



**HAL**  
open science

## Survie après traitement local des métastases d'adénocarcinome pancréatique

Clémence Duval-Arnould Breton

► **To cite this version:**

Clémence Duval-Arnould Breton. Survie après traitement local des métastases d'adénocarcinome pancréatique. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03143201

**HAL Id: dumas-03143201**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03143201>**

Submitted on 16 Feb 2021

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0  
International License

## AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N° 98

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Survie après traitement local des métastases  
d'adénocarcinome pancréatique

Présentée et soutenue publiquement  
le 26 juin 2019

Par

**Clémence DUVAL-ARNOULD BRETON**

Née le 14 janvier 1990 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Professeur Franck Carbonnel, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Julien Taieb, PU-PH ..... Président

M. Le Professeur Thierry André, PU-PH

M. Le Professeur Thomas Aparicio, PU-PH

## Remerciements

A Monsieur le Professeur Julien TAIEB,

Merci d'avoir accepté de présider le jury de ma thèse, alors que vous me connaissiez peu. C'est un grand honneur pour moi. J'espère continuer de vous côtoyer au travers de l'AGEO ou autres ! Soyez assuré de toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Franck CARBONNEL,

Merci de m'avoir proposé ce sujet de thèse, que j'ai trouvé passionnant, et de m'avoir encadrée avec attention tout au long de ce travail. J'ai beaucoup apprécié mon stage d'interne dans votre service, notamment la qualité de vos enseignements, votre rigueur et votre exigence du travail bien fait ! Veuillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude.

A Monsieur le Professeur Thierry ANDRE,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de m'avoir accueillie, avec votre équipe, dans votre service alors que je me posais beaucoup de questions sur ma spécialité. Je suis ravie de mon choix de la gastro-entérologie et de l'oncologie digestive ! Soyez assuré de toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Thomas APARICIO, Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de m'avoir permis de côtoyer d'un peu plus près le monde des études cliniques et de la FFCD ! Je vous en suis très reconnaissante.

Au Docteur Emilie SOULARUE, qui m'a beaucoup aidée dans ce travail, aiguillée et motivée ! Merci de l'avoir donné l'occasion de travailler avec toi sur ce projet. J'espère que nous continuerons à nous voir et à échanger après ce travail !

A tous les médecins, co-internes et équipes soignantes que j'ai pu rencontrer depuis mes premiers stages, qui ont contribué à me faire aimer la médecine et qui me donnent au quotidien le désir d'être un « bon médecin » et un « médecin bon » !

A tous les copains de médecine, qui se reconnaîtront, sans qui le chemin n'aurait jamais été possible !

A mes parents. Un éternel merci pour l'éducation que vous m'avez donnée, pour votre amour et les moyens que vous avez mis en œuvre pour me permettre de mener à bien ces études.

A mes frères et sœur pour m'avoir soutenue (et supportée souvent !) pendant toutes ces années. Vous êtes formidables !

A ma belle-famille pour votre accueil et votre soutien. Merci pour ces bons moments partagés.

A Benoît, merci pour ton soutien indéfectible et ta patience, dans ce travail et a fortiori tout au long de mes études de médecine... Il m'est difficile de te faire des remerciements à la mesure de ce que tu mérites, mais sache que le fait de passer le reste de ma vie à tes côtés me remplit de joie et de sérénité.

# Table des matières

<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>2</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>5</b>
<b>PREMIERE PARTIE : MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>7</b>
<b>1. PATIENTS .....</b>	<b>7</b>
<b>2. DONNEES RECUEILLIES.....</b>	<b>7</b>
<b>3. ANALYSE STATISTIQUE.....</b>	<b>8</b>
<b>DEUXIEME PARTIE : RESULTATS .....</b>	<b>10</b>
<b>1. DESCRIPTION DE LA POPULATION ET DES TRAITEMENTS.....</b>	<b>10</b>
<b>1.1 CARACTERISTIQUES ANATOMOCLINIQUES.....</b>	<b>10</b>
<b>1.2 TRAITEMENT DE LA TUMEUR PRIMITIVE PANCREATIQUE .....</b>	<b>10</b>
<b>1.3 TRAITEMENTS SYSTEMIQUES .....</b>	<b>11</b>
<b>1.4 TRAITEMENTS LOCAUX DES METASTASES .....</b>	<b>12</b>
<b>2. COMPLICATIONS DES TRAITEMENTS LOCAUX DES METASTASES.....</b>	<b>13</b>
<b>3. ANALYSE DE LA SURVIE ET DES FACTEURS PRONOSTICS ASSOCIES.....</b>	<b>14</b>
<b>3.1 SURVIE GLOBALE ET SANS RECIDIVE .....</b>	<b>14</b>
<b>3.2 FACTEURS PRONOSTICS ASSOCIES A UNE SURVIE PLUS LONGUE .....</b>	<b>14</b>
<b>TROISIEME PARTIE : DISCUSSION .....</b>	<b>15</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>18</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>19</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>23</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>42</b>

## Introduction

---

L'incidence du cancer du pancréas augmente. En 2014, elle était de 27,6 /100 000 en France<sup>(1)</sup>. On estime qu'en 2030, le cancer du pancréas sera la deuxième cause de mortalité par cancer en France et aux Etats-Unis <sup>(2)</sup>. Le cancer du pancréas est associé à une survie globale, tous stades confondus, de 5% à 5 ans et de moins de 1% lorsqu'il est diagnostiqué à un stade métastatique. Quinze à 20 % des patients sont diagnostiqués à un stade où la tumeur est résécable d'emblée. Environ un tiers des patients avec cancer du pancréas borderline ou localement avancé deviennent résécables après chimiothérapie néoadjuvante<sup>(3)(4)</sup>. La médiane de survie chez les patients opérés varie de 18 à 25 mois. Les facteurs de mauvais pronostics sont l'envahissement ganglionnaire, la résection R1 > 1mm, les tumeurs peu différenciées et un indice de performance altéré <sup>(5)</sup>. Ces dernières années, des progrès ont permis de réduire la morbidité et la mortalité post-opératoire des résections du pancréas ; celle-ci est inférieure à 5% dans les centres spécialisés <sup>(6-8)</sup>. Les patients non opérables ou avec métastases synchrones ont un pronostic plus sombre. Toutefois, la survie médiane de ces malades a augmenté au cours des dernières années ; elle était de 5,6 mois avec la gemcitabine et de 6,4 mois avec la combinaison gemcitabine-erlotinib; elle est passée à 8,5 mois avec la combinaison gemcitabine et *nab*-paclitaxel et à 11,1 mois avec le FOLFIRINOX <sup>(9-12)</sup>.

Le traitement local des métastases a amélioré le pronostic de plusieurs cancers dont celui du cancer colorectal. Les taux de mortalité et de complications majeures des traitements des métastases par chirurgie, sont respectivement de 1-1,5% et 16-44% pour la chirurgie hépatique et de 0-1% et 1,5-15% pour la chirurgie pulmonaire des métastases d'adénocarcinome colorectal <sup>(13-21)</sup>. Les facteurs de bon pronostic chez les patients ayant eu un traitement local de leur métastase de cancer colorectal sont: un intervalle long entre la tumeur primitive et l'apparition des métastases, des marges chirurgicales négatives lors de la résection du primitif, une taille réduite des métastases au moment de la récurrence, un nombre de métastases inférieur à 3 <sup>(13,14)</sup>.

Certains patients ayant un adénocarcinome pancréatique métastatique ont un état général conservé, un petit nombre de métastases et une réponse prolongée à la chimiothérapie.

Plusieurs cas cliniques et séries ont montré une survie prolongée après traitement local de métastases d'adénocarcinome pancréatique, mais les effectifs sont limités et les données hétérogènes (22–26).

Le but de ce travail était d'évaluer l'intérêt d'un traitement local des métastases du cancer du pancréas et d'identifier les facteurs associés à une plus longue survie globale.



### 1. Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique, menée dans des centres français. Les centres participants étaient : l'hôpital Paul Brousse (Villejuif), Gustave Roussy (Villejuif), l'hôpital Beaujon (Clichy-la-Garenne), l'Institut Mutualiste Montsouris (Paris), l'hôpital Cochin (Paris), l'hôpital européen Georges Pompidou (Paris), l'hôpital Saint-Antoine (Paris), le CHU de Nantes, l'hôpital Saint-Louis (Paris), l'hôpital Avicenne (Bobigny) et l'hôpital du Kremlin-Bicêtre.

Les patients inclus avaient un adénocarcinome pancréatique prouvé histologiquement et au moins une métastase d'apparition synchrone ou métachrone. Ils ont reçu un traitement local, à visée curative, et non symptomatique, de leur(s) métastase(s) (chirurgie, radiofréquence, radiothérapie, cryothérapie, thermoablation micro-onde) entre janvier 2000 et décembre 2017. Les patients avec une tumeur primitive des voies biliaires intra-pancréatiques, du duodénum, un contingent neuro-endocrine, épidermoïde ou adénoquameux n'ont pas été inclus. Les décisions de résection du primitif et du traitement des métastases, ont été prises dans chaque centre, en réunion de concertation pluridisciplinaire.

### 2. Données recueillies

Le recueil rétrospectif des données a été réalisé pour chaque patient à partir des dossiers papiers ou informatisés.

Les données recueillies étaient les suivantes :

- a. Les caractéristiques des patients au moment du diagnostic et du traitement local : âge, sexe, statut OMS, indice de masse corporelle.
- b. La présentation clinique et biologique au moment du diagnostic d'adénocarcinome : caractère synchrone ou métachrone des métastases, délai entre le diagnostic du

primitif et des métastases, localisation de la tumeur pancréatique, marqueurs tumoraux (CA-19,9).

- c. La prise en charge au moment du diagnostic : chirurgie du primitif, chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante (type, nombre de cures reçues), radiothérapie (dose d'irradiation).
- d. La prise en charge des métastases : nature et cible du traitement local, complications du traitement, nombre de traitements locaux reçus, chimiothérapie pour métastase (type, nombre de cures reçues).
- e. La survie globale définie comme le temps écoulé entre le traitement local et la date de décès quelle qu'en soit la cause, ou la date des dernières nouvelles.
- f. La survie sans récurrence définie par le temps écoulé entre le traitement local et la progression tumorale (locale et/ou métastatique) et/ou le décès. La progression tumorale était déterminée selon les critères RECIST 1.1
- g. La durée de contrôle de la maladie définie comme le temps entre le diagnostic de métastase (diagnostic de la récurrence métastatique en cas de métastase métachrone ou diagnostic initial en cas de métastase synchrone) et le traitement local.
- h. Les complications graves définies par un grade  $\geq 3$  dans la classification de Clavien-Dindo-Strasberg (annexe 17).

### 3. Analyse statistique

Les variables qualitatives sont décrites par des effectifs et des pourcentages. Les variables quantitatives sont décrites par des médianes et des écarts interquartiles puis transformées en variables à 2 classes séparées par leurs médianes. Nous avons estimé les médianes de survie ainsi que la survie à 12 mois dans chacun des groupes et calculé son intervalle de confiance par la méthode de Greenwood.

Nous avons cherché pour chacune des données disponibles à l'inclusion si elles étaient associées à l'évènement par un test du log-rank et un modèle de Cox univarié. Nous n'avons pas réalisé de modèle multivarié compte tenu du nombre réduit d'évènements (21) et de la présence de données manquantes (21 patients avec données exhaustives). Nous n'avons pas réalisé d'imputation de données manquantes compte tenu du faible effectif de l'étude. L'hypothèse des risques proportionnels a été vérifiée pour chaque variable en traçant un

graphique des résidus de Schoenfeld en fonction du temps. Toutes les analyses ont été réalisées en utilisant R (Version 3.5).

## Deuxième partie : Résultats

---

### 1. Description de la population et des traitements

#### 1.1 Caractéristiques anatomocliniques

Cinquante-deux patients ont été inclus dans l'étude. Les centres d'origine des patients sont présentés en annexe 2. Les caractéristiques des patients sont décrites dans les annexes 1 et 3. La durée médiane de suivi depuis le traitement local était de 20,8 mois et depuis le diagnostic de tumeur primitive de 48,4 mois. L'âge moyen au diagnostic était de 62,1 ans et le ratio homme/femme de 1,5/1. Les deux-tiers des patients étaient OMS 0 au moment du diagnostic de la tumeur primitive. Dix-neuf patients (37%) avaient des métastases synchrones au moment du diagnostic d'adénocarcinome du pancréas. Trente-trois patients (63%) avaient des métastases métachrones, dont 27 avaient une tumeur primitive résécable d'emblée et six patients avaient une tumeur localement avancée ou borderline. Le délai médian entre le diagnostic initial et la rechute métastatique était de 17,1 mois.

#### 1.2 Traitement de la tumeur primitive pancréatique (annexe 3)

Quarante-trois (83%) patients ont été opérés de leur tumeur primitive : 24 (56%) par duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC), 18 (42%) par spléno-pancréatectomie (avec conservation de la rate chez un malade, et reconstruction porte chez un autre) et un (2%) par pancréatectomie totale. Le statut ganglionnaire était N0 dans 12 cas (28%), N1 dans 25 cas (58%), N2 dans 5 cas (12%) et non connu dans un cas (2%). La résection était R0 chez 27 patients (52%), R1 chez 7 (14%) et indéterminée chez 18 malades (35%).

Neuf patients (17%) n'ont pas eu de traitement chirurgical du primitif : 6 patients avaient une maladie métastatique au moment du diagnostic ; 3 patients étaient à un stade localement avancé au moment du diagnostic, puis ont eu une métastase métachrone. Parmi ces 9 patients non opérés, 5 ont eu une radio-chimiothérapie exclusive (3 patients métastatiques et 2 patients avec tumeur localement avancée). Au total, 4 patients n'ont eu ni traitement

chirurgical, ni radio-chimiothérapie de leur tumeur primitive : une patiente au stade localement avancé ayant refusé la chirurgie du primitif après avoir eu le traitement local et 3 patients métastatiques. Parmi eux, deux patients avaient une métastase documentée histologiquement sans tumeur pancréatique identifiable. Enfin, un patient, a eu une réponse prolongée sous chimiothérapie suivie d'une exérèse de ganglion du pédicule hépatique sans tumeur primitive résiduelle identifiable en per opératoire.

Enfin parmi les patients opérés de leur tumeur du pancréas, 4 (9%) ont reçu une radio-chimiothérapie néoadjuvante et 3 (7%) ont eu une radio-chimiothérapie adjuvante.

### **1.3 Traitements systémiques**

Les traitements systémiques reçus sont résumés dans l'annexe 4.

Sept patients (13%) ont reçu une chimiothérapie néo-adjuvante : FOLFIRINOX (n=3), GEMZAR (n=1), GEMOX (n=3). Quarante patients (93%) ont été traités par chimiothérapie adjuvante après la chirurgie du primitif. Il s'agissait de GEMZAR pour 23 patients (58%), de FOLFIRINOX pour 5 patients (13%), de FOLFOX pour 2 patients (5%), de LV5FU pour 2 patients (5%), de GEMOX pour 2 patients (5%), et d'autres protocoles pour 5 patients (13%). Trois patients (7%) n'ont pas reçu de chimiothérapie adjuvante : 2 car ils étaient classés T1N0 sur la pièce opératoire et une car elle est décédée en post-opératoire (patiente avec une métastase hépatique synchrone opérée par DPC et métastasectomie hépatique dans le même temps opératoire).

Au stade métastatique, 45 patients (88%) ont reçu une première ligne de chimiothérapie : FOLFIRINOX (n=19 ; 42%), FOLFOX (n=6 ; 13%), GEMOX (n=6 ;13%), autres protocoles (n=10 ;21%). Le protocole de chimiothérapie n'était pas précisé pour 4 patients. Le taux de réponse était de 44% avec 7 patients (15%) en réponse complète et 13 patients (29%) en réponse partielle. Huit patients (18%) avaient une stabilité tumorale et 7 patients (15%) ont progressé d'emblée. Dans 6 cas (13%), cette réponse n'était pas évaluable selon les critères RECIST et dans 4 cas (9%) elle n'était pas précisée.

Vingt-six patients (50%) ont reçu une deuxième ligne de chimiothérapie : GEMZAR (n=11 ; 42%) ; FOLFIRINOX (n=5 ; 19%) ; FOLFOX (n=3 ; 12%) ; FOLFIRI (n=2 ; 8%) ; autres protocoles (n=5 ; 19%). Douze (23%), 7 (13%) et 2 (4%) patients ont reçu respectivement une 3<sup>ème</sup>, 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> ligne de traitement.

## **1.4 Traitements locaux des métastases**

Les sites métastatiques traités étaient : hépatiques (n=39 ; 57%) ; pulmonaires (n=18 ; 26%), ganglionnaires (n=6 ; 9%) ; ovariens (n=2 ; 3%) et autres (n=4 ; 6%). Pour tous les traitements chirurgicaux des métastases, une analyse histologique de la pièce de résection a confirmé l'origine pancréatique de la métastase.

Soixante-huit traitements locaux de métastase ont été effectués, principalement par chirurgie (n=45, 65%) et par radiofréquence (n=9 ; 13%). Les autres traitements locaux réalisés étaient : la radiothérapie (n=7 ; 10%), la cryothérapie (n=7 ; 10%), la thermoablation par micro-ondes (n=1 ; 1%).

Parmi les 37 patients (71%) opérés de leurs métastases, 30 ont eu une seule intervention, 6 ont eu 2 interventions et une patiente a eu 3 interventions. Sur les 45 résections chirurgicales, il y eut une seule métastase traitée dans 36 cas, 2 métastases dans 5 cas et 4 à 8 métastases dans 4 cas. Les patients qui ont eu au moins 4 métastases traitées avaient tous une atteinte hépatique synchrone. Le nombre médian de métastases traitées était de 1 (1-8).

Les traitements reçus sont résumés dans les annexes 5 à 7.

### **Métastases hépatiques**

Trente et un patients ont eu un premier traitement local sur des métastases hépatiques. Le traitement local réalisé était la chirurgie (n=21), la radiofréquence (n=4), la radiothérapie (n=4), la cryothérapie (n=2) et la thermoablation par micro-ondes (n=1).

Le second traitement local portait sur des métastases hépatiques chez 5 patients (4 par chirurgie et 1 par radiofréquence). Le délai médian entre les deux traitements était de 13,3 mois.

### **Métastases pulmonaires**

Quatorze patients ont été traités pour une métastase pulmonaire en premier traitement local. Le traitement local réalisé était la chirurgie (n=9), la radiofréquence (n=3), la cryothérapie (n=2). Quatre patients ont eu un 2ème traitement local pulmonaire : une résection, un traitement associant radiofréquence du poumon droit et radiothérapie stéréotaxique du

poumon gauche, et pour les deux patients précédemment traités par cryothérapie, à nouveau le même traitement. Le délai médian entre les deux traitements locaux était de 22,1 mois. Il s'agissait pour tous les patients d'une atteinte métachrone avec un délai moyen d'apparition des métastases après la chirurgie du primitif de 41,9 mois.

### **Autres localisations**

Six gestes locaux ganglionnaires ont été effectués : la chirurgie (n=3 en premier traitement local ; n=1 en 2<sup>ème</sup> traitement local), la radiothérapie (n=1), la cryothérapie (n=1). Deux patientes ont eu une résection ovarienne métachrone, dans un but curatif. Un patient a eu une atteinte gastrique métachrone qui a été réséquée. Un patient a eu une résection de métastase cérébrale métachrone. Un patient a eu une cryothérapie sur une métastase osseuse, un patient une résection de métastase surrénale concomitamment à une métastase hépatique.

## **2. Complications des traitements locaux des métastases (annexe 5)**

Le taux de mortalité était de 2/68 (3%) et le taux de complications graves était de 3/68 (4%). Chez les patients ayant eu un traitement chirurgical, le taux de mortalité était de 2/45 (4%). Un patient a eu un sepsis sévère, après résection hépatique métachrone chez un malade en progression sous chimiothérapie. Il est décédé à J55 post-opératoire d'une défaillance multi-viscérale. Une patiente a eu une DPC pour une tumeur jugée résécable. Un nodule hépatique a été réséqué (l'examen extemporané était négatif mais l'analyse anatomopathologique définitive a montré qu'il s'agissait d'une métastase). Un pontage entre l'artère iliaque et le moignon de l'artère gastro-duodénale a été effectué en raison de l'occlusion de deux stents du tronc cœliaque. Les suites ont été marquées par une fistule biliaire, puis une péritonite stercorale, pour laquelle une colectomie droite et une double stomie (iléostomie et colostomie gauche) ont été réalisées. La patiente a eu deux hémorragies graves. Elle est décédée des suites de la deuxième intervention pour hémorragie.

Parmi les patients ayant eu une radiofréquence, un des patients traités pour une métastase hépatique a eu un biliome qui a été drainé.

Il n'y a pas eu de complication grave des traitements par radiothérapie, cryothérapie et thermoablations micro-ondes.

Les complications des traitements sont résumées dans l'annexe 5.

### 3. Analyse de la survie et des facteurs pronostics associés

#### 3.1 Survie globale et sans récurrence

Les données de survie sont présentées dans les annexes 8 et 14. La médiane de survie globale après le premier traitement local était de 36,5 mois. La médiane de survie sans récurrence après le premier traitement local était de 12,7 mois. La médiane de survie globale depuis le diagnostic initial était de 87,4 mois.

#### 3.2 Facteurs pronostics associés à une survie plus longue

Les analyses univariées des facteurs associés à la survie globale et sans récurrence sont présentées dans les annexes 13 et 16.

Les facteurs significativement associés à la survie globale après traitement local étaient la localisation pulmonaire des métastases ( $p=0,01$  ; annexe 9), un statut ganglionnaire N0 ou 1 plutôt que N2 ( $p<0,001$  ; annexe 10), des métastases métachrones plutôt que synchrones ( $p=0,029$  ; annexe 11), un temps jusqu'au traitement local inférieur à 6 mois ( $p=0,012$  ; annexe 12). La survie globale après traitement local était numériquement plus longue chez les patients dont le caractère de la résection de la tumeur primitive était R0 plutôt que R1 ou R2 ( $p=0,14$ ) et chez ceux âgés de 64 ans et plus ( $p=0,11$ ).

Un seul facteur était significativement associé à la survie sans récurrence après traitement local, la durée de contrôle de la maladie inférieure à 6 mois ( $p=0,002$  ; annexe 15). La survie sans récurrence après traitement local était numériquement plus longue chez les malades âgés de 64 ans et plus ( $p=0,06$ ) et ceux dont le statut ganglionnaire était N0 ou 1 plutôt que N2 ( $p=0,07$ ).



## Troisième partie : Discussion

---

Le traitement de référence des formes métastatiques d'adénocarcinomes pancréatiques est fondé sur la chimiothérapie et les soins de support <sup>(27)</sup>. Pour les patients de moins de 75 ans, PS 0-1 et avec une bilirubine < 1,5 la limite supérieure de la normale, le traitement de référence est une chimiothérapie par FOLFIRINOX ou gemcitabine plus *nab*-paclitaxel. Pour les patients PS 2 et bilirubine < 1,5 LSN une chimiothérapie par gemcitabine plus *nab*-paclitaxel ou gemcitabine est proposée. Pour les patients PS 0-2 et bilirubine  $\geq$  1,5 LSN ou comorbidités, on peut proposer une chimiothérapie par gemcitabine. En cas de PS 3-4, on recommande des soins de supports exclusifs. Quelques patients avec une maladie pauci-métastatique, stable sous chimiothérapie et un état général conservé ont eu un traitement local des métastases. L'efficacité et la sécurité d'emploi de ces traitements ont été peu évaluées jusqu'à présent. C'est ce que nous avons voulu faire dans cette étude.

Dans notre étude, la survie médiane après traitement local était de de 87 mois. Cette survie est nettement plus élevée que celle observée avec la combinaison de gemcitabine et *nab*-paclitaxel (8,5 mois) et le FOLFIRINOX (11,1 mois) <sup>(11,12)</sup>. Cependant, en l'absence d'essai randomisé entre chimiothérapie seule et avec traitement local, on ne peut conclure que la survie prolongée des malades de notre série était liée au traitement local. Les malades de cette étude étaient hautement sélectionnés comme l'atteste la durée médiane de contrôle de la maladie, qui était de 6 mois. Ceci explique, au moins en partie, la longue durée de survie observée dans notre étude. Les taux de mortalité post-opératoire et de complications graves étaient respectivement de 3% de 4%. Ces chiffres peuvent paraître élevés pour une thérapeutique qui n'a pas fait la preuve de son efficacité. Ils sont cependant du même ordre de grandeur que ceux observés avec les traitements locaux des métastases de cancer colorectaux<sup>(13,15-20,28)</sup>. Les facteurs pronostics associés à une meilleure survie étaient la localisation pulmonaire des métastases, des métastases métachrones plutôt que synchrones, un statut ganglionnaire N0 ou N1 de la tumeur primitive (survie globale) et une durée de contrôle de la maladie inférieure à 6 mois (survie globale et sans récurrence).

Les données des études publiées sur le sujet, identifiées grâce au moteur de recherche PUBMED sont résumées dans l'annexe 18. Douze études ayant inclus un total de 354 patients ont été publiées. Quatre études principales portaient sur les traitements des métastases

hépatiques synchrones<sup>(29-32)</sup>, une sur les métastases synchrones et métachrones<sup>(33)</sup> et une sur les métachrones<sup>(34)</sup>. La médiane de survie globale depuis le traitement local des métastases hépatiques variait de 11,4 à 39 mois<sup>(29-34)</sup>. Le taux de complications graves variait de 8,6 à 34,1 p.cent<sup>(29-34)</sup>. Ces taux de complications sont supérieurs au nôtre, qui est de 3 pour 38 malades (7,9%) ayant reçu un traitement local pour métastases hépatiques. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette différence. En premier lieu, 1/3 des malades de notre série ont eu un traitement non chirurgical des métastases hépatiques, alors qu'ils étaient 10% dans les séries de la littérature. En second lieu, le taux de résection hépatique synchrones à la résection pancréatique était de 11/38 dans notre étude vs 170/200 dans la littérature. En troisième lieu, les modalités de recueil et la définition des complications n'étaient pas les mêmes dans toutes les études, ce qui peut contribuer à expliquer la variabilité des taux observés. En revanche, la médiane de survie globale de 24 mois depuis le traitement des métastases hépatiques était conforme aux résultats de la littérature. Quatre études principales ont été publiées sur les atteintes pulmonaires métachrones<sup>(34-37)</sup>. La médiane de survie globale depuis le traitement local des métastases pulmonaires variait de 19 à 47 mois. Elle n'était pas atteinte dans notre étude. Les taux de complications graves et de décès étaient nuls, comme dans notre étude. Nos résultats, et ceux de la littérature montrent que l'atteinte métastatique pulmonaire est associée à un meilleur pronostic et à une meilleure tolérance des traitements locaux.

Nous avons trouvé que l'envahissement ganglionnaire N0-1 était associé à une meilleure survie. Ce résultat n'est pas illogique mais n'apparaît pas comme facteur pronostic dans les autres études consacrées au sujet. Nous avons trouvé qu'une durée de contrôle de la maladie inférieure à 6 mois était associée à une meilleure survie globale et sans récurrence. Cette variable n'apparaît pas comme facteur pronostic dans les autres études consacrées au sujet. Tout se passe comme si les malades qui avaient reçu le traitement local plus rapidement avaient un meilleur pronostic. Ce résultat est en faveur de l'efficacité intrinsèque du traitement local des métastases des adénocarcinomes pancréatiques.

Les limites de notre étude sont inhérentes à son caractère rétrospectif, et à son effectif limité. De plus, les traitements administrés étaient hétérogènes. Le fait d'avoir réuni dans une même étude des malades avec métastases synchrones et métachrones est discutable, mais l'analyse était effectuée à partir de traitement local.

Notre étude a cependant le mérite d'avoir rassemblé un nombre conséquent de patients traités dans différents centres. La longue durée de survie, particulièrement pour les malades

ayant des métastases pulmonaires, est un résultat notable de cette étude, il est cohérent avec la littérature. L'association entre brève durée de contrôle de la maladie métastatique et survie prolongée est intéressante car elle est en faveur de l'efficacité des traitements locaux.

## Conclusion

---

Notre étude montre que, chez des malades sélectionnés, le traitement local des métastases des cancers du pancréas est associé à une survie prolongée et qu'il est sûr, avec un taux de complications graves de 4p. cent. Les meilleurs candidats paraissent être les malades avec métastases pulmonaires, métachrones, qui ont une morbidité faible et une survie prolongée. L'association entre un temps jusqu'au traitement local inférieur à 6 mois et la survie globale et sans récurrence est en faveur de l'efficacité du traitement local. Notre étude ne permet pas de déterminer si le traitement local augmente la survie globale, ou sans récurrence, de ces malades. Pour le savoir il faudrait comparer avec un groupe recevant une chimiothérapie sans traitement local.

## Bibliographie

1. Maire F, Cibot J-O, Compagne C, Hentic O, Hammel P, Muller N, et al. Epidemiology of pancreatic cancer in France: descriptive study from the French national hospital database. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* août 2017;29(8):904-8.
2. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting Cancer Incidence and Deaths to 2030: The Unexpected Burden of Thyroid, Liver, and Pancreas Cancers in the United States. *Cancer Res.* 1 juin 2014;74(11):2913-21.
3. Konstantinidis IT, Warshaw AL, Allen JN, Blaszkowsky LS, Castillo CF-D, Deshpande V, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: is there a survival difference for R1 resections versus locally advanced unresectable tumors? What is a « true » R0 resection? *Ann Surg.* avr 2013;257(4):731-6.
4. Pietrasz D, Marthey L, Wagner M, Blanc J-F, Laurent C, Turrini O, et al. Pathologic Major Response After FOLFIRINOX is Prognostic for Patients Secondary Resected for Borderline or Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: An AGEO-FRENCH, Prospective, Multicentric Cohort. *Ann Surg Oncol.* déc 2015;22 Suppl 3:S1196-1205.
5. Ghaneh P, Kleeff J, Halloran CM, Raraty M, Jackson R, Melling J, et al. The Impact of Positive Resection Margins on Survival and Recurrence Following Resection and Adjuvant Chemotherapy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg.* 24 oct 2017;
6. Whipple AO. Pancreaticoduodenectomy for Islet Carcinoma. *Ann Surg.* juin 1945;121(6):847-52.
7. McMillan MT, Allegrini V, Asbun HJ, Ball CG, Bassi C, Beane JD, et al. Incorporation of Procedure-specific Risk Into the ACS-NSQIP Surgical Risk Calculator Improves the Prediction of Morbidity and Mortality After Pancreatoduodenectomy. *Ann Surg.* 2017;265(5):978-86.
8. Vollmer CM, Sanchez N, Gondek S, McAuliffe J, Kent TS, Christein JD, et al. A root-cause analysis of mortality following major pancreatectomy. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* janv 2012;16(1):89-102; discussion 102-103.
9. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* juin 1997;15(6):2403-13.
10. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 mai 2007;25(15):1960-6.

11. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. *N Engl J Med*. 31 oct 2013;369(18):1691-703.
12. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 12 mai 2011;364(19):1817-25.
13. Rees M, Tekkis PP, Welsh FKS, O'Rourke T, John TG. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg*. janv 2008;247(1):125-35.
14. Mattar RE, Al-alem F, Simoneau E, Hassanain M. Preoperative selection of patients with colorectal cancer liver metastasis for hepatic resection. *World J Gastroenterol*. 14 janv 2016;22(2):567-81.
15. Mayo SC, Nathan H, Cameron JL, Olinio K, Edil BH, Herman JM, et al. Conditional Survival in Patients With Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Resected With Curative Intent. *Cancer*. 15 mai 2012;118(10):2674-81.
16. Chakedis J, Schmidt CR. Surgical Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. avr 2018;27(2):377-99.
17. House MG, Ito H, Gönen M, Fong Y, Allen PJ, DeMatteo RP, et al. Survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: trends in outcomes for 1,600 patients during two decades at a single institution. *J Am Coll Surg*. mai 2010;210(5):744-52, 752-5.
18. Onaitis MW, Petersen RP, Haney JC, Saltz L, Park B, Flores R, et al. Prognostic factors for recurrence after pulmonary resection of colorectal cancer metastases. *Ann Thorac Surg*. juin 2009;87(6):1684-8.
19. Hernández J, Molins L, Fibla JJ, Heras F, Embún R, Rivas JJ. Role of major resection in pulmonary metastasectomy for colorectal cancer in the Spanish prospective multicenter study (GECMP-CCR). *Ann Oncol*. 1 mai 2016;27(5):850-5.
20. Blackmon SH, Stephens EH, Correa AM, Hofstetter W, Kim MP, Mehran RJ, et al. Predictors of recurrent pulmonary metastases and survival after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer. *Ann Thorac Surg*. déc 2012;94(6):1802-9.
21. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *The Lancet*. mars 2008;371(9617):1007-16.
22. Ibusuki M, Hiraoka T, Kanemitsu K, Takamori H, Tsuji T. Complete remission of pancreatic cancer after multiple resections of locally pancreatic recurrent sites and liver metastasis: Report of a case. *Surg Today*. 1 juin 2008;38(6):563-6.
23. Sodergren M, Brammer K, Cunningham D, Mudan S. Long-term Disease-free Survival Following Combination Multi-visceral and Metastatic Resection with Neoadjuvant

FOLFIRINOX for Pancreatic Adenocarcinoma: A Case Report. *Cureus*. 19 juin 2018];7(12).

24. Miyasaka M, Noji T, Ohtaka K, Chiba R, Sato S, Shoji Y, et al. Long-term survival after repeated resection of metachronous lung metastases from pStage IA pancreatic adenocarcinoma. *Clin J Gastroenterol*. févr 2018;11(1):53-61.
25. Masui T, Kubota T, Aoki K, Nakanishi Y, Miyamoto T, Nagata J, et al. Long-term survival after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma with para-aortic lymph node metastasis: case report. *World J Surg Oncol*. 14 août 2013;11:195.
26. Tagawa T, Ito K, Fukuzawa K, Okamoto T, Yoshimura A, Kawasaki T, et al. Surgical Resection for Pulmonary Metastasis from Pancreatic and Biliary Tract Cancer. *Anticancer Res*. 2017;37(3):1413-6.
27. Neuzillet C, Bachet JB, Bauguion L, Colson Durand L, Conroy T, Dahan L, et al. «Cancer du pancréas». *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, juin 2018, en Ligne [<http://www.tncd.org>]
28. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 1 nov 2013;14(12):1208-15.
29. Crippa S, Bittoni A, Sebastiani E, Partelli S, Zanon S, Lanese A, et al. Is there a role for surgical resection in patients with pancreatic cancer with liver metastases responding to chemotherapy? *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. oct 2016;42(10):1533-9.
30. De Jong MC, Farnell MB, Sclabas G, Cunningham SC, Cameron JL, Geschwind J-F, et al. Liver-directed therapy for hepatic metastases in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: a dual-center analysis. *Ann Surg*. juill 2010;252(1):142-8.
31. Shrikhande SV, Kleeff J, Reiser C, Weitz J, Hinz U, Esposito I, et al. Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. janv 2007;14(1):118-27.
32. Tachezy M, Gebauer F, Janot M, Uhl W, Zerbi A, Montorsi M, et al. Synchronous resections of hepatic oligometastatic pancreatic cancer: Disputing a principle in a time of safe pancreatic operations in a retrospective multicenter analysis. *Surgery*. 2016;160(1):136-44.
33. Hackert T, Niesen W, Hinz U, Tjaden C, Strobel O, Ulrich A, et al. Radical surgery of oligometastatic pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. févr 2017;43(2):358-63.
34. Thomas RM, Truty MJ, Nogueras-Gonzalez GM, Fleming JB, Vauthey J-N, Pisters PWT, et al. Selective reoperation for locally recurrent or metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma following primary pancreatic resection. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. sept 2012;16(9):1696-704.

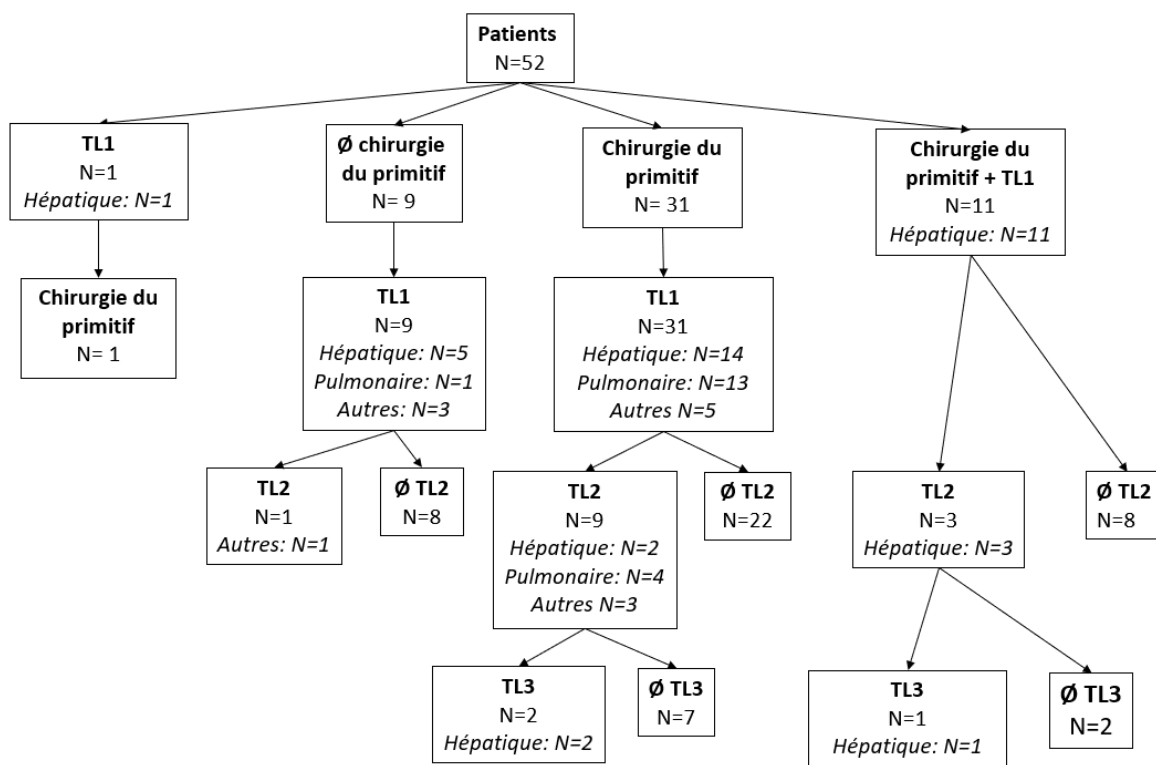
35. Yasukawa M, Kawaguchi T, Kawai N, Tojo T, Taniguchi S. Surgical Treatment for Pulmonary Metastasis of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Study of 12 Cases. *Anticancer Res.* 2017;37(10):5573-6.
36. Arnaoutakis GJ, Rangachari D, Laheru DA, Iacobuzio-Donahue CA, Hruban RH, Herman JM, et al. Pulmonary Resection for Isolated Pancreatic Adenocarcinoma Metastasis: An Analysis of Outcomes and Survival. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* sept 2011;15(9):1611-7.
37. Robinson LA, Tanvetyanon T, Springett G, Fontaine J, Toloza E, Hodul P, et al. Pulmonary metastasectomy for suspected pancreaticobiliary cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* juill 2016;152(1):75-82.
38. de Malet A, Svrcek M, Kerbaol A, Dokmak S, Paye F, de Mestier L, et al. Métastases ovariennes d'adénocarcinome pancréatique : intérêt potentiel de l'étude du profil mutationnel pour le diagnostic différentiel avec les carcinomes ovariens mucineux primitifs. *JFHOD.* 2018;
39. Doi R, Kami K, Ito D, Fujimoto K, Kawaguchi Y, Wada M, et al. Prognostic implication of para-aortic lymph node metastasis in resectable pancreatic cancer. *World J Surg.* janv 2007;31(1):147-54.
40. Falchook GS, Wolff RA, Varadhachary GR. Clinicopathologic features and treatment strategies for patients with pancreatic adenocarcinoma and ovarian metastases. *Gynecol Oncol.* mars 2008;108(3):515-9.



# Annexes

<b><u>ANNEXE 1 : DIAGRAMME DE FLUX .....</u></b>	<b><u>24</u></b>
<b><u>ANNEXE 2 : CENTRES D'ORIGINE DES PATIENTS.....</u></b>	<b><u>25</u></b>
<b><u>ANNEXE 3 : CARACTERISTIQUES DES PATIENTS ET DE LA TUMEUR PRIMITIVE .....</u></b>	<b><u>26</u></b>
<b><u>ANNEXE 4 : CARACTERISTIQUES DES TRAITEMENTS SYSTEMIQUES.....</u></b>	<b><u>27</u></b>
<b><u>ANNEXE 5 : CARACTERISTIQUES DES TRAITEMENTS LOCAUX DES METASTASES.....</u></b>	<b><u>28</u></b>
<b><u>ANNEXE 6 : CIBLES ET TYPES DE TRAITEMENTS LOCAUX.....</u></b>	<b><u>29</u></b>
<b><u>ANNEXE 7: TYPE DE TRAITEMENT LOCAL SELON LE SITE METASTATIQUE .....</u></b>	<b><u>30</u></b>
<b><u>ANNEXE 8 : SURVIE GLOBALE APRES TRAITEMENT LOCAL .....</u></b>	<b><u>31</u></b>
<b><u>ANNEXE 9 : SURVIE GLOBALE APRES PREMIER TRAITEMENT LOCAL SELON LA LOCALISATION DES METASTASES .....</u></b>	<b><u>32</u></b>
<b><u>ANNEXE 10 : SURVIE GLOBALE APRES PREMIER TRAITEMENT LOCAL SELON LE STATUT GANGLIONNAIRE DE LA TUMEUR PRIMITIVE .....</u></b>	<b><u>33</u></b>
<b><u>ANNEXE 11 : SURVIE GLOBALE APRES TRAITEMENT LOCAL SELON LE CARACTERE DES METASTASES.....</u></b>	<b><u>34</u></b>
<b><u>ANNEXE 12 : SURVIE GLOBALE APRES PREMIER TRAITEMENT LOCAL SELON LE TEMPS JUSQU'AU TRAITEMENT LOCAL.....</u></b>	<b><u>35</u></b>
<b><u>ANNEXE 13 : ANALYSE UNIVARIEE DES FACTEURS ASSOCIES A LA SURVIE GLOBALE APRES PREMIER TRAITEMENT LOCAL .....</u></b>	<b><u>36</u></b>
<b><u>ANNEXE 14 : SURVIE SANS RECIDIVE APRES PREMIER TRAITEMENT LOCAL.....</u></b>	<b><u>37</u></b>
<b><u>ANNEXE 15 : SURVIE SANS RECIDIVE APRES TRAITEMENT LOCAL SELON LE TEMPS JUSQU'AU TRAITEMENT LOCAL.....</u></b>	<b><u>38</u></b>
<b><u>ANNEXE 16 : ANALYSE UNIVARIEE DES FACTEURS ASSOCIES A LA SURVIE SANS RECIDIVE APRES PREMIER TRAITEMENT LOCAL .....</u></b>	<b><u>39</u></b>
<b><u>ANNEXE 17 : CLASSIFICATION DES COMPLICATIONS CHIRURGICALES DE CLAVIEN-DINDO-STRASBERG .....</u></b>	<b><u>40</u></b>
<b><u>ANNEXE 18 : REVUE DE LA LITTERATURE SUR LES TRAITEMENTS LOCAUX DES METASTASES D'ADENOCARCINOME PANCREATIQUE .....</u></b>	<b><u>41</u></b>

## Annexe 1 : Diagramme de flux



TL1: premier traitement local 1 ; TL2 2ème traitement local ; TL3 : 3ème traitement local

## Annexe 2 : Centres d'origine des patients

Centres	N (%)
Hôpital Beaujon (Clichy-la-Garenne)	11 (21)
Gustave Roussy (Villejuif)	10 (19)
Hôpital Paul Brousse (Villejuif)	7 (13)
Hôpital Cochin (Paris)	5 (10)
Hôpital européen Georges Pompidou (Paris)	5 (10)
Institut mutualiste Montsouris (Paris)	5 (10)
Hôpital St Louis (Paris)	2 (4)
CHU de Nantes	2 (4)
Hôpital du Kremlin-Bicêtre	2 (4)
Hôpital St Antoine (Paris)	2 (4)
Hôpital Avicenne (Bobigny)	1 (2)

### Annexe 3 : Caractéristiques des patients et de la tumeur primitive

Caractéristiques	N (%)
<b>Age médian au traitement local</b>	63 (58-71)
<b>Sexe</b>	
Homme	31 (60)
Femme	21 (40)
<b>Caractère métastatique</b>	
Synchrone	19 (37)
Métachrone	33 (63)
<b>Résécabilité de la tumeur du pancréas</b>	
Résécable	27 (52)
Borderline ou localement avancée	6 (2)
Métastatique	19 (37)
<b>Chirurgie du primitif</b>	
Oui	43 (83)
Non	9 (17)
<b>Type de chirurgie</b>	
DPC	24 (56)
SPC	18 (42)
Pancréatectomie totale	1 (2)
<b>Marges de résection</b>	
R0	27 (79)
R1	7 (21)
NC	18
<b>Degré de différenciation</b>	
Bien	19 (37)
Moyennement	13 (26)
Peu à pas	2 (4)
NC	18 (34)
<b>Stade tumeur primitive opérée (T)</b>	
T 0/1/2	17 (40)
T 3/4	24 (56)
NC	2 (5)
<b>Statut ganglionnaire tumeur primitive opérée (N)</b>	
N0	12 (28)
N1	25 (58)
N2	5 (12)
NC	1 (2)
<b>Durée de contrôle de la maladie</b>	
Inférieure à 6 mois	28 (54)
Supérieure à 6 mois	24 (46)

## Annexe 4 : Caractéristiques des traitements systémiques

Traitements systémiques	N(%)	Nombre médian de cures/ Dose
<b>Chimiothérapie néoadjuvante avant chirurgie du primitif</b>		
Oui	7 (14)	
Non	45(86)	
<b>Type de chimiothérapie (néoadjuvante)</b>		
FOLFIRINOX	3 (43)	12(4-13)
GEMCITABINE	1(14)	12
GEMOX	3 (43)	4(3-5)
<b>Chimiothérapie adjuvante</b>		
Oui	40 (93)	
Non	3 (7)	
<b>Type de chimiothérapie (adjuvante)</b>		
GEMCITABINE	23 (61)	
FOLFIRINOX	5 (8)	6(5-12)
LV5FU/XELODA	2 (5)	12(6-20)
FOLFOX	2 (5)	9(6-12)
GEMOX	2 (5)	10(4-16)
Autres	6(18)	NC
<b>Radiothérapie associée</b>		
Oui	12(23)	
Non	40(77)	
<b>Type de radiothérapie</b>		
Radiochimiothérapie exclusive	5 (10)	54Gy (30-65Gy)
Radiochimiothérapie néoadjuvante	4 (8)	52 Gy (50-54Gy)
Radiochimiothérapie adjuvante	3 (6)	50 Gy(45-54Gy)
<b>Chimiothérapie métastatique (1ère ligne)</b>		
Oui	45 (87)	
Non	7 (13)	
<b>Type de chimiothérapie (1ère ligne)</b>		
FOLFIRINOX	19 (42)	10(1-26)
FOLFOX	6 (13)	18(6-40)
GEMOX	6 (13)	13(4-24)
GEMCITABINE	3 (7)	12(6-13)
LV5FU/XELODA	2 (4)	4 (2-6)
GEMCITABINE-ABRAXANE	2 (4)	10(8-13)
FOLFIRI	2 (4)	4
LV5FU-ABRAXANE	1 (2)	NC
NC	4 (9)	NC
<b>Lignes ultérieures en métastatique</b>		
2ème ligne	26 (50)	
3ème ligne	12 (23)	
4ème ligne	7 (13)	
5ème ligne	2 (4)	

## Annexe 5 : Caractéristiques des traitements locaux des métastases

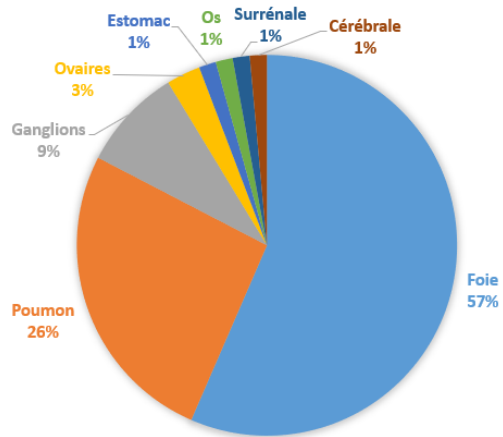
Caractéristiques des traitements locaux	N(%)
<b>Type de traitements locaux</b>	
Chirurgie	45 (65)
Radiofréquence	9 (13)
Cryothérapie	7 (10)
Radiothérapie	7 (10)
Thermoablation micro-ondes	1 (1)
<b>Cibles des traitements locaux</b>	
Foie	39 (57)
<i>Synchrones</i>	21
<i>Métachrones</i>	18
Poumons	18 (26)
<i>Synchrones</i>	0
<i>Métachrones</i>	18
Ganglions	6 (9)
<i>Synchrones</i>	2
<i>Métachrones</i>	4
Ovaires	2 (3)
<i>Synchrones</i>	0
<i>Métachrones</i>	2
Autres	4 (6)
<i>Synchrones</i>	1
<i>Métachrones</i>	3
<b>Nombre de métastases traitées</b>	
Unique	41(79)
Multiplés	11(21)
<b>Complications graves des traitements locaux</b>	
Chirurgie *	2 (4)
Radiofréquence**	1 (11)
Radiothérapie	0
Cryothérapie	0
Thermoablation micro-ondes	0

\* Décès suite à un choc septique à J55 post métastasectomie hépatique ;  
décès suite à une occlusion du tronc cœliaque en post-opératoire d'une DPC  
avec métastasectomie hépatique synchrone

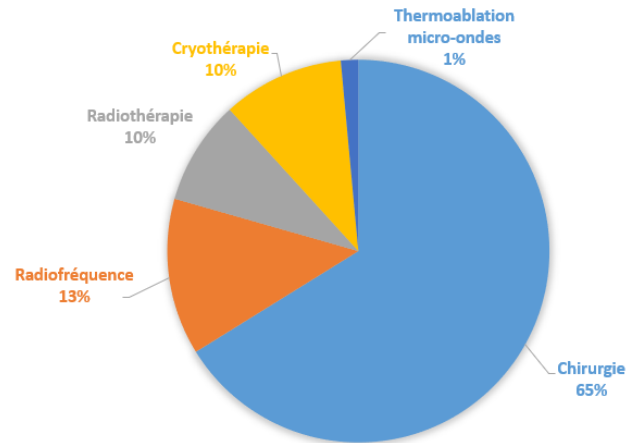
\*\* Biliome ayant nécessité un drainage

## Annexe 6 : Cibles et types de traitements locaux

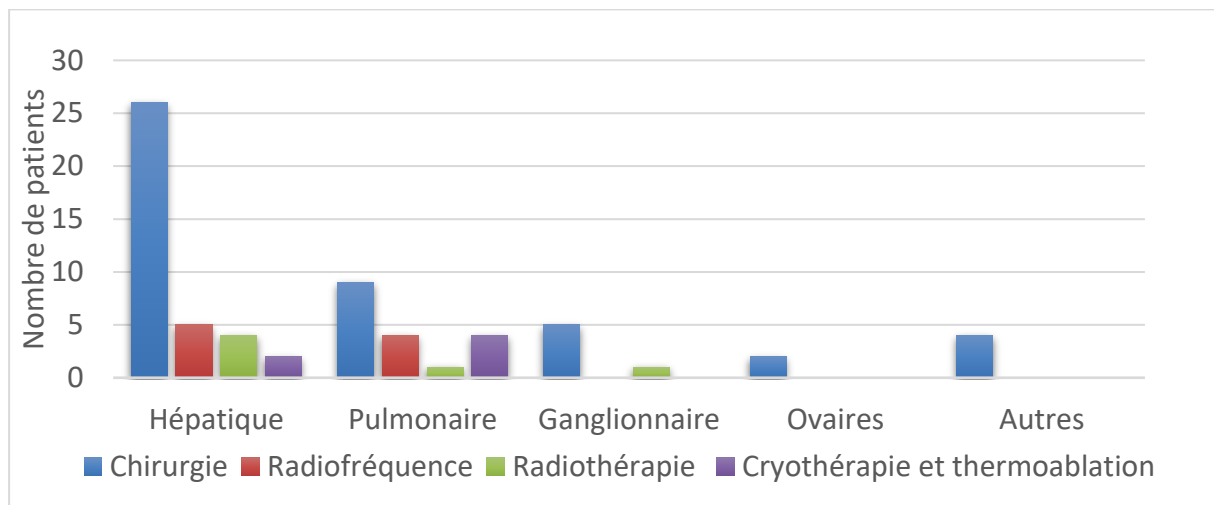
CIBLES DES TRAITEMENTS LOCAUX



TYPES DE TRAITEMENTS LOCAUX

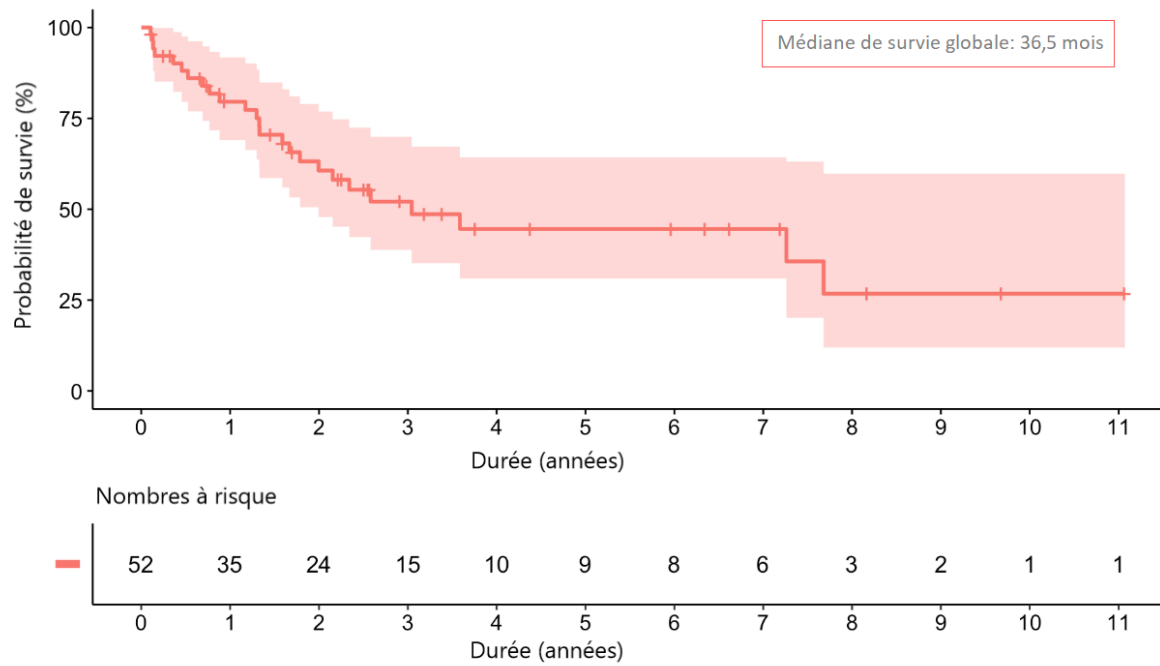


## Annexe 7: Type de traitement local selon le site métastatique

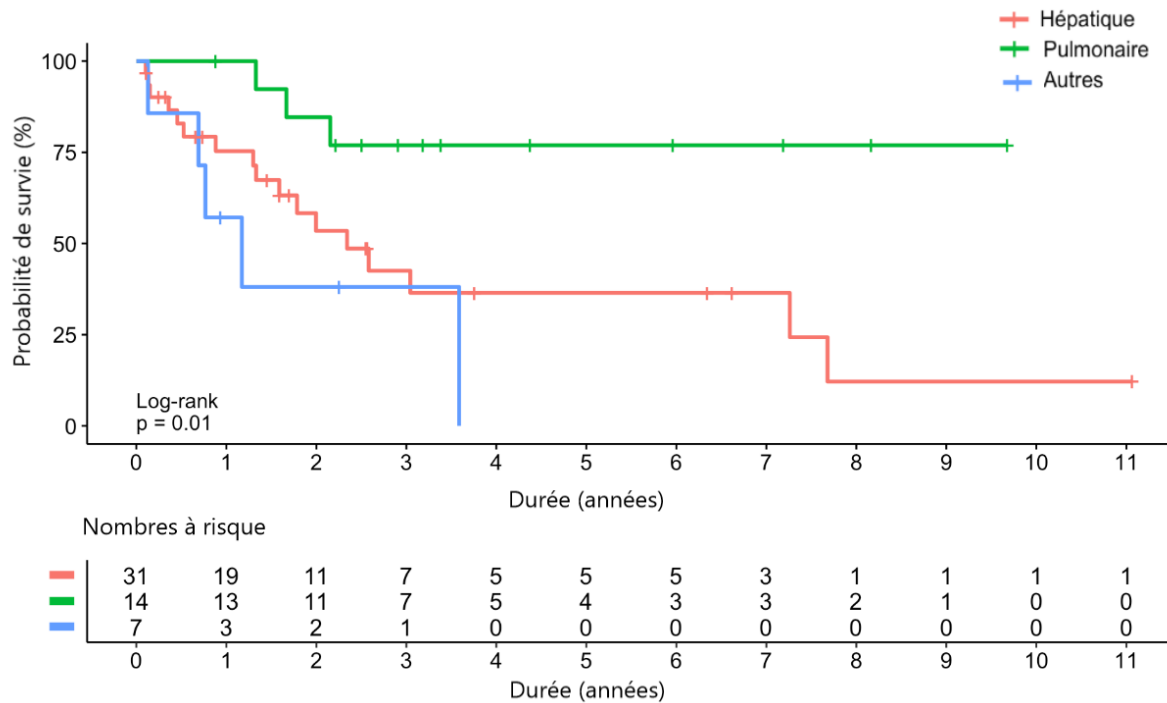




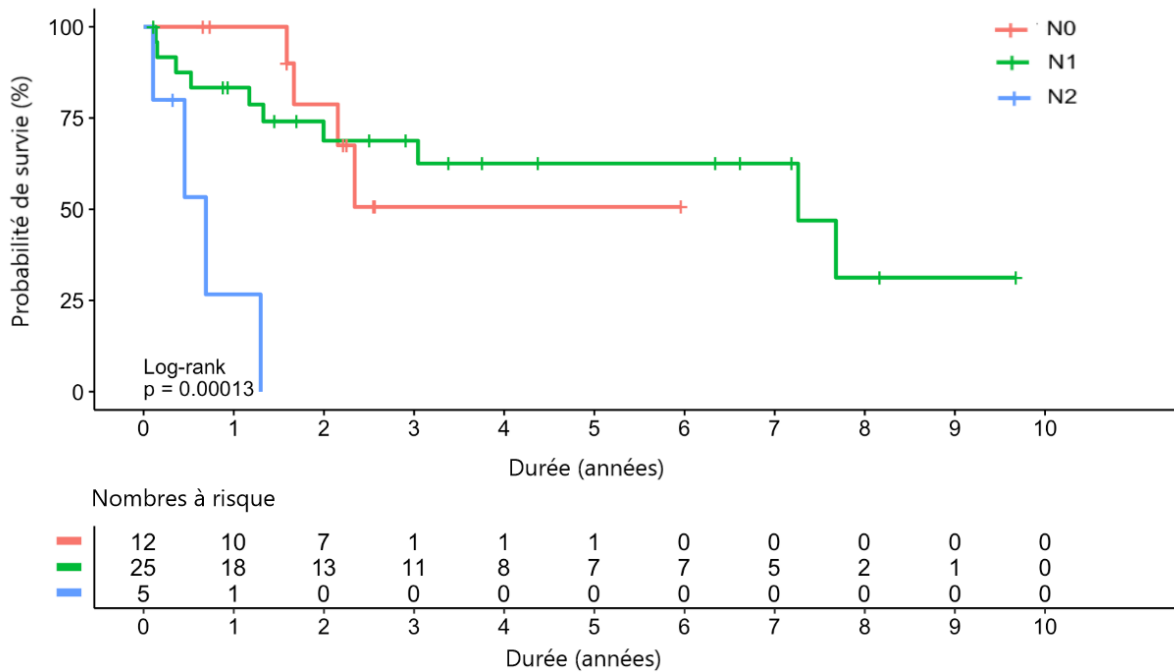
## Annexe 8 : Survie globale après traitement local



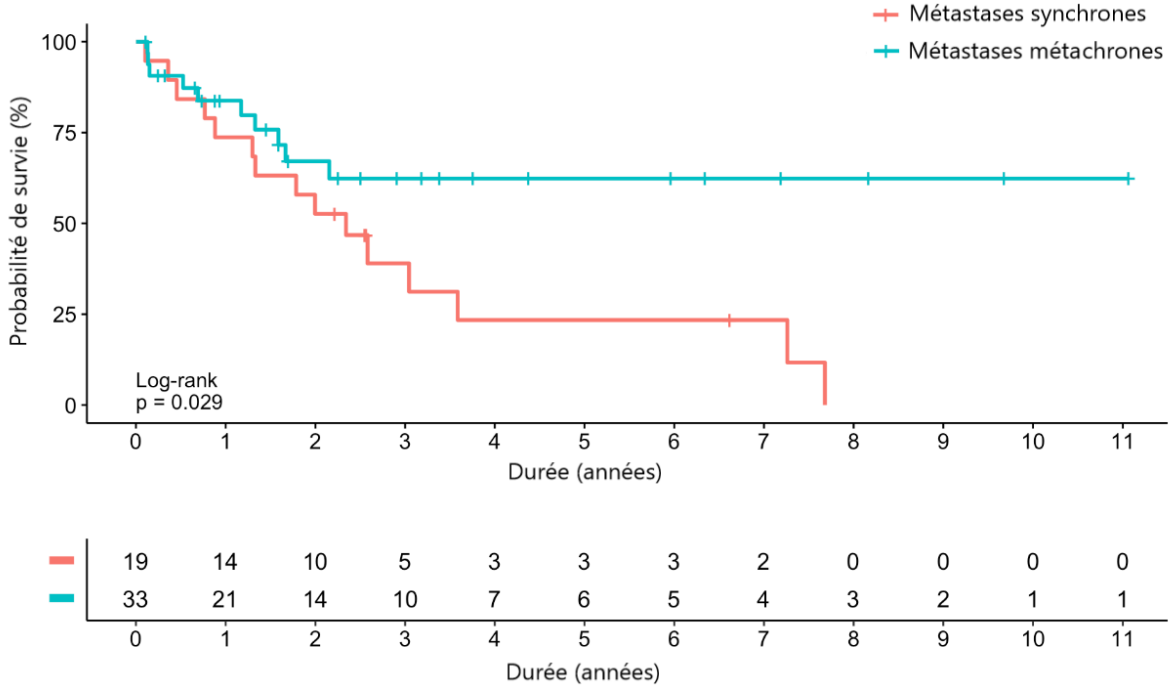
## Annexe 9 : Survie globale après premier traitement local selon la localisation des métastases



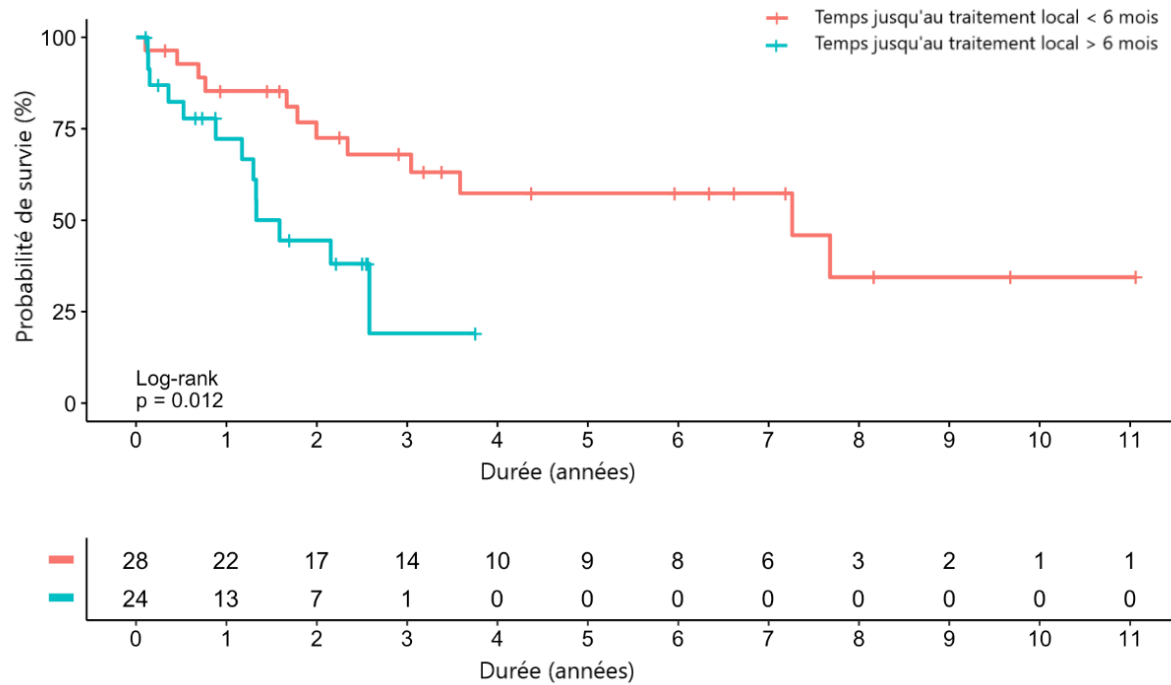
## Annexe 10 : Survie globale après premier traitement local selon le statut ganglionnaire de la tumeur primitive



# Annexe 11 : Survie globale après traitement local selon le caractère des métastases



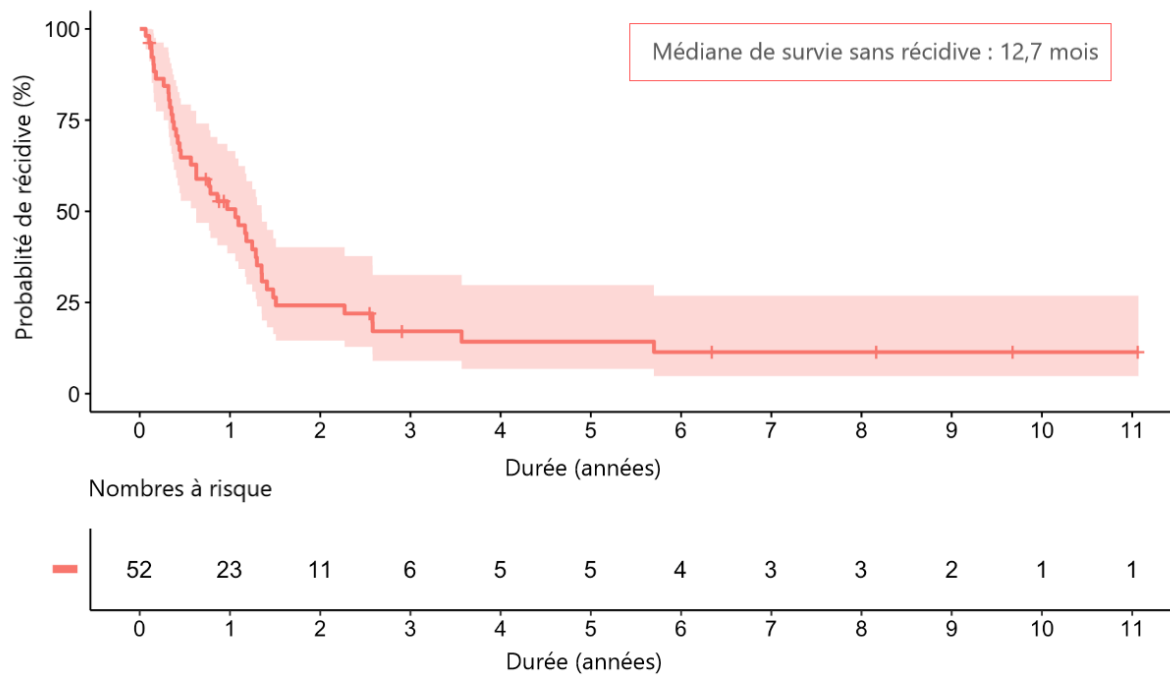
## Annexe 12 : Survie globale après premier traitement local selon le temps jusqu'au traitement local



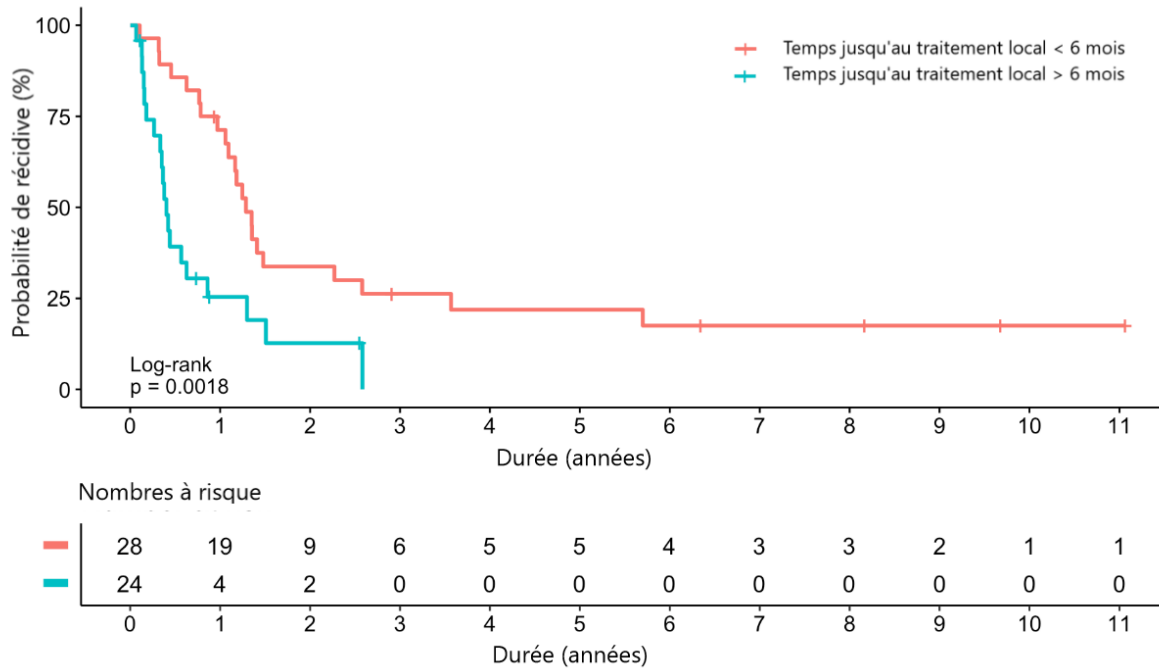
## Annexe 13 : Analyse univariée des facteurs associés à la survie globale après premier traitement local

Variable	N	Evènements	Médiane de SG (mois)	Survie à un an du traitement local		p (log-rank)	Hazard-ratio (Cox) (IC 95%)	
				(%)	(IC 95%)			
Sexe	Femme	21	9	87.13	74.2 (56,9-96,7)	0.894	1	
	Homme	31	16	36.53	83 (70,5-97,8)			
Age	<64ans	28	16	28.09	80,8 (67-97,5)	0,115	1	
	≥64ans	24	9	92.16	77,8 (62,4-97,1)			
Résécabilité au diagnostic	Résécable	27	8	NA	83,4 (69,8-99,7)	0.057	1	
	Borderline ou localement avancé	6	1	NA	83,3 (58,3-100)			
	Métastatique	19	15	28.09	73,7 (56,3-96,4)			2,34 (0,99-5,54)
Caractère métastatique	Synchrone	19	15	28.09	73,7 (56,3-96,4)	0,029	1	
	Métachrone	33	10	NA	83,8 (71,7-97,9)			0,42 (0,19-0,94)
Chirurgie du primitif	Non	9	7	21,42	66,7 (42-100)	0,225	1	
	Oui	43	18	87,13	82,8 (71,9-95,3)			0,59 (0,24-1,4)
Type de chirurgie	DPC	24	10	87.13	82,9 (68,9-99,7)	0,403	1	
	SPC/PT	19	8	28,09	83 (67,1-100)			1,53 (0,56-4,18)
Marge de résection	R0	27	7	92.16	96,3 (89,4-100)	0,144	1	
	R1-R2	7	4	20,01	85.7 (63.3-100)			2,49 (0,7-8,85)
Stade T tumeur primitive opérée	T0-T2	17	6	NA	87.1 (73,4-100)	0,989	1	
	T3-T4	24	11	87.13	82.6 (68,5-99.6)			1,01 (0,37-2,75)
Statut ganglionnaire tumeur primitive opérée	N0	12	4	NA	100 (100-100)	< 0,001	1	
	N1	25	10	87.13	83,3 (69,7-99,7)			0,96 (0,28-3,24)
	N2	5	4	8,28	26,7 (5,1-100)			10,28 (2,17-48,73)
Degré de différenciation	Bien différencié	19	7	87.13	83,9 (68,7-100)	0,394	1	
	Moyen ou peu différencié	15	6	92.16	77,4 (57,8-100)			1,61 (0,53-4,82)
Nombre de métastase	Multiple	11	7	30,98	81,1 (61,9-100)	0,546	1	
	Unique	41	18	92.16	78,9 (66,9-93,1)			0,76 (0,31-1,84)
Exposition au Folfirinox (dans les 6 derniers mois)	Non	43	21	36.53	75,5 (63,4-90)	0.708	1	
	Oui	9	4	30,98	100 (100-100)			0,82 (0,28-2,38)
Type de traitement local	Chirurgie	36	18	43,04	79,6 (67,2-94,3)	0,069	1	
	Radiofréquence	7	1	NA	100 (100-100)			0,23 (0,03-1,75)
	Autres	9	6	15,97	63,5 (37,7-100)			1,99 (0,77-5,13)
Cible traitement local	Hépatique	31	17	28,09	75,3 (60,9-93,1)	0,01	1	
	Pulmonaire	14	3	NA	100 (100-100)			0,24 (0,07-0,83)
	Autres	7	5	14,06	68.6 (40.3-100)			1,84 (0,66-5,07)
IMC	<23	16	7	25,86	92,9 (80,3-100)	0,552	1	
	≥23	16	8	30,98	73,9 (54,7-99,8)			1,36(0,49-3,76)
Taux de CA19,9	<34	17	8	92,16	75,6 (57,4-99,6)	0,155	1	
	≥34	16	12	20,01	66,7 (46,6-95,3)			1,95 (0,76-4,97)
Temps jusqu'au traitement local	<6mois	28	12	87,13	85,3 (73-99,7)	0.012	1	
	≥6mois	24	13	19,06	72,2 (55,5-94,1)			2,9 (1,22-6,89)

## Annexe 14 : Survie sans récurrence après premier traitement local



## Annexe 15 : Survie sans récurrence après traitement local selon le temps jusqu'au traitement local





## Annexe 16 : Analyse univariée des facteurs associés à la survie sans récidive après premier traitement local

Variable	N	Evènements	Médiane de SSR (mois)	p (log-rank)	Hazard-ratio (Cox) (IC 95%)	
<b>Sexe</b>	Femme	21	18	13,11	0.758	1
	Homme	31	24	11.63		0.91 (0.49-1.68)
<b>Age</b>	<64ans	28	24	9.4	0.064	1
	≥64ans	24	18	16.23		0.56 (0.3-1.04)
<b>Résécabilité au diagnostic</b>	Résécable	27	19	14.19	0.45	1
	Borderline ou localement avancé	6	4	17.74		0.79 (0.27-2.33)
	Métastatique	19	18	10.32		1.4 (0.73-2.67)
<b>Caractère métastatique</b>	Synchrone	19	18	10.32	0.261	1
	Métachrone	33	24	14.19		0.7 (0.38-1.3)
<b>Chirurgie du primitif</b>	Non	9	8	9.2	0.889	1
	Oui	43	34	12.71		0.95 (0.44-2.05)
<b>Type de chirurgie</b>	DPC	24	18	15.44	0.104	1
	SPC/PT	19	16	8.92		1.79 (0.88-3.64)
<b>Marge de résection</b>	R0	27	20	13.11	0.799	1
	R1-R2	7	6	16.23		0.89 (0.36-2.22)
<b>Stade T tumeur primitive opérée</b>	T0-T2	17	13	7.52	0.947	1
	T3-T4	24	19	13.11		0.98 (0.48-1.98)
<b>Statut ganglionnaire tumeur primitive opérée</b>	N0	12	10	11.63	0.07	1
	N1	25	18	15.44		0.7 (0.32-1.54)
	N2	5	5	5.45		2.25 (0.75-6.72)
<b>Degré de différenciation</b>	Bien différencié	19	14	16.92	0.072	1
	Moyen ou peu différencié	15	12	12.71		2.11 (0.92-4.83)
<b>Nombre de métastase traitées</b>	Multiple	11	9	14	0.981	1
	Unique	41	33	11.63		0.99 (0.47-2.09)
<b>Exposition au Folfirinox (dans les 6 derniers mois)</b>	Non	43	35	11.63	0.536	1
	Oui	9	7	18.1		0.77 (0.34-1.75)
<b>Type de traitement local</b>	Chirurgie	36	28	14	0.321	1
	Radiofréquence	7	5	16.23		0.84 (0.32-2.18)
	Autres	9	9	5.06		1.69 (0.79-3.62)
<b>Cible traitement local</b>	Hépatique	31	26	9.4	0.115	1
	Pulmonaire	14	10	16.92		0.53 (0.25-1.1)
	Autres	7	6	9.2		1.42 (0.57-3.54)
<b>IMC</b>	<23	16	14	14.14	0.663	1
	≥23	16	13	7.89		1.19 (0.55-2.55)
<b>Taux de CA19,9</b>	<34	17	15	11.63	0.883	1
	≥34	16	13	7.52		1.09 (0.51-2.32)
<b>Durée de contrôle de la maladie</b>	<6mois	28	22	15.44	0.002	1
	≥6mois	24	20	4.83		2.68 (1.41-5.07)

## Annexe 17 : Classification des complications chirurgicales de Clavien-Dindo-Strasberg

**TABLE 1.** Classification of Surgical Complications

Grade	Definition
Grade I	Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic, and radiological interventions Allowed therapeutic regimens are: drugs as antiemetics, antipyretics, analgetics, diuretics, electrolytes, and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside
Grade II	Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included
Grade III	Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention
Grade IIIa	Intervention not under general anesthesia
Grade IIIb	Intervention under general anesthesia
Grade IV	Life-threatening complication (including CNS complications)* requiring IC/ICU management
Grade IVa	Single organ dysfunction (including dialysis)
Grade IVb	Multiorgan dysfunction
Grade V	Death of a patient
Suffix "d"	If the patient suffers from a complication at the time of discharge (see examples in Table 2), the suffix "d" (for "disability") is added to the respective grade of complication. This label indicates the need for a follow-up to fully evaluate the complication.

\*Brain hemorrhage, ischemic stroke, subarachnoidal bleeding, but excluding transient ischemic attacks.  
CNS, central nervous system; IC, intermediate care; ICU, intensive care unit.

## Annexe 18 : Revue de la littérature sur les traitements locaux des métastases d'adénocarcinome pancréatique

Revue de la littérature	Type d'atteinte	Nombre de patients	Survie globale depuis chirurgie du primitif (mois)	Survie globale après récurrence (mois)	Taux de décès post-opératoire (%)	Taux de complications graves (%)
<b>Hépatiques</b>						
Tachezy et al (2016) <sup>(32)</sup>	Synchrone	69	14,5	NA	1,4	8,6
De Jong et al. (2010) <sup>(30)</sup>	Synchrone	42	17,7	NA	2,4	34,1
Shrikande et al. (2007) <sup>(31)</sup>	Synchrone	11	11,4	NA	0	24,1
Crippa et al. (2016) <sup>(38)</sup>	Synchrone	4	49	37	0	27
Thomas et al. (2012) <sup>(34)</sup>	Métachrone	6	33	NC	NC	NC
Hackert et al. (2017) <sup>(33)</sup>	Synchrone + Métachrone	85 (62+23)	NC	12,3	4,3	21,7
<b>Pulmonaires</b>						
Yasukawa et al. (2017) <sup>(35)</sup>	Métachrone	12	121	47	0	0
Thomas et al. (2012) <sup>(34)</sup>	Métachrone	7	92	NC*	NC	NC
Arnaoutakis et al. (2011) <sup>(36)</sup>	Métachrone	9	51	19	0	0
Robinson et al. (2016) <sup>(37)</sup>	Métachrone	16	52	28	0	0
<b>Ganglionnaires</b>						
Hackert et al. (2017) <sup>(33)</sup>	Métachrone	43	12,3	NA	4,7	40
Doi et al. (2007) <sup>(39)</sup>	Métachrone	19	5,1	NA	NC	6
Shrikande et al. (2007) <sup>(31)</sup>	Métachrone	9	27	NA	0	24,1
<b>Ovariennes</b>						
De Malet et al. (2018) <sup>(38)</sup>	Métachrone	11	26	8	0	18
Falchook et al. (2008) <sup>(40)</sup>	Métachrone	11	16,5	NC	NC	NC

# Résumé

## Titre de la thèse en français

**Survie après traitement local des métastases d'adénocarcinome du pancréas**

## Résumé en français

Introduction : Le but de ce travail était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement local des métastases d'adénocarcinome pancréatique et d'identifier les facteurs associés à la survie.

Patients et méthodes : Cette étude rétrospective et multicentrique a inclus des patients atteints d'adénocarcinome du pancréas, qui ont reçu un traitement local de métastase(s) synchrone(s) ou métachrone(s) dans un but curatif.

Résultats : Cinquante-deux patients répartis dans 11 centres français ont été inclus entre janvier 2000 et décembre 2017. Les métastases étaient métachrones chez 33 patients (63%). Elles étaient localisées au foie (n=39), au poumon (n=18), aux ganglions (n=6), ou ailleurs (n=6). Les métastases ont été traitées par chirurgie (n=45), radiofréquence (n=9), radiothérapie (n=7), cryothérapie (n=7) et thermoablation par micro-ondes (n=1). La durée médiane de survie globale à partir du traitement local était de 36,5 mois. Les facteurs associés à la survie étaient la localisation pulmonaire des métastases ( $p=0,01$ ), des métastases métachrones ( $p=0,029$ ), un statut N0 plutôt que N2 de la tumeur primitive ( $p<0,001$ ) et un temps jusqu'au traitement local  $\leq 6$  mois ( $p=0,012$ ). Un temps jusqu'au traitement local  $\leq 6$  mois était l'unique facteur associé à la survie sans récurrence après traitement local ( $p=0,002$ ). Le taux de complications graves et mortalité étaient de 4% et 3%.

Conclusion : Le traitement local des métastases de cancer du pancréas, chez des patients sélectionnés, est sûr et associé à une survie prolongée. L'association entre un temps jusqu'au traitement local  $\leq 6$  mois et la survie globale et sans récurrence est en faveur de l'efficacité du traitement local.

## Mots clés en français

**Adénocarcinome du pancréas, adénocarcinome métastatique, métastasectomie, radiothérapie**

## Titre de la thèse en anglais

**Survival after local treatment of pancreatic adenocarcinoma metastases**

## Résumé en anglais

Introduction: The purpose of this work was to evaluate the efficacy and tolerance of local treatment of pancreatic adenocarcinoma metastases and to identify factors associated with survival.

Patients and methods: This retrospective, multi-center study, enrolled patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma who received local treatment for synchronous or metachronous metastasis aimed at cure between January 2000 and December 2017.

Results: Fifty-two patients in 11 French centers were enrolled between January 2000 and December 2017. Metastases were metachronous in 33 patients (63%). They were localized to liver (n = 39), lung (n = 18), ganglia (n = 6), or elsewhere (n = 6). Metastases were treated by surgery (n = 45), radiofrequency (n = 9), radiotherapy (n = 7), cryotherapy (n = 7) and microwave ablation (n = 1). The median overall survival time from the local treatment was 36.5 months. Factors associated with survival were pulmonary localization of metastases ( $p = 0.01$ ), metachronous metastases ( $p = 0.029$ ), N0 rather than N2 status of the primary tumor ( $p < 0.001$ ), and time to local treatment  $\leq 6$  months ( $p = 0.012$ ). Time to local treatment  $\leq 6$  months was the only factor associated with survival without recurrence after local treatment ( $p = 0.002$ ). The rate of serious complications and mortality were 4% and 3%.

Conclusion: Local treatment of pancreatic cancer metastases in selected patients is safe and associated with prolonged survival. The association between time to local treatment  $\leq 6$  months and overall survival without recurrence is in favor of the efficacy of local treatment.

## Mots clés en anglais

**Pancreatic ductal adenocarcinoma, metastatic adenocarcinoma, metastasectomy, radiotherapy**

**Faculté de médecine René Descartes  
15 rue de l'école de médecine  
75006 Paris**