locally advanced pancreatic adenocarcinomas. Treatment strategy consisted in chemotherapy followed by radiochemotherapy then surgery for secondary resectable tumors. Response to therapy and surgical resectability were performed using CT-scan after each sequence of treatment. All CT-scan images have been reviewed retrospectively by a radiologist according to the NCCN 2015 classification.

Results : Eighty-nine patients (male: 48, 55.4%; median-age: 61, range 35-82) were included. Forty-eight patients had borderline tumors and forty-one locally advanced. All patients were

treated by chemotherapy, consisting in Folfirinox regimen (oxaliplatin, irinotecan, 5FU) for 80 patients (89.9 %) , followed by radiochemotherapy (median dose : 54 Gy, range 45-66 Gy) for 84 patients (94.4%). Forty-two patients (47.2%; 28 borderline and 14 locally advanced tumors at baseline) could benefit surgery resulting in a complete R0 resection in 37 patients (90%). Median overall survival for the entire population was 21.5 months with a median follow-up of 47.1 months. Overall survival and disease-free survival were significantly higher for patients that underwent resection compared to others (49.7 vs 17.4 months ($p<0.01$) and 27.8 vs 9.3 months ($p<0.01$), respectively). Thirteen patients had a complete or sub-complete pathological response ypT0-T1N0, associated with a significantly better overall survival ($p<0.01$).

Conclusion: Neoadjuvant treatment consisting in folfirinox chemotherapy followed by radiochemotherapy is an efficient strategy for patients with borderline and locally advanced pancreatic cancers, resulting in good rates of secondary complete surgical resection and pathological response.

Key-words : pancreatic cancer ; adenocarcinoma ; neoadjuvant treatment ; radiochemotherapy ; secondary resection ; histologic response ; progression-free survival ; overall survival.