Impact pronostique de l'envahissement des vaisseaux spléniques après pancreatectomie distale pour cancer : une étude multicentrique

Dominique Gantois

▶ **To cite this version:**

Dominique Gantois. Impact pronostique de l'envahissement des vaisseaux spléniques après pancreatectomie distale pour cancer : une étude multicentrique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02978631

HAL Id: dumas-02978631

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02978631

Submitted on 26 Oct 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.

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

Impact pronostique de l'envahissement des vaisseaux spléniques après pancreatectomie distale pour cancer : une étude multicentrique

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 6 Octobre 2020

Par Monsieur Dominique GANTOIS

Né le 21 janvier 1991 à Saint-Maur-Des-Fosses (94)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de CHIRURGIE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur BERDAH Stéphane	**Président**
Monsieur le Professeur MOUTARDIER Vincent	**Assesseur**
Monsieur le Docteur (MCU-PH) BIRNBAUM David	**Directeur**
Monsieur le Professeur agrégé du Val-de-Grâce BALANDRAUD Paul	**Assesseur**
Monsieur le Docteur PAULEAU Ghislain	**Assesseur**

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

Impact pronostique de l'envahissement des vaisseaux spléniques après pancreatectomie distale pour cancer : une étude multicentrique

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 6 Octobre 2020

Par Monsieur Dominique GANTOIS

Né le 21 janvier 1991 à Saint-Maur-Des-Fosses (94)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de CHIRURGIE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur BERDAH Stéphane	**Président**
Monsieur le Professeur MOUTARDIER Vincent	**Assesseur**
Monsieur le Docteur (MCU-PH) BIRNBAUM David	**Directeur**
Monsieur le Professeur agrégé du Val-de-Grâce BALANDRAUD Paul	**Assesseur**
Monsieur le Docteur PAULEAU Ghislain	**Assesseur**

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	**:**	**Pr. Georges LEONETTI**
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

➢ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➢ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➢ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➢ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➢ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➢ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➢ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➢ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➢ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➢ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➢ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	**:**	**Pr. Jean-Michel VITON**

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1er cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2ème cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1er cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2ème cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERLAND Yvon
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARPIN Denis
CHARREL Michel
CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert
DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques

MM DUFOUR Michel
DUMON Henri
ENJALBERT Alain
FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCES Yves
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Roger
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean
LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul
MICHOTEY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice

PROFESSEURS HONORAIRES

MM MONTIES Jean-Raoul
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

EMERITAT

2008		
M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011
2009		
M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012
2010		
M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
2011		
M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015
2012		
M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015
2013		
M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016
2014		
M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017
2015		
M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

EMERITAT

2016		
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019
2017		
M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018
2018		
M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019
2019		
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALBANESE Jacques
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel
BARLESI Fabrice
BARLIER-SETTI Anne
BARTHET Marc
BARTOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERBIS Julie
BERDAH Stéphane
BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019
BEROUD Christophe
BERTUCCI François
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre
BOUBLI Léon Surnombre
BOUFI Mourad
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETELLE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
COLLART Frédéric
COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
COWEN Didier
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
CURVALE Georges Surnombre
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELAPORTE Emmanuel
DELPERO Jean-Robert Surnombre
DENIS Danièle
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DURAND Jean-Marc
DUSSOL Bertrand
EBBO Mikaël
EUSEBIO Alexandre
FAKHRY Nicolas
FAUGERE Gérard Surnombre
FELICIAN Olvier
FENOLLAR Florence
FIGARELLA/BRANGER Dominique
FLECHER Xavier
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCESCHI Frédéric
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GABORIT Bénédicte
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GRANEL/REY Brigitte
GRANVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GRIMAUD Jean-Charles
GROB Jean-Jacques
GUEDJ Eric
GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel Surnombre
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOFFART Louis Disponibilité
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MATONTI Frédéric Disponibilité
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
MUNDLER Olivier Surnombre
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
OLIVE Daniel
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien Disponibilité
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PERRIN Jeanne
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RANQUE Stéphane
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES/PHILIP Nicole
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE *A MI-TEMPS*

ADNOT Sébastien
GUIDA Pierre

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)

LOUIS-BORRIONE Claude

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah
ANGELAKIS Emmanouil (disponibilité)
ATLAN Catherine (disponibilité)
BARTHELEMY Pierre
BEGE Thierry
BELIARD Sophie
BENYAMINE Audrey
BERGE-LEFRANC Jean-Louis
BERTRAND Baptiste
BEYER-BERJOT Laura
BIRNBAUM David
BONINI Francesca
BOUCRAUT Joseph
BOULAMERY Audrey
BOULLU/CIOCCA Sandrine
BOUSSEN Salah Michel
BUFFAT Christophe
CAMILLERI Serge
CARRON Romain
CASSAGNE Carole
CERMOLACCE Michel
CHAUDET Hervé
CHRETIEN Anne-Sophie
COZE Carole
CUNY Thomas
DADOUN Frédéric (disponibilité)
DALES Jean-Philippe
DAUMAS Aurélie
DEGEORGES/VITTE Joëlle
DELLIAUX Stéphane
DESPLAT/JEGO Sophie
DEVILLIER Raynier
DUBOURG Grégory
DUCONSEIL Pauline
DUFOUR Jean-Charles
ELDIN Carole
FABRE Alexandre
FAURE Alice
FOLETTI Jean- Marc
FOUILLOUX Virginie
FRANKEL Diane
FROMONOT Julien
GASTALDI Marguerite
GELSI/BOYER Véronique
GIUSIANO Bernard
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie
GONZALEZ Jean-Michel
GOURIET Frédérique
GRAILLON Thomas
GUERIN Carole
GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné
GUIDON Catherine
GUIVARCH Jokthan
HAUTIER/KRAHN Aurélie
HRAIECH Sami
KASPI-PEZZOLI Elise
L'OLLIVIER Coralie
LABIT-BOUVIER Corinne
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina
LAGIER Aude (disponibilité)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude
LEVY/MOZZICONACCI Annie
LOOSVELD Marie
MAAROUF Adil
MACAGNO Nicolas
MAUES DE PAULA André
MOTTOLA GHIGO Giovanna
NGUYEN PHONG Karine
NINOVE Laetitia
NOUGAIREDE Antoine
OLLIVIER Matthieu
PAULMYER/LACROIX Odile
PESENTI Sébastien
RADULESCO Thomas
RESSEGUIER Noémie
ROBERT Philippe
ROMANET Pauline
SABATIER Renaud
SARI-MINODIER Irène
SAVEANU Alexandru
SECQ Véronique (disponibilité)
STELLMANN Jan-Patrick
SUCHON Pierre
TABOURET Emeline
TOGA Caroline
TOGA Isabelle
TOMASINI Pascale
TOSELLO Barthélémy
TROUSSE Delphine
TUCHTAN-TORRENTS Lucile
VELY Frédéric
VION-DURY Jean
ZATTARA/CANNONI Hélène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND/BENHAIM Caroline
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise
BOYER Sylvie
COLSON Sébastien
DEGIOANNI/SALLE Anna
DESNUES Benoît
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte
POGGI Marjorie
POUGET Benoît
RUEL Jérôme
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie
VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSLI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THERY Didier (nomination au 1/10/2019)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
EVANS-VIALLAT Catherine
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
REVIS Joana
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE *4201*

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES *4203*

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) disponibilité

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE *4801*

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS *11*

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5405*

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

ANTHROPOLOGIE *20*

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE *4501*

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE *4401*

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMONOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE *4403*

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE *4301*

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION *4604*

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE *5002*

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH) Surnombre
FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE *4702*

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

CARDIOLOGIE *5102*

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE *5202*

BERDAH Stéphane (PU-PH)
DELPERO Jean-Robert (PU-PH) Surnombre
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU PH)

CHIRURGIE INFANTILE *5402*

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
FAURE Alice (MCU PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

LOUIS-BORRIONE Claude (PR associé des Universités)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE *5503*

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE *5103*

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE *5104*

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE *4202*

LEPIDI Hubert (PU-PH)
LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE *5003*

BERBIS Philippe (PU-PH)
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
LUCAS Guillaume (MAST)
MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
MELLINAS Marie (MAST)
ROMAN Christophe (MAST)
TRINQUET Laure (MAST)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5404*

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
CUNY Thomas (MCU PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE *5004*

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE *5201*

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH) retraite au 25/11/2019
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE *4704*

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5403*

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION *4601*

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BERBIS Julie (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
THIRION Xavier (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION *4701*

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE *4703*

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES *4503*

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
MILLION Matthieu (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE *4805*

KERBAUL François (PU-PH) détachement
MICHELET Pierre (PU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE *5301*

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)
EBBO Mikael (MCU-PH)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE *4603*

BARTOLI Christophe (PU-PH)
LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION *4905*

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL *4602*

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE *5303*

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2019)

NUTRITION *4404*

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE *5502*

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*
MATONTI Frédéric (PU-PH) Disponibilité

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE *5501*

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
MICHEL Justin (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

NEPHROLOGIE *5203*

BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stépahne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE *4902*

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE *4901*

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE *4904*

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE *4803*

BLIN Olivier (PU-PH)
FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE *4502*

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE *5401*

ANDRE Nicolas (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE *4903*

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE *4302*

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE *4802*

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

PHILOSPHIE *17*

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PHYSIOLOGIE *4402*

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGEON Fabienne (PU-PH)
GABORIT Bénédicte (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE *5101*

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE *5001*

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE *4804*

AMBROSI Pierre (PU-PH)
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE *5204*

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur BERDAH, je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de présider cette thèse.

A Monsieur le Professeur MOUTARDIER et **Monsieur le Professeur BALANDRAUD** merci d'avoir accepté de siéger au sein de mon jury.

A Monsieur le Docteur BIRNBAUM, merci David de m'avoir fait confiance pour réaliser ce travail passionnant. Tu es sans nul doute un excellent directeur de thèse et j'ai beaucoup appris à tes côtés tant sur le plan théorique que sur le plan technique.

A **Monsieur le Docteur PAULEAU**, Ghislain, tu as été mon maître pendant 5 ans et tu m'as inspiré, notamment par ton calme et ton flegme ce qui fait de toi un chirurgien hors pair.

Théo, tu as été d'une grande aide pour la réalisation de ce travail, tu es un passionné et je te souhaite de continuer à t'épanouir dans ton travail et ta vie personnelle.

A Monsieur le Professeur TURRINI, merci de la confiance que vous m'accordez et de m'accepter au sein de votre équipe pour l'année à venir.

Vous le savez, je ne suis pas un grand expansif, j'ai du mal à exprimer mes sentiments à l'oral comme à l'écrit. Ma femme dirait que je suis un peu « tripolaire », un côté calme, un côté fou et un côté sombre. Tous les noms que je vais citer ont une importance pour moi et ont contribué à faire ce que je suis devenu aujourd'hui, de près ou de loin. Merci à tous, ce que je ne dis pas sur cette page, je le pense et j'espère n'oublier personne.

Marie-Christine Gantois, Olivier Gantois, mes parents. Minou et Mitou. Stéphanie Govillot, Nicolas Govillot, Natacha Gantois, Joséphine Lecuyer, Mathias Lecuyer, Xavier Gantois, Romain Gantois, mes frères et sœurs. Tous mes neveux et nièces. Carole Munoz, Stéphane Dupenne, mes beaux-parents. Sylviane Munoz, Claude Munoz. Jérémy Gomez, Camille Tartière, Mattéo la crevette, Clément Dupenne. Audrey Cecchi, Sébastien Cecchi.

Laure Régis-Marigny, Janyce Charmont, Valentin Massin, Emilie Fockens, Aurélien Savary, Valentin Juillard, George René Edouard Farvacque ;), Jacques Saadoun, Héloïse Seux, Victor Sérénon, Xavier Decroocq, Vincent Nizier, Mickael Vinot, Léa Stemmelin, Clément Julien, Ludivine Gan, Mathieu Vasse, Aurore Sellier, Florent D'argouges, Floriane Michel, Fanny de Tournemire, Abdallah Al Farai, Julien Bonnet, Mickael Khalil.

M le Professeur Sockeel, Yvain Goudard, Bruno de La Villéon, Géraldine Goin, Myriam Tregarot. M le Professeur Avaro, Léon Meyrat, Henri de Lesquen, Fabien Béranger, Jean-Philippe Platel, Jérome de Roulhac, Stéphane Bourgoin, Tristan Monchal, Ghislain Schlienger. Carine Visée, Pierre-Charles Orsoni, Laura Beyer-Berjot, Thierry Bège, Olivier Emungania, Olivier Picaud. Bernard Pol, Nicolas Turrin, Xavier Hanna, Sami Hamed, Caroline Rossi. Bernard Lelong, Jacques Ewald, Jérome Guiramand, Cécile de Chaisemartin, Hélène Meillat, Hugo Marchese, Jonathan Garnier.

Nadja la craquotte, mon rayon de soleil.

Erwan Le Dault, tu as été, tu es et tu resteras mon meilleur ami.

Mélanie et Alice, mes deux amours. Mélanie, tu es la plus belle personne que je connaisse, intelligente, vive, douce, souriante, passionnée, humaine, courageuse. Tu me supportes depuis maintenant 10 ans, tu as su prendre le temps de passer les barrières une par une et je peux dire aujourd'hui que tu es celle qui me connais le mieux. Ensemble, nous avons fait la plus belle chose au monde, notre fille Alice, la plus jolie des petites filles (non je ne suis pas du tout biaisé), celle qui nous réveille la nuit pour se faire câliner, qui adore manger mais déteste attendre son plat, qui veut tout faire vite, très vite comme les grands, qui préfère vivre nue comme un ver plutôt qu'habillée, qui dit papa quand on lui demande de dire maman, qui boit l'eau savonneuse de son bain, qui mange les feuilles mortes, les branches, la terre, le bois, les poussières, qui aime se cacher derrière les rideaux et les tirer très fort et à qui je ne peux rien refuser quand elle met la tête sur le côté, et j'en passe.... Je vous aime.

SOMMAIRE

INTRODUCTION **2**

MATERIEL ET METHODES **3**

Population étudiée ***3***
Bilan préopératoire et technique chirurgicale ***3***
Données analysées ***4***
Analyse anatomopathologique : ***4***
Suivi ***5***
Design de l'étude ***5***
Analyse statistique ***5***

RESULTATS **7**

Caractéristiques cliniques ***7***
Capacité du scanner préopératoire à prédire l'envahissement des vaisseaux spléniques ***7***
Procédure chirurgicale et suites postopératoires ***7***
Résultats anatomopathologiques ***8***
Pronostic à long terme ***8***
Survie globale *8*
Survie sans récidive *9*

DISCUSSION **11**

INTRODUCTION **15**

METHODS **16**

Study population ***16***
Preoperative work-up and surgical procedures ***16***
Data analysis ***17***
Pathological analysis ***17***
Follow-up ***18***
Study design ***18***
Statistical analysis ***18***

RESULTS **20**

Clinical characteristics ***20***
Accuracy of preoperative CT-scan to predict vessels invasion ***20***
Surgical procedures and postoperative course ***20***
Pathological findings ***21***
Long-term outcomes ***21***
Overall survival *21*
Disease free survival *22*

DISCUSSION **23**

REFERENCES **26**

ANNEXES **30**

Tableau 1. ..... ***30***
Figure 1. ..... ***32***
Figure 2. ..... ***33***
Tableau 2. ..... ***34***
Figure supplémentaire 1. ..... ***35***
Figure supplémentaire 2. ..... ***36***
Figure 3. ..... ***37***
Tableau 3. ..... ***38***
Figure supplémentaire 3. ..... ***39***
Tableau 4. ..... ***40***

INTRODUCTION

En 2025, l'adénocarcinome (ADK) canalaire du pancréas sera le troisième cancer le plus meurtrier en Europe, après le cancer du poumon et le cancer colorectal[1]. Il s'agit de l'une des pathologies malignes les plus agressives avec une survie à 5 ans estimée à 8%[2].
A l'heure actuelle, le seul traitement curatif est l'exérèse chirurgicale complète de la tumeur suivie d'une chimiothérapie adjuvante. Cependant, moins de 20% des patients sont opérables et leur survie à 5 ans ne dépasse pas 20%[3]. Malgré des efforts considérables en matière de recherches ces vingt dernières années, les traitements habituels à savoir la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et leurs associations ont eu un impact limité avec une survie à 5 ans entre 6 et 25%[3-6].

La pancréatectomie caudale (PC) est le seul traitement curatif des lésions malignes du corps ou de la queue du pancréas. Cependant, ces lésions sont souvent diagnostiquées à un stade évolué du fait de l'absence de manifestations cliniques telles que l'ictère ou les douleurs abdominales. Cela pourrait expliquer en partie la faible survie de ces malades, même après exérèse chirurgical[7].

Les facteurs pronostiques des ADK canalaires du pancréas ont été longuement étudiés. L'envahissement ganglionnaire est considéré comme l'un des marqueurs de plus mauvais pronostique. D'autres facteurs ont été identifiés tels que le stade TNM ou certains éléments anatomopathologiques (degré de différenciation histologique, emboles microvasculaire, emboles périnerveux, qualité des marges de résections)[8-10].

Une chimiothérapie néo-adjuvante est proposée pour les ADK céphaliques borderline du pancréas afin d'améliorer les marges de résection et la survie à long terme[11-16]. Cependant, pour les ADK du corps ou de la queue, l'envahissement des vaisseaux spléniques ne limite pas la résécabilité de la tumeur et son impact sur la survie n'est pas prouvé[5]. La chimiothérapie néo-adjuvante n'est donc pas recommandée dans cette situation. L'impact pronostique de l'envahissement de l'artère[17,18] ou de la veine splénique[19,20] a été analysé récemment dans certaines études.

L'objectif de cette étude multicentrique, rétrospective est d'évaluer l'impact de l'envahissement histologique des vaisseaux spléniques sur la survie à long terme (survie globale (OS) et la survie sans récidive (DFS)), chez des patients opérés d'une PC pour ADK canalaire du corps ou de la queue du pancréas.

MATERIEL ET METHODES

Population étudiée

Tous les patients opérés d'une PC pour ADK du corps ou de la queue du pancréas entre janvier 2013 et juillet 2019 à l'Hôpital Nord (Marseille, France), l'Hôpital Michalon (Grenoble, France), l'Institut Mutualiste Montsouris (Paris, France), l'Hôpital Trousseau (Tours, France) et l'Hôpital d'Instruction des Armées St-Anne (Toulon, France) ont été inclus. Les données des patients ont été collectées à partir de bases de données rétrospectives. Les indications chirurgicales étaient discutées lors de réunions de concertation pluridisciplinaires incluant chirurgiens, radiologues, anatomopathologistes, oncologues et gastro-entérologues. Les patients présentant des métastases, un envahissement de l'artère mésentérique supérieure, du tronc cœliaque ou de l'artère hépatique commune et les chirurgies palliatives ont été exclus. Cette étude multicentrique observationnelle rétrospective a été approuvée par le comité d'éthique d'Aix-Marseille Université (numéro d'étude 2019-289).

Bilan préopératoire et technique chirurgicale

Le bilan préopératoire standard comprenait un scanner spiralé thoraco-abdomino-pelvien avec trois temps d'injections dans les six semaines avant la chirurgie. Le choix d'une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) avec coupes fines sur le pancréas et séquence de Bili-IRM et/ou d'une écho-endoscopie avec biopsies pancréatiques était laissé à l'appréciation du clinicien.

La prise en charge des patients au bloc opératoire était comparable dans tous les centres impliqués. Les chirurgiens étaient tous expérimentés en chirurgie pancréatique. Tous les patients étaient opérés d'une pancréatectomie caudale avec curage ganglionnaire péri-pancréatique et régional monobloc par laparoscopie ou par laparotomie. La section de l'isthme pancréatique était réalisée après identification de l'artère hépatique commune, de l'artère splénique et de l'axe rétro-pancréatique mésentérico-porte. Le curage ganglionnaire standard comprenait l'artère hépatique commune, le bord gauche du tronc cœliaque, l'artère splénique et le hile splénique. Un examen extemporané de la marge de résection pancréatique était réalisé pour chaque patient. En cas d'envahissement de la tranche pancréatique, une nouvelle section pancréatique était réalisée pour obtenir une marge saine. Une résection élargie aux organes adjacents pouvait être réalisée pour obtenir une marge négative si nécessaire. Le canal pancréatique principal pouvait être agrafé ou suturé électivement selon les habitudes de chaque

centre. Un drainage au contact de la tranche de section pancréatique pouvait être mis en place selon les habitudes de chaque chirurgien. L'utilisation de l'octérotide en prophylaxie de la fistule pancréatique n'était pas systématique.

Données analysées

Les données analysées comprenaient (i) les données préopératoires (démographie, comorbidités, caractéristiques de la tumeur, taux d'antigène carbohydrate 19.9 (Ca 19.9)), (ii) les données peropératoires (type de chirurgie, durée opératoire, pertes sanguines, transfusion sanguine et préservation splénique) et (iii) les données postopératoires (morbidité, mortalité, durée d'hospitalisation, caractéristiques anatomopathologiques de la tumeur et données de suivi). La dénutrition était définie par une perte de plus de 5% du poids corporel en moins d'un mois, ou de plus de 10% en moins de 6 mois, ou un Indice de Masse Corporelle (IMC) < 18.5 kg/m^2. La mortalité postopératoire était définie par le décès, quel que soit la cause, dans les 90 jours après la chirurgie. La morbidité était définie selon la classification de Clavien-Dindo[21]. La morbidité sévère était définie par un score de Clavien-Dindo ≥ 3. Le grade de fistule pancréatique postopératoire était défini et classifiée selon l'International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF)[22]. Les fistules grade B et C étaient considérées comme cliniquement pertinentes. La gastroparésie[23] et l'hémorragie postopératoire[24] étaient définies et classifiées selon l'ISGPF. L'envahissement radiologique de l'artère splénique (r-SA+) ou de la veine splénique (r-SV+) était analysée rétrospectivement par un radiologue grâce à une relecture du scanner préopératoire. L'envahissement vasculaire était défini par un contact et/ou un rétrécissement ou une thrombose complète du vaisseau par la tumeur[18,25]. Le radiologue était en aveugle par rapport à l'analyse définitive anatomopathologique de la tumeur. Des reconstructions dans les trois plans de l'espace avec coupes sagittales et coronales étaient réalisées.

Analyse anatomopathologique :

Un anatomopathologiste expérimenté dans l'analyse des pièces opératoires d'origine pancréatique dans chaque centre a confirmé le diagnostic d'adénocarcinome canalaire d'origine pancréatique. Les marges de résection étaient déterminées selon la classification R de l'International Union Against Cancer[26]. Les données histologiques suivantes étaient analysées : taille de la tumeur, marges de résection, envahissement ganglionnaire, emboles microvasculaires, emboles périnerveux, présence (p-SA+) ou absence (p-SA-) d'envahissement

de l'artère splénique, présence (p-SV+) ou absence (p-SV-) d'envahissement de la veine splénique. Tous les patients étaient classifiés selon l'AJCC (American Joint Committee on Cancer Staging) 8th edition[27]. Le statut R0 des marges de résection était confirmé lorsque plus d'1 mm de tissu sain était présent sur les marges pancréatiques, circonférentielles et rétro-péritonéales. P-SA et p-SV étaient définis comme positifs lorsque l'anatomopathologiste confirmait la présence de cellules tumorales au minimum dans l'adventice des vaisseaux spléniques. Dans chaque centre, un anatomopathologiste a relu rétrospectivement les lames pour analyser l'envahissement des vaisseaux spléniques par la tumeur.

Suivi

La surveillance oncologique postopératoire était assurée par une consultation tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois. Un examen clinique, une analyse du taux de Ca 19.9 et un scanner thoraco-abdomino-pelvien étaient réalisés. Une chimiothérapie adjuvante par Folfirinox ou Gemcitabine était administrée selon les décisions prises en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) et dépendait essentiellement de la récupération physique du patient après la chirurgie. Le suivi des patients s'est terminé en décembre 2019 ou à la date du décès. La survie globale (OS) était définie par le délai en mois entre la date de la chirurgie et la date de fin de suivi. La survie sans récidive (DFS) était définie par le délai entre la chirurgie et la date de diagnostic radiologique de la récidive tumorale (i.e., métastases hépatiques, métastases pulmonaires, récidive locorégionale, carcinose péritonéale).

Design de l'étude

Nous avons réalisé une première analyse descriptive des données des patients selon le statut d'envahissement des vaisseaux spléniques (artère ou veine). Une analyse uni- et multivariée des facteurs pouvant influencer l'OS et la DFS dans l'ensemble de la cohorte a ensuite été réalisée. Enfin, nous avons analysé l'incidence de l'envahissement des vaisseaux spléniques en fonction de la taille tumorale.

Analyse statistique

L'ensemble des variables a été rapporté en fréquences ou en pourcentages. La distribution des variables continues a été décrite en médiane ± marge d'erreur. L'analyse univariée a été réalisée à l'aide du test exact de Fisher ou du test t de Student. Les facteurs indépendamment associés à l'OS ou à la DFS ont été identifiés grâce à une analyse de régression

logistique incluant toutes les variables avec des *p* values < 0.05. Une *p* value < 0.05 était considérée comme significative et les hazards ratios (HR) étaient précisés dans les analyses multivariées avec leur intervalle de confiance à 95%. Des analyses de survie ont été réalisées grâce à la méthode de Kaplan-Meier puis comparées grâce au test de log-rank. L'analyse de la taille tumorale grâce à une courbe ROC (receiver operating characteristic) et le calcul de l'aire sous la courbe a permis l'identification d'une valeur seuil permettant de prédire l'envahissement histologique des vaisseaux spléniques. La sensibilité (Se), la spécificité (Sp), la valeur prédictive négative (VPN) et la valeur prédictive positive (VPP) de différentes valeurs seuil de taille tumorale ont été calculées. La valeur seuil optimale a été estimée après calcul de l'index de Youden (sensibilité + spécificité -1)[28]. Les analyses ont été réalisées grâce au logiciel SPSS 24.0 (IBM corporation, Armonk, NY).

RESULTATS

Caractéristiques cliniques

Au total, 76 patients opérés d'une pancréatectomie caudale pour PDAC ont été inclus. L'âge médian était de 70 ans (rang, 45-87 ans) et 51.3% d'entre eux étaient des femmes (n=39). Les caractéristiques des patients selon le statut d'envahissement anatomopathologique des vaisseaux spléniques étaient résumées dans le *Tableau 1*.

Aucune différence significative n'a été observée entre les patients p-SA+ et p-SA- concernant l'âge, le sexe, l'IMC, les comorbidités et le taux de CA 19.9. La seule différence observée concernait le taux de CA 19.9 qui était plus élevé chez les patients p-SV+ que chez les patients p-SV- (275 UI/L ±79 *vs.* 25 UI/L ±12, p=0.011).

Capacité du scanner préopératoire à prédire l'envahissement des vaisseaux spléniques

La capacité du scanner préopératoire à prédire l'envahissement des vaisseaux spléniques est détaillée dans la *Figure 1*. Le scanner préopératoire est un bon examen pour prédire l'envahissement de la veine splénique (Se : 91.4%, VPN : 89.7%), et de l'artère splénique (Se : 82.8%, VPN : 88.3%).

Procédure chirurgicale et suites postopératoires

L'analyse comparative des données peropératoires et des suites postopératoires selon le statut d'envahissement des vaisseaux spléniques est détaillée dans le *Tableau 1*. Vingt-deux patients (28.9%) ont eu une résection élargie aux organes adjacents (surrénale gauche (n=7), angle colique gauche (n=5), estomac (n=4), angle duodénojéjunal (n=4) et rein gauche (n=2)). La mortalité post-opératoire et la morbidité globale étaient de 2.6% (n=2) et 86.8% (n=66) respectivement. Au total, 24 (31.6%) patients ont développé des complications sévères dont 18 (23.7%) fistules pancréatiques et 16 (21.0%) hémorragies postopératoires ayant nécessité une embolisation radiologique dans 9 cas et une hémostase chirurgicale dans 7 cas.

Les patients p-SA+ avaient présenté plus d'hémorragies postopératoires que les patients p-SA- (n=11 ; 37.9% *vs.* n=5; 10.6%, p=0.008). Le même résultat a été constaté entre les patients p-SV+ et les patients p-SV- (n=14 ; 40.0% *vs.* n=2; 4.8%, p<0.001). Aucune différence significative n'a été retrouvée concernant les données opératoires et la durée d'hospitalisation entre les groupes. Une chimiothérapie adjuvante a été administrée chez 60 (78.9%) patients

sans différence significative selon le statut d'envahissement de l'artère splénique (p=0.999) ou de la veine splénique (p=0.089).

Résultats anatomopathologiques

Les résultats anatomopathologiques ont été comparés selon le statut d'envahissement des vaisseaux spléniques et sont résumés dans le *Tableau 1*. Au total, 5 (6.6%) patients présentaient un envahissement unique de l'artère splénique, 11 (14.5%) présentaient un envahissement unique de la veine splénique et 24 (31.6%) présentaient un envahissement des deux vaisseaux spléniques. La médiane de taille tumorale était de 35mm (rang, 10-170 mm) et 41 (53.9%) patients présentaient un envahissement ganglionnaire. Pour 60 (78.9%) patients, les marges de résection étaient R0.

Chez les patients p-SA+, la taille tumorale était plus élevée (p=0.008). On retrouvait également plus d'envahissement ganglionnaire (p<0.001), d'emboles périnerveux (p=0.003) et d'emboles microvasculaires (p=0.004) que chez les patients p-SA-.

Chez les patients p-SV+, la taille tumorale était également plus élevée (p=0.001), on retrouvait plus d'envahissement ganglionnaire (p<0.001), d'emboles périnerveux (p=0.004) et d'emboles micro vasculaires (p=0.001) que chez les patients p-SV-.

Pronostic à long terme

Survie globale

La médiane de suivi pour l'ensemble de la cohorte était de 17 mois (rang, 4-52). La médiane d'OS était de 22 mois et l'OS à 1 an, 3 ans et 5 ans était respectivement de 69.7%, 26.3% et 3.9%.

La médiane d'OS pour les patients p-SA+ et p-SA- était respectivement de 15 mois (rang, 6-52) et 20 mois (rang, 7-63) avec une OS à 5 ans plus faible pour les patients p-SA+ que pour les patients p-SA- (0% *vs.* 6.4%, p=0.002) (*Figure 2a*). La médiane d'OS pour les patients p-SV+ et p-SV- était respectivement de 21 mois (rang, 6-59) et 28 mois (rang, 8-62) avec une OS à 5 ans plus faible pour les patients p-SV+ que pour les patients p-SV- (0% *vs.* 7.3%, p=0.003) (*Figure 2b*). Les patients présentant un envahissement unique de l'artère ou de la veine splénique (p-SA+ or p-SV+ ; 0% *vs.* 11.1%, p=0.047) et ceux présentant un envahissement associé de l'artère et de la veine splénique (p-SA+ and p-SV+ ; 0% *vs.* 11.1%, p=0.001) avaient une OS à 5 ans significativement plus faible que les patients sans envahissement (p-SA- and p-SV-) (*Figure 2c*).

En analyse univariée, la taille tumorale (p<0.001), l'envahissement des vaisseaux spléniques (i.e., p-SA+ or p-SV+, ou p-SA+ and p-SV+) (p=0.001), l'envahissement ganglionnaire (p=0.005), les emboles périnerveux (p=0.001) et les résection élargies (p=0.010) étaient associés à une diminution de l'OS. L'analyse multivariée a permis d'identifier la taille tumorale comme étant le seul facteur indépendant de mauvais pronostic impactant l'OS (HR 4.04 95% CI [1.26-12.95], p=0.019) (*Table 2*).

Nous avons également analysé la corrélation entre la taille tumorale et l'envahissement des vaisseaux spléniques. Plus la taille tumorale était élevée, plus le taux d'envahissement des vaisseaux spléniques était élevé. L'aire sous la courbe était respectivement de 0.690 (95% IC [0.595-0.785], p=0.001) et 0.780 ((95% IC [0.723-0.836], p<0.001) pour p-SA+ et p-SV+ (*Figure supplémentaire 1*). Le calcul de l'Index de Youden a identifié la taille de 30mm comme cutoff à partir de laquelle l'envahissement des vaisseaux spléniques était prévisible (p-SA+ : Se 79.31%, Sp 55.32%, VPP 52.27%, VPN 81.25% ; p-SV+ : Se 62.86%, Sp 80.49%, VPP 73.33%, VPN 71.74%). Cinquante-trois (69.7%) patients avaient une tumeur de taille ≥ 30mm. Pour ces patients, l'envahissement des vaisseaux spléniques était significativement plus fréquent par rapport aux patients dont la taille tumorale était < 30 mm (p-SA+, n=25 ; 86.2% *vs.* n=4; 13.8%, p=0.020; p-SV+, n=31; 88.6% *vs.* n=4; 11.4%, p=0.001, respectivement) (*Figure supplémentaire 2a, 2b*).

Survie sans récidive

La médiane de suivi pour l'ensemble de la cohorte était de 9 mois (rang, 1-36). La DFS à 1-, 3- et 5 ans était respectivement de 39.5%, 11.5% et 8.3%.

Cinquante-neuf (77.6%) patients ont présenté une récidive : récidive ganglionnaire locale (n=14 ; 18.4%), métastases hépatiques (n=18 ; 23.7%), carcinose péritonéale (n=15 ; 19.7%) et métastases à distance (n=12 ; 15.8%). Les patients p-SV+ présentaient plus de carcinose péritonéale (n=13 ; 37.1% vs. n=2 ; 4.9%, p<0.001) que les patients p-SV- (*Tableau 1*).

La médiane de DFS pour les patients p-SA+ et p-SA- était respectivement de 7 mois (rang, 1-48) et 21 mois (rang, 1-63) avec une DFS à 5 ans plus faible pour les patients p-SA+ que pour les patients p-SA- (0% *vs.* 10.6%, p<0.001) (*Figure 3a*). La médiane de DFS pour les patients p-SV+ et p-SV- était respectivement de 7 mois (rang, 1-58) et 17 mois (rang, 1-63) avec une DFS à 5 ans plus faible pour les patients p-SV+ que pour les patients p-SV- (0% *vs.* 12.2%, p<0.001) (*Figure 3b*). Les patients présentant un envahissement unique de l'artère ou de la veine splénique (p-SA+ or p-SV+ ; 6.2% *vs.* 25.0%, p=0.02) et ceux présentant un

envahissement associé de l'artère et de la veine splénique (p-SA+ and p-SV+ ; 0% *vs.* 25.0%, p<0.001) avaient une DFS à 5 ans significativement plus faible que les patients non envahis (p-SA- and p-SV-) (*Figure 3c*).

En analyse univariée, l'envahissement des vaisseaux spléniques (i.e., p-SA+ or p-SV+, ou p-SA+ and p-SV+) (p<0.001), la taille tumorale (p=0.002), l'envahissement ganglionnaire (p=0.002), les emboles périnerveux (p=0.002) et les emboles micro vasculaires (p=0.005) étaient associés à une diminution de la DFS. L'analyse multivariée a permis d'identifier l'envahissement des vaisseaux spléniques (i.e., p-SA+ or p-SV+, ou p-SA+ and p-SV+) comme étant le seul facteur altérant indépendamment des autres la DFS (HR 4.04 [1.22-13.44], p=0.023) (*Tableau 3*).

Le taux de survenue de métastases hépatique à 1 et 3ans était significativement plus élevé chez les patients p-SA+ par rapport aux patients p-SA- (respectivement 75% *vs.* 17% et 85% *vs.* 30%, p<0.001). De même, Le taux de survenue de métastases hépatique à 1 et 3 ans était significativement plus élevée chez les patients p-SV+ par rapport aux patients p-SV- (respectivement 35% *vs.* 12% et 60% *vs.* 20%, p=0.040) (*Figure supplémentaire 3a, 3b*).

DISCUSSION

Les stratégies thérapeutiques et les indications chirurgicales pour les adénocarcinomes canalaires pancréatiques non métastatiques dépendent essentiellement de la localisation tumorale et de ses rapports vasculaires. Un traitement néoadjuvant est recommandé pour les adénocarcinomes borderline de la tête du pancréas pour améliorer la résécabilité de la tumeur et le pronostic à long terme[11-14,29,30].

En ce qui concerne les ADK du corps ou de la queue du pancréas, l'envahissement des vaisseaux spléniques n'influence pas la résécabilité de la tumeur et ne requiert pas de traitement néoadjuvant. Plusieurs études ont analysé les conséquences à long terme de l'envahissement des vaisseaux spléniques chez des patients présentant un adénocarcinome du corps ou de la queue du pancréas (*Table 4*) et ont montré que l'envahissement de l'artère splénique[17,18,31] ou de la veine splénique[19,20] diminuait la survie globale. A la lumière de ces résultats, il semblerait logique d'administrer un traitement néoadjuvant pour les patients présentant un adénocarcinome du corps ou de la queue du pancréas avec envahissement des vaisseaux spléniques afin d'améliorer leur pronostic à long terme.

Nous avons recueilli rétrospectivement les données multicentriques de 76 patients opérée d'une pancréatectomie caudale pour ADK. Nous avons montré que : a) l'envahissement des vaisseaux spléniques n'est pas rare et concerne plus de la moitié des patients, b) la taille tumorale est le seul facteur pronostique influençant l'OS, c) le risque d'envahissement de l'artère ou de la veine splénique augmente pour les tumeurs ≥ 30mm, et que d) quel que soit la taille tumorale, la DFS des patients présentant un envahissement des vaisseaux spléniques est inférieure à celle des patients sans envahissement des vaisseaux spléniques.

Seules des études monocentriques et rétrospectives ont étudié l'impact pronostique de l'envahissement des vaisseaux spléniques pour les ADK du corps ou de la queue du pancréas et les résultats était controversés (*Tableau 4*)[19,17,18,20,31]. L'effectif des séries publiées tout comme la nôtre était faible (moins de 100 patients), ce qui n'est pas étonnant étant donné le faible taux de tumeurs résécables[3]. Une des forces de notre étude était la période d'inclusion récente (2013-2019) et courte (6 ans) contrairement aux autres études pour lesquelles la médiane de la période d'inclusion était de 18.6 ans et s'étalait de 1981 à 2016. En effet, les traitements adjuvants n'étaient pas consensuels avant le 21^{e} siècle et les protocoles de chimiothérapie étaient différents de ceux proposés de nos jours. La durée de la période d'inclusion est aussi une donnée importante car les stratégies thérapeutiques évoluent et plusieurs patients de la même cohorte peuvent être traités selon des protocoles différents. Dans

notre étude multicentrique, chaque centre adoptait les mêmes stratégies oncologiques et une chimiothérapie adjuvante était administrée chez 78.9% des patients. Enfin, aucune des séries publiées n'a évalué l'impact de l'envahissement des vaisseaux spléniques sur la survie sans récidive contrairement à notre étude.

Le taux d'envahissement de la veine splénique était de 46% dans notre étude, ce qui correspond aux chiffres publiés dans la littérature (30.9%-54.5%)[17-20,31]. Plus d'un tiers des patients (38.2%) présentaient un envahissement de l'artère splénique, ce qui est également concordant avec les résultats des études similaires (7.4%-41%)[17-20,31] (*Table 4*). Dans notre cohorte, 31.6% des patients avaient à la fois un envahissement de l'artère et de la veine splénique. Les patients pour lesquels l'artère et/ou la veine étaient envahis présentaient également des tumeurs plus larges et plus agressives (i.e., envahissement ganglionnaire, emboles périnerveux, emboles micro vasculaires) qu'en l'absence d'envahissement des vaisseaux spléniques.

L'impact pronostique de l'envahissement de l'artère et de la veine splénique sur la survie globale reste controversé. A notre connaissance, seules deux études concluent à un impact négatif de p-SA+ sur la survie globale[17,18], et deux autres décrivent un impact négatif de p-SV+ sur la survie globale[19,20]. Les autres facteurs impactant l'OS rapportés par la littérature sont : l'atteinte ganglionnaire[18-20], la chimiothérapie adjuvante[18,31], la taille tumorale[31], le degré de différenciation G3/4 et les marges de résection R2[18]. Dans notre étude, le seul facteur impactant négativement l'OS était la taille tumorale. Par conséquent, nous avons recherché une corrélation entre la taille tumorale et l'envahissement des vaisseaux spléniques et nous avons montré que les tumeurs de plus de 30 mm étaient associées à un taux supérieur d'envahissement des vaisseaux spléniques.

Quel que soit la taille tumorale, nous avons montré que l'envahissement des vaisseaux spléniques était un facteurs de mauvais pronostique indépendant concernant la DFS. A notre connaissance, cette étude est la seule rapportant un lien entre l'envahissement des vaisseaux spléniques et la diminution de la DFS. Par ailleurs, les patients présentant un envahissement de l'artère et/ou de la veine splénique présentaient également un taux de survenue plus élevé de métastases hépatiques et de carcinose péritonéale comme rapporté dans d'autres études[19,20].

Le taux de récidive élevé chez les patients présentant un envahissement de la veine splénique pourrait être expliqué par la présence de cellules tumorales circulant dans la veine splénique, dans la veine porte puis dans le foie[32]. De même, les patients présentant un envahissement de l'artère splénique ont une DFS plus faible. En effet, anatomiquement, l'artère splénique longe le bord supérieur du corps et de la queue du pancréas ce qui explique que les

tumeurs l'envahissant soient plus larges et donc plus proches des organes adjacents. Ces tumeurs larges et agressives sont souvent associées à d'autres facteurs de mauvais pronostique tel que l'envahissement ganglionnaire. Une autre théorie permettant d'expliquer l'importance pronostique de l'envahissement de l'artère splénique est celle de la dissémination métastatique des cellules tumorales dans les plexus nerveux artériels[33].

Certains facteurs pronostiques liés à l'ADK du corps et de la queue du pancréas sont bien identifiés dans la littérature. La plupart sont corrélés à l'agressivité de la tumeur, représentée par la taille et le degré de différenciation tumorale, l'envahissement ganglionnaire et les marges chirurgicales[4,34,35]. L'envahissement ganglionnaire semble être l'un des facteurs les plus puissant diminuant la survie[9]. Dans notre étude, l'envahissement ganglionnaire diminuait l'OS et la DFS en analyse univariée mais pas en analyse multivariée. Une explication possible pourrait être la variation importante du nombre de ganglions prélevés entre les patients. Nous avons également noté l'absence d'impact de la splénectomie sur la survie (OS ou DFS). Plusieurs études confirment cette donnée, en rapportant l'absence d'envahissement tumoral du hile splénique et l'absence d'association entre la splénectomie et le pronostic à long terme[8,36].

Nous avons également analysé la capacité du scanner préopératoire à prédire l'envahissement des vaisseaux spléniques. Nous avons retrouvé une bonne corrélation entre l'envahissement radiologique et l'envahissement histologique des vaisseaux spléniques. La sensibilité du scanner pour prédire l'envahissement de l'artère et de la veine splénique était respectivement de 82.8% et de 91.4%, ce qui correspond aux données de la littérature[20,31]. Une étude a montré un impact négatif de l'envahissement radiologique de l'artère splénique sur l'OS[31]. Le scanner préopératoire est fiable et pourrait être utilisé pour prédire l'envahissement tumoral des vaisseaux spléniques et identifier les patients éligibles à une chirurgie première ou à une chimiothérapie néoadjuvante en cas d'envahissement, ce qui pourrait améliorer la survie à long terme.

Un traitement néoadjuvant n'est pas recommandé à l'heure actuelle dans la stratégie de prise en charge des ADK du corps ou de la queue du pancréas résécables. Cependant, certaines études ont analysé l'impact de la chimiothérapie ou de la radio-chimiothérapie sur la survie[12-14,34-39]. Une étude rétrospective[39] et un essai clinique[38] dans la littérature ont décrit une augmentation de la survie après radio-chimiothérapie (RCT) néoadjuvante pour des patients opérés d'une PC pour ADK du corps ou de la queue du pancréas[38]. Les patients pour lesquels un traitement néoadjuvant avait été administré présentaient une DFS plus élevée, un taux de résections R1 plus faible et un envahissement ganglionnaire plus faible que les patients opérés d'emblée. La morbidité après RCT était faible et le taux de mortalité nul. Il est logique de penser

qu'un traitement néoadjuvant pourrait augmenter la DFS des patients pris en charge pour un ADK du corps ou de la queue du pancréas avec une tumeur de plus de 30 mm de taille et/ou un envahissement des vaisseaux spléniques précisés sur le scanner préopératoire.

En conclusion, notre étude a montré que l'envahissement des vaisseaux spléniques est associé à un risque plus élevé de métastases hépatiques précoces et de carcinose péritonéale chez les patients présentant un ADK du corps ou de la queue du pancréas, diminuant ainsi la DFS. La taille tumorale est aussi un facteur pronostique important impactant l'OS et une tumeur de plus de 30 mm est associée à un risque plus élevé d'envahissement des vaisseaux spléniques. Le scanner préopératoire pourrait contribuer à identifier les tumeurs envahissant les vaisseaux spléniques. Un traitement néoadjuvant pourrait être proposé aux patients présentant une tumeur large et/ou envahissant les vaisseaux spléniques afin d'améliorer la survie à long terme. Le scanner préopératoire et le compte-rendu d'anatomopathologie devraient préciser les rapports anatomiques de la tumeur avec les vaisseaux spléniques.

INTRODUCTION

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is projected to be the third leading cause of cancer-related death, following lungs and colorectal cancer by 2025 in Europe[1]. It is one of the most aggressive and lethal malignant disease with a 5-year survival rate around 8%[2].
The only current curative treatment is the complete surgical removal of the tumor followed by adjuvant chemotherapy, but less than 20% of patients are candidate to surgery with a 5-year survival rate of 20%[3]. Despite considerable research efforts during the past 20 years, conventional treatment approaches, including surgery, radiation, chemotherapy, and a combination of these, have achieved limited impact with a 5-year survival rate after resection of 6 to 25%[3–6].

Distal pancreatectomy (DP) is the only available curative treatment for pre-malignant and malignant pancreatic lesions located in the body and tail (B/T PDAC) of the pancreas. However, B/T PDAC is often diagnosed at an advanced stage, mainly due to absence of specific clinical manifestations, such as obstructive jaundice or abdominal pain that could explain a lower survival rate even in surgically resected cases[7].

Prognostic factors for PDAC have been widely studied, one of the strongest predictors of survival identified is lymph node metastases and many others have been validated such as the TNM staging, and histopathological features (histologic grade, microscopic vascular involvement, perineural involvement, resection margin status)[8–10].

Neoadjuvant chemotherapy is currently used in borderline PDAC location in the head of the pancreas to improve resection margin rate and long term survival[11–16]. However, for B/T PDAC, splenic vessels involvement has not been considered as a factor impacting on the technical resectability, and their prognostic impact remains controversial[5]. As a consequence, neoadjuvant therapy is not currently recommended in this situation. The prognostic impact of tumoral splenic artery[17,18] and vein[19,20] involvement has been recently emphasized in several studies.

The aim of this study was to evaluate the prognostic value of the pathological splenic vessels involvement on long-term outcomes (overall survival (OS) and disease-free survival (DFS)), in patients who underwent DP for B/T PDAC.

METHODS

Study population

From January 2013 to July 2019, patients who underwent DP for B/T PDAC at Hôpital Nord (Marseille, France), Hôpital Michalon (Grenoble, France), Institut Mutualiste Montsouris (Paris), Hôpital Trousseau (Tours) and Hôpital d'Instruction des Armées St-Anne (Toulon) were included. All patient data was obtained from retrospective databases. Surgical indications were discussed by a multidisciplinary pancreatic tumor board consisting of surgeons, radiologists, pathologists, oncologists and gastroenterologists. Patients with a metastatic tumor, invasion of the superior mesenteric artery, the coeliac trunk or the common hepatic artery and palliative surgery were excluded. This observational multicentric retrospective study was approved by the ethical comity of Aix-Marseille University with a study number 2019-289.

Preoperative work-up and surgical procedures

Minimal routine work-up included at least 3-phase contrast-enhanced multidetector computed tomography (CT) within 6 weeks before surgery. Magnetic resonance imaging (MRI) with magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP), and endoscopic ultrasound (EUS) in addition to fine needle aspiration (FNA) were performed according to the clinical situation.

Patient managements to operative rooms were comparable in all centers. Surgeons were all experienced in pancreatic surgery. All patients underwent laparoscopic or open "en bloc" distal pancreatectomy with regional and peripancreatic nodal dissection. Section of the pancreatic isthmus was performed after identification of the common hepatic artery, the splenic artery and the retro-pancreatic mesentericoportal vein axis. Standard lymphadenectomy included at least lymph node along the common hepatic artery, the left side of the coeliac trunk, the splenic artery and the splenic hilum. Intraoperative frozen section examination of the pancreatic resection margin was performed in all cases. If invaded, additional resection to achieve a negative margin was performed. Extended adjacent organ resection included combined resection of the surrounding organs to obtain a negative margin if necessary. The main pancreatic duct was electively sewed or caught in the pancreatic stapling according to each center habits. Abdominal drain placement close to the pancreatic remnant slice was left to the surgeon-preference basis. Prophylactic octreotide was not routinely used.

Data analysis

The data collection included (i) preoperative (demographics, comorbidities, tumor characteristics, carbohydrate antigen 19.9 (Ca 19.9) level), (ii) intra-operative data (type of surgery, operative time, blood loss, blood transfusion, and spleen preservation) and (iii) postoperative course (morbidity, mortality, hospital stay, tumor pathological characteristics, and follow-up data). Malnutrition was defined by body weight loss of 5% or more in less than a month, or 10% or more in less than six months or Body Mass Index (BMI) <18.5 kg/m^2. Postoperative mortality was defined as any death, regardless of cause, occurring within 90 days after surgery in or out of the hospital and was graded based on the Clavien-Dindo classification system[21]. Severe morbidity was defined as complications Clavien-Dindo grade ≥ 3. Postoperative pancreatic fistulas (POPF) were graded according to the International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF) classification[22]. Grade B and C were considered as clinically relevant POPF (CR-POPF). Delayed gastric emptying[23] and postoperative hemorrhage[24] were defined and classified based on the ISGPF.

Radiological splenic artery (r-SA+) and vein (r-SV+) involvement were analyzed retrospectively by a radiologist using preoperative contrast-enhanced multidetector computed tomography (CT-scan) images and defined as a contact and/or narrowing or occlusion of the splenic artery and vein[18,25]. The radiologist was blinded to the pathological findings of splenic vessels involvement. Multiplanar reconstruction with sagittal, coronal and cross-section anatomical planes was used.

Pathological analysis

A pancreatic pathologist expert in each center reviewed all pathologic specimens and confirmed the diagnoses of PDAC. Quality of resection was determined according to the R-classification by the International Union Against Cancer[26]. The following histological data were analyzed: tumor size, margin resection status, nodal involvement, perineural involvement, lymph-vascular involvement, pathological splenic artery involvement (p-SA+) or not (p-SA-), pathological splenic vein involvement (p-SV+) or not (p-SV-). All of the patients were staged according to the AJCC (American Joint Committee on Cancer Staging) 8^{th} edition[27]. Status R0 resection margin was considered when all circumferential, retroperitoneal and pancreatic remnant margins were at 1 mm tumor-free tissue. P-SA or p-SV was defined as positive when the pathologist confirmed that tumor cells invaded at least adventitia of the vessels' wall. Pathologist in each center reviewed retrospectively all glass slides to evaluate splenic vessels involvement.

Follow-up

Follow-up, after DP, was scheduled every 3 months during the first 2 years and every 6 months thereafter. Follow-up included clinical examination, a measure of serum Carbohydrate Antigen 19-9 (CA 19-9) levels and thoraco-abdominal CT scan. Adjuvant chemotherapy such as Folfirinox or Gemcitabine was administered when recommended by the interdisciplinary tumor board and depended on the patient's physical status after DP. The patient follow-up was completed in December 2019 or at the time of death. Overall survival (OS) was calculated from the date of surgery through the date of the last follow-up. Disease free survival (DFS) was determined from the date of operation to the date of recurrence (i.e., liver and lung metastases, local recurrence and peritoneal carcinomatosis), defined as the earliest radiologic evidence of recurrence.

Study design

First, we performed a descriptive analysis of the patients according to pathological splenic vessels (artery and vein) involvement status. Secondly, uni- and multivariate analyses were done to identify prognostic factors for OS and DFS in the entire cohort and look if those were affected by splenic vessels involvement. Thirdly, we analyzed the incidence of splenic vessels involvement according to tumor size.

Statistical analysis

All categorical variables are described in terms of frequencies and percentages. The distribution of continuous variables was described as the mean ± standard error. Univariable associations were analyzed using Fisher's exact test or Student t-test as appropriate. Factors independently associated with OS and DFS were identified by multiple logistic regression analysis that included all variables with p values < 0.05. All the tests were 2-sided. A p value < 0.05 was significant and hazards ratios (HR) for multivariable analysis were reported with corresponding 95% confidence intervals (95% CI). Survival analysis was conducted using the Kaplan-Meier method and compared using the log-rank test. Tumor size was assessed for cutoff values that could predict pathological splenic vessels involvement by calculating the area under (AUC) the receiver operating characteristic (ROC) curve. Sensitivity (Se), specificity (Sp), negative predictive value (NPV), and positive predictive value (PPV) of different cutoffs for tumor size were calculated. The optimal cut-off value was identified through calculation of the maximal Youden Index which was calculated as sensitivity + specificity − 1, to reflect the

maximal correct classification accuracy[28]. Analyses were done using SPSS 24.0 (IBM corporation, Armonk, NY).

RESULTS

Clinical characteristics

A total of 76 patients who underwent DP for PDAC were included. The median age was 70 years (range, 45-87 years) and 51.3% of them were female (n=39). Patient characteristics, according to the status of pathological splenic vessels involvement, are summarized in *table 1*.

No difference was observed between patients with p-SA+ and p-SA- according to age, gender, BMI, comorbidity and CA 19.9. The only difference found according to the splenic vein involvement status was for the CA 19.9 level, which was higher in patients with p-SV+ compared to patients with p-SV- (275 UI/L ±79 *vs.* 25 UI/L ±12, p=0.011).

Accuracy of preoperative CT-scan to predict vessels invasion

The accuracy of preoperative CT-scan to predict splenic vessels involvement is detailed in *Figure 1*. Preoperative CT-scan has a high accuracy to predict p-SV+ (Se: 91.4%, NPV: 89.7%), and p-SA+ (Se: 82.8%, NPV: 88.3%).

Surgical procedures and postoperative course

Surgical procedures and postoperative outcome according to the status of pathological splenic vessels involvement are summarized in *Table 1*. Twenty-two patients (28.9%) underwent “en-bloc” resection of adjacent organs (left adrenal gland (n=7), left angle of the colon (n=5), stomach (n=4), duodenojejunal angle (n=4) and left kidney (n=2)). The postoperative mortality and overall morbidity rate were 2.6% (n=2) and 86.8% (n=66), respectively. A total of 24 (31.6%) patients developed severe complications including 18 (23.7%) CR-POPF and 16 (21.0%) postoperative hemorrhage which required radiological embolization in 9 cases and surgical hemostasis in 7 cases.

Patients with a p-SA+ were associated with a higher rate of postoperative hemorrhage compared to patients with p-SA- (n=11; 37.9% *vs.* n=5; 10.6%, p=0.008). Same result was found between p-SV+ and p-SV- (n=14; 40.0% *vs.* n=2; 4.8%, p<0.001). No difference was found concerning operative data and hospital stay between groups. Adjuvant chemotherapy was administered to sixty (78.9%) patients without any difference between patients regarding p-SA (p=0.999) or p-SV (p=0.089) involvement status.

Pathological findings

Pathological results according to the status of pathological splenic vessels involvement are summarized in *Table 1*. A total of 5 (6.6%) patients had confirmed p-SA+ only, 11 (14.5%) patients had a p-SV+ only and 24 (31.6%) patients had both p-SA+ and p-SV+. The median tumor size was 35 mm (range, 10 -170 mm) and 41 (53.9%) patients had positive nodal involvement. Sixty (78.9%) patients had R0 resection margin.

Patients with a p-SA+ had higher tumor size (p=0.008), positive nodal involvement (p<0.001), perineural involvement (p=0.003) and microvascular involvement (p=0.004) than those with p-SA-. Patients with a p-SV+ had also higher tumor size (p=0.001), positive nodal involvement (p<0.001), perineural involvement (p=0.004) and microvascular involvement (p=0.001) than those with p-SV-.

Long-term outcomes

Overall survival

In the entire cohort, the median follow-up was 17 months (range, 4-52). The median OS was 22 months and the 1-, 3- and 5-year OS rates were 69.7%, 26.3% and 3.9%, respectively.

The median OS of p-SA+ and p-SA- patients was 15 months (range, 6-52) and 20 months (range, 7-63), respectively with a 5-years OS rate shorter in p-SA+ than in p-SA- patients (0% *vs.* 6.4%, p=0.002) (*Figure 2a*). The median OS of p-SV+ and p-SV- was 21 months (range, 6-59) and 28 months (range, 8-62), respectively with a 5-years OS shorter in p-SV+ than in p-SV- (0% *vs.* 7.3%, p=0.003) (*Figure 2b*). Regardless of splenic vessels involvement, the 5-years OS was significantly shorter in patients with p-SA+ or p-SV+ (0% *vs.* 11.1%, p=0.047) or in patients with both p-SA+ and p-SV+ (0% *vs.* 11.1%, p=0.001) compared to patients with p-SA- and p-SV- (*Figure 2c*).

In univariate analyses, tumor size (p<0.001), splenic vessels involvement (i.e., p-SA+ or p-SV+, or both p-SA+ and p-SV+) (p=0.001), nodal involvement (p=0.005), perineural involvement (p=0.001) and extended resection (p=0.010) negatively impacted the OS. Multivariate analysis identified tumor size as the only independent factor influencing the OS (HR 4.04 95% CI [1.26-12.95], p=0.019) (*Table 2*).

We then analyze the correlation between tumor size and splenic vessel involvement. The tumor size was associated with the risk of p-SA+ or p-SV+. The AUC was 0.690 (95% CI [0.595-0.785], p=0.001) and 0.780 (95% CI [0.723-0.836], p<0.001) for p-SA+ and p-SV+, respectively (*Supplementary figure 1*). Youden index calculation identified 30 mm as the

optimal cutoff for tumor size that could predict pathological splenic vessels involvement (p-SA+: Se 79.31%, Sp 55.32%, VPP 52.27%, VPN 81.25%; p-SV+: Se 62.86%, Sp 80.49%, VPP 73.33%, VPN 71.74%). A total of 53 patients (69.7%) had a tumor size ≥ 30 mm. P-SA+ and p-SV+ occurred significantly more often in patients with a tumor size larger than 30 mm compared to those with a tumor size < 30 mm (p-SA+, n=25; 86.2% *vs.* n=4; 13.8%, p=0.020; p-SV+, n=31; 88.6% *vs.* n=4; 11.4%, p=0.001, respectively) (*Supplementary figure 2a, 2b*).

Disease free survival

In the entire cohort, the median time to recurrence was 9 months (range, 1-36). The 1-, 3- and 5-year DFS rates were 39.5%, 11.5% and 8.3%, respectively.

Fifty-nine patients (77.6%) developed disease recurrence including: local nodal recurrence (n=14; 18.4%), liver recurrence (n=18; 23.7%), peritoneal carcinomatosis (n=15; 19.7%) and distant metastases (n=12; 15.8%). Patients with p-SV+ experienced more peritoneal carcinomatosis (n=13; 37.1% *vs.* n=2; 4.9%, p<0.001) compared to p-SV- patients (*Table 1*).

The median DFS of p-SA+ and p-SA- patients was 7 months (range, 1-48) and 21 months (range, 1-63), respectively with a 5-years DFS rate shorter in p-SA+ than in p-SA- patients (0% *vs.* 10.6%, p<0.001) (*Figure 3a*). The median DFS of p-SV+ and p-SV- was 7 months (range, 1-58) and 17 months (range, 1-63), respectively with a 5-years DFS shorter in p-SV+ than in p-SV- (0% *vs.* 12.2%, p<0.001) (*Figure 3b*). Regardless of splenic vessels involvement, the 5-years DFS was significantly shorter in patients with p-SA+ or p-SV+ (6.2% *vs.* 25.0%, p=0.002) or in patients with both p-SA+ and p-SV+ (0% *vs.* 25.0%, p<0.001) compared to patient with p-SA- and p-SV- (*Figure 3c*).

In univariate analyses, splenic vessels involvement (i.e., p-SA+ or p-SV+, or both p-SA+ and p-SV+) (p<0.001), tumor size (p=0.002), nodal involvement (p=0.002), perineural involvement (p=0.002) and microvascular involvement (p=0.005) impacted the DFS. Multivariate analysis identified splenic vessels involvement (i.e., p-SA+ or p-SV+, or both p-SA+ and p-SV+) as the only independent factor influencing the DFS (HR 4.04 [1.22-13.44], p=0.023) (*Table 3*). Tumor size was not an independent prognostic factor of DFS.

The 1 and 3-year rates of liver metastases occurrence was significantly higher in patients with p-SA+ compared to those with p-SA- (75% *vs.* 17% and 85% *vs.* 30%, p<0.001, respectively). Similarly, the 1 and 3-year rates of liver metastases occurrence was significantly higher in patients with p-SV+ compared to those with p-SV- (35% *vs.* 12% and 60% *vs.* 20%, p=0.040, respectively) (*Supplementary figure 3a, 3b*).

DISCUSSION

Therapeutic strategies and surgery indications for non-metastatic PDAC essentially depend on the tumor's localization and its vascular involvement. In borderline PDAC of the pancreatic head, a neoadjuvant therapy is currently recommended to improve resection rate and long-term outcomes[11–14,29,30].

In contrast, B/T PDAC is considered resectable regardless of splenic vessels involvement and neoadjuvant therapy is not recommended for these patients. Several studies investigated the long-term prognosis of splenic vessels involvement in patients with B/T PDAC (*Table 4*) and showed that splenic artery[17,18,31] or vein involvement[19,20] decreased the overall survival. In agreement with these results, it would be conceivable to administer neoadjuvant therapy to B/T PDAC with splenic vessels involvement to improve long-term prognosis.

We collected a retrospective multicentric series of 76 resected B/T PDAC. We were able to show that a) splenic vessels involvement is not a rare situation and concerns more than half of the patients, b) tumor size is the only prognostic factor influencing OS, c) the risk of splenic artery and vein involvement increase with a tumor size ≥ 30 mm, and d) regardless of tumor size, the DFS of B/T PDAC with splenic vessels involvement is shorter than B/T PDAC without splenic vessels involvement.

Only monocentric and retrospective studies focused on the prognostic impact of splenic vessels involvement in B/T PDAC (*Table 4*) and results were controversial[19,17,18,20,31]. All these series included a small number of patients as in our study (less than 100 patients), which is not surprising in light of the low rate of resectable tumors[3]. The highlights of our study are the recent (2013-2019) and short (6 years) period of inclusion in contrast to the other series where the median inclusion period was 18.6 years and ranged from 1981 to 2016. Indeed, adjuvant therapy was not consensual before the 21st century and chemotherapy protocols were different from the ones administered today. The length of the inclusion period is also an issue because strategies evolve and patients in the same study can be treated with different protocols. In our multicentric study, each center adopted the same oncologic strategies and adjuvant chemotherapy was administered to 78.9% of patients. Furthermore, none of these series analyzed the impact of splenic vessels involvement on DFS in contrast to the present study.

Splenic vein involvement rate was 46% in our series, which is similar to reported studies with a range between 30.9% and 54.5%[17–20,31]. More than a third of patients (38.2%) had B/T PDAC with p-SA+, which is also concordant with literature with a p-SA+ range between 7.4% to 41%[17–20,31] (*Table 4*). In our cohort, 31.6% of the patients had both p-SA+ and p-SV+.

Patients with p-SA+ and/or p-SV+ had more aggressive (i.e., nodal, perineural and microvascular involvement) and large tumors than patients with p-SA- and p-SV-.

The prognostic impact of splenic artery and vein involvement on OS remain controversial. To our knowledge, two studies reported that p-SA+ impacted the OS[17,18] and two others found that p-SV+ is an independent prognostic factor influencing OS[19,20]. The other independent factors influencing the OS reported by these series were nodal involvement[18–20], adjuvant therapy[18,31], tumor size[31], G3/4 differentiation and R2 resection[18]. In our study, we found that the only independent prognostic factor influencing OS was the tumor size. As a consequence, we searched for correlation between tumor size and splenic vessels involvement and found that tumors over than 30 mm were associated with a higher rate of splenic vessels involvement.

Regardless of the tumor size, we showed that splenic vessels involvement is an independent prognostic factor influencing DFS. To our knowledge, the present series is the only study reporting that splenic vessels involvement was associated with a poorer DFS. Furthermore, B/T PDAC with p-SV+ and/or p-SA+ also presented a higher occurrence rate of liver metastases and peritoneal carcinomatosis as reported in other series[19,20].

The high recurrence rate in patients with p-SV+ could be explained by the existence of tumor cells circulating through the splenic vein, then the portal vein to the liver[32]. The poorer DFS for patients with p-SA+ could be explained as, anatomically, the splenic artery runs above the superior border of the pancreatic body and tail, therefore tumors invading it are often larger, and in close contact with adjacent structures. These large aggressive tumors are often associated with other important prognostic factors such as nodal involvement. Another theory explaining the importance of p-SA+ in survival is the metastatic spreading of the tumor cells through the arterial neural plexus[33].

Well-known prognostic factors have been identified for B/T PDAC, most of them linked to tumor aggressiveness such as tumor size and differentiation, nodal involvement status and surgical margins[4,34,35]. Nodal involvement status seems to be one of the strongest factor impacting survival[9]. In our study, positive nodal involvement impacted the OS and the DFS in univariate but not in multivariate analysis. One explanation could be the large variation of the number of harvested lymph nodes between patients. Furthermore, in our study, splenectomy was not associated with higher OS or DFS. Several studies support this result, reporting the absence of tumoral splenic hilum involvement and the absence of association between splenectomy and long-term outcome[8,36].

We also analyzed the ability of the preoperative CT to predict splenic vessels involvement. We found a good correlation between radiological and pathological splenic vessels

involvement. The sensitivity to predict splenic artery and vein involvement was 82.8% and 91.4%, respectively, which is concordant with the literature[20,31]. Only one study showed that r-SA+ impacted the OS[31]. Preoperative CT is reliable and could be used to predict tumoral involvement of the splenic vessels and to identify patients for either immediate surgery or neoadjuvant chemotherapy in patients with splenic vessel involvement, which ultimately should affect long-term outcomes.

Neoadjuvant therapy is not yet recommended for B/T PDAC but previous reports analyzed the impact of neoadjuvant chemotherapy or radio-chemotherapy on survival[12–14,37–39]. To our knowledge, one retrospective review[39] and one clinical trial[38] described improved survival after neoadjuvant radio-chemotherapy (RCT) for B/T PDAC. Patients with neoadjuvant therapy had higher DFS, lower R1 resection rate and lower nodal involvement than patients without neoadjuvant treatment[38]. Morbidity rate following RCT was low and no mortality was observed. To improve long term outcome, it is rational to think that B/T PDAC with a tumor larger than 30 mm and/or splenic vessels involvement described on preoperative CT should receive neoadjuvant therapy.

In conclusion, our study showed that splenic vessels involvement is associated with a higher risk of early liver metastases and peritoneal carcinomatosis in patients with B/T PDAC, impairing DFS. Tumor size is also a strong prognostic factor of OS and a tumor size over than 30 mm is correlated with a higher risk of splenic vessels involvement. Preoperative CT could help to identify B/T PDAC with splenic vessels involvement. A neoadjuvant treatment should be proposed to patients with a large tumor and/or with splenic vessels involvement to improve survival outcomes. Preoperative CT and pathological reports should specify splenic vessels involvement.

REFERENCES

1 Ferlay J, Partensky C, Bray F. More deaths from pancreatic cancer than breast cancer in the EU by 2017. *Acta Oncologica* 2016; **55**:1158–60.

2 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018: CA. *A Cancer Journal for Clinicians* 2018; **68**: 7–30.

3 Warshaw AL, Castillo CF. Pancreatic Carcinoma. *New England Journal of Medicine* 1992; **326**: 455–65.

4 Sener SF, Fremgen A, Menck HR, Winchester DP. Pancreatic cancer: a report of treatment and survival trends for 100,313 patients diagnosed from 1985-1995, using the National Cancer Database. *J Am Coll Surg* 1999; **189**: 1–7.

5 Wagner M, Redaelli C, Lietz M, Seiler CA, Friess H, Büchler MW. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *British Journal of Surgery* 2004; **91**: 586–94.

6 Paye F, Micelli Lupinacci R, Bachellier P, Boher J-M, Delpero J-R, the French Surgical Association (AFC). Distal pancreatectomy for pancreatic carcinoma in the era of multimodal treatment. *British Journal of Surgery* 2015; **102**: 229–36.

7 Brennan MF, Moccia RD, Klimstra D. Management of Adenocarcinoma of the Body and Tail of the Pancreas. *Annals of Surgery* 1996; **223**: 506–12.

8 Schwarz RE, Harrison LE, Conlon KC, Klimstra DS, Brennan MF. The impact of splenectomy on outcomes after resection of pancreatic adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 1999; **188**: 516–21.

9 Fujita T, Nakagohri T, Gotohda N, Takahashi S, Konishi M, Kojima M *et al*. Evaluation of the Prognostic Factors and Significance of Lymph Node Status in Invasive Ductal Carcinoma of the Body or Tail of the Pancreas. *Pancreas* 2010; **39**: e48–54.

10 9th National Comprehensive Cancer Network (2019). NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines). *Pancreatic adenocarcinoma* Version 3.

11 Barugola G, Partelli S, Crippa S, Capelli P, D'Onofrio M, Pederzoli P *et al*. Outcomes after resection of locally advanced or borderline resectable pancreatic cancer after neoadjuvant therapy. *The American Journal of Surgery* 2012; **203**: 132–9.

12 Ferrone CR, Marchegiani G, Hong TS, Ryan DP, Deshpande V, McDonnell EI *et al*. Radiological and Surgical Implications of Neoadjuvant Treatment With FOLFIRINOX for Locally Advanced and Borderline Resectable Pancreatic Cancer. *Annals of Surgery* 2015; **261**: 12–7.

13 Cloyd JM, Katz MHG, Prakash L, Varadhachary GR, Wolff RA, Shroff RT *et al*. Preoperative Therapy and Pancreatoduodenectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: a 25-Year Single-Institution Experience. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2017; **21**: 164–74.

14 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; **7**: e1000267.

15 Wang F, Gill AJ, Neale M, Puttaswamy V, Gananadha S, Pavlakis N *et al*. Adverse Tumor Biology Associated with Mesenterico-Portal Vein Resection Influences Survival in Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Annals of Surgical Oncology* 2014; **21**: 1937–47.

16 Mierke F, Hempel S, Distler M, Aust DE, Saeger H-D, Weitz J *et al*. Impact of Portal Vein Involvement from Pancreatic Cancer on Metastatic Pattern After Surgical Resection. *Annals of Surgical Oncology* 2016; **23**: 730–6.

17 Kanda M, Fujii T, Sahin TT, Kanzaki A, Nagai S, Yamada S *et al.* Invasion of the Splenic Artery Is a Crucial Prognostic Factor in Carcinoma of the Body and Tail of the Pancreas. *Annals of Surgery* 2010; **251**: 483–7.

18 Partelli S, Crippa S, Barugola G, Tamburrino D, Capelli P, D'Onofrio M *et al*. Splenic Artery Invasion in Pancreatic Adenocarcinoma of the Body and Tail: A Novel Prognostic Parameter for Patient Selection. *Annals of Surgical Oncology* 2011; **18**: 3608–14.

19 Shimada K, Sakamoto Y, Sano T, Kosuge T. Prognostic factors after distal pancreatectomy with extended lymphadenectomy for invasive pancreatic adenocarcinoma of the body and tail. *Surgery* 2006; **139**: 288–95.

20 Mizumoto T, Toyama H, Asari S, Terai S, Mukubo H, Yamashita H *et al*. Pathological and Radiological Splenic Vein Involvement are Predictors of Poor Prognosis and Early Liver Metastasis After Surgery in Patients with Pancreatic Adenocarcinoma of the Body and Tail. *Ann Surg Oncol* 2018; **25**: 638–46.

21 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; **240**: 205–13.

22 Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M *et al*. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula : 11 Years After. *Surgery* 2017; **161**: 584–91.

23 Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR *et al*. Delayed

gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2007; **142**: 761–8.

24 Yekebas EF, Wolfram L, Cataldegirmen G, Habermann CR, Bogoevski D, Koenig AM *et al*. Postpancreatectomy hemorrhage: diagnosis and treatment: an analysis in 1669 consecutive pancreatic resections. *Ann Surg* 2007; **246**: 269–80.

25 Lu DS, Reber HA, Krasny RM, Kadell BM, Sayre J. Local staging of pancreatic cancer: criteria for unresectability of major vessels as revealed by pancreatic-phase, thin-section helical CT. *American Journal of Roentgenology* 1997; **168**: 1439–43.

26 TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. 2016, Wiley-Blackwell. ISBN: 978-1-119-26357-9.

27 Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK *et al*. AJCC Cancer Staging Manual (8th edition). Springer International Publishing. *American Joint Commission on Cancer* 2017.

28 Fluss R, Faraggi D, Reiser B. Estimation of the Youden Index and its associated cutoff point. *Biom J* 2005; **47**: 458–72.

29 Delpero JR, Sauvanet A. Vascular Resection for Pancreatic Cancer: 2019 French Recommendations Based on a Literature Review From 2008 to 6-2019. *Front Oncol* 2020; **10**: 40.

30 Schwarz L, Vernerey D, Bachet J-B, Tuech J-J, Portales F, Michel P *et al*. Resectable pancreatic adenocarcinoma neo-adjuvant FOLF(IRIN)OX-based chemotherapy - a multicenter, non-comparative, randomized, phase II trial (PANACHE01-PRODIGE48 study). *BMC Cancer* 2018; **18**: 762.

31 Hyun JJ, Rose JB, Alseidi AA, Biehl TR, Helton S, Coy DL *et al*. Significance of radiographic splenic vessel involvement in the pancreatic ductal adenocarcinoma of the body and tail of the gland. *J Surg Oncol* 2019; **120**: 262–9.

32 Bissolati M, Sandri MT, Burtulo G, Zorzino L, Balzano G, Braga M. Portal vein-circulating tumor cells predict liver metastases in patients with resectable pancreatic cancer. *Tumor Biol* 2015; **36**: 991–6.

33 Kayahara M, Nakagawara H, Kitagawa H, Ohta T. The Nature of Neural Invasion by Pancreatic Cancer: *Pancreas* 2007; **35**: 218–23.

34 Neuzillet C, Sauvanet A, Hammel P. Prognostic factors for resectable pancreatic adenocarcinoma. *Journal of Visceral Surgery* 2011; **148**: e232–43.

35 Sirri E, Castro FA, Kieschke J, Jansen L, Emrich K, Gondos A *et al*. Recent Trends in Survival of Patients With Pancreatic Cancer in Germany and the United States. *Pancreas*

2016; **45**: 908–14.

36 Collard M, Marchese T, Guedj N, Cauchy F, Chassaing C, Ronot M *et al*. Is Routine Splenectomy Justified for All Left-Sided Pancreatic Cancers? Histological Reappraisal of Splenic Hilar Lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol* 2019; **26**: 1071–8.

37 Kim BH, Kim K, Chie EK, Jang J-Y, Kim SW, Han S-W *et al*. Prognostic value of splenic artery invasion in patients undergoing adjuvant chemoradiotherapy after distal pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res Treat* 2015; **47**: 274–81.

38 Takahashi H, Ohigashi H, Gotoh K, Marubashi S, Yamada T, Murata M *et al*. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation therapy for resectable and borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg* 2013; **258**: 1040–50.

39 Lof S, Korrel M, van Hilst J, Alseidi A, Balzano G, Boggi U *et al*. Impact of Neoadjuvant Therapy in Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma of the Pancreatic Body or Tail on Surgical and Oncological Outcome: A Propensity-Score Matched Multicenter Study. *Ann Surg Oncol* 2019.

ANNEXES

Tableau 1.

Comparaison des données démographiques, des données opératoires, des données de suivi et des caractéristiques tumorales selon le statut d'envahissement des vaisseaux spléniques.

	Total (n=76)	**Statut p-SA**			**Statut p-SV**		
		p-SA+ (n=29)	p-SA- (n=47)	*p* value	p-SV+ (n=35)	p-SV- (n=41)	*p* value
Données démographiques							
Age (années), médiane (± SD)	70 (±8.4)	70.5 (± 8.9)	70 (± 8.2)	0.815	70 (±9.2)	70 (±7.8)	0.999
Genre (Femme) (n, %)	39 (51.3)	14 (48.3)	25 (53.2)	0.814	16 (45.7)	23 (56.1)	0.490
IMC (kg/m2), médiane (±SD)	24 (± 4.0)	24 (±4.0)	24 (±4.0)	0.999	24 (±4.1)	24 (±3.9)	0.999
Comorbidité cardiaque (n, %)	45 (59.2)	19 (65.5)	26 (55.3)	0.473	19 (54.3)	26 (63.4)	0.486
Comorbidité pulmonaire (n, %)	11 (14.5)	5 (17.2)	6 (12.8)	0.739	7 (20.0)	4 (9.8)	0.327
Dénutrition (n, %)	28 (36.8)	11 (37.9)	17 (36.2)	0.999	14 (40.0)	14 (34.1)	0.898
Caractéristiques tumorales préopératoires							
Ca 19.9 (UI/L), médiane (± SD)	134 (± 36)	275 (±83)	31 (±26)	0.155	275 (±79)	25 (±12)	**0.011**
Localisation (n, %)							
Corps	40 (52.6)	15 (51.7)	25 (53.2)	0.999	19 (54.3)	21 (51.2)	0.821
Queue	23 (30.3)	10 (34.4)	13 (27.7)	0.610	11 (31.4)	12 (29.3)	0.999
Corps/queue	13 (17.1)	4 (13.8)	9 (19.1)	0.755	5 (14.3)	8 (19.5)	0.761
Données peropératoires							
Pancréatectomie caudale avec splénectomie (n, %)	59 (77.6)	25 (86.2)	34 (72.3)	0.257	28 (80.0)	31 (75.6)	0.784
Résection élargie (n, %)	22 (28.9)	10 (34.5)	12 (26.1)	0.449	14 (38.9)	8 (20.5)	0.127
Pertes sanguines >1L (n, %)	4 (5.3)	1 (3.4)	3 (6.4)	0.999	3 (8.6)	1 (2.4)	0.213
Transfusion sanguine (n, %)	5 (6.6)	2 (6.9)	3 (6.4)	0.999	3 (8.6)	2 (4.9)	0.657
Durée opératoire (min), médiane (± SD)	230 (± 90.6)	220 (±70)	210 (±77)	0.481	240 (±79)	206 (± 68)	0.273
Données postopératoires							
Score de Dindo-Clavien (n, %)							
1-2	42 (55.2)	17 (58.6)	25 (53.2)	0.813	18 (51.4)	24 (58.5)	0.645
3-4	24 (31.6)	10 (34.5)	14 (29.8)	0.800	12 (34.3)	12 (29.3)	0.805
POPF (n, %)				0.274			0.180
0-A	58 (76.3)	20 (69.0)	38 (80.9)		24 (68.6)	34 (82.9)	
B-C	18 (23.7)	9 (31.0)	6 (19.1)		11 (31.4)	7 (17.1)	

Hémorragie postopératoire (n, %)	16 (21.0)	11 (37.9)	5 (10.6)	**0.008**	14 (40.0)	2 (4.8)	**<0.001**
Gastroparésie (n, %)	8 (10.5)	4 (13.8)	4 (8.5)	0.472	5 (14.3)	3 (7.3)	0.459
Durée opératoire (Jours), médiane (± SD)	15 (± 26.2)	17 (±39)	14 (±12)	0.438	15 (±39)	14 (±11)	0.357
Mortalité (n, %)	2 (2.6)	1 (3.4)	1 (2.1)	0.999	1 (2.9)	1 (2.4)	0.999
Caractéristiques histologiques de la tumeur							
Taille tumorale (mm), médiane (± SD)	35 (± 23.4)	40 (±13)	30 (±28)	**0.008**	41 (±25)	30 (±19)	**0.001**
Marges de résection (n, %)				0.148			0.407
0	60 (78.9)	20 (69.0)	40 (85.1)		26 (74.3)	34 (82.9)	
1	16 (21.0)	9 (31.0)	7 (14.9)		9 (25.7)	7 (17.1)	
Envahissement ganglionnaire (n, %)	41 (53.9)	24 (82.8)	17 (36.2)	**<0.001**	27 (77.1)	14 (34.1)	**<0.001**
Emboles périnerveux (n, %)	60 (78.9)	28 (96.5)	32 (68.1)	**0.003**	33 (94.3)	27 (65.8)	**0.004**
Emboles microvasculaires (n, %)	38 (50.0)	21 (72.4)	17 (36.2)	**0.004**	25 (71.4)	13 (21.7)	**0.001**
Suivi							
Chimiothérapie adjuvante (n, %)	60 (78.9)	23 (79.3)	37 (78.7)	0.999	31 (88.6)	29 (70.7)	0.089
Récidive (n, %)	59 (77.6)						
Locale	14 (18.4)	7 (24.1)	7 (1412.9)	0.368	8 (22.9)	6 (14.6)	0.389
Métastases hépatiques	18 (23.7)	8 (27.6)	10 (21.3)	0.585	11 (31.4)	7 (17.1)	0.180
Carcinose péritonéale	15 (19.7)	7 (17.0)	8 (24.1)	0.556	13 (37.1)	2 (4.9)	**<0.001**
Métastases à distance	12 (15.8)	5 (17.2)	7 (14.9)	0.999	8 (22.9)	4 (9.8)	0.206

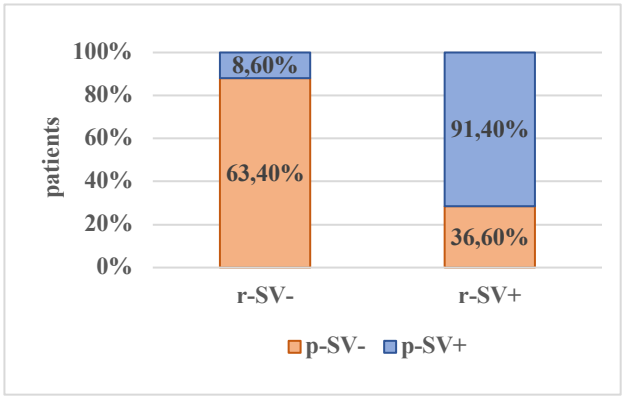
Significativité statistique $p < 0.05$.

p-SA, envahissement histologique de l'artère splénique ; p-SV, statut d'envahissement de la veine splénique ; IMC, indice de masse corporelle ; Ca 19.9, carbohydrate antigène 19.9 ; POPF, fistule pancréatique postopératoire.

Figure 1.

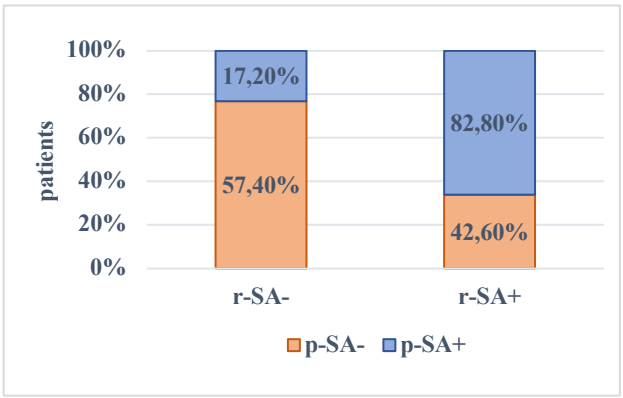
Corrélation entre **(a)** l'envahissement radiologique et histologique de la veine splénique **(b)** l'envahissement radiologique et histologique de l'artère splénique.

(a)



Se= 91.40%, Sp= 63.40%, VPP= 68.10%, VPN= 89.70%

(b)

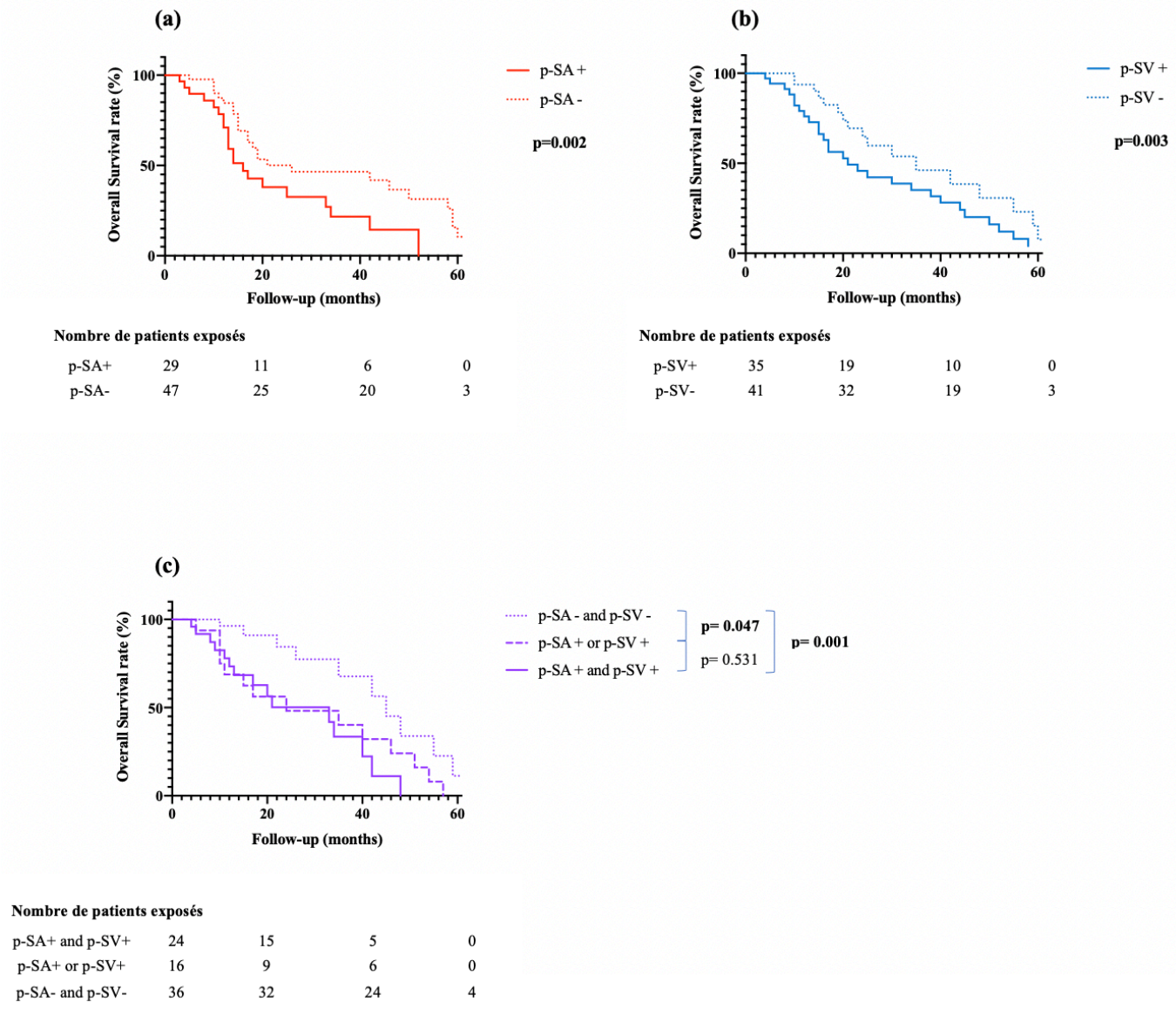


Se= 82.80%, Sp= 57.40%, VPP= 54.50%, VPN= 88.30%

r-SV-/r-SA-, absence d'envahissement radiologique de la veine/artère splénique ; r-SV+/r-SA+, envahissement radiologique de la veine/artère splénique ; p-SV-/p-SA-, absence d'envahissement histologique de la veine/artère splénique ; p-SV+/p-SA+, envahissement histologique de la veine/artère splénique ; Se, sensibilité ; Sp, spécificité ; VPP, valeur prédictive positive ; VPN, valeur prédictive négative.

Figure 2.

Taux de survie globale (Overall survival rate, OS) selon **(a)** le statut d'envahissement de l'artère splénique, **(b)** le statut d'envahissement de la veine splénique, **(c)** l'envahissement associé ou unique de l'artère et de la veine splénique.



Overall Survival rate, taux de survie globale ; follow-up (months), suivi (mois) ; p-SA+, envahissement histologique de l'artère splénique ; p-SA-, absence d'envahissement histologique de l'artère splénique ; p-SV+, envahissement histologique de la veine splénique ; p-SV-, absence d'envahissement histologique de la veine splénique ; p-SA+ and p-SV+, envahissement histologique associé de l'artère et de la veine splénique ; p-SA+ or p-SV+, envahissement histologique unique de l'artère splénique ou de la veine splénique ; p-SA- and p-SV-, absence d'envahissement histologique des vaisseaux spléniques.

Tableau 2.

Analyse uni- et multivariée des facteurs pouvant influencer la survie globale.

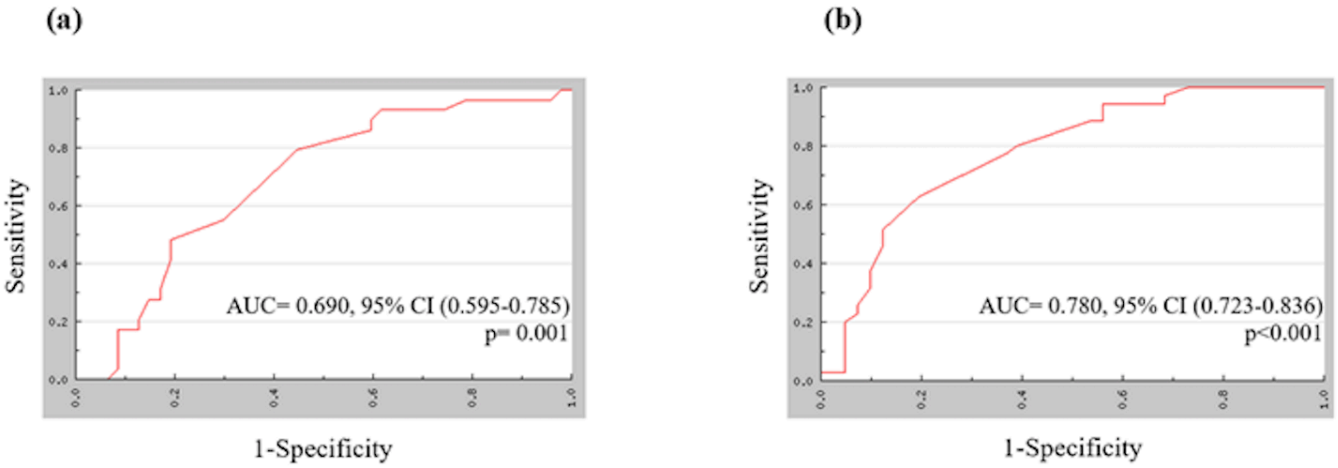
	Total (n=76)	**Analyse univariée**		**Analyse multivariée**	
		HR (95% CI)	*p* value	HR (95% CI)	*p* value
Age (années), médiane (±SD)	70 (± 8.4)	1.77 (0.71-4.38)	0.253		
Genre (Femme) (n, %)	39 (51.3)	0.82 (0.33-2.00)	0.817		
Localisation (n, %)					
Corps	40 (52.6)	0.60 (0.24-1.48)	0.355		
Queue	23 (30.3)	2.14 (0.81-5.69)	0.141		
Corps/queue	13 (17.1)	0.78 (0.24-2.54)	0.766		
Ca 19.9 (UI/L), médiane (±SD)	134 (± 36)	1.00 (1.00-1.01)	0.308		
Procédure chirurgicale (n, %)					
Pancréatectomie caudale	17 (22,4)	0.32 (0.10-1.04)	0.095		
avec splénectomie	59 (77.6)	3.14 (0.97-10.23)	0.095		
Résection élargie (n, %)	22 (28.9)	4.29 (1.52-12.07)	**0.010**	3.47 (0.90-11.92)	0.088
Pertes sanguines >1L (n, %)	4 (5.3)	1.00 (1.00-1.01)	0.999		
Transfusion sanguine (n, %)	5 (6.6)	0.86 (0.16-4.65)	0.873		
Durée opératoire (min), médiane (±SD)	230 (± 90.6)	1.03 (0.03-1.93)	0.150		
Score de Dindo-Clavien (n, %)					
1-2	42 (55.2)	0.76 (0.31-1.88)	0.644		
3-4	24 (31.6)	0.70 (0.26-1.85)	0.620		
Taille tumorale (mm), médiane (±SD)	35 (± 23.4)	6.27 (2.27-17.29)	**<0.001**	4.04 (1.26-12.95)	**0.019**
Marges de résection R1 (n, %)	16 (21.1)	1.93 (0.65-5.71)	0.270		
Envahissement ganglionnaire (n, %)	41 (53.4)	4.08 (1.56-10.67)	**0.005**	2.62 (0.80-8.54)	0.110
Emboles périnerveux (n, %)	60 (78.9)	8.33 (1.09-63.8)	**0.001**	3.96 (0.69-22.68)	0.122
Emboles microvasculaires (n, %)	38 (50.0)	1.13 (0.51-2.52)	0.081		
Envahissement des vaisseaux spléniques (n, %)	40 (52.6)	3.52 (1.37-9.05)	**0.001**	1.08 (0.31-3.78)	0.900
Chimiothérapie adjuvante (n, %)	60 (78.9)	0.71 (0.24-2.10)	0.581		

Significativité statistique $p < 0.05$.

HR, Hazard ratio ; IMC, indice de masse corporelle ; Ca 19.9, carbohydrate antigène 19.9 ; POPF, fistule pancréatique postopératoire.

Figure supplémentaire 1.

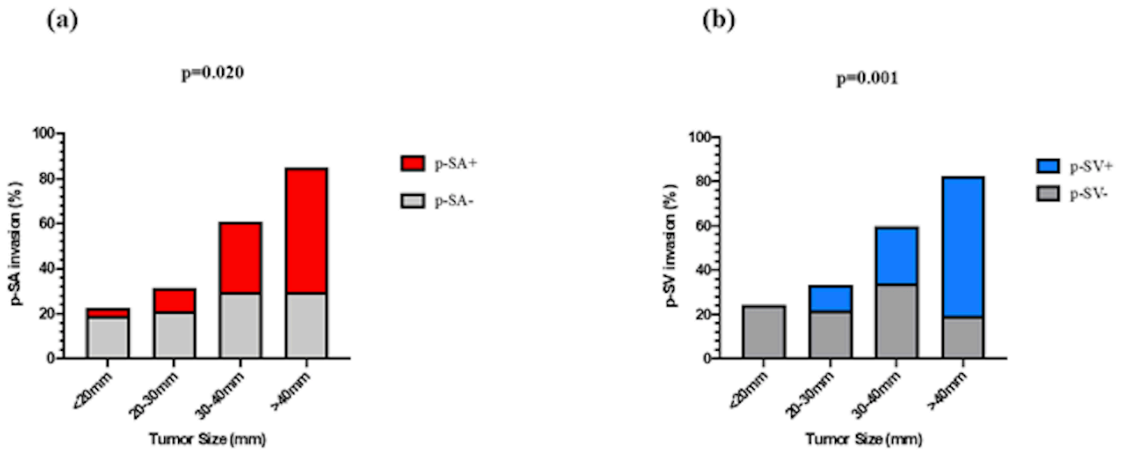
Courbe ROC analysant la corrélation entre la taille tumorale et l'envahissement histologique **(a)** de l'artère splénique, **(b)** de la veine splénique.



Une taille tumorale ≥ 30 mm prédit l'envahissement de l'artère splénique avec une Se, Sp, VPP et VPN de 79.31%, 55.32%, 52.27% et 81.25% respectivement. Une taille tumorale ≥ 30 mm prédit l'envahissement de la veine splénique avec une Se, SP, VPP et VPN de 62.86%, 80.49%, 73.33% et 71.74% respectivement. ROC, receiver operating characteristics ; AUC, air sous la courbe (area under the curve) ; Se, Sensibilité (sensitivity) ; Sp, spécificité (specificity) ; VPP, valeur prédictive positive) ; VPN, valeur prédictive négative.

Figure supplémentaire 2.

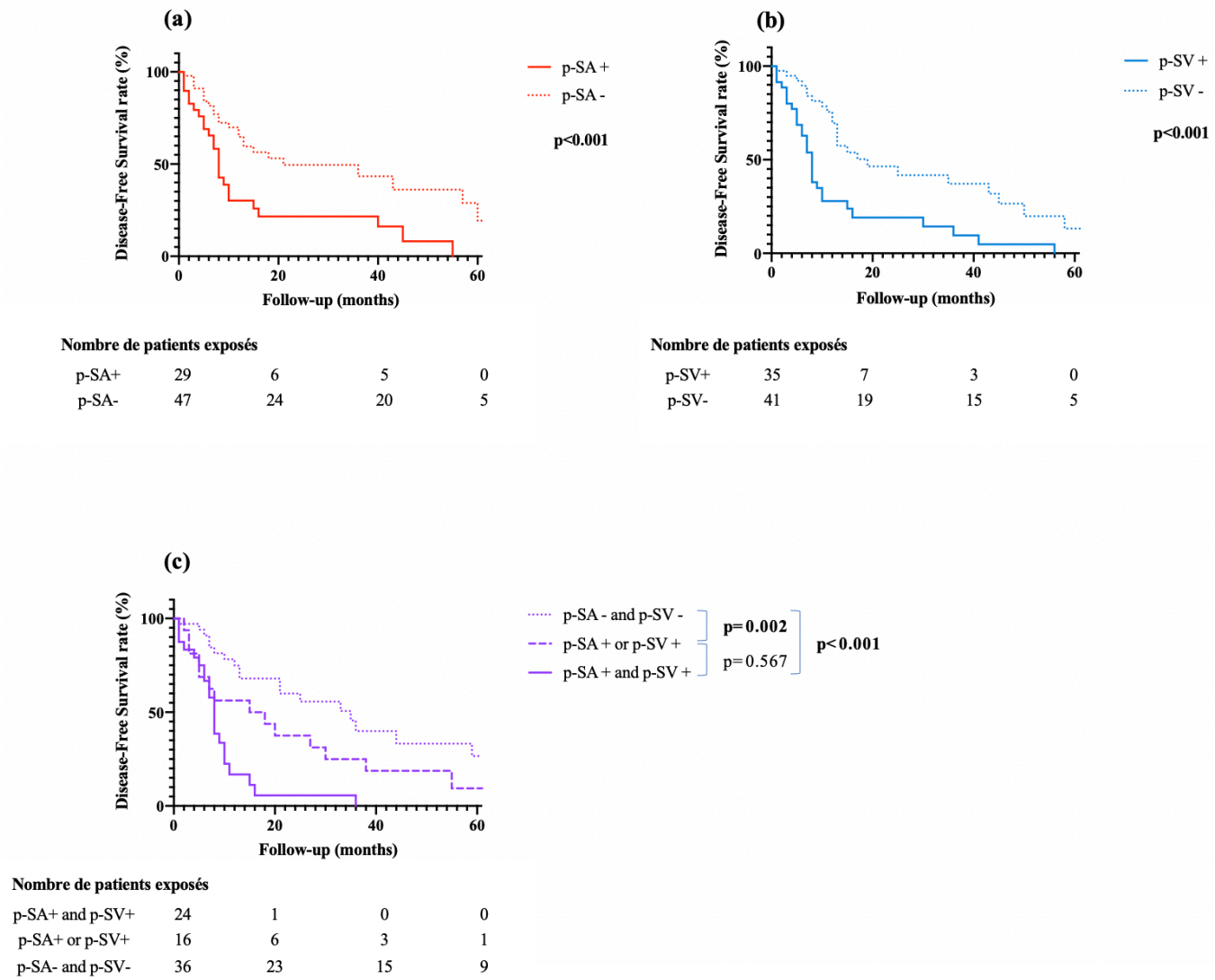
Corrélation entre la taille tumorale et **(a)** l'envahissement de l'artère splénique, **(b)** l'envahissement de la veine splénique.



p-SA invasion, statut d'envahissement histologique de l'artère splénique ; p-SV invasion, statut d'envahissement histologique de la veine splénique ; tumor size, taille tumorale ; p-SA+, envahissement histologique de l'artère splénique ; p-SA-, absence d'envahissement histologique de l'artère splénique ; p-SV+, envahissement histologique de la veine splénique ; p-SV-, absence d'envahissement histologique de la veine splénique.

Figure 3.

Taux de survie sans récidive (Disease-Free survival rate, DFS) selon **(a)** le statut d'envahissement de l'artère splénique, **(b)** le statut d'envahissement de la veine splénique, **(c)** l'envahissement associé ou unique de l'artère et de la veine splénique.



Disease-Free survival rate, taux de survie sans récidive ; follow-up (months), suivi (mois) ; p-SA+, envahissement histologique de l'artère splénique ; p-SA-, absence d'envahissement histologique de l'artère splénique ; p-SV+, envahissement histologique de la veine splénique ; p-SV-, absence d'envahissement histologique de la veine splénique ; p-SA+ and p-SV+, envahissement histologique associé de l'artère et de la veine splénique ; p-SA+ or p-SV+, envahissement histologique unique de l'artère splénique ou de la veine splénique ; p-SA- and p-SV-, absence d'envahissement histologique des vaisseaux spléniques.

Tableau 3.

Analyse uni- et multivariée des facteurs pouvant influencer la survie sans récidive.

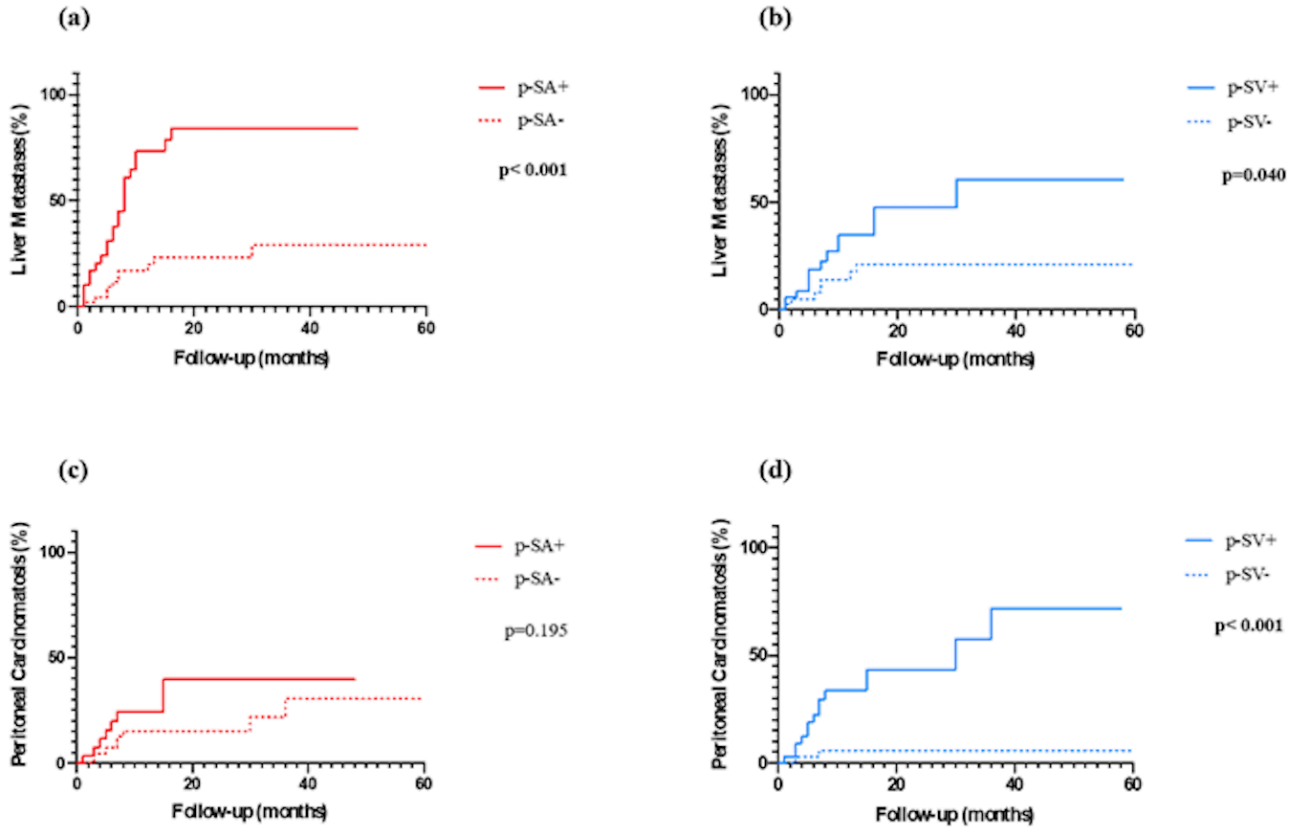
	Overall (n=76)	**Univariate analysis**		**Multivariate analysis**	
		HR (95% CI)	*p* value	HR (95% CI)	*p* value
Age (années), médiane (±SD)	70 (± 8.4)	1.09 (0.45-2.67)	0.999		
Genre (Femme) (n, %)	39 (51.3)	0.80 (0.33-1.96)	0.653		
Localisation (n, %)					
Corps	40 (52.6)	1.09 (0.45-9.67)	0.999		
Queue	23 (30.3)	1.16 (0.44-3.05)	0.807		
Corps/queue	13 (17.1)	0.69 (0.21-2.19)	0.558		
Ca 19.9 (UI/L), médiane (±SD)	134 (± 36)	1.03 (0.03-1.10)	0.110		
Procédure chirurgicale (n, %)					
Pancréatectomie caudale	17 (22,4)	0.70 (0.24-2.01)	0.587		
avec splénectomie	59 (77.6)	1.43 (0.50-4.11)	0.587		
Résection élargie (n, %)	22 (28.9)	2.31 (0.83-6.40)	0.134		
Pertes sanguines >1L (n, %)	4 (5.3)	1.00 (1.00-1.01)	0.079		
Transfusion sanguine (n, %)	5 (6.6)	1.30 (0.24-7.04)	0.999		
Durée opératoire (min), médiane (±SD)	230 (± 90.6)	1.02 (0.02-1.08)	0.217		
Score de Dindo-Clavien (n, %)					
1-2	42 (55.2)	0.70 (0.25-1.72)	0.493		
3-4	24 (31.6)	1.01 (0.39-2.63)	0.999		
Taille tumorale (mm), médiane (±SD)	35 (± 23.4)	3.23 (1.28-8.18)	**0.020**	1.65 (0.53-5.13)	0.388
Marges de résection R1 (n, %)	16 (21.1)	3.21 (0.98-10.53)	0.089		
Envahissement ganglionnaire (n, %)	41 (53.4)	4.63 (1.79-12.01)	**0.002**	2.09 (0.67-6.53)	0.202
Emboles périnerveux (n, %)	60 (78.9)	7.48 (2.07-27.07)	**0.002**	2.33 (0.44-12.43)	0.322
Emboles microvasculaires (n, %)	38 (50.0)	4.21 (1.63-10.84)	**0.005**	1.62 (0.47-5.57)	0.440
Envahissement des vaisseaux spléniques (n, %)	40 (52.6)	8.96 (3.23-24.80)	**<0.001**	4.04 (1.22-13.44)	**0.023**
Chimiothérapie adjuvante (n, %)	60 (78.9)	3.30 (1.06-10.29)	0.051		

Significativité statistique $p < 0.05$.

HR, Hazard ratio ; IMC, indice de masse corporelle ; Ca 19.9, carbohydrate antigène 19.9 ; POPF, fistule pancréatique postopératoire.

Figure supplémentaire 3.

Taux de survenue de métastases hépatiques selon le statut d'envahissement **(a)** de l'artère splénique **(b)** et de la veine splénique. Taux de survenue de la carcinose péritonéale selon le statut d'envahissement **(c)** de l'artère splénique **(d)** et de la veine splénique.



Liver metastasis, métastases hépatiques ; peritoneal carcinomatosis, carcinose péritonéale ; follow-up (months), suivi (mois) ; p-SA+, envahissement histologique de l'artère splénique ; p-SA-, absence d'envahissement histologique de l'artère splénique ; p-SV+, envahissement histologique de la veine splénique ; p-SV-, absence d'envahissement histologique de la veine splénique.

Tableau 4.

Revue de la littérature des études analysant l'envahissement tumoral des vaisseaux spléniques pour les ADK canalaires du corps ou de la queue du pancréas.

Auteurs	**Période d'inclusion**	**Nombre de patients**	**SV+**	**SA+**	**Facteurs de mauvais pronostiques identifiés après analyse multivariée**	
					OS	**DFS**
Hyun et *al*, 2019	2000-2016	71	41%	41%	r-SA+, taille tumorale ≥ 20mm, traitement adjuvant	-
Mizumoto *and al, 2017*	2003-2016	68	30.9%	7.4%	p-SV+, envahissement ganglionnaire	-
Partelli *and al, 2011*	1990-2008	87	54%	21.8%	p-SA+, G3/4, envahissement ganglionnaire, marges R2, traitement adjuvant	-
Kanda *and al, 2010*	1981-2008	51	47.1%	33.3%	p-SA+	-
Shimada *and a, 2006l*	1990-2004	88	54.5%	28.4%	p-SV+, envahissement ganglionnaire	-
Present study	2013-2019	76	46%	38.2%	Taille tumorale	p-SA+ et/ou p-SV+

OS, taux de survie globale (Overall Survival rate) ; DFS, taux de survie sans récidive (Disease-free survival rate) ; SV+, envahissement de la veine splénique ; SA+, envahissement de l'artère splénique ; p-SA+, envahissement histologique de l'artère splénique ; r-SA-, envahissement radiologique de l'artère splénique ; p-SV+, envahissement histologique de la veine splénique.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

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

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

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

ORDRE NATIONAL DES MÉDECINS
Conseil National de l'Ordre

RESUME :

Introduction : L'adénocarcinome (ADK) canalaire du corps et de la queue du pancréas s'accompagne fréquemment d'un envahissement des vaisseaux spléniques, mais son impact sur la survie est inconnu. Cette étude a pour objectif de déterminer l'influence de l'envahissement histologique de l'artère splénique (p-SA+) et de la veine splénique (p-SV+) sur la survie de patients opérés d'une pancréatectomie caudale (PC) pour ADK du corps ou de la queue du pancréas.

Matériel et méthodes : Tous les patients de cinq centres différents opérés d'un ADK du corps ou de la queue du pancréas et ayant eu une PC entre 2013 et 2019 ont été inclus. Une analyse rétrospective de l'envahissement radiologique et histologique de l'artère splénique (SA) et de la veine splénique (SV) a été réalisée. Les facteurs influençant la survie globale (OS) et la survie sans récidive (DFS) ont été identifiés.

Résultats : Parmi les 76 patients inclus, 5 (6.6%) présentaient un envahissement unique de l'artère splénique, 11 (14.5%) un envahissement unique de la veine splénique et 24 (31.6%) un envahissement combiné de l'artère et de la veine splénique. La capacité du scanner préopératoire à prédire p-SV+ et p-SA+ était élevée (sensibilités respectives : 91.4% et 82.8%; valeurs prédictives négatives respectives : 89.7% et 88.3%). L'OS et la DFS à 5ans étaient respectivement de 3.9% et 8.3%. Après analyse multivariée, l'envahissement des vaisseaux spléniques (i.e., p-SA+ ou p-SV+, ou à la fois p-SA+ et p-SV+) était le seul facteur impactant la DFS (HR 4.04; 95% CI [1.22-13.44], p=0.023). La taille de la tumeur était l'unique facteur influençant l'OS (HR 4.04; 95% CI [1.26-12.95], p=0.019). Une tumeur de plus de 30mm était associée à un risque supérieur de p-SA+ (p=0.001) et de p-SV+ (p<0.001).

Conclusion : L'envahissement des vaisseaux spléniques survient chez plus de la moitié des patients opérés d'une PC pour PDAC et s'accompagne d'une diminution de la DFS. Le scanner préopératoire est un examen fiable pour identifier l'envahissement des vaisseaux spléniques pour l'ADK canalaire du corps et de la queue du pancréas.

MOTS CLES : Adénocarcinome canalaire du pancréas, pancréatectomie caudale, envahissement des vaisseaux spléniques, pronostic, survie à long terme.

ABSTRACT

Background: Splenic vessels involvement occurs frequently in pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) of the body and the tail (B/T) but the impact on survival is unknown. The study aim was to assess the influence of pathologic involvement of the splenic artery (p-SA+) and the splenic vein (p-SV+) on patient outcomes after distal pancreatectomy (DP) for PDAC.

Method: From 2013 to 2019, all DP for PDAC in five centers were included. Radiological and pathological SA and SV involvement were retrospectively analyzed. Factors associated with overall (OS) and disease-free (DFS) survival were identified.

Results: Among the 76 patients included, 5 (6.6%) had p-SA+ only, 11 (14.5%) had p-SV+ only and 24 (31.6%) had both p-SA+ and p-SV+. The preoperative CT-scan accuracy to predict p-SV+ and p-SA+ was high (sensitivity: 91.4% and 82.8%, respectively; negative predictive value: 89.7% and 88.3%, respectively). The 5-year OS and DFS rates were 3.9% and 8.3%, respectively. Multivariate analysis identified splenic vessels involvement (i.e., p-SA+ or p-SV+, or both p-SA+ and p-SV+) as the only independent factor influencing DFS (HR 4.04; 95% CI [1.22-13.44], p=0.023). Tumor size was the only independent factor influencing OS (HR 4.04; 95% CI [1.26-12.95], p=0.019). A tumor size ≥ 30 mm was significantly associated with a high risk of p-SA+ (p=0.001) and p-SV+ (p<0.001).

Conclusion: Splenic vessel involvement occurred in more than half of the patients who underwent DP for PDAC and had negative impact on DFS. Preoperative CT-scan was reliable to identify splenic vessels involvement in B/T PDAC.

Keywords: Pancreatic ductal adenocarcinoma; Distal pancreatectomy; Splenic vessels involvement; Prognosis; Long-term survival