



**HAL**  
open science

**Étude clinique des patients très bons répondeurs au  
traitement néo adjuvant du cancer du pancréas associée  
à une analyse des pièces opératoires par biologie  
moléculaire**

Alexandre Chauvet

► **To cite this version:**

Alexandre Chauvet. Étude clinique des patients très bons répondeurs au traitement néo adjuvant du cancer du pancréas associée à une analyse des pièces opératoires par biologie moléculaire. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02447510

**HAL Id: dumas-02447510**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02447510>**

Submitted on 21 Jan 2020

**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 2019

Thèse n°3115

Thèse pour l'obtention du

**DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 27 septembre 2019

Par **Alexandre CHAUVET**

Né le 25 aout 1989 à Bordeaux

Étude clinique des patients très bons répondeurs au  
traitement néoadjuvant du cancer du pancréas associée à  
une analyse des pièces opératoires par biologie moléculaire

Directeur de thèse

**Madame le Professeur Laurence CHICHE**

Rapporteur de Thèse

**Monsieur le Professeur Fabrice Muscari**

Jury

**Monsieur le Professeur Christophe Laurent**

**Président**

**Madame le Professeur Sandrine Dabernat**

**Juge**

**Monsieur le Professeur Jean-Frédéric Blanc**

**Juge**

**Monsieur le Docteur Éric Terrebonne**

**Juge**

# **Remerciements**

## **A mon Président de jury**

### **Monsieur le Professeur Laurent**

Chirurgien,

Professeur des Universités,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse, vous m'avez accueilli dans votre service et avez contribué à ma formation en nous inculquant vos connaissances à la fois cliniques et chirurgicales. Je vous suis sincèrement reconnaissant pour l'ensemble du travail d'enseignement effectué pour ma formation. Je suis fier de faire partie de votre équipe et espère être digne de votre enseignement. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon plus profond respect et de ma sincère gratitude.

## **A ma Directrice de thèse**

### **Madame le Professeur Chiche**

Chirurgien,

Professeur des Universités,

Vous m'avez fait l'honneur de me soutenir et de me faire confiance dans la réalisation de ce travail, je vous en suis très reconnaissant. Je vous remercie de votre disponibilité et d'avoir apporté votre support permanent pour l'élaboration et l'aboutissement de ce projet. Je suis fier d'avoir reçu votre expérience clinique et chirurgicale au cours des deux semestres passés dans votre service. Veuillez trouver ici le témoignage de toute mon admiration.

## **A mon Rapporteur de thèse**

### **Monsieur le Professeur Muscari**

Chirurgien,

Professeur des Universités,

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté d'évaluer l'intérêt scientifique de ce travail et je vous en remercie. Votre expertise en chirurgie pancréatique impose le respect et l'admiration. Avoir bénéficié de votre analyse rigoureuse est pour moi un honneur. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

## **Aux membres du jury**

### **Monsieur le Professeur Blanc**

Oncologue,

Professeur des Universités,

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse. Vous contribuez chaque jour à l'amélioration des pratiques et de la connaissance oncologique. Votre expertise et vos décisions en réunions de concertations pluridisciplinaires ont participé pleinement à ma formation. Veuillez accepter le témoignage de mon profond respect.

### **Madame le Professeur Dabernat**

Biologiste cellulaire,

Professeur des Universités,

Je te remercie et suis très reconnaissant que tu participes à mon jury de thèse. Ce travail est le résultat de ton investissement et de ton expertise en recherche oncologique que tu m'as enseigné durant mon Master. Je te remercie d'avoir été présent tout le long de cette année pour la réalisation de ce projet. Merci pour ton écoute et tous tes conseils. Sois assurée de ma plus grande reconnaissance.

### **Monsieur le Docteur Terrebonne**

Gastroentérologue,

Praticien hospitalier,

Vous me faites l'honneur de lire et de juger ce travail. Vous êtes un acteur majeur dans la prise en charge oncologique du pancréas. C'est un privilège de pouvoir profiter de votre expertise. Veuillez trouver ici le témoignage de tout mon respect.

## **A l'ensemble des chirurgiens qui m'ont accueilli dans leur service**

Aux chirurgiens digestifs de Bordeaux : Pr RULLIER, Pr COLLET, Pr SARIC, Pr DENOST, Dr ADAM, Dr GRONNIER, Dr NAJAH, Dr WAGNER, Dr CELERIER pour votre enseignement clinique et chirurgical au cours de tous ces semestres passés en votre compagnie.

A l'équipe de chirurgie cardiaque : Pr ROQUES, Pr LABROUSSE, Pr BARANDON. DR OSES, Dr LABORDE. Dr MADONNA. Dr CHOUKROUN pour m'avoir encadré pour mon premier semestre d'internat en m'apprenant la rigueur de la chirurgie cardiaque.

A l'équipe de chirurgie vasculaire et digestive : Pr DUCASSE, Pr MIDY, Pr BERARD, Dr SASSOUT, pour m'avoir formé aux techniques de chirurgie et d'urgence vasculaire au cours de ce semestre.

A Vincent DUBUISSON, je te remercie de ton enseignement avec enthousiasme et bonne humeur perpétuelle aux techniques d'urgences traumatologique tout au long du DIU et du semestre effectué à tes cotés.

A l'équipe de chirurgie Digestive de Bayonne : Dr GONTIER, Dr MAZERES, Dr DURRANTEAU. Merci pour votre enseignement et disponibilité pendant tout ce semestre à la « maison ». A Laura ETCHECHOURRY merci pour tous tes conseils donnés et trucs et astuces chirurgicaux, tu m'as impressionné par ta pugnacité permanente.

A l'équipe de chirurgie digestive de Périgueux : Dr LOZE. Dr BERCOVICI. Merci pour ce semestre passé sous votre encadrement. J'ai pu profiter pleinement de votre enseignement et de votre confiance. A Vincent BLONDEAU, merci pour tes conseils. Tu m'as transmis ton savoir et ta rigueur et fais confiance sans faille pendant ces deux semestres.

A l'équipe de chirurgie orthopédique de Mont de Marsan : Dr ROGERO, Dr DABADIE, Dr MONDON, Dr ACRA : Merci pour cette parenthèse et découverte pendant 6 mois en chirurgie « dure ».

## **A tous mes chefs de clinique**

A Marco FRANCOIS, Merci de ta confiance et de m'avoir supporté durant deux semestres... à écumer toute les réas et Déchocs et autres services afin de trouver toujours un petit truc à faire histoire d'écourter au maximum ces nuits d'astreintes et de gardes.

A Etienne BUSCAIL : Merci pour m'avoir fait découvrir la recherche médicale par ton projet, cette expérience fut bénéfique pour moi, sans toi mon projet n'aurait jamais pu exister. Merci d'avoir toujours été là pour m'aider à avancer.

A Antoine THICOIPE et Charline BONHEME mes chef périgourdins. Merci pour votre disponibilité et votre enseignement, Antoine pour mes moments de doutes en rempla, et Charline tu auras réussi à me mettre plat après un long dimanche.

A Bertrand CELERIER : Merci pour ce semestre bayonnais à « jumper » entre ARGIA II et BELHARRA.

A Jean Baptiste MOREAU un plaisir de travailler ensemble merci de ta confiance et de ton aide et soutien jusqu'au dernier moment.

A Olivier DEGRANDI pour ma formation au PMO avec bonne humeur et rapidité d'exécution.

A Agathe SIMON merci de tes conseils et de ta confiance. Un beau tour de France en DIU passé ensemble.

A Jean-Philippe ADAM : pour ton enseignement et tes conseils à mon tout premier semestre.

A Guillaume LUC, Magalie CABAU et Anaëlle DAVID pour ce premier semestre sur Haut Lévêque.

A Johanna ZEMMOUR pour ces 6 mois d'hépatobiliaire.

A Héloïse AUQUE, Nicolas OTTAVIANI et Julie BROUILLET pour ces 6 mois de vasculaire passés dans la bonne humeur à déboucher des artères.

#### **A mes co-internes de Promo :**

Marie avec cette première année de médecine et dernier semestre passé ensemble : 12 ans de formation bordelaise sans discontinuité.

Eva et Maxime avec qui j'ai passé des supers semestres avec vous toujours dans la bonne humeur, sans pression : bref un régal.

A Vincent un plaisir de travailler ensemble surtout lorsque la soirée se profile.

Hâte de vous rejoindre et de travailler avec vous.

#### **A mes co-internes rencontrés pendant ces cinq années :**

Olivier, Céline B, Antoine, Arnaud, Louis, Mathieu (qui n'aura donc jamais été mon chef !!!), Ugo, Thibault, Sophie, Elodie, Pierre, Helene, Thomas, Céline J, Damien, Benjamin, Paul, Camille, Arthur, Laure, Martin, Max, Flor et Soline.

Blanche : je vais pouvoir enfin dire que je suis ton chef.

Merci à Guillaume, Lara et Alyson pour ce dernier semestre, vous avez été au top.

A toutes les équipes d'infirmières et aide soignantes des services où je suis passé.

A toutes les équipes des blocs opératoires avec qui j'ai pu travailler.

## **A ma Famille**

A mes Parents, vous avez toujours su être là pour me soutenir et me suivre durant ces années d'études, de travail, de voyages et je sais que je vous en ai beaucoup demandé... Je suis fier de l'éducation que j'ai reçu de votre part. Si j'en arrive là c'est grâce à vous. Je vous en remercie.

A mon Frère Thibault : Sache que je suis impressionné et ravi de ta réussite. Je te souhaite tout le bonheur avec Rikke.

A mes Sœurs : Marie et Ambre adorables petites chipies qui grandissent trop vite.

A Olivia, merci d'avoir toujours su être à l'écoute.

A mes grands-parents merci pour tous ses moments passés ensemble entre la descente d'Espagne en Parador pour le Maroc, les virées à Chatel, Les cousinades et les grandes tablées familiales.

A Mamiline : merci de m'avoir fait découvrir ta vie parisienne et tous les recoins de la ville. Tu peux être fier de ton petit fils.

A tous mes cousins, oncles et tantes.

A Jean Claude.

A Micou et Sophie, merci pour cette première colocation bordelaise avec vous. Vous avez été ma deuxième famille sur Bordeaux.

A Baby et François pour votre accueil sans faille et tous ces moments familiaux passés ensemble.

## **A mes Amis**

### **A mes amis de toujours**

A Jean, Margaux, Thomas, Arthur, Auriane, Ambre, Caro, Amaury, Charlotte, Capu et Jojo Plus que des amis, une vraie famille, on a grandi ensemble, une histoire qui dure depuis plus de 30 ans, des vacances qui resteront gravées dans nos mémoires, des soirées et journées inoubliables : Une amitié éternelle.

A Alice qui sera toujours parmi nous.

## **A mes amis externat : La bienveillance**

A Beber : De la Croatie aux US en passant par les pubs miteux de Dublin et autres destinations culturelles. A mixer dans le plus grand club avec les Innocent Beagers, Bref un bonheur de partir avec toi, et discuter sans relâche sur cette fameuse phrase « A jamais les premiers »

A Nico : Luxe et opulence deux mots qui te décrivent le mieux toujours fourré dans un lounge d'aéroport ou sur un hors-bord. Un ami en or, roi de la godille. Courage c'est bientôt ton tour.

A Vava : première rencontre en P1, Un bon gars du « Pays » : une pure amitié inchangée sur qui on peut compter en permanence. Reste comme tu es !! Bientôt on sera réuni chez « nous »

A Toto : Papa, futur marié, très heureux pour toi et toute ta petite famille. Il est loin le temps des nuits blanche à Mario Kart ou Halo, soirée à 60/40 et traversée maritime sur un canot dégonflé, Merci de m'avoir accompagné pendant ce fameux stage très difficile au Costa Rica. Tout simplement une évidence.

A Fabio : Sacré Dan, Un mec qui a pas mal baroudé ou roulez sa bosse ; Merci mon Fabio de suivre cette destinée d'explorateur, tu as bien raison, on se retrouvera au Deck comme bon vieux PILF !

A Mathieu : Une soirée initiale au café des sports, suivi par une centaine d'autres avec plus ou moins de souvenir de l'Asie du sud Est ou perdu sur Deep Playa mais rien n'a changé. Je sais que je pourrai toujours compter sur toi.

A Guigui : Une amitié qui perdure depuis plus de 11 ans, sans faille : 3 semestres d'internats passés ensemble. Des Week end .0 incroyable et ce fameux Vietnam.

A Ambroise : l'homme bon a tout ce qui touche : Surf, golf, ski. On sera toujours tous là pour partager tous ces moments tous ensemble.

A Cigis : Tu m'impressionneras toujours par ton coté organisé et mec qui prévoit tout ... mais une fois l'événement passé...

A Féfé : toujours à 200 % pour organiser et faire milles trucs. Merci pour tout ce que tu as pu créer, sans toi ont serait toujours bloqué au Mush.

A Gaspard : Point de départ Bus numéro 13, aucune arrivée prévue pour le moment mais de longue descente de Puff au programme.

A Goujon : Promis la prochaine fois on prendra des collyres !

A Simon, Baptiste et Pierre, Pour ces moments passés ensemble vêtu de jaune.

## **A mes amis d'internat**

A Yolo : ravi de vous avoir tous découverts, la route est loin d'être terminée : Olive, Romain, Charles Jean-Jeanne, Juline, Justine, Marie, Romain, Eddy et Toto.

A La Ruche : Soso notre grand capitaine/président et l'ensemble de l'équipage : Sagrada, Raph, Carlito, Gino et Coco,

A Lolo notre touche féminine qui nous supporte chaque année, Merci tu as bien du courage !

A mes Colocataires : Pour tous ces BBQ dans le jardin, cette maison hyper bien meublée et cet appel du 18 Juin grandiose : Julien, Thomas, Masu, Vinvin, Benou, Marie et Momo

A Ruben et ses 6 mois sous les toits de Pey Berland

A Benou pour ces cinq repas passés ensemble durant notre année

Mais aussi à OPG et Jojo pour ce semestre montois. Anthony et son empire immobilier.

## **A mes amis Bayonnais**

Mathieu, Manu, Julen et Sarah pour votre amitié qui perdure depuis de longues années.



**A Sarah :**

Chaque instant passé avec toi est incroyable, magique et de pur bonheur. Merci de tout ce que tu as fait pour moi ces derniers mois, J'ai une chance inouïe de t'avoir à mes côtés. Merci de ton amour, de ta présence et de ton soutien au quotidien. Je suis heureux de notre avenir ensemble.

Je remercie tout particulièrement

Le Dr BELLEANNEE,

La Fondation de l'Avenir,

L'association ARTHENAQ,

L'INSERM 1035

Pour leur participation à réaliser ce travail

Amaury qui a traduit mon texte en français !!

Samuel et Hugues merci de m'avoir fait confiance dans ce projet.

## Table des matières

1 Introduction .....	11
2 Matériels et méthodes.....	13
2.1 Sélection des patients .....	13
2.2 Stades tumoraux des cancers du pancréas .....	13
2.3 Traitement néoadjuvant .....	14
2.3.1 Chimiothérapie .....	14
2.3.2 Radio-chimiothérapie .....	15
2.4 Réponse tumorale .....	15
2.5 Chirurgie.....	16
2.6 Sélection des blocs .....	16
2.7 Recherche de mutation Kras.....	17
2.8 Facteurs étudiés .....	18
2.9 Analyse Statistique .....	18
3 Résultats .....	19
3.1 Caractéristiques de la population .....	19
3.2 Survie et récurrence .....	23
3.3 Analyse moléculaire Kras .....	28
4 Discussion .....	33
5 Conclusion.....	39
6 Annexes .....	40
6.1 Critères NCCN 2015 .....	40
6.2 Critères RECIST 1.1.....	41
6.3 Stade TNN 7 <sup>ème</sup> Edition AJCC 2009 .....	42
7 Bibliographie .....	43
8 Résumé .....	47

## GLOSSAIRE

ADK : Adénocarcinome Pancréatique

AHC : Artère hépatique commune

AJCC: American Joint Committee on Cancer.

AMS: Artère mésentérique supérieure

ASA: American Society of Anesthesiologists

BR: Bordeline

DPC: Duodéno-pancréatectomie céphalique

DPT: Duodéno-pancréatectomie totale

HAS : Haute Autorité de Santé

IMC : Indice de masse corporelle

IVT : Interface vaisseau tumeur

LA : localement avancé

LV : Limite veineuse

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

PCR : Réaction en chaîne par polymérase

RECIST : Critère d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides

SG : Survie globale

SSR : Survie sans récurrence

TC : Tronc cœliaque.

VMS : Veine mésentérique supérieure

VP : Veine porte

# 1 Introduction

L'adénocarcinome du pancréas est un problème croissant de santé publique. En effet, 8000 cas par an étaient recensés selon l'HAS en 2010 contre plus de 12000 cas en 2015 soit une augmentation de plus de 4,7% par an (1). Avec une médiane de survie à 5 ans inférieure à 8%, son pronostic est sombre et on estime qu'il représentera la deuxième cause de décès par cancer d'ici 2030 (2).

La résection chirurgicale constitue le seul traitement curatif du cancer du pancréas. Des rechutes post-chirurgie sont tout de même observées pour plus d'un tiers des malades. Un des facteurs déterminants de l'efficacité du traitement est la résection complète dite R0.

De plus, 80% des cancers du pancréas sont diagnostiqués à un stade localement avancé ou métastatique ce qui limite grandement l'usage de la chirurgie.

Un traitement néoadjuvant par radio/chimiothérapie est proposé pour les cas de cancers découverts à un stade localement avancé et/ou borderline sans extension métastatique. Celui-ci a pour but de réduire le volume tumoral et ainsi d'obtenir des marges de résection saines (R0) et donc d'améliorer le taux de survie à 20% mais son impact sur la survie globale resterait limité.(3–6).

L'effet du traitement néoadjuvant sur des lésions initialement décrites comme localement avancées ou borderline (stade T3-4N0-1 (7,8)) peut être important. Il permet parfois un *downsizing* et un *downstaging* tumoral majeur, voir même, dans certain cas d'obtenir une réponse subtotale (ypT1N0) ou histologiquement complète (ypT0) avec une stérilisation tumorale identifiable sur les pièces opératoires.(9)

Ces très bonnes réponses étaient le plus souvent observées lorsque l'association d'une chimiothérapie d'induction et d'une radiothérapie était faite.

Pietrasz & al ont retrouvé 26% de cas ayant une réponse histologique importante (ypT0-1N0) dans leur cohorte et obtenaient une survie globale (SCG) significativement prolongée comparée aux patients ypT2-T4N0 ou ypTxN1 (SCG à 36 mois respectivement de 100%, 53% et 72% (p = 0,017)). (10)

Cependant, même si la réponse histologique majeure est un bon facteur pronostique sur la survie sans récurrence et sans progression chez ces patients, les études ont montré qu'ils n'étaient pas exemptés de récurrence locale et/ou à distance de la maladie par la suite. (11)

Il apparaît donc essentiel de rechercher et d'identifier les différents mécanismes à l'origine des récurrences tant sur le plan local que métastatique après un traitement néoadjuvant. En dehors de la résection R1 (distance entre tumeur et marge de résection inférieure ou égale à 1 mm), de la présence de micrométastases non identifiées avant la chirurgie, et des cellules ou ADN tumoraux circulants. Par ailleurs la présence de cellules présentant une mutation *Kras* aux limites de résection chirurgicales, pourrait constituer une explication possible à ces rechutes. Dans ce cadre, l'étude et la caractérisation de ces limites présente donc un intérêt certain.

Malgré des profils moléculaires variables, la mutation du gène *Kras*, présente dans plus de 95% des cas, est la mutation la plus fréquemment retrouvée dans l'adénocarcinome canalaire du pancréas. (12). Cependant, la mutation *Kras* a déjà pu être identifiée au sein de limites de résection de duodéno pancréatectomie céphalique (DPC) macroscopiquement et microscopiquement saines (R0). Un impact négatif sur le taux de récurrence locale et le taux de survie y était alors associé. (13,14)

Dans ce contexte, nous proposons une étude clinique des différentes caractéristiques des patients présentant des tumeurs pancréatiques localement avancées et/ou borderline, pour lesquelles une réponse histologique majeure ou complète (ypT0-1N0) a été objectivée à la suite d'un traitement néoadjuvant. Dans un deuxième temps nous évaluerons par une étude préliminaire l'effet de la présence de la mutation *Kras* au niveau des limites de résection veineuse histologiquement saines (R0) sur ces patients. L'impact clinique de la présence de la mutation *Kras* sera évalué selon deux critères d'évaluation principaux : La survie globale et la survie sans récurrence.

## **2 Matériels et méthodes**

### **2.1 Sélection des patients**

Les patients ont été sélectionnés de façon rétrospective à partir de la base de données de l'ensemble des patients ayant eu une résection pancréatique pour adénocarcinome canalaire de la tête du pancréas du service de chirurgie Hépatobiliaire du CHU de Bordeaux débuté depuis 2003. Cette base fut incrémentée de façon prospective par la suite.

Ont été inclus successivement les patients présentant une réponse tumorale complète caractérisée par l'absence de tumeur viable identifiée dans le pancréas (ypT0) et ceux ayant une réponse majeure définie comme une tumeur primitive de moins de 2 cm (ypT1) selon la classification TNM 7<sup>ème</sup> éditions (2009) éditée par L'AJCC (American Joint Committee on Cancer).(7)

L'ensemble des patients présentaient une lésion tumorale initiale localement avancée et/ou borderline ayant eu une DPC ou DPT avec ou sans résection de la veine porte. Chaque patient avait reçu un traitement néoadjuvant par chimiothérapie d'induction suivi d'une radio chimiothérapie.

Ont été exclus l'ensemble des patients présentant des tumeurs endocrines, un carcinome du canal biliaire, duodénal ou ampullaire, un statut ganglionnaire positif (ypN1), des stades tumoraux supérieurs à I, et des limites de résection microscopiquement envahie (R1).

### **2.2 Stades tumoraux des cancers du pancréas**

La confirmation histologique de la présence d'un ADK du pancréas était réalisée en pré thérapeutique par une écho-endoscopie/biopsie.

Le drainage biliaire était effectué par endoscopie ou par chirurgie chez des patients présentant un ictère obstructif.

Le stade tumoral était évalué par un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec 3 temps (sans injection, artériel tardif et portal) avant la mise en traitement.

Les différents niveaux d'atteinte étaient définis selon les critères NCCN de 2015 (National Comprehensive Cancer Network (15)

Les cancers du pancréas borderline devaient présenter les classifications suivantes :

- ◆ Existence d'un contact entre la tumeur et l'artère mésentérique supérieure (AMS) de moins de 180°
- ◆ Existence d'un contact entre la tumeur et soit le tronc porte (VP), soit la veine mésentérique supérieure (VMS), soit les deux sur plus de 180°
- ◆ Existence d'un contact veineux (VMS ou VP) sur moins de 180°, mais avec une irrégularité du contour de la veine, ou occlusion veineuse segmentaire courte avec présence de vaisseaux distaux et proximaux compatibles avec un geste de résection/reconstruction veineuse.
- ◆ Existence d'un contact avec la veine cave inférieure ou envahissement de celle-ci.
- ◆ Existence d'un contact entre la tumeur et l'artère hépatique commune sans extension au tronc cœliaque ou à la bifurcation de l'artère hépatique compatible avec un geste de résection complète et sûre, suivie d'une reconstruction
- ◆ Existence de variation anatomique notamment artérielle rendant difficile la résection.

Les cancers localement avancés devaient présenter les caractéristiques suivantes

- ◆ Tumeurs de la tête du pancréas avec contact avec le tronc cœliaque.
- ◆ Tumeurs avec contact de l'AMS sur plus de 180°.
- ◆ Tumeurs avec occlusion veineuse (VMS ou VP) non accessible à une reconstruction vasculaire.
- ◆ Tumeurs avec des adénopathies inter-aortico-caves ou para aortiques avec envahissement tumoral histologique prouvé.

## **2.3 Traitement néoadjuvant**

### **2.3.1 Chimiothérapie**

Les patients susceptibles de bénéficier d'une chimiothérapie ont été sélectionnés selon la stratégie thérapeutique décrite par les guidelines des groupes français (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, AFC) qui consistait initialement en une chimiothérapie d'une durée de 3 mois puis par la suite une radio chimiothérapie si la maladie n'avait pas progressé pendant environ 3 mois de chimiothérapie.(16)

Ces protocoles de chimiothérapie étaient multiples :

FOLFIRINOX : (Oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup>, acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup> Y irinotécan 180 mg/, 5-FU bolus 400 mg/m<sup>2</sup> et 5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 46 h. Traitement répété tous les 14 jours.

GEMOX : (gemcitabine, 1000 mg / m<sup>2</sup> le jour 1, oxaliplatine, 100 mg / m<sup>2</sup> le jour 2, deux fois par mois)

GEMCIS (gemcitabine à 1000 mg / m<sup>2</sup> et cisplatine à 25 mg / m<sup>2</sup> administrés le 1, 8, 15 et 28 èmes jours)

LV5FU2 – Cisplatine : (acide folinique à 400 mg) / m<sup>2</sup> avec cisplatine, 50 mg / m<sup>2</sup> ; 5-FU, 400 mg / m<sup>2</sup> en perfusion le jour 1 suivie de 1200 mg / m<sup>2</sup> en perfusion continue au jour 1 et 1200 mg / m<sup>2</sup> en perfusion continue le deuxième jour deux fois par mois).

FOLFOX 4 simplifié : Oxaliplatine + LV5-FU2 simplifié (Oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup> avec del' acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup> (ou acide-folinique 200 mg/m<sup>2</sup>) puis 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> puis 5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue sur 46 h) Traitement répété tous les 14 jours.

XELODA : Capécitabine administrée pendant toute la durée de la radiothérapie à une dose de 1650 mg/m<sup>2</sup> par jour

### **2.3.2 Radio-chimiothérapie**

Elle était délivrée au niveau de la tumeur même, pour l'ensemble des patients, sauf si la réponse tumorale était suffisante avec la chimiothérapie d'induction. Lors de la planification du traitement, un scanner était nécessaire pour définir les volumes cibles définis par la commission internationale sur les unités de rayonnement et les mesures. (17)

Il comprenait le volume tumoral brut ainsi que les ganglions lymphatiques régionaux plus des marges de sécurité de 10 mm dans toutes les directions. La dose totale prescrite était de 45 Gy en 25 fractions de 1,8 Gy administrées cinq fois par semaine.

### **2.4 Réponse tumorale**

La réponse thérapeutique a été évaluée selon le système RECIST (critère d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides) (18), à l'aide d'un scanner réalisé 4 semaines après la fin du traitement. L'exploration chirurgicale était programmée chez des patients chez qui il était observé une réduction de la taille de la tumeur.



## 2.5 Chirurgie

La DPC selon la technique de Whipple était réalisée 5 à 6 semaines après la fin du traitement néoadjuvant via une incision bi-sous costale et après exploration minutieuse de la cavité abdominale. Les patients ayant une carcinose péritonéale, une atteinte métastatique hépatique, une atteinte ganglionnaire du tronc cœliaque/de l'artère mésentérique supérieure /rétropéritonéale n'étaient pas opérés.

Après mobilisation complète du bloc duodéno pancréatique et de la racine du mésentère, une DPC était réalisée avec section du pancréas à l'aplomb de la VP ; la lame rétroporte était emportée jusqu'au lit de l'artère mésentérique supérieure.

Une résection de la veine porte avec reconstruction (suture direct ou patch) était réalisée en fonction de l'atteinte loco régionale.

En fin de résection la pièce était encrée : encre bleue pour repérer le lit de l'axe veineux mésentérico- portal (marge veineuse), encre jaune pour repérer la lame retro-porte : axe artériel mésentérique supérieur (marge artérielle), et encre noire pour repérer la face postérieure.

## 2.6 Sélection des blocs

Les différents blocs d'intérêt ont été pris pour chaque patient à partir des pièces de résection déjà fixées dans du formaldéhyde et inclus en paraffine.

Ceux-ci étaient archivés au laboratoire d'anatomopathologie du CHU de Bordeaux.

Au niveau de chaque patient était extrait un échantillon d'environ 5mm<sup>3</sup>

- ◆ Un bloc au niveau de la tumeur elle-même ou au niveau du reliquat tumoral afin d'objectiver la présence ou non de la mutation *Kras* au sein de la tumeur ou la disparition complète de celle-ci sur les reliquats tumoraux.
- ◆ Un bloc où la marge veineuse était identifiable (encre bleue) à une distance minimum de 5 mm de la tumeur

Les blocs de paraffines où les échantillons étaient ainsi prélevés sur lame de verre, étaient transférés par la suite au laboratoire de biologie moléculaire du CHU de Bordeaux afin de rechercher la mutation *Kras*.

Afin d'obtenir un groupe contrôle et un seuil de positivité de la mutation, il a été sélectionné également des échantillons de tissus pancréatiques sains, issus de cinq patients qui présentaient des lésions de pancréatite chronique calcifiante et qui n'avaient aucune atteinte néoplasique.

## **2.7 Recherche de mutation *Kras***

Pour chaque échantillon, la recherche de mutations du gène *Kras* a été effectuée sur la marge veineuse ainsi que sur le résidu tumoral, en parallèle. Après sélection histologique des 2 zones d'intérêt, l'ADN de chaque zone a été extrait à partir d'un punch effectué dans le bloc de paraffine. Le kit d'extraction utilisé est le kit Maxwell RSC DNA FFPE Kit (Promega<sup>®</sup>). L'ADN extrait a été élué dans 70 microlitres d'eau « nucléase free » puis dosé par fluorimétrie sur l'automate DS11FX (DeNovix<sup>®</sup>). Une PCR digitale en gouttelettes a ensuite été réalisée sur chaque ADN afin de rechercher la présence d'une mutation oncogénique (du G12R, G12C, G12D, G12A, G12V au G13D). Ce panel est constitué de 20 sondes différentes marquées chacune soit par un fluorochrome HEX (sonde sauvage gène *Kras* à l'aide du kit ddPCR KRAS Screening Multiplex Kit (Bio-Rad<sup>®</sup>)). Le panel de sondes utilisé couvre 7 mutations différentes des codons 12 et 13 de l'exon 2 du gène (G12S ; Bio-Rad<sup>®</sup>), soit par un fluorochrome FAM (sonde mutante ; Bio-Rad<sup>®</sup>). Pour chaque réaction, X ng d'ADN extrait de l'échantillon, 10 microlitres de 2x ddPCR Supermix for Probes<sup>®</sup> (non dUTP) et 1 microlitre de 20x multiplex primers/probes (FAM + HEX) sont utilisés et mélangés dans un volume total de 20 microlitres d'eau nucléase free. Les gouttelettes sont générées à partir d'huile Droplet generation oil for probes (Bio-Rad<sup>®</sup>) au sein de l'automate QX200 Droplet Generator (Bio-Rad<sup>®</sup>).

Une incubation des gouttelettes à 95°C est réalisée pendant 10 minutes, suivie de 40 cycles de PCR (dénaturation à 94°C sur 30 secondes / annealing et élongation à 55°C sur 1 minute) sur thermocycleur C-1000 Touch Thermal Cycler (Bio-rad®). Durant l'ensemble des étapes de PCR, l'incrément de la rampe de température est de 2,5°C. L'analyse de fluorescence des gouttelettes est effectuée via un lecteur de gouttelettes QX200 (Bio-Rad®). L'analyse des données est réalisée via le logiciel Quantasoft Analysis Pro (Bio-rad®).

## **2.8 Facteurs étudiés**

Pour tous les patients, étaient étudiés l'âge, le sexe, l'IMC, le score ASA, le type de traitement néoadjuvant, le nombre de cures, la dose en Gray délivrée au niveau de la tumeur et les caractéristiques de la chirurgie (durée, résection vasculaire). La morbidité postopératoire a été prise en compte selon le système de classification de Dindo & al (19). Nous avons également étudié la mortalité (dans les 30 jours suivant la chirurgie ou avant sortie), la durée d'hospitalisation (jours), la taille tumorale (mm), les stades tumoraux après analyse anatomopathologique, la réalisation d'un traitement adjuvant et la survenue d'une récurrence et son type (locorégionale ou métastatique).

## **2.9 Analyse Statistique**

L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le logiciel R v3.6.0

Les variables quantitatives étaient présentées sous forme de médiane (quartile inférieur – quartile supérieur) et les variables qualitatives étaient présentées sous forme d'effectif et de pourcentage.

L'ensemble des données était comparé avec un intervalle de confiance à 95%, un  $p < 0,05$  était considéré comme significatif :

- par le test de Fischer pour les variables quantitatives
- par le test non paramétrique de Mann-Whitney pour les variables continues.

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

La survie sans récurrence était définie par la durée en mois entre la date opératoire et la date de diagnostic de la récurrence.

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

## 3 Résultats

### 3.1 Caractéristiques de la population

De 2003 à 2017, parmi 331 patients opérés d'une résection pancréatique pour ADK de la tête du pancréas dont 134 avaient eu un traitement néoadjuvant, 29 patients (21%) présentaient une réponse soit complète ypT0N0 ou majeure ypT1N0 sur l'histologie. Ils ont été sélectionnés de façon rétrospective à partir de la base de données du service de chirurgie Hépatobiliaire du CHU de Bordeaux. Pour l'ensemble de la population, l'âge moyen au moment du diagnostic était de 62.1 ans [51.8 – 68.1], le sexe ratio M/F était de 1.63. L'IMC au moment du diagnostic et la perte pondérale étaient respectivement de 22.8 [20.0 – 25.6] et de 5 kg [3.0 – 10.0]. Le score ASA médian était de 2 [1 – 3]. Les deux groupes ne présentaient aucune différence significative parmi ces données démographique.

Caractéristiques	Total (n=29)	ypT0 (n=14)	ypT1 (n=15)	<i>p</i>
Sex-ratio M/F	1.63	1.33	2	0.710
Age moyen au moment du diagnostic	62.1 [51.8 – 68.1]	54.1 [51.1 – 63.9]	64 [60.5 – 68.2]	0.146
IMC au diagnostic (kg/m <sup>2</sup> )	22.8 [20.0 – 25.6]	21.2 [19.5 – 1.2]	22.8 [21.5.0 –25.6]	0.456
Perte de poids (kg)	5.0 [3.0 – 10.0]	5.5 [3.0 – 9.5]	5.0 [4.0 – 14.0]	0.826
Score ASA	2 [1 – 3]	2 [1 – 3]	2 [1 – 3]	0.214

Tableau I Caractéristiques démographiques et clinico-pathologiques de la population totale et des groupes ypT0 et ypT1

La taille tumorale médiane initiale était de 30 mm [25.0 – 44.0]. La majorité des lésions étaient classées T4 (51.7%) et T3 (41.4%). Le statut ganglionnaire était positif dans 55.1% des cas. Les deux groupes étaient comparables sur les précédents points hormis un patient qui présentait une lésion secondaire hépatique unique dans le groupe ypT1. Selon la classification NCCN (15): 15 patients (51.7%) présentaient une lésion borderline, 12 patients (41.4%) étaient localement avancés. Dans le groupe ypT1 un cas était résécable d'emblée et un patient présentait une lésion métastatique hépatique unique.

Caractéristiques	Total (n=29)	ypT0 (n=14)	ypT1 (n=15)	p
Taille Tumorale (mm)	30.0 [25.0 – 44.0]	30.0 [28.0 – 44.8]	30.0 [25.0 – 38.0]	0.482
T stade				0.284
- T2	2 (6.8 %)		2 (13.3%)	
- T3	12 (41.4 %)	5 (35.7%)	7 (46.7%)	
- T4	15 (51.7 %)	9 (64.3%)	6 (40.0%)	
N stade				0.461
- N0	13 (44.8 %)	5 (35.7%)	8 (93.3%)	
- N1	16 (55.1 %)	9 (64.3%)	7 (46.7%)	
M stade				
- M0	27 (96.5 %)	14 (100 %)	14 (93.3%)	
- M1	1 (3.4 %)		1 (6.7%)	
Classification NCCN				0.252
- Résécable d'emblée	1 (3.4 %)		1 (6.7%)	
- Borderline	15 (51.7 %)	6 (42.9%)	9 (60.0%)	
- Localement avancée	12 (41.4 %)	8 (57.1%)	4 (26.6%)	
- Métastatique	1 (3.4 %)		1 (6.7%)	

Tableau II Caractéristiques anatomopathologiques initiales de la population totale et des groupes ypT0 et ypT1

L'ensemble des patients ont eu un traitement néoadjuvant, tous ont eu une chimiothérapie première avec un nombre médian de 4 cures [4.0 – 6.0]. Les différents protocoles néoadjuvants étaient similaires entre les deux groupes avec une répartition suivante : 51.7 % ont eu du FOLFIRINOX ,17.2% ont eu du GEMOX, 13.8 % du Cisplatine-LV5FU2 et 13.8% du GEMZAR CISPLATINE. Enfin un patient a eu du GEMZAR seul.

La radiothérapie complémentaire fut réalisée pour 25 patients (86.2%). Elle était associée avec une chimiothérapie dans 69% des cas avec un protocole FOLFOX pour la plupart et cinq cas ont eu une radiothérapie seule. La dose médiane de volume irradié était de 45Gy [45.0 – 45.0], celle-ci était identique pour les groupes ypT0 et ypT1 (p=0.352).

En fin de traitement, une tomodesitométrie a été réalisée afin d'évaluer la réponse thérapeutique : selon les critères RECIST, 22 patients obtenaient une réponse partielle (75.9%), cinq (17.2%) une stabilisation ; dans le groupe ypT1, une réponse complète et une progression étaient observées.

Traitements néoadjuvants	Total (n=29)	ypT0 (n=14)	ypT1 (n=15)	p
- FOLFIRINOX	15 (51.7 %)	6 (42.9%)	9 (60.0%)	
- GEMOX	5 (17.2 %)	3 (21.4%)	2 (13.3%)	
- CISPLATINE LV5FU2	4 (13.8 %)	3 (21.4%)	1 (6.7%)	
- GEMZAR CISPLATINE	4 (13.8 %)	2 (14.2%)	2 (13.3%)	
- GEMZAR	1 (3.4 %)		1 (6.7%)	
Nombre de cures	4.0 [4.0 – 6.0]	4.0 [4.0 – 4.8]	5.0 [4.0 – 6.0]	0.084
Radiothérapie	25 (86.2 %)	13 (92.9%)	12(80.0)	0.598
- Radiothérapie seule	5 (17.2 %)	3 (21.4%)	2 (13.3%)	
- Radio- chimiothérapie	20 (69%)	10 (71.4%)	10 (66.6%)	
Dose (Gy)	45.0 [45.0 – 45.0]	45.0 [45.0 – 45.0]	45.0 [45.0 – 49.5]	0.352
Protocole chimiothérapie deuxième				
- FOLFOX	13 (65.0 %)	5 (50.0 %)	8 (80.0 %)	
- GEMOX	2 (10.0 %)	1 (10.0 %)	1 (10.0 %)	
- XELODA	2 (10.0 %)	2 (20.0 %)		
- Autres	3 (15.0 %)	1 (10.0 %)	1 (10.0 %)	
Réponse RECIST				
- Réponse partielle	22 (75.9 %)	11(78.6%)	11 (73.3)	
- Stabilisation	5 (17.2 %)	3 (21.4%)	2 (13.3%)	
- Progression	1 (3.4 %)		1 (6.7%)	
- Réponse complète	1 (3.4 %)		1 (6.7%)	

Tableau III Caractéristiques du traitement néoadjuvant et évaluation finale de la population totale et des groupes ypT0 et ypT1

Sur le plan chirurgical une DPC a été réalisée chez 28 patients, et une DPT dans le groupe ypT1. Des gestes de résection vasculaire complémentaires furent réalisés avec huit résections veineuses, et deux résections artérielles (artère hépatique) dont un cas ayant eu les deux associées. Un patient a eu une résection d'une lésion secondaire hépatique unique concomitante dans le groupe ypT1.

Il n'existait pas de différence entre les deux groupes pour la durée d'hospitalisation, les taux de morbidité à 90 jours et de mortalité avec respectivement pour l'ensemble de la population une durée de séjour médiane de 15 jours [14.0 – 22.0], une morbidité de 24 % et une mortalité nulle. Il était retrouvé une différence de durée opératoire entre les deux populations avec un temps plus court pour le groupe ypT1 que pour le groupe ypT0 (352 [302.0 – 415.0] ypT0 vs 290.0 [247.5 – 313.0] ypT1 p=0.004).

Chirurgie	Total (n=29)	ypT0 (n=14)	ypT1 (n=15)	p
DPC	28 (96.6 %)	14 (100%)	14 (93.3%)	
DPT	1 (3.4 %)		1 (6.7%)	
Durée (minutes)	313.0 [273.0 – 370.0]	352 [302.0 – 415.0]	290.0 [247.5 – 313.0]	0.004
Résection veineuse	8 (27.6 %)	4 (28.6%)	4 (26.7%)	1
Résection artérielle	2 (6.9 %)	1 (7.1%)	1 (6.7%)	1
Post opératoire				
Durée hospitalisation (jours)	15.0 [14.0 – 22.0]	20.0 [15.0 – 25.0]	14.0 [12.5 – 20.0]	0.035
Mortalité (%)	0	0	0	
Morbidité (%)	24	28.6	20	

*Tableau IV Caractéristiques chirurgicales et morbi-mortalité post opératoire de la population totale et des groupes ypT0 et ypT1*

Nous avons donc 14 patients (48.3%) avec une réponse histologique complète (ypT0) et 15 patients (51.7 %) présentant une réponse tumorale majeure (ypT1) dont un patient classé M1 devant la résection hépatique associée.

Les résections étaient toutes microscopiquement complètes (R0) avec un statut ganglionnaire négatif pour l'ensemble de la population.

Dans le groupe ypT1 la taille tumorale médiane était de 13.5 mm [5.4 – 21.6], un patient présentait des embolies vasculaires et cinq d'entre eux des engainements péri-nerveux.

Les deux groupes étaient comparables au niveau des distances des limites de résection : veineuse et postérieure ; ainsi que le nombre de ganglions examinés sur les pièces opératoires (15.5 [12.3 – 18.8] ypT0 vs 16.0 [11.0 – 21.5] p 0.965).

Résultats	Total (n=29)	ypT0 (n=14)	ypT1 (n=15)	p
ypT stade				
- T0	14 (48.3 %)	14 (100%)		
- T1	15 (51.7 %)		15 (100%)	
ypN stade				
- N0	29 (100 %)	14 (100%)	15 (100%)	
ypM stade				
- M1	1 (3.4 %)		1 (6.7%)	
R0	29 (100 %)	14 (100%)	15 (100%)	
Taille tumorale (mm)			13.5 [5.4 – 21.6]	
Nombre de ganglions examinés	16.0 [12.0 – 19.0]	15.5 [12.3 – 18.8]	16.0 [11.0 – 21.5]	0.965
Emboles vasculaires :	1 (3.4 %)		1 (6.7%)	
Engainements péri nerveux	5 (17.2 %)		5 (33.3%)	
Marge veine (mm)	2.0 [2.0 – 2.0]	2.0 [2.0 – 2.0]	2.0 [2.0 – 2.0]	1
Marge postérieure (mm)	15.0 [12.0 – 15.0]	15.0 [15.0 – 15.0]	15.0 [8.5– 15.0]	0.014

Tableau V Caractéristiques histologiques post opératoires de la population totale et des groupes ypT0 et ypT1

Un traitement adjuvant par chimiothérapie fut donné pour 4 patients du groupe ypT1N0 (13.8%) ; 2 patients ont reçu un protocole GEMCIS, un du FOLFIRINOX et le dernier du GEMZAR.

Traitements adjuvants	ypT1 (n=4)
- FOLFIRINOX	1 (25.0 %)
- GEMCIS	2 (50.0 %)
- GEMZAR	1 (25.0 %)

Tableau VI Caractéristiques du traitement adjuvant sur la population ypT1

### 3.2 Survie et récurrence

L'évaluation de la survie globale et la survie sans récurrence pour l'ensemble des cas s'est faite à 3 et 4 ans. Nous avons pu suivre l'ensemble de la cohorte sur 4 ans avec un seul perdu de vue et un patient qui est décédé à 2 ans de la chirurgie sans rapport avec la pathologie néoplasique.



La survie globale pour l'ensemble de la population était respectivement de 75.9% à 3 ans et de 62.1% à 4 ans avec une médiane de survie de 59 mois.

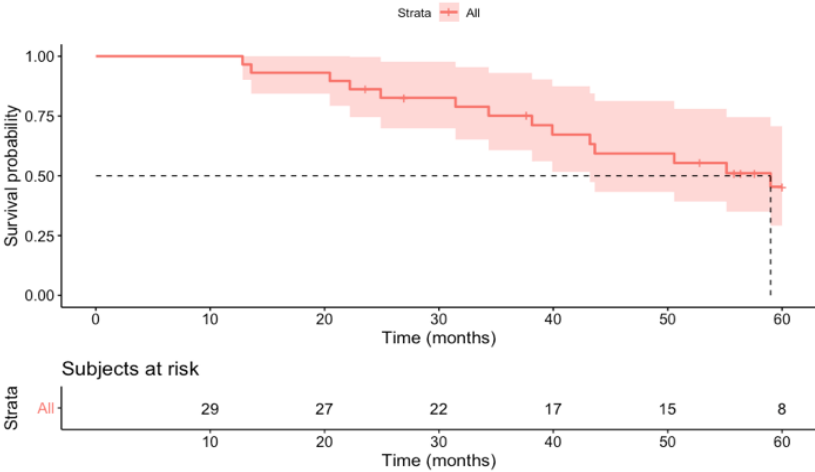


Figure 1 Survie globale de la population

La médiane de survie était de 55.1 mois pour le groupe ypT0, celle du groupe ypT1 n'était pas atteinte sur notre temps d'évaluation. Il n'y'a pas de différence significative entre les groupes ypT0 et ypT1 en terme de survie globale (p=0.48)

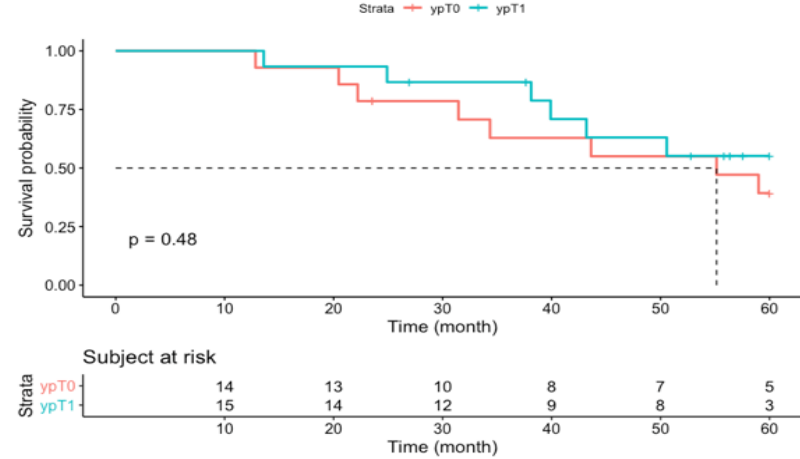


Figure 2 Survie globale entre les groupes ypT0 et ypT1

La survie sans récurrence (locale et/ou métastatique) pour l'ensemble de la population était de 62.1% à 3 ans et de 44.3% à 4 ans, avec une survie sans récurrence médiane de 55.3 mois.

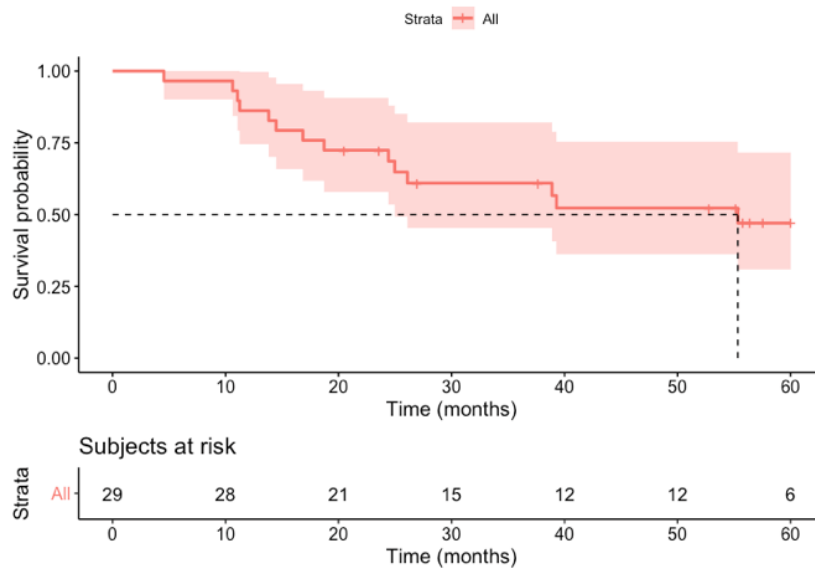


Figure 3 Survie sans récurrence de l'ensemble de la population

La médiane de survie sans récurrence était de 39.3 mois pour le groupe ypT0, celle du groupe ypT1 n'était pas atteinte sur notre temps d'évaluation. Il n'y a pas de différence significative entre les groupes ypT0 et ypT1 pour ce qui est de la survie sans récurrence ( $p=0.34$ ).

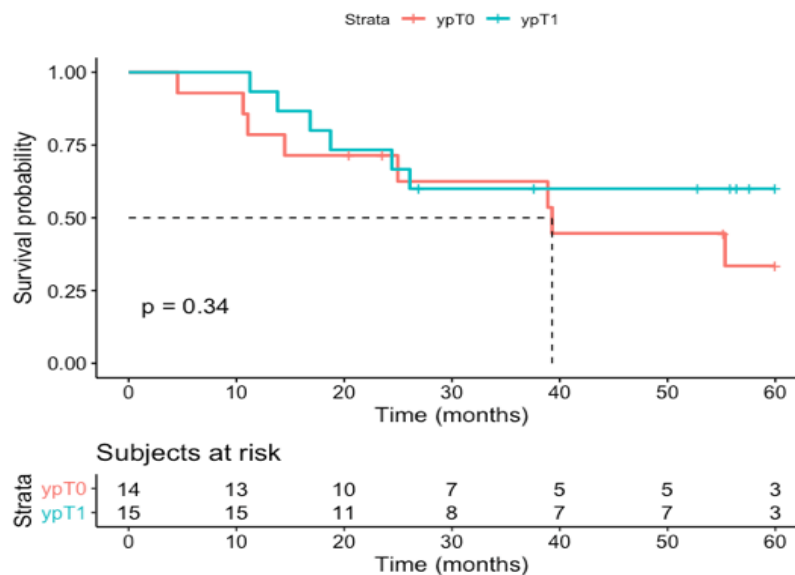


Figure 4 Survie sans récurrence entre les groupes ypT0 et ypT1

Durant notre période d'évaluation nous avons eu 14 récurrences (48.3%) dont 4 qui avaient eu une résection vasculaire associée. La proportion de récurrence était comparable entre les deux populations, avec 57.1 % des patients présentant une réponse complète et 40% pour l'autre groupe (ypT1) (p=0.46).

Onze patients ont rechuté durant les 36 premiers mois avec un nombre équivalent de patient classé ypT1 et ypT0. Par la suite seuls les patients ypT0 récidivaient jusqu'à cinq ans après la prise en charge chirurgicale.

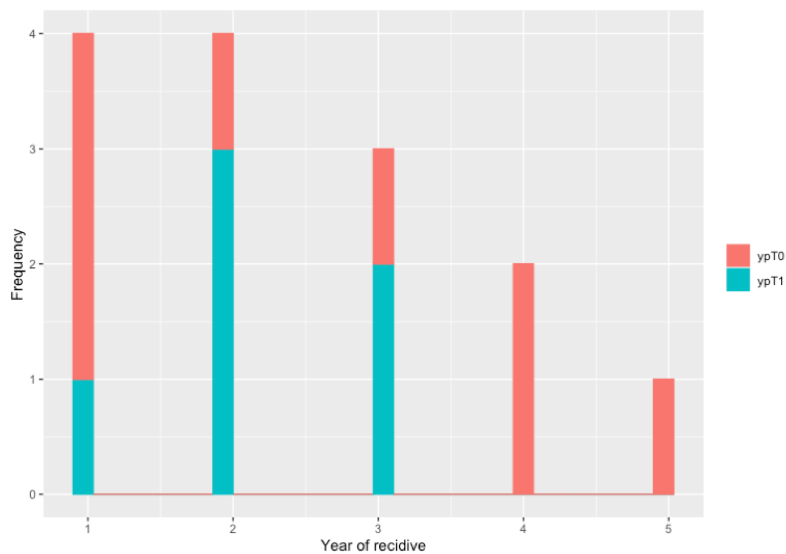


Figure 5 Récidive par ans des groupes ypT0 et ypT1

Les différentes localisations des récurrences avec les traitements qui ont suivi par patients sont résumées sur le tableau ci-dessus.

En fonction des données anatomopathologiques ; Nous avons donc huit patients du groupe ypT0 et six de la population ypT1 qui ont récidivé, les deux groupes présentaient des lésions initiales comparables pour ce qui était des tailles tumorales (34.6 mm ypT0 ; 32.3 mm ypT1 IC 95% [-13.4302 ; 17.0135] p=0.69) et des critères de résécabilités NCNN (p=1), Seuls trois patients (21.4%) n'avaient pas reçu de radiothérapie complémentaire en néoadjuvant.

Le délai médian de la récurrence était de 17 mois [4 – 55] pour l'ensemble du groupe avec respectivement un délai médian d'apparition comparable entre les deux groupes : 19 mois [4 – 55] pour le groupe ypT0 et de 17 mois [11 – 26] pour le groupe ypT1 (p=0.56). Parmi le groupe ypT0 la récurrence était pour la plupart sous une forme de récurrence à sites multiples

(comprenant des atteintes synchrones au niveau pulmonaire, hépatique, ganglionnaire, et osseuse) et de carcinose péritonéale pour 62.5% d'entre eux. En revanche la majorité des cas ypT1 récidivaient avec des atteintes d'organes uniques (80%) : hépatique et/ou pulmonaire. L'unique patient (ypT0) qui a présenté une récurrence locale n'avait pas eu de traitement par radiothérapie avant la prise en charge chirurgicale.

La survie après récurrence, définie comme l'intervalle entre la rechute documentée et le moment du décès, était dans notre étude de 19 mois [2 – 36] pour l'ensemble du groupe avec respectivement une durée comparable entre les deux populations 19 mois [2 – 26] ypT0 et de 13 mois [2 – 21] ypT1,  $p=0.45$ . L'ensemble des récurrences était traité par un traitement systémique palliatif avec plusieurs lignes de traitements en fonction de la progression tumorale. Trois patients ont eu accès à un traitement local des récurrences en plus du traitement systémique : deux ont eu une radiofréquence pulmonaire et un patient a eu une résection chirurgicale par neurochirurgie couplée à une radiothérapie. Enfin chez deux patients aucun traitement ne fut mis en place devant l'évolution rapide de la maladie.

Cas	Taille tumorale	TNM Initial	Traitement néoadjuvant	Récurrence (m)	Localisation Récurrence	Traitement Récurrence	Récurrence -Décès (m)
ypT0							
1	28	T4N1	GEMOX+RT	24	Globale	CT 4L	18
2	30	T4N1	FOLFIRINOX+RT	38	Globale	CT 5L	20
3	27	T3N1	FOLFIRINOX+RT	39	Globale	CT 2L	26
4	25	T3N0	FOLFIRINOX+RT	4	Poumon	CT 1L	26
5	44	T4N1	GEMCIS	55	Local	CT 2L	
6	45	T4N1	GEMOX+RT	10	Globale		2
7	28	T4N1	CISPLATINE LV5FU2+RT	14	Poumon	CT 1L	19
8	50	T4N1	CISPLATINE LV5FU2+RT	11	Globale	CT 1L	11
ypT1							
9	30	T3N0	FOLFIRINOX+RT	16	Poumon	CT 1L	21
10	25	T4N1	FOLFIRINOX+RT	24	Foie/Poumon	CT 1L	1
11	50	T3N1	GEMZAR+RT	26	Foie	RF+ CT 1L	13
12	25	T4N1	CISPLATINE LV5FU2+RT	18	Poumon	RF+ CT 1L	26
13	17	T4N1	GEMCIS	11	Globale		2
14	50	T2N0M1	GEMCIS	13	Encéphale	Chirurgie-RT-CT 2L	36

Tableau VII Caractéristiques de la récurrence pour les 14 cas : taille tumorale en mm ; RT : radiothérapie CT : chimiothérapie ; RF : radiofréquence. ; globale (diffusion métastatique), L : nombres de lignes de chimiothérapie palliative. (m) mois

### 3.3 Analyse moléculaire *Kras*

Sur les 29 patients éligibles, nous avons pu recueillir et sélectionner au laboratoire d'anatomopathologie du CHU de Bordeaux 17 patients. La recherche de la mutation oncogénique *Kras* fut réalisée par la suite en PCR digitale gouttelettes sur l'ensemble des dix-sept patients sélectionnés.

Le seuil de positivité de la présence de la mutation était  $\geq$  à 0.9 %. Le seuil choisi était la somme du double de la médiane et de l'écart type des fréquences alléliques mutées *Kras* retrouvées chez les patients contrôles. La fréquence allélique mutée était le rapport entre le nombre de copies *Kras* mutées et le nombre de copies *Kras* sauvages obtenues pour chaque échantillon analysé.

Les caractéristiques des 17 patients issus de la cohorte précédemment décrite sont représentées dans le *tableau VIII* ci-dessous.

Au niveau des limites de résection veineuse, il était retrouvé la présence de la mutation *Kras* chez 52.9% des patients. Nous avons donc deux groupes : un de 9 patients chez qui nous avons obtenu la présence de la mutation *Kras* au niveau des limites de résection veineuse (*Kras+*) et un de 8 patients où la mutation n'était pas retrouvée (*Kras-*).

Il n'existait aucune différence significative entre les deux groupes sur les données préopératoires : taille tumorale, stade TNM ; Critères NCCN ( $p > 0.05$ )

L'ensemble de la population a eu un traitement néo adjuvant avec une chimiothérapie initiale et une radiothérapie complémentaire, excepté pour 2 patients du groupe *Kras+* et un patient du groupe *Kras-*. La réponse selon les critères RECIST était comparable dans les deux groupes ( $p = 0.657$ ) avec une réponse complète dans la population *Kras+*.

Les données opératoires étaient identiques entre les deux populations : résection vasculaire, temps opératoires, durée d'hospitalisation, morbi-mortalité.

De plus, dans le groupe *Kras+* il était retrouvé un nombre plus important de patients ayant une réponse tumorale majeure (ypT1) (88.8%) ( $p = 0.05$ ). Dans la population *Kras-* il était retrouvé une proportion plus importante de réponse complète (62.5%) ( $p = 0.05$ ).

La résection chirurgicale pour l'ensemble des patients était microscopiquement complète : R0. Un patient du groupe *Kras+* a eu une résection d'une lésion secondaire associée. La présence d'engainements péri nerveux et d'emboles vasculaires sur les pièces opératoires étaient comparables entre les deux groupes.

Une chimiothérapie adjuvante fut réalisée pour trois patients du groupe *Kras+*.

Patients & Caractéristiques tumorales	Kras + (n=9)	Kras - (n=8)	p
Sex-ratio M/F	3.5	1.7	0.620
Age moyen au moment du diagnostic	64.0 [63.5 – 68.1]	57.1 [51.9 – 66.3]	0.541
Indice de masse corporelle au diagnostic (kg/m2)	22.6 [19.5 – 25.8]	22.8 [18.1 – 27.6]	0.922
Perte de poids (kg)	4.5 [4.0 – 13.0]	7.5 [2.3 – 17.8]	0.594
Score ASA	2 [1 – 3]	2 [1 – 3]	0.577
Taille Tumorale (mm)	30.0 [23.45 – 36.55]	27.5 [22.28 – 32.72]	0.381
T stade			0.536
- T2	1 (11.1%)	1 (12.5%)	
- T3	3 (33.3%)	5 (62.5%)	
- T4	5 (55.5%)	2 (25.0%)	
N stade			1
- N0	5 (55.5%)	5 (62.5%)	
- N1	4 (44.4%)	3 (37.5%)	
M stade			
- M0	8 (88.8%)	8 (100%)	
- M1	1 (11.1%)		
Classification NCCN			0.689
- Résécable d'emblée		1 (12.5%)	
- Borderline	6 (66.7%)	4 (50.0%)	
- Localement avancée	2 (22.2%)	3 (37.5%)	
- Métastatique	1 (11.1%)		
Traitement Néoadjuvant			
- FOLFIRINOX	8(88.9%)	6 (75.0%)	
- GEMOX		2 (25.0%)	
- GEMZAR CISPLATINE	1 (11.1%)		
Nombre de cures	5.0 [4.0 – 6.0]	4.0 [4.0 – 5.0]	0.345
Radio-chimiothérapies	7 (77.8%)	7 (87.5%)	1
Dose (Gy)	45.0 [45.0 – 45.0]	45.0 [45.0 – 45.0]	0.352
Protocoles chimiothérapie deuxième			
FOLFOX	6 (85.7%)	5 (71.4%)	
XELODA	2 (33.3%)	2 (28.6%)	
Autres	1 (11.1%)		
Réponse RECIST			
- Réponse partielle	5 (55.6%)	7 (87.5%)	
- Stabilisation	2 (22.2%)	1 (12.5%)	
- Progression	1 (11.1%)		
- Réponse complète	1 (11.1%)		
DPC	8 (88.8%)	8 (100%)	
DPT	1 (11.1%)	1 (12.5%)	
Durée (minutes)	285 [290.0 – 295.0]	301.5 [244.8 – 372.5]	0.810
Résection veineuse	2 (22.2%)	2 (25.0%)	1
Résection artérielle	1 (11.1%)	1 (9.1%)	1
Durée hospitalisation (jours)	14.0 [12.0 – 19.0]	17.0 [13.00 – 22.5]	0.469
Mortalité (%)	0	0	
Morbidité (%)	22	12.5	
ypT stade			0.050
- T0	1 (11.1%)	5 (62.5%)	
- T1	8 (88.8%)	3 (37.5%)	
ypN 0	9 (100%)	8 (100%)	
ypM 1	1 (11.1%)		
R0	9 (100%)	9(100%)	
Taille tumorale (mm)	10.0 [7.0– 15.0]	20.0 [14.0– 21.5]	0.099
Nombre de ganglions examinés	19.0 [15.0 – 24.0]	16.0 [15.0 – 19.5]	0.699
Emboles vasculaires :		1 (12.5%)	
Engainements péri- nerveux	3 (33.3%)	2 (25.0%)	
Marge veine (mm)	2.0 [2.0 – 2.0]	2.0 [2.0 – 2.5]	1
Marge postérieure (mm)	15.0 [15.0 – 15.0]	11.0 [7.0– 15.0]	0.055
Chimiothérapie adjuvante	3 (33.3%)		
Récidive	4 (44.4%)	3 (37.5%)	1
Tissu-tumorale / Reliquats	8 (88.8%)	5 (62.5%)	0.294

Tableau VIII : Caractéristiques des groupes Kras+ et Kras -

Aucune différence de survie globale entre les groupes *Kras+* et *Kras-* n'a été retrouvée ( $p=0.98$ ). La médiane de survie était atteinte seulement pour le groupe *Kras+* avec 59 mois

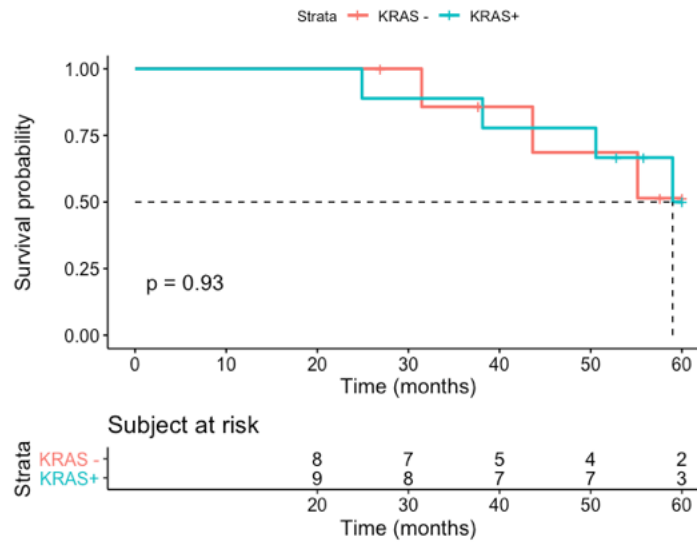


Figure 8 Survie globale entre les groupes limites résection veineuse *kras+* et limites veineuse *kras-*

La récurrence tumorale était comparable entre les deux populations avec quatre patients (44,4%) dans le groupe *Kras+* et pour trois dans le groupe *Kras-* (37,5%) ( $p=1$ ). La localisation des récurrences était comparable entre les deux échantillons. La survie sans récurrence était comparable entre les deux groupes ( $p=0,84$ ). La médiane de survie sans récurrence n'était pas atteinte pour chacun des groupes.

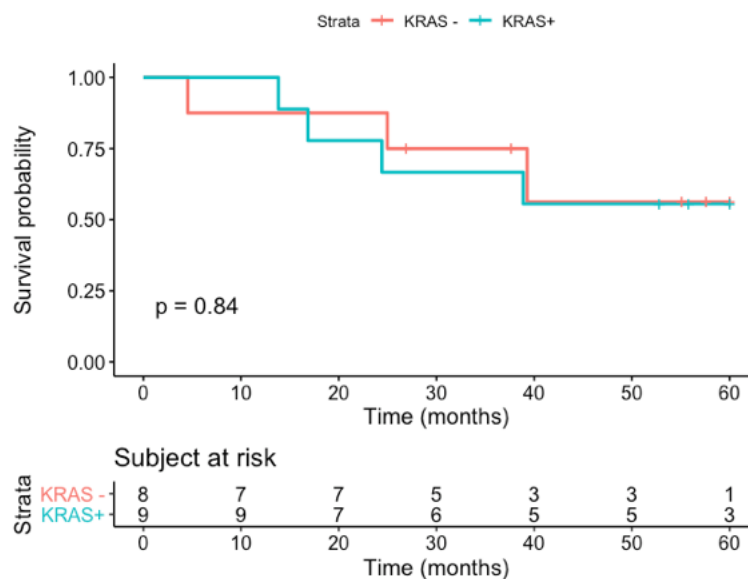


Figure 9 Survie globale entre les groupes limites résection veineuse *kras+* et limites veineuse *kras-*



Les résultats, en fonction des réponses tumorales ypT0 ou ypT1 dans cette population de 17 cas permettaient d'obtenir deux groupes, un de six patients qui avait une réponse tumorale complète (ypT0) et un de 11 patients avec une réponse tumorale majeure (ypT1). Il n'existait aucune différence significative entre les deux groupes sur les données oncologiques initiales, opératoires et les résultats d'analyse post opératoire.

De plus, aucune différence de survie globale et de survie sans récurrence n'était observée entre les deux populations.

La présence de la mutation *Kras* au niveau de la tumeur ou des reliquats était comparable entre les deux groupes. Dans la population réponse majeure, la mutation était présente dans 72.7% des cas et dans le groupe réponse complète pour 83.3% des patients ( $p=1$ ) ;

Comme déjà décrit, aux niveaux des limites de résections veineuses, la mutation est retrouvée chez un patient (16.7%) pour le groupe ypT0 et 8 patients dans le groupe ypT1 (72.7%) avec une différence significative entre les deux populations ( $p=0.05$ ).

	Total (n=17)	ypT0 (n=6)	ypT1 (n=11)	<i>p</i>
Tissu tumoral				1
- <i>Kras</i> +	13 (76.5%)	5 (83.3%)	8 (72.7%)	
- <i>Kras</i> -	4 (23.5%)	1 (16.7%)	3 (27.3%)	
Limites veineuses				0,05
- <i>Kras</i> +	9 (52.9%)	1 (16.7%)	8 (72.7%)	
- <i>Kras</i> -	8 (47.01%)	5 (83.3%)	3 (27.27%)	

Tableau IX : Résultat PCR digital *Kras* sur la population totale ; groupes ypT0 et ypT1 ; en tissus tumoral et sur la limite de résection veineuse

## 4 Discussion

Le cancer du pancréas, dont la fréquence augmente garde un pronostic très sombre, un des progrès est le recours au traitement néoadjuvant qui permet d'augmenter le taux de chirurgie curative. Dans le cas des lésions borderline ou localement avancées, le traitement néoadjuvant permet d'obtenir une résection R0 qui reste l'un des facteurs les plus importants pour la survie à long terme, et de diminuer le nombre de métastases ganglionnaires (ypN) ce qui participe vraisemblablement à une augmentation de la survie globale. (11,20–23).

Cette survie comme le montre Morganti *et al* peut être même plus élevée que celle de patients résécables d'emblée (23.6 mois vs 13.3 mois).(24)

De nos jours, Le FOLFIRINOX est le traitement néoadjuvant de référence. (25–27)

Dans la plupart des séries publiées, les très bonnes réponses (ypT0-T1N0) ont été obtenues après l'administration de FOLFIRINOX préopératoire, suivie d'une radiothérapie. Elles semblent plus fréquentes sous ce schéma là qu'avec d'autres protocoles thérapeutiques à base de gemcitabine suivis d'une radio chimiothérapie, ou bien d'une chimiothérapie seule (33,3% contre 12,9% ;  $p = 0,001$ ). (28,29).

Notre étude montre une très grande hétérogénéité dans l'obtention de ces résultats puisque seulement 51.7% des patients ont eu du FOLFIRINOX combiné à une radiothérapie, car au début de notre analyse le FOLFIRINOX n'était pas encore la chimiothérapie de référence.

La très bonne réponse tumorale (ypT0-T1N0) après traitement néoadjuvant est un résultat rare mais qui est de plus en plus décrit dans les différentes séries de patients ayant des lésions borderline ou localement avancées du cancer du pancréas.

Dans notre étude, monocentrique, 21% des patients, issus de notre cohorte, obtiennent ces résultats avec 14 patients qui présentent une réponse tumorale complète (ypT0) et 15 une réponse tumorale majeure (ypT1).

Ces données sont équivalentes à d'autres publications, Pietrasz & *al* retrouvent un taux similaire avec 26% des patients issus de la cohorte multicentrique AGEO-FRENCH, Cloyd & *al* sur une période de 25 ans obtiennent un taux de 13.2%. (10,30)

La réponse histologique complète (ypT0N0) avait déjà été rapportée dans différentes études avec une dizaine de cas par série. Leur taux variaient entre 2 et 15% selon les différentes séries.(10,31–33)

Dans notre cohorte nous retrouvons cette réponse pour 14 patients (10%) et elle était présente chez 29 patients récemment étudiés issus de la cohorte AGEO French.(34)

L'analyse à long terme de notre étude confirme que les réponses histologiques majeures et complètes sont des facteurs de bon pronostic puisque que nous obtenons une survie globale de 75.9% à 3 ans et de 62.1% à 4 ans avec une médiane de survie de 59 mois pour l'ensemble de la population. Nos résultats sont comparables à la littérature avec des taux de survie entre 60 et 80 mois suivant les séries. (29,30,34)

La survie sans récurrence dans notre population était également très bonne avec médiane de survie sans récurrence de 55.3 mois.

Il semble intéressant de préciser que nous n'avons pas eu de différence significative entre les groupes réponses complète (ypT0) et majeure (ypT1) en terme de survie globale ou de survie sans récurrence. Pietrasz & *al* retrouvaient des résultats similaires, sur un effectif réduit de 21 patients. (10)

Cependant, il est déjà démontré que cette très bonne réponse n'empêche pas la récurrence des patients. Notre étude, focalisée sur cette récurrence apporte plusieurs informations intéressantes dans cette série :

1. La récurrence est fréquente, avec plus de 48.3% de récurrences sans qu'il y ait de différence significative entre les deux groupes (8 ypT0 ; 6 ypT1  $p=0.46$ ). Ce taux de récurrence dans notre étude était supérieur à la littérature mais peut s'expliquer par la mise en évidence de récurrence tardive. Par exemple Kourie et *al* retrouvaient 31% de récurrence chez des patients ayant une réponse tumorale complète sur une période de suivi plus courte (34 mois). (34)
2. Cette récurrence peut survenir très à distance de la prise en charge chirurgicale initiale. 10.34 % des patients ont récidivé à plus de 4 ans, et, cela en ayant même obtenu une réponse tumorale complète (ypT0).
3. Le type de rechute semble particulier avec des récurrences à des sites multiples et péritonéales chez 62.5% des patients ypT0, cette forme de récurrence était plus élevée par rapport à d'autres publications qui retrouvent un taux de 33%, mais sur une période de suivi plus courte. (29,34)

En revanche, le traitement néoadjuvant permettait d'éviter le risque de récurrence locale avec un seul cas dans notre série (3.44%). Il était retrouvé de façon similaire ces résultats dans la littérature avec 1 ou 2 cas de récurrence locale par série. (29,34)

4. Nous montrons enfin que le traitement de cette récurrence semble utile quelle que soit leur réponse initiale (majeure ou complète), car il permettait d'obtenir un bon contrôle de la maladie. Les délais entre la découverte de la récurrence et le décès du patient pouvant aller jusqu'à 36 mois pour certains cas avec une médiane de 19 mois [2 – 36] dans la population totale. He, et *al* retrouvaient également des résultats similaires avec une survie après récurrence plus longue de 5 mois chez les patients présentant une réponse complète par rapport à des patients ayant des stades TNM >IB (11,2 mois vs 6,4 mois  $p = 0,029$ ). (29)

Ceci suggère que ces patients ayant eu une réponse initiale significative à la chimiothérapie semblent bons répondeurs au traitement systémique après une récurrence et que la survie en est prolongée.

L'ensemble de ces données concernant la récurrence nous amènent à démontrer que chez ces patients très bons répondeurs et même ceux considérés comme stérilisés de leur maladie (ypT0), il faut poursuivre une surveillance oncologique de façon prolongée afin de dépister ces récurrences tardives multi-sites et qui peuvent être longtemps contrôlées par un traitement.

Ce fort taux de récurrence et surtout son caractère tardif sont difficilement explicables et encore plus difficilement évitables. On note que dans notre série, seulement quatre patients ont eu un traitement adjuvant et on pourrait se demander si une chimiothérapie post opératoire pourrait réduire la fréquence de cette récurrence. Cependant dans la publication de Kourie et *al*, l'étude de l'impact d'un traitement adjuvant n'a pas été positive sur la survie globale et sans récurrence, mais il faut rappeler que les effectifs de telles séries sont très faibles et l'absence de résultats significatifs doit être interprété avec prudence. (34)

Nous nous sommes donc logiquement demandé si la stérilisation histologique n'était pas un leurre, et qu'il persistait en fait de la tumeur, ce qui pourrait être mis en évidence par la mutation *Kras*. Elle est décrite comme la mutation la plus fréquemment retrouvée dans l'adénocarcinome canalaire du pancréas, présente dans plus de 95% des cas. (12)

Au vu de la littérature, notre étude est la première à rechercher la mutation *Kras* en PCR digitale sur les limites de résections veineuses après résection pancréatique chez des patients

ayant une réponse histologique majeure ou complète. Le but est d'évaluer si le statut mutationnel *Kras* avait une conséquence sur la récurrence et la survie globale de cette population. Nous avons choisi la limite veineuse car lors de la résection chirurgicale celle-ci est la seule qui peut être modifiée en associant une résection de la veine porte lors de la procédure afin d'augmenter les chances d'obtenir une marge saine (R0), et celle-ci est décrite comme la plus fréquemment envahie. (23).

D'autres mutations peuvent y être associées telles que les mutations des gènes CDKN2A, SMAD4 ou encore TP53. Cependant la mutation *Kras* est décrite comme la plus spécifique de la tumeur pancréatique, et n'est normalement pas observée au sein des tissus mous péri-pancréatiques non tumoraux ce qui inclut les limites de résection saines. (13)

Plusieurs équipes ont évalué le statut moléculaire *Kras* sur les limites de résection chirurgicale dans le cancer du pancréas avec différentes techniques d'analyses.

Il existe plusieurs moyens de détecter les mutations de *Kras* avec notamment : le séquençage de Sanger, le pyroséquençage, l'analyse de la courbe de fusion et la PCR Digital. Nous avons choisi la PCR Digital car cette méthode est largement utilisée pour détecter et quantifier précisément des mutations rares. Parmi l'ensemble de ses méthodes de détections elle est de loin la technique la plus sensible ; et permet de détecter 1 mutant sur 10.000 cellules.(35,36).

Sur nos 29 patients étudiés, nous avons pu évaluer la présence de mutations *Kras* au niveau tumoral et des limites de résections veineuses pour 17 patients par un manque de données matérielles.

La présence de la mutation oncogénique *Kras* au niveau de la tumeur et des reliquats tumoraux était objectivée pour 13 patients Ce résultat obtenu était cohérent avec les données de la littérature qui décrivaient la présence de la mutation au niveau des tumeurs entre 75% et 95% (12,37).

Néanmoins contre toute attente, nous retrouvons la persistance de la mutation *Kras* au niveau des reliquats tumoraux chez 83.3% d'entre eux. Il n'y avait donc pas de disparition de l'expression de *Kras* muté sur les reliquats qui sont essentiellement composés de fibrose réactionnelle. (9)

L'ensemble de nos patients présentait une résection histologiquement saine (R0), cependant nous retrouvons la présence de la mutation *Kras* chez 52.9 % des patients au niveau des limites de résections veineuses. Cette étude suggère comme décrit dans la littérature que la résection R0 semble illusoire si on prend en compte le statut *Kras* sur nos limites de résection chirurgicale.

Ce qui était déjà prouvé chez les patients n'ayant pas eu de traitement néoadjuvant semble être comparables dans notre population.

Kim & al retrouvaient chez 53 % des patients la présence de la mutation au niveau des limites veineuses. Une publication récente a retrouvé la mutation *Kras* par PCR Digitale au niveau des limites des résections vasculaires chez 22% des patients tous stades tumoraux confondus.(38)

Ainsi pour eux, ils semblent exister deux niveaux de limite : la limite « histologique » définie par la résection R0 et la limite « moléculaire » *Kras* .(13)

Cette nouvelle limite amène O. Turrini & al à proposer la résection systématique de la veine porte au cours de la DPC afin d'accroître le vrai taux de résection R0 et d'augmenter la survie sans récurrence, sans entraîner de sur-morbidité. (14,39–41).

En effet l'impact de la positivité de la mutation *Kras* dans la limite veineuse était déjà rapportait dans la littérature. O. Turrini & al, obtenaient une survie médiane de 16 mois dans le groupe *Kras* + versus 25 mois chez les patients *Kras* - ( $p < 0.05$ ). (14)

Kim & al, avaient une différence de survie significative entre les patients ayant une mutation *Kras* au niveau de leur limite histologique saine par rapport aux patients présentant un phénotype sauvage (15 mois versus 55 mois  $p < 0.05$ ). (13)

Ceci étant de nouveau confirmé dans une récente étude avec *Kras*+ : 7 mois et *Kras*- : 12 mois  $p < 0.05$ . (38)

Cependant nos résultats diffèrent de la littérature puisque, la présence de la mutation *Kras* au niveau des limites de résections veineuses n'avait pas de conséquence sur la survie globale et la survie sans récurrence, aucune différence significative n'était obtenue entre les deux populations  $p > 0.05$ . De plus, les formes de récurrences des patients *Kras*+ étaient comparables avec les patients *Kras*-, et cela n'engendrait pas de récurrences plus sévères (sites multiples, carcinose) ou locales. Cette divergence de résultat par rapport à la littérature peut être due à la sélection de notre population qui était différente des autres publications.

Alors que les groupes étaient comparables sur les caractéristiques oncologiques initiales et chirurgicales. Les données histologiques post opératoires différaient puisque nous obtenons une proportion plus importante de limite veineuse *Kras*+ chez les patients ayant une réponse tumorale majeure (72.7% ;  $p=0.05$ ). Cependant devant le nombre plus important de patients ypT1 analysés au départ (11vs 6) et l'effectif réduit, à l'origine d'une puissance statistique faible nous ne l'avons pas pris en considération.

Au vu de ces résultats, il semblerait que la survie et la récurrence ne soient pas liées à la positivité moléculaire des limites veineuses comme précédemment décrit. Tout en rappelant que l'effectif de notre série est très faible et que l'absence de résultats doit être interprété avec prudence. Pour expliquer la récurrence pour ces patients il faut donc imaginer d'autres mécanismes moléculaires ou cellulaires responsables d'une rechute à distance comme par exemple les cellules souches cancéreuses qui peuvent acquérir une résistance au traitement chez ses patients très bons répondeurs.

Des études supplémentaires avec un plus grand nombre de cas inclus et une période de suivi plus longue sont donc nécessaires afin de fournir des preuves solides des hypothèses avancées et de confirmer notre travail.

Notre étude comporte plusieurs limites notables. C'est une évaluation rétrospective, et la puissance statistique ne peut être que faible devant le nombre réduit de sujets (29 patients) étudiés.

Il existe une grande hétérogénéité du traitement néoadjuvant initial, (types de chimiothérapies, nombres de cycles) ceci est la conséquence que nous avons inclus des patients depuis 2003 où les protocoles de traitement néoadjuvant n'était pas standardisés comme actuellement, même si une majorité de patients a eu du FOLFIRINOX associé à une radiothérapie (plus de 50% des cas).

En analyse biomoléculaire, nous n'avons pu analyser que 17 patients sur les 29 éligibles par un manque de données matérielles car les différents blocs d'intérêt n'étaient pas archivés au laboratoire d'anatomopathologie mais dans un lieu extérieur avec un coût non négligeable d'extraction par cas.

De plus afin d'obtenir un effectif de patient conséquent nous avons dû inclure des patients ayant eu une résection vasculaire associée ce que d'autres études ont exclu.

Une des conséquences de la PCR Digitale est sa très grande sensibilité avec la détection possible de faux positifs. Ainsi nous avons dû choisir volontairement un seuil élevé par rapport au groupe contrôle afin de diminuer ce risque. Au vu de cette étude préliminaire réalisée sur une faible population ce seuil est à valider ou à être modifié par la suite.

## **5 Conclusion**

Globalement, malgré les limites, de notre série, nous avons montré que les patients ayant eu une réponse complète (ypT0N0) ou une réponse majeure (ypT1N0) après un traitement néoadjuvant dans le cadre d'un adénocarcinome pancréatique localement avancé ou borderline avaient de très bons résultats en termes de survie à long terme. De plus il est nécessaire de poursuivre une surveillance oncologique de façon prolongée devant les récurrences fréquentes et tardives associées à des localisations disséminées ; d'autant plus que ces rechutes semblent toujours répondre aux traitements systémiques. Dans ce contexte l'explication des récurrences reste peu claire et ne semble pas reposer sur la présence de la mutation *Kras* au niveau des limites de résections veineuses saines.



## 6 Annexes

### 6.1 Critères NCCN 2015

Vaisseaux	Résécable	Borderline	Localement avancée
VP-VMS	IVT < 180°	IVT ≥ 180° Occlusion reconstructible	Occlusion Non reconstructible
AMS	0	IVT < 180°	IVT ≥ 180°
AHC	0	Reconstructible	Non reconstructible
TC	0	IVT < 180°	IVT ≥ 180°

IVT : interface vaisseau tumeur

VP : veine porte

VMS : veine mésentérique supérieure

AMS : artère mésentérique supérieure

AHC : artère hépatique commune

TC : tronc cœliaque.

## 6.2 Critères RECIST 1.1

RECIST	Définition
Réponse complète (RC)	Disparition de toutes les lésions. De plus, tous les ganglions lymphatiques (cible ou non-cible), doivent avoir atteint une dimension < 10 mm dans leur plus petit axe
Réponse partielle (RP)	Diminution d'au moins 30 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la somme initiale des diamètres
Progression de la maladie (PM)	Augmentation $\geq 20$ % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la plus petite somme des diamètres
Stabilisation	Cas non RC, non RP et Non PM

### 6.3 Stade TNN 7<sup>ème</sup> Edition AJCC 2009

		Definition
Stade T	Tis	Carcinome in situ
	T1	Tumeur limitée au pancréas < 2cm dans son plus grand diamètre
	T2	Tumeur limitée au pancréas supérieur à 2cm
	T3	Tumeur s'étend au-delà du pancréas mais sans envahir le TC ni l'AMS
	T4	Tumeur étendue au TC ou à l'AMS
Stade N	N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
	N1	Envahissement des ganglions lymphatique régionaux
Stade M	M0	Pas de métastase
	M1	Métastase à distance

AMS : artère mésentérique supérieure  
 TC : tronc cœliaque

Stade	
IA	T1 N0 M0
IB	T2 N0 M0
IIA	T3 N0 M0
IIB	T1-3 N1 M0
III	T4 Tout N M0
IV	Tout T Tout N M1

## 7 Bibliographie

1. 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 Oxf Engl* 1990. 2013 Apr;49(6):1374–403.
2. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res*. 2014 Jun 1;74(11):2913–21.
3. Bittoni A, Santoni M, Lanese A, Pellei C, Andrikou K, Stefano C. Neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: an emerging strategy. *Gastroenterol Res Pract*. 2014;2014:183852.
4. 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.
5. Partensky C, Maddern G. [Pancreatectomy after neoadjuvant chemoradiotherapy for potentially resectable exocrine adenocarcinoma of the pancreas]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. 1998 Dec;2(6):771–4.
6. Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. *Lancet Lond Engl*. 2016 Jul 2;388(10039):73–85.
7. Allen PJ, Kuk D, Castillo CF-D, Basturk O, Wolfgang CL, Cameron JL, et al. Multi-institutional Validation Study of the American Joint Commission on Cancer (8th Edition) Changes for T and N Staging in Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2017;265(1):185–91.
8. Chun YS, Pawlik TM, Vauthey J-N. 8th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Pancreas and Hepatobiliary Cancers. *Ann Surg Oncol*. 2018 Apr;25(4):845–7.
9. Chatterjee D, Katz MH, Rashid A, Varadhachary GR, Wolff RA, Wang H, et al. Histologic grading of the extent of residual carcinoma following neoadjuvant chemoradiation in pancreatic ductal adenocarcinoma: a predictor for patient outcome. *Cancer*. 2012 Jun 15;118(12):3182–90.
10. Pietrasz D, Marthey L, Wagner M, Blanc J-F, Laurent C, Turrini O, et al. Pathologic Major Response After FOLFIRINOX is Prognostic for Patients Secondary Resected for Borderline or Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: An AGEO-FRENCH, Prospective, Multicentric Cohort. *Ann Surg Oncol*. 2015 Dec;22 Suppl 3:S1196-1205.

11. 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.
12. Jones S, Zhang X, Parsons DW, Lin JC-H, Leary RJ, Angenendt P, et al. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science*. 2008 Sep 26;321(5897):1801–6.
13. Kim J, Reber HA, Dry SM, Elashoff D, Chen SL, Umetani N, et al. Unfavourable prognosis associated with K-ras gene mutation in pancreatic cancer surgical margins. *Gut*. 2006 Nov;55(11):1598–605.
14. Turrini O, Gilibert M, Ewald J, Moutardier V, Delpero J-R, Iovanna J-L. Resectable pancreatic head adenocarcinoma: Is R0 resection an illusion? Genetic evaluation of venous resection margin affirmed unrecognized disease. *J Visc Surg*. 2017 Oct;154(5):329–33.
15. Tempero MA, Malafa MP, Behrman SW, Benson AB, Casper ES, Chiorean EG, et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2014: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2014 Aug;12(8):1083–93.
16. Neuzillet C, Gaujoux S, Williet N, Bachet J-B, Baugeon L, Colson Durand L, et al. Pancreatic cancer: French clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, AFC). *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2018;50(12):1257–71.
17. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) [Internet]. [cited 2019 Mar 24]. Available from: <https://icru.org/home/reports/prescribing-recording-and-reporting-photon-beam-therapy-report-50>
18. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000 Feb 2;92(3):205–16.
19. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004 Aug;240(2):205–13.
20. Breslin TM, Hess KR, Harbison DB, Jean ME, Cleary KR, Dackiw AP, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreas: treatment variables and survival duration. *Ann Surg Oncol*. 2001 Mar;8(2):123–32.
21. Golcher H, Brunner T, Grabenbauer G, Merkel S, Papadopoulos T, Hohenberger W, et al. Preoperative chemoradiation in adenocarcinoma of the pancreas. A single centre experience advocating a new treatment

strategy. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2008 Jul;34(7):756–64.

22. Konstantinidis IT, Warshaw AL, Allen JN, Blaszkowsky LS, Castillo CF-D, Deshpande V, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: is there a survival difference for R1 resections versus locally advanced unresectable tumors? What is a “true” R0 resection? *Ann Surg*. 2013 Apr;257(4):731–6.
23. 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.
24. Morganti AG, Massaccesi M, La Torre G, Caravatta L, Piscopo A, Tambaro R, et al. A systematic review of resectability and survival after concurrent chemoradiation in primarily unresectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jan;17(1):194–205.
25. 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.
26. Hackert T, Sachsenmaier M, Hinz U, Schneider L, Michalski CW, Springfield C, et al. Locally Advanced Pancreatic Cancer: Neoadjuvant Therapy With Folfirinox Results in Resectability in 60% of the Patients. *Ann Surg*. 2016;264(3):457–63.
27. 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.
28. Pietrasz D, Turrini O, Vendrely V, Simon J-M, Hentic O, Coriat R, et al. How Does Chemoradiotherapy Following Induction FOLFIRINOX Improve the Results in Resected Borderline or Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma? An AGEO-FRENCH Multicentric Cohort. *Ann Surg Oncol*. 2019 Jan;26(1):109–17.
29. He J, Blair AB, Groot VP, Javed AA, Burkhart RA, Gemenetzis G, et al. Is a Pathological Complete Response Following Neoadjuvant Chemoradiation Associated With Prolonged Survival in Patients With Pancreatic Cancer? *Ann Surg*. 2018 Jul;268(1):1–8.
30. Cloyd JM, Wang H, Egger ME, Tzeng C-WD, Prakash LR, Maitra A, et al. Association of Clinical Factors With a Major Pathologic Response Following Preoperative Therapy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *JAMA Surg*. 2017 Nov 1;152(11):1048–56.
31. Zhao Q, Rashid A, Gong Y, Katz MH, Lee JE, Wolf R, et al. Pathologic complete response to neoadjuvant therapy in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma is associated with a better prognosis. *Ann Diagn Pathol*. 2012 Jan;16(1):29–37.

32. Lee SM, Katz MHG, Liu L, Sundar M, Wang H, Varadhachary GR, et al. Validation of a Proposed Tumor Regression Grading Scheme for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma After Neoadjuvant Therapy as a Prognostic Indicator for Survival. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(12):1653–60.
33. Calvo FA, Matute R, García-Sabrido JL, Gómez-Espí M, Martínez NE, Lozano MA, et al. Neoadjuvant chemoradiation with tegafur in cancer of the pancreas: initial analysis of clinical tolerance and outcome. *Am J Clin Oncol*. 2004 Aug;27(4):343–9.
34. Kourie H, Auclin E, Cunha AS, Gaujoux S, Bruzzi M, Sauvanet A, et al. Characteristic and outcomes of patients with pathologic complete response after preoperative treatment in borderline and locally advanced pancreatic adenocarcinoma: An AGEO multicentric retrospective cohort. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2019 Apr 24;
35. Vogelstein B, Kinzler KW. Digital PCR. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Aug 3;96(16):9236–41.
36. Huggett JF, Cowen S, Foy CA. Considerations for digital PCR as an accurate molecular diagnostic tool. *Clin Chem*. 2015 Jan;61(1):79–88.
37. Bournet B, Dufresne M, Selves J, Torrisani J, Cordelier P, Buscail L. Oncogène Kras et cancer du pancréas - Trente ans plus tard. *médecine/sciences*. 2013 Nov 1;29(11):991–7.
38. Kim SJ, Kim M-J, Han J-S, Sung Y-N, An S, Lee JH, et al. Prediction of Recurrence With KRAS Mutational Burden Using Ultrasensitive Digital Polymerase Chain Reaction of Radial Resection Margin of Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: *Pancreas*. 2019 Mar;48(3):400–11.
39. Turrini O, Ewald J, Barbier L, Mokart D, Blache JL, Delpero JR. Should the portal vein be routinely resected during pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma? *Ann Surg*. 2013 Apr;257(4):726–30.
40. Riediger H, Makowiec F, Fischer E, Adam U, Hopt UT. Postoperative morbidity and long-term survival after pancreaticoduodenectomy with superior mesenterico-portal vein resection. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2006 Oct;10(8):1106–15.
41. Kim PTW, Wei AC, Atenafu EG, Cavallucci D, Cleary SP, Moulton C-A, et al. Planned versus unplanned portal vein resections during pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma. *BJS*. 2013;100(10):1349–56.

## 8 Résumé

*Introduction* : Une réponse histologique tumorale complète (ypT0) ou majeure (ypT1), était parfois observée après traitement néoadjuvant d'un adénocarcinome du pancréas (ADK) borderline (BR) ou localement avancés (LA), cependant la récurrence était possible. Il est décrit que les ADK résécables d'emblée ont leur survie globale (SG) impactée par la présence de la mutation *Kras* sur les limites veineuses chirurgicales (LV). Le but de cette étude était d'analyser les résultats à long terme de patients très bon répondeurs et d'évaluer l'effet de la présence de la mutation *Kras* (*Kras+*) au niveau des LV saines (R0).

*Méthode* : De 2003 à 2017 au CHU de Bordeaux, 29 patients BR ou LA étaient identifiés avec des réponses ypT0 ou ypT1 après traitement néoadjuvant et résection pancréatique (R0). La recherche de la mutation *Kras* par PCR digital était faite sur un échantillon de 5mm<sup>3</sup> en tissu tumoral et en LV saine pour 17 patients

*Résultats* : La SG était de 75.9% à 3 ans et de 62.1% à 4 ans avec une médiane de 59 mois. La récurrence était de 48.3% avec un délai médian de 17 mois [4 – 55] dont 10.34% à plus de 4 ans. 62.5% des ypT0 récidivaient sous formes disséminées. Le délai entre la récurrence le décès était de 19 mois [2 – 36]. Aucune différence n'était retrouvée entre les ypT0 et ypT1 sur la SG et la survie sans récurrence (SSR) ( $p>0,05$ ). 52.9 % des patients étaient *Kras+* au niveau des limites de résections veineuses. La SG et la SSR étaient comparables entre les groupes *Kras+* et *Kras-* ( $p>0,05$ ).

*Conclusion* : La SG et la SSR sont élevées pour les ypT0 ou ypT1. La récurrence est fréquente, tardive sous des formes disséminées et peut être longtemps contrôlée par un traitement. La présence de la mutation *Kras* sur les limites de résections veineuses saines n'avaient pas d'impact sur cet effectif réduit.



## Serment D'Hippocrate

« Au moment d'être admis 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 leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses : que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »

**Titre : Étude clinique des patients très bons répondeurs au traitement néoadjuvant du cancer du pancréas associée à une analyse des pièces opératoires par biologie moléculaire**

*Introduction* : Une réponse histologique tumorale complète (ypT0) ou majeure (ypT1), était parfois observée après traitement néoadjuvant d'un adénocarcinome du pancréas (ADK) borderline (BR) ou localement avancés (LA), cependant la récurrence était possible. Il est décrit que les ADK résécables d'emblée ont leur survie globale (SG) impactée par la présence de la mutation *Kras* sur les limites veineuses chirurgicales (LV). Le but de cette étude était d'analyser les résultats à long terme de patients très bon répondeurs et d'évaluer l'effet de la présence de la mutation *Kras* (*Kras+*) au niveau des LV saines (R0).

*Méthode* : De 2003 à 2017 au CHU de Bordeaux, 29 patients BR ou LA étaient identifiés avec des réponses ypT0 ou ypT1 après traitement néoadjuvant et résection pancréatique (R0). La recherche de la mutation *Kras* par PCR digital était faite sur un échantillon de 5mm<sup>3</sup> en tissu tumoral et en LV saine pour 17 patients.

*Résultats* : La SG était de 75.9% à 3 ans et de 62.1% à 4 ans avec une médiane de 59 mois. La récurrence était de 48.3% avec un délai médian de 17 mois [4 – 55] dont 10.34% à plus de 4 ans. 62.5% des ypT0 récidivaient sous formes disséminées. Le délai entre la récurrence le décès était de 19 mois [2 – 36]. Aucune différence n'était retrouvée entre les ypT0 et ypT1 sur la SG et la survie sans récurrence (SSR) ( $p>0,05$ ). 52.9 % des patients étaient *Kras+* au niveau des limites de résections veineuses. La SG et la SSR étaient comparables entre les groupes *Kras+* et *Kras-* ( $p>0,05$ ).

*Conclusion* : La SG et la SSR sont élevées pour les ypT0 ou ypT1. La récurrence est fréquente, tardive sous des formes disséminées et peut être longtemps contrôlée par un traitement. La présence de la mutation *Kras* sur les limites de résections veineuses saines n'avaient pas d'impact sur cet effectif réduit.