



**HAL**  
open science

# Adénocarcinome du pancréas borderline et localement avancé : impact pronostique des paramètres cliniques et histologiques d'une cohorte de 66 patients réséqués après traitement néoadjuvant total

Lorenzo Ferré

## ► To cite this version:

Lorenzo Ferré. Adénocarcinome du pancréas borderline et localement avancé : impact pronostique des paramètres cliniques et histologiques d'une cohorte de 66 patients réséqués après traitement néoadjuvant total. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03523354

**HAL Id: dumas-03523354**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03523354v1>**

Submitted on 12 Jan 2022

**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 - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER  
FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER-NIMES

**THÈSE**

Pour obtenir le titre de

**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par

**Lorenzo FERRÉ**

Le vendredi 1<sup>er</sup> octobre 2021

**Adénocarcinome du pancréas borderline et localement avancé : Impact pronostique des paramètres cliniques et histologiques d'une cohorte de 66 patients réséqués après traitement néoadjuvant total.**

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Pierre-Emmanuel COLOMBO

**JURY**

Monsieur le Professeur Jean Michel FABRE	Président
Monsieur le Professeur Éric ASSENAT	Assesseur
Monsieur le Professeur Pierre-Emmanuel COLOMBO	Assesseur
Monsieur le Docteur Lakhdar KHELLAF	Membre invité
Monsieur le Docteur Olivier RIOU	Membre invité

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER  
FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER-NIMES

**THÈSE**

Pour obtenir le titre de

**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par

**Lorenzo FERRÉ**

Le vendredi 1<sup>er</sup> octobre 2021

**Adénocarcinome du pancréas borderline et localement avancé : Impact pronostique des paramètres cliniques et histologiques d'une cohorte de 66 patients réséqués après traitement néoadjuvant total.**

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Pierre-Emmanuel COLOMBO

**JURY**

Monsieur le Professeur Jean Michel FABRE	Président
Monsieur le Professeur Éric ASSENAT	Assesseur
Monsieur le Professeur Pierre Emmanuel COLOMBO	Assesseur
Monsieur le Docteur Lakhdar KHELLAF	Membre invité
Monsieur le Docteur Olivier RIOU	Membre invité

**ANNÉE UNIVERSITAIRE 2020-2021**

**PERSONNEL ENSEIGNANT**

## ANNÉE UNIVERSITAIRE 2020-2021

### PERSONNEL ENSEIGNANT

#### Professeurs Honoraires

ALBAT Bernard	D'ATHIS Françoise	LEROUX Jean-Louis	ROCHEFORT Henri
ALLIEU Yves	DEMAILLE Jacques	LESBROS Daniel	ROUANET DE VIGNE
ALRIC Robert	DESCOMPS Bernard	LOPEZ François	LAVIT Jean Pierre
ARNAUD Bernard	DIMEGLIO Alain	Michel	SAINTE AUBERT
ASENCIO Gérard	DUBOIS Jean Bernard	LORIOT Jean	Bernard
ASTRUC Jacques	DUJOLS Pierre	LOUBATIERES Marie	SANCHO-GARNIER
AUSSILLOUX Charles	DUMAS Robert	Madeleine	Hélène
AVEROUS Michel	DUMAZER Romain	MAGNAN DE	SANY Jacques
AYRAL Guy	ECHENNE Bernard	BORNIER Bernard	SEGNARBIEUX
BAILLAT Xavier	FABRE Serge	MARTY ANE Charles	François
BALDET Pierre	FREREBEAU Philippe	MARY Henri	SENAC Jean-Paul
BALDY-MOULINIER Michel	GALIFER René Benoît	MATHIEU-DAUDE Pierre	SERRE Arlette
BALMES Jean-Louis	GODLEWSKI Guilhem	MEYNADIER Jean	SOLASSOL Claude
BANSARD Nicole	GRASSET Daniel	MICHEL François- Bernard	VIDAL Jacques
BAYLET René	GUILHOU Jean- Jacques	MION Charles	VISIÈRE Jean Pierre
BILLIARD Michel	GUITER Pierre	MION Henri	
BLARD Jean-Marie	HEDON Bernard	MIRO Luis	
BLAYAC Jean Pierre	HERTAULT Jean	NAVARRO Maurice	
BLOTMAN Francis	HUMEAU Claude	NAVRATIL Henri	
BONNEL François	JAFFIOL Claude	OTHONIEL Jacques	
BOURGEOIS Jean- Marie	JANBON Charles	PAGES Michel	
BOUSQUET Jean	JANBON François	PEGURET Claude	
BRUEL Jean-Michel	JARRY Daniel	PELISSIER Jacques	
BRUNEL Michel	JOURDAN Jacques	PETIT Pierre	
BUREAU Jean-Paul	KLEIN Bernard	POUGET Régis	
CANAUD Bernard	LAFFARGUE François	PUJOL Henri	
CHAPTAL Paul-André	LALLEMANT Jean Gabriel	RABISCHONG Pierre	
CIURANA Albert-Jean	LAMARQUE Jean- Louis	RAMUZ Michel	
CLOT Jacques	LAPEYRIE Henri	REBOUL Jean	
COSTA Pierre		RIEU Daniel	

## **ANNÉE UNIVERSITAIRE 2020-2021**

### **PERSONNEL ENSEIGNANT**

#### **Professeurs Émérites**

ARTUS Jean-Claude	DAVY Jean-Marc	LARREY Dominique	PREFAUT Christian
BLANC François	DEDET Jean-Pierre	LE QUELLEC Alain	PUJOL Rémy
BONAFE Alain	ELEDJAM Jean-	MARES Pierre	RIBSTEIN Jean
BOULENGER Jean-	Jacques	MAUDELONDE	SCHVED Jean-
Philippe	GROLLEAU RAOUX	Thierry	François
BOURREL Gérard	Robert	MAURY Michèle	SULTAN Charles
BRINGER Jacques	GUERRIER Bernard	MESSNER Patrick	TOUCHON Jacques
CLAUSTRES Mireille	GUILLOT Bernard	MILLAT Bertrand	UZIEL Alain
DAURES Jean-Pierre	JONQUET Olivier	MONNIER Louis	VOISIN Michel
DAUZAT Michel	LANDAIS Paul	MOURAD Georges	ZANCA Michel

#### **Docteurs Émérites**

PRAT Dominique  
PUJOL Joseph

## ANNÉE UNIVERSITAIRE 2020-2021

### PERSONNEL ENSEIGNANT

#### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

##### PU-PH de classe exceptionnelle

ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillessement, médecine générale, addictologie
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri- opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri- opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillessement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive

## ANNÉE UNIVERSITAIRE 2020-2021

### PERSONNEL ENSEIGNANT

DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales

## ANNÉE UNIVERSITAIRE 2020-2021

### PERSONNEL ENSEIGNANT

RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale
TOUITOU Isabelle	Génétique
VANDE PERRE Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc	Cancérologie ; radiothérapie

### **PU-PH de première classe**

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOURDIN Arnaud	Pneumologie ; addictologie
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CAMU William	Neurologie
CANOVAS François	Anatomie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérald	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique

## ANNÉE UNIVERSITAIRE 2020-2021

### PERSONNEL ENSEIGNANT

CUVILLON Philippe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique
DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
GUILLAUME Sébastien	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
GUIU Boris	Radiologie et imagerie médicale
HAYOT Maurice	Physiologie
HOUEDE Nadine	Cancérologie ; radiothérapie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie

## **ANNÉE UNIVERSITAIRE 2020-2021**

### **PERSONNEL ENSEIGNANT**

MORANNE Olivier	Néphrologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie
PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
TRAN Tu-Anh	Pédiatrie
VERNHET Hélène	Radiologie et imagerie médicale

### **PU-PH de seconde classe**

BOURGIER Céline	Cancérologie ; radiothérapie
CANAUD Ludovic	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
CAPDEVIELLE Delphine	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CLARET Pierre-Géraud	Médecine d'urgence
COLOMBO Pierre-Emmanuel	Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent	Radiologie et imagerie médicale
DAIEN Vincent	Ophtalmologie
DORANDEU Anne	Médecine légale et droit de la santé
FAILLIE Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
FUCHS Florent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GABELLE DELOUSTAL Audrey	Neurologie
GAUJOUX Viala Cécile	Rhumatologie

## ANNÉE UNIVERSITAIRE 2020-2021

### PERSONNEL ENSEIGNANT

GODREUIL Sylvain	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILPAIN Philippe	Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
HERLIN Christian	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie
IMMEDIATO DAIEN Claire	Rhumatologie
JACOT William	Cancérologie ; Radiothérapie
JEZIORSKI Eric	Pédiatrie
JUNG Boris	Médecine intensive-réanimation
KALFA Nicolas	Chirurgie infantile
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)

## **ANNÉE UNIVERSITAIRE 2020-2021**

### **PERSONNEL ENSEIGNANT**

POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologique
RIVIER François	Pédiatrie
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire
STOEBNER Pierre	Dermato-vénéréologie
SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophtalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

### **Professeurs des Universités**

#### **Professeurs de première classe**

COLINGE Jacques	Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes
LAOUDJ CHENIVESSE	Dalila Biochimie et biologie moléculaire
VISIÉ Laurent	Sociologie, démographie

## **ANNÉE UNIVERSITAIRE 2020-2021**

### **PERSONNEL ENSEIGNANT**

#### **Professeurs des Universités – Médecine Générale**

##### **Professeurs de première classe**

LAMBERT Philippe

AMOUYAL Michel

#### **Professeurs Associés – Médecine Générale**

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

#### **Professeurs Associés – Médecine**

BESSIS Didier

Dermato-vénéréologie

MEUNIER Isabelle

Ophtalmologie

MULLER Laurent

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-  
opératoire

PERRIGAULT Pierre-François

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-  
opératoire

QUANTIN Xavier

Pneumologie

ROUBERTIE Agathe

Pédiatrie

VIEL Eric

Soins palliatifs et traitement de la douleur

## ANNÉE UNIVERSITAIRE 2020-2021

### PERSONNEL ENSEIGNANT

#### Maitres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers

##### MCU-PH Hors Classe – Échelon Exceptionnel

RICHARD Bruno	Médecine palliative
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

##### MCU-PH Hors Classe

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion

##### MCU-PH de première classe

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BRET Caroline	Hématologie biologique
BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MARTRILLE Laurent	Médecine légale et droit de la santé
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

## ANNÉE UNIVERSITAIRE 2020-2021

### PERSONNEL ENSEIGNANT

MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
PANABIERES Catherine	Biologie cellulaire
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie

### **MCU-PH de seconde classe**

BERGOUX Anne	Génétique
CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénérologie
FITENI Frédéric	Cancérologie ; radiothérapie
GOUZI Farès	Physiologie
HERRERO Astrid	Chirurgie viscérale et digestive
HUBERLANT Stéphanie	Gynécologie-obstétrique ; Gynécologie médicale
KUSTER Nils	Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
PANTEL Alix	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie	Thérapeutique ; addictologie
ROUBILLE Camille	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SZABLEWSKY Vanessa	Anatomie et cytologie pathologique

## **ANNÉE UNIVERSITAIRE 2020-2021**

### **PERSONNEL ENSEIGNANT**

#### **Maitres de Conférences des Universités – Médecine Générale**

##### **MCU-MG de première classe**

COSTA David

OUDE ENGBERINK Agnès

##### **MCU-MG de deuxième classe**

CARBONNEL François

FOLCO-LOGNOS Béatrice

#### **Maitres de Conférences associés – Médecine Générale**

CAMPAGNAC Jérôme

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

## ANNÉE UNIVERSITAIRE 2020-2021

### PERSONNEL ENSEIGNANT

#### Maitres de Conférences des Universités

##### Maître de Conférences hors classe

BADIA Eric	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
CHAZAL Nathalie	Biologie cellulaire

##### Maître de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine	Neurosciences
BERNEX Florence	Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine	Sciences du médicament et des autres produits de santé
DELABY Constance	Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HERBET Guillaume	Neurosciences
LADRET Véronique	Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINE Sébastien	Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel	Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine	Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent	Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme	Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie	Neurosciences
MOUTOT Gilles	Philosophie
PASSERIEUX Emilie	Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie	Histologie

## **ANNÉE UNIVERSITAIRE 2020-2021**

### **PERSONNEL ENSEIGNANT**

RAYNAUD Fabrice

Sciences du Médicament et autres produits de  
santé

TAULAN Magali

Biologie cellulaire

## **ANNÉE UNIVERSITAIRE 2020-2021**

### **PERSONNEL ENSEIGNANT**

#### **Praticiens Hospitaliers Universitaires**

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
CAZAUBON Yoann	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DAGNEAUX Louis	Chirurgie orthopédique et traumatologique
DUFLOS Claire	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MARIA Alexandre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SARRABAY Guillaume	Génétique
SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

## ANNÉE UNIVERSITAIRE 2020-2021

### PERSONNEL ENSEIGNANT

#### Praticiens Hospitaliers chargés d'enseignements

ABOUKRAT Patrick	BOGE Gudrun	DARDALHON Brigitte
AKKARI Mohamed	BOURRAIN Jean Luc	DAVID Aurore
ALRIC Jérôme	BOUYABRINE Hassan	DE BOUTRAY Marie
AMEDRO Pascal	BRINGER-DEUTSCH	DE LA TRIBONNIÈRE
AMOUROUX Cyril	Sophie	Xavier
ANTOINE Valéry	BRINGUIER	DEBIEN Blaise
ARQUIZAN Caroline	BRANCHEREAU Sophie	DELPONT Marion
ATTALIN Vincent	BRISOT Dominique	DENIS Hélène
AYRIGNAC Xavier	BRONER Jonathan	DEVILLE DE PERIERE
BADR Maliha	CADE Stéphane	Gilles
BAIS Céline	CAIMMI Davide Paolo	DJANIKIAN Flora
BARBAR Saber Davide	CARR Julie	DONNADIEU-RIGOLE
BASSET Didier	CARTIER César	Hélène
BATIFOL Dominique	CASPER Thierry	FAIDHERBE Jacques
BATTISTELLA Pascal	CASSINOTTO Christophe	FATTON Brigitte
BAUCHET Luc	CATHALA Philippe	FAUCHERRE Vincent
BENEZECH Jean-Pierre	CAZABAN Michel	FILLERON Anne
BENNYS Karim	CHARBIT Jonathan	FITENI Frédéric
BERNARD Nathalie	CHEVALLIER Thierry	FOURNIER Philippe
BERTCHANSKY Ivan	CHEVALLIER-MICHAUD	GAILLARD Nicolas
BIBOULET Philippe	Josyane	GALMICHE Sophie
BIRON-ANDREANI	COLIN Olivier	GENY Christian
Christine	CONSEIL Mathieu	GERONIMI Laetitia
BLANC Brigitte	CORBEAU Catherine	GINIES Patrick
BLANCHARD Sylvie	COROIAN Flavia-Oana	GRECO Frédéric
BLANCHET Catherine	COUDRAY Sarah	GUEDJ Anne Marie
BLATIERE Véronique	CRANSAC Frédéric	GUYON Gaël
BOBBIA Xavier	CUNTZ Danielle	HENRY Vincent

## **ANNÉE UNIVERSITAIRE 2020-2021**

### **PERSONNEL ENSEIGNANT**

JAMMET Patrick	MOUSTY Eve	ROULET Agnès
JEDRYKA François	MOUTERDE Gaël	RUBENOVITCH Josh
JREIGE Riad	PANSARD Nicole	SANTONI Fannie
KINNE Mélanie	PERNIN Vincent	SASSO Milène
LABARIAS Coralie	PERRIGAULT Pierre	SCHULDINER Sophie
LACAMBRE Mathieu	François	SEGURET Fabienne
LANG Philippe	PEYRON Pierre-Antoine	SENESSE Pierre
LAZERGES Cyril	PICARD Eric	SKALLI El Medhi
LE GUILLOU Cédric	PICOT Marie Christine	SOLA Christelle
LEGLISE Marie Suzanne	PIERONI Laurence	SOULLIER Camille
LOPEZ Régis	POQUET Héléne	STOEBNER DELBARRE
LUQUIENS Amandine	PUJOL Sarah-Lise	Anne
MANZANERA Cyril	PUPIER Florence	TEOT Luc
MARGUERITTE	QUANTIN Xavier	THIRION Marina
Emmanuel	RAFFARD Laurence	VACHIERY-LAHAYE
MARTIN Lucille	RAPIDO Francesca	Florence
MATTATIA Laurent	RIBRAULT Alice	VERNES Eric
MEROUEH Fadi	RICHAUD-MOREL	VINCENT Laure
MEYER Pierre	Brigitte	WAGNER Laurent
MILESI Christophe	RIDOLFO Jérôme	ZERKOWSKI Laetitia
MORAU Estelle	RIPART Sylvie	
MOSER Camille	RONGIERES Michel	

## **REMERCIEMENTS**

***Au président du jury, Monsieur le Professeur Jean-Michel FABRE.***

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Vous représentez pour moi le modèle de pensée et de morale kantien appliqué à l'art chirurgical. Puisse votre proximité pour les années à venir m'apporter des leçons durables ! Mon respect à votre égard n'est égalé que par l'admiration que je vous porte. Recevez ma gratitude de participer, aux côtés de votre équipe, à l'aventure humaine de votre service.

***Au jury, Monsieur le Professeur Éric ASSENAT.***

Vous voir partager votre savoir et votre sagesse avec autant de simplicité et de disponibilité est l'illustration d'un engagement sans faille à autrui. Vous êtes la source d'une inspiration apaisante, que j'admire. Je vous remercie chaleureusement d'accepter de juger ce travail.

***Au jury, Monsieur le Docteur Lakhdar KHELLAF.***

Notre rencontre est l'heureux fruit de ce travail auquel tu as tant participé. J'ai pris beaucoup de plaisir à entrapercevoir par tes yeux le monde de l'anatomopathologie qui m'était alors peu familier, mais aussi à toutes nos discussions satellites, qui nous ont ouverts l'un à l'autre. J'espère que l'avenir nous réservera de nouveaux projets communs.

***Au jury, Monsieur le Docteur Olivier RIOU.***

Merci d'accepter de juger ce travail. J'espère qu'il pourra modestement rapporter votre engagement pour nos patients communs. Les prises en charge, que nous avons partagées, n'ont pas manqué de me le démontrer.

***À mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur Pierre-Emmanuel COLOMBO.***

Pierre Emmanuel, je vous suis hautement redevable de la vocation qui m'anime aujourd'hui et ma reconnaissance restera inaltérable. Notre rencontre remonte à mon externat et vous avez su d'une étincelle créer un foyer ardent. Durant l'internat, vous m'aurez accompagné de ses prémices à son aboutissement, que matérialise ce travail. Je vous remercie très sincèrement pour la bienveillance de vos nombreux conseils et espère continuer à bénéficier de vos enseignements.

***À tous mes anciens maîtres,***

*À vous tous qui avez forgé le jeune chirurgien que je m'apprête à devenir. Vous m'avez formé et confié une fraction de la relation et de la confiance qui vous unissait aux patients qui s'en référaient à vous. Recevez mes humbles remerciements.*

À **Monsieur le Professeur Phillippe ROUANET**, pour la démonstration de la ténacité dont vous savez faire preuve et pour m'avoir accueilli dans votre unité à mes balbutiements de ma nouvelle vie d'interne, dont je n'aurai pu rêver meilleures prémices. À **Anne MOUREGOT**, pour l'intérêt et les enseignements constants que vous m'avez apportés depuis mon externat. Je vous dois mon premier surjet intradermique et mes premières anastomoses. À **Marian GUTOWSKI**, pour son esprit et sa méthode.

À **Christophe VACHER**, pour sa rigueur, son savoir et son plaisir à le partager et à **Isabelle CONSTANT** pour sa pédagogie, sa patience et sa générosité. J'ai découvert les gardes de chirurgie générale à vos côtés et ensemble, vous m'avez ouvert à l'universalité de notre belle profession. Aux urologues sétois, **Didier AYUSO**, **Bruno SEGUI** et **Vincent ABD EL FATTAH**, aux orthopédistes sétois, **Didier LEDOUX**, **Kamel JAMITOUCHE** et **Lamine LAMOUDI** pour vos enseignements, votre soutien indéfectible dans cet été mouvementé et pour tous les bons moments partagés ensemble, dont un anniversaire inoubliable.

À **Françoise GUILLON**, vos engagements multiples vous honorent. Qu'ils soient dans notre formation, dans le souci constant que vous avez des patients qui vous confient leur santé ou encore dans le sens exacerbé de la justice qui vous anime. Merci pour tous ces exemples quotidiens qui nous enrichissent et nous guident.

À **Régis SOUCHE**. Régis, je ne saurais comment te définir au mieux, un maître, un ami, un modèle, un soutien, une oreille, une boussole, un électrochoc. Voir ton énergie débordante me pousse tous les jours à essayer de me dépasser. Tu es l'héritier d'une école de chirurgie à laquelle je suis heureux et fier d'appartenir. Merci infiniment.

À **Mehdi EL SKALLI**, ton calme et ta sagesse sont une source d'inspiration pour mon âme. Tu sais allier avec équilibre convivialité et convictions. Ta jeunesse est éternelle.

À **Monsieur le Professeur David NOCCA**, votre détermination à mener à bien tous vos projets, denses et foisonnants, ne peut que forcer le respect. Malgré la variété et la complexité de vos occupations, vous parvenez à garder intègre une présence clinique rassurante pour les patients qui s'en réfèrent à vous et formatrice pour les équipes qui vous entourent. Merci pour vos enseignements.

À **Monsieur le Professeur Francis NAVARRO**, votre engagement dans la réforme pédagogique est notable. Mon passage aux côtés de votre équipe a été une étape marquante de mon internat, au service d'une activité noble et fascinante.

À **Astrid HERRERO**. Astrid, tu occupes une place toute particulière dans mon cœur. Notre première rencontre, au décours d'une transplantation alors que je n'étais qu'un jeune externe confortait mes aspirations chirurgicales précédemment acquises. Plus tard, j'ai découvert la merveilleuse personne que tu étais au-delà de la chirurgienne et enseignante engagée. Quel plaisir aujourd'hui d'évoluer à tes côtés ! Ta disponibilité t'illustre et je t'en remercie vivement.

À **Monsieur le Professeur Fabrizio PANARO**. Fabrizio, ta vitalité communicative et ton amour de l'enseignement apportent une vraie émulation aux personnes qui t'entourent. Ce fut un plaisir de partager ces six mois à tes côtés.

À **Monsieur le Professeur Jacques DOMERGUE**, parce qu'un air de pays catalan soufflait sur chacune des interventions que nous avons partagées.

À **Hassan BOUYABRINE**. Hassan, je ne peux que tomber en admiration quand je vois l'abnégation avec laquelle tu affrontes la complexité des dossiers qui te sont confiés, la sérénité avec laquelle tu les abordes et l'humilité que tu en retires. Merci pour tes enseignements, qui dépassent le cadre chirurgical.

À **Hussein HABIBEH**, parce que tu as toujours su me montrer l'alliance de l'efficacité et la qualité dans les gestes chirurgicaux, principalement d'urgence, que nous avons partagés.

À **Monsieur le Professeur Michel PRUDHOMME**. Pour la disponibilité que vous gardez malgré la lourde tâche de gestion administrative qui vous incombe. Pour votre plaisir de la transmission, qui m'a accompagné des premiers cours d'anatomie en première année de médecine jusqu'à l'issue de mon cinquième semestre dans votre unité.

À **Monsieur le Professeur Frédéric BORIE**, pour votre engagement dans notre formation et pour l'image de rigueur, médicale et chirurgicale, que vous nous véhiculez chaque jour.

À **Marie-Christine LE MOINE**, pour vos enseignements en service, au bloc et au cours du DIU de traumatologie viscérale que vous continuez à animer.

À **Jérémy RIPOCHE**, pour ta bienveillance. Ton injonction « tout le monde mange » quand tu venais me chercher dans le bureau lorsque, sous la charge, je m'apprêtais à renoncer à ce temps consacré du repas. Pour ton professionnalisme, quand tu savais prêter une oreille attentive à tous les dossiers, sans te cantonner aux tiens, toujours dans le souci du patient. Tu es un modèle d'énergie et de justesse.

À **Martin BERTRAND**, pour tes enseignements d'anatomie lors de séances de dissection, pour les discussions percutantes sur la terrasse de notre bureau, avant ton départ en mobilité à l'autre bout du globe. Ton esprit vif est un plaisir à côtoyer.

À **Ion DONICI**, pour l'image de ton efficacité.

À **François QUENET**, pour l'image de votre engagement et de votre travail acharné. Pour l'apprentissage raisonné de la chirurgie hépatique et de la laparotomie. Pour votre plaisir de l'art de la discussion et du partage de votre culture.

À **Sébastien CARRERE**, pour ta rigueur martiale, ton pragmatisme chirurgical et ton humour décapant. Évoluer à tes côtés est une formidable leçon de vie.

À **Olivia SGARBURA**, pour l'image de l'équilibre que tu arrives à trouver entre ta vie professionnelle, entre blocs et congrès, et ta vie familiale.

À **Monsieur le Professeur Charles Henri MARTY-ANE**, je suis gratifié d'avoir pu faire votre connaissance. Monument de la chirurgie thoracique montpelliéraine, c'est un plaisir, et un espoir pour notre avenir, que de voir que la force de votre engagement ne s'est pas estompée au fil des années mais qu'elle garde toute sa vigueur.

À **Monsieur le Professeur Pierre ALRIC**, pour m'avoir accueilli dans votre unité et m'avoir ouvert à la chirurgie vasculaire.

À **Monsieur le Professeur Ludovic CANAUD**, pour votre malice pétillante, votre intelligence rare, pour vos enseignements.

À **Kheira HIRECHE**, pour la tendresse que tu caches sous ta carapace.

À **Laurence SOLOVEI**, pour ta spontanéité qui souffle comme un vent de liberté.

À **Monsieur le Professeur Bernard ALBAT**, dont la simplicité détonante m'avait accueilli, alors externe en cardiologie, lors d'une greffe cardiaque et je garderai les premiers battements de ce cœur longtemps en mémoire. Votre présence, plusieurs années après, au sein du même service, atteste de votre sens infaillible du devoir.

À **Monsieur le Professeur Jean Marc FRAPIER**, pour les interventions que nous avons partagées ensemble.

À **Thomas GANDET** et à **Marouane OUZZANIIBRAHIMI**. Vous m'avez enseigné la pratique de la sternotomie, mais également communiqué les valeurs chères à votre discipline.

À **Philippe ROUVIÈRE**. Rien ne nous destinait à nous rencontrer et pourtant c'est avec un grand plaisir que j'ai aperçu votre spécialité au travers de vos gestes, dont j'admèrerai longtemps la danse.

***À tous mes anciens chefs,***

*À vous tous qui avez fait don de votre temps et de votre énergie pour me transmettre, par pur esprit de compagnonnage, les savoirs et compétences que vous aviez acquis auprès de vos maîtres et prédécesseurs. Recevez mes sincères remerciements.*

À **Fabien WILK**. Fabien, alors que j'étais un bien jeune externe, tu étais mon interne. Un interne formidable, celui que je rêvais de devenir. J'espère m'être approché du modèle. Par la suite, tu fus également mon chef, à deux reprises, celui que j'espère aujourd'hui égaler. Pour tout l'investissement pédagogique que tu as su développer, pour la rigueur et le raisonnement systématique que tu as su m'enseigner, mais aussi pour tous les moments agréables que nous avons partagés, reçois mes très sincères remerciements.

À **Laure DELMOND**, avec qui j'ai partagé ma première intervention en tant qu'interne et quelques visites mémorables. Merci pour ce semestre inoubliable.

À **John CHAUVAT**. John, un modèle d'intégrité, un raisonnement logique d'une mécanique implacable, un geste sûr et décidé, une abnégation sans faille, une spontanéité détonante, une sensibilité rare. Ton amitié m'est chère. Tu fais partie des maîtres dont j'espère suivre la voie.

À **Antoine COIGNAC**. Antoine, quel plaisir d'avoir pu travailler avec toi à deux reprises. Ton calme n'égale que tes compétences, ton intelligence et ta gentillesse. Je suis fier aujourd'hui de reprendre ta couleur et de compter parmi tes amis. J'espère m'en montrer digne. Merci pour tes enseignements.

À **Chakir HOCINE**, pour tes visites thématiques, toutes en sons et images, toujours dans la bonne humeur. Pour ta démonstration de courage au quotidien.

À **Piera LEON**, à **Mathieu GONOT-GASCHARD**, à **Al Warith AL HASHMI**, pour ces moments intenses partagés ensemble, entre prélèvements, chirurgie programmée et chirurgie d'urgence.

À **Mihane NAYERI**, pour ton engagement dans la filière et dans la formation des jeunes, pour ta gentillesse et ton esprit critique, pour ton sens de la justice. Merci infiniment.

À **Célia PICHY**, à **Aure DESPEYROUX**, à **Etienne BOUTRY**, pour toutes ces nuits gardoises, à un rythme effréné.

À **Alix BOUILLIN**, pour les bons moments partagés un certain été, pour ces leçons du quotidien que je tacherai d'appliquer au mieux. Ta rigueur t'honore.

À **Caterina CUSUMANO**, un nom qui raisonne comme une chanson, deux fois quatre syllabes. Une belle rencontre, une tendresse insoupçonnée. À nos visites et à nos interventions interminables, qu'à tes côtés, je n'appréhendais jamais.

À **Jowan NASSIB**, co-interne dans ma spécialité, que je découvrais encore, puis chef de clinique dans ta spécialité que je découvrais toujours, tu as toujours su, par plaisir ou par contrainte, me pousser à approfondir ma réflexion. Aux bons moments passés ensemble.

À **Robin CHASTANT**. Quelle belle découverte que ta rencontre en chirurgie vasculaire ! J'ai pu voir un engagement total pour tes patients et aussi ceux des autres. Merci.

À **Marie Clotilde BRUNET**, pour ces instants de douceur dans un monde de brutes.

À **Marta SILVESTRI**, dont je me rappelle avec émotion l'arrivée dans notre service. Merci pour les leçons de chirurgie mais aussi de vie, plus largement.

À **Suleyman TALEB**, dont j'ai toujours admiré les capacités d'adaptation incroyables, l'abnégation répétée, mais également la réelle bonté qui émane de toi. Tu as toujours dû faire tes preuves doublement. Tu es aujourd'hui un jeune chef compétent. Merci.

À **Thomas BARDOL**. Thomas. Tu entames la génération des chefs que j'ai vue grandir et éclore à mes côtés. Depuis nos premiers échanges sur la terrasse de l'internat de Sète, j'ai toujours apprécié nos conversations. Tu es un modèle pour moi, médical, chirurgical et humain. A chaque fois que notre ressemblance lointaine, ayant trait avant tout à notre capillarité débordante et notre stature, pousse nos patients à nous confondre, je ne peux m'empêcher d'en tirer une forme de satisfaction. Je serai heureux de profiter à nouveau de ton expérience à ton retour l'an prochain. Merci pour tes enseignements et ton amitié.

À **Antoine GAUTIER**. Antoine, ta personnalité est unique. Ce petit grain de folie qui te rend si attachant fait qu'on ne peut pas se passer de toi. Ces dernières semaines, tu m'as réellement formé à ce qui allait être ma réalité à partir du mois de novembre. Pour cette année passée ensemble, pour ta confiance et pour les images de force et de sérénité que tu nous as transmises. Merci.

À **Charlotte FERRANDIS**. Charlotte. Tu es mon aînée immédiate et tu me montres la voie. Perspicace, tu es une véritable boute-en-train, toujours la phrase juste et une capacité à trouver un sobriquet adapté à chaque personnage ou situation. Je suis heureux de partager mes débuts d'assistantat avec toi. Merci pour cette année passée ensemble et pour celles à venir.

## ***Aux équipes médicales,***

*À tous ceux qui ont marqué ma formation, d'apprenti médecin à apprenti chirurgien. À tous ceux qui, malgré la segmentation du soin aujourd'hui n'ont pas oublié sa raison, le patient, et m'ont enseigné une part de leurs connaissances.*

À **Ziad KHOUEIRY** et à **Christophe HEDON**, pour votre dévouement à l'enseignement des externes de l'USIC de cardiologie alors que vous étiez, avec le recul, clairement surmenés.

À **Amadou KONATÉ** et à **Patricia RULIER**, pour votre raisonnement médical et votre pédagogie bienveillante dont je garderai le souvenir à jamais.

Aux médecins de l'ancien **CARM** et de l'ancienne **réanimation métabolique**, pour tous vos enseignements, médicaux et humains. Aux médecins du **DAR B**, à **Julie CARR**, à **Audrey DE JONG**, à **Marion MONNIN** pour votre accueil en tant qu'externe il y a de nombreuses années maintenant.

À **l'équipe de radiologie de Saint Éloi**, pour avoir toujours pris le temps, avec plus ou moins de plaisir et de choix, de lire et de commenter avec moi des imageries, de discuter et d'argumenter des indications de scanners ou de gestes radiologiques. Aux anciennes cheffes de cliniques toujours pétillantes, à **Carole ALIMANT**, à **Laure ESCAL**, à **Margaux HERMIDA**. Aux plus anciens, à **Christophe CASSINOTTO**, à **Ali BELGOUR**, à **Marie-Ange PIERREDON-FOULONGUE**, à **Valentina SCHEMBRI**. À la dernière arrivée, **Lauranne PIRON**, que je découvre encore. Vous tous, avez énormément participé à ma formation, beaucoup plus que vous ne l'imaginez certainement. Merci de m'avoir toujours laissé votre porte ouverte.

À **l'équipe d'anesthésie du bloc Saint Éloi**. À **Élisabeth CUCHET** pour tes histoires toujours enrichissantes, à **Yvan POUZERATTE** pour ta vitalité infinie et tes précieux conseils, à **Jean Marc DELAY** pour ta détermination sans faille, à **Daniel VERZILLI** pour ta sagesse, à **Alice MILLOT** pour ton application, à **Sofia BRIXEL**, la petite dernière et à notre très regrettée **Marie GENIEZ** que j'embrasse. Votre compagnonnage pendant ces cinq années a construit ma réflexion médicale et mon algorithme décisionnel.

À l'équipe de gastro-entérologie de Saint Éloi. À **Romain ALTWEGG**, toujours surprenant, pour ses nombreuses qualités dont sa disponibilité auprès des patients et des internes. À **Stéphanie FAURE**, son acolyte, dont je remercie le soutien à un instant précis. À **Lucile BOIVINEAU**, pour sa qualité de communication. À **Lucy MEUNIER**, dont je me remémore avec beaucoup de nostalgie les conférences de l'internat. À **Antoine DEBOURDEAU**, dont la folie n'égale que le génie. Ton enthousiasme et ton humour sont un vrai électrochoc. À **Jean Christophe VALATS**, pour son intérêt pour les beaux dossiers. Vous aurez tous également participé à ma formation bien plus que vous ne l'imaginez. Merci de continuer à faire vivre à l'unisson nos deux spécialités.

Aux équipes d'oncologie, de radiologie, de gastro-entérologie et d'anesthésie de l'ICM, qui ont également participé à ma formation à la même hauteur que les équipes suscitées. À **Fabienne PORTALES**, pour sa présence réconfortante. À **Corrado ROVANI**, et ses leçons de pose de DVI échoguidée, à **Pierre SENESSE** et **Nicolas FLORI**, pour leurs compétences et disponibilité sans faille, à **Gilles LECLERC**, à **Horatiu POPESCU**, à **Sophie REY DIT GUZER**, à **Jésus DIAZ**, à **Lana ZORIC**, à **Jibba AMRAOUI**, pour toutes les leçons que vous m'avez enseignées.

### *Remerciements spéciaux,*

À **Benjamin RIVIÈRE**, pour ton implication dans ce travail, aux côtés de Lakhdar, tu as participé à la relecture des cas de notre cohorte, mais tu as aussi pris le temps de me transmettre certaines de tes connaissances. Pour ta disponibilité et ton ouverture, merci.

À **Lise FLANDRIN**, dont le sens maternel n'a d'égal que son engagement auprès de l'internat de Saint Éloi. Tu égaies chacun de nos repas.

À **Monsieur le Professeur Laurent VISIER**, pour votre liberté et justesse d'esprit, votre intelligence, votre simplicité et votre franchise. Vos enseignements, en première année, puis lors de l'organisation des séances de tutorat pendant deux années et enfin lors du master I recherche, que vous dirigez, ont été pour moi, l'occasion d'un véritable cheminement intellectuel.

À **Monsieur le Professeur Michel CHAMMAS**, pour vos bons soins et conseils lorsqu'ils étaient requis.

## ***Aux équipes paramédicales et soignantes,***

*Si le métier de médecin et de chirurgien s'apprend évidemment au contact du malade, il s'apprend également aux côtés des personnes qui en assurent le soin permanent. Vous citez toutes et tous serait pour moi impossible et l'assurance d'oublier de nombreuses et de trop importantes personnes, alors je m'oblige à ne pas m'y risquer.*

Ma première rencontre avec le corps infirmier date de mon stage infirmier en réanimation médicale où l'accueil chaleureux de l'équipe avait permis mon adoption rapide. J'avais été marqué par votre conception du soin au malade, très respectueuse dans un environnement qui aurait toutes les chances d'être déshumanisant, et m'en suis servi comme fondement pour définir la mienne.

Par la suite, les infirmiers et infirmières de service, aguerris, ont joué un rôle très important dans mon apprentissage médical, à la fois des besoins du malade et des conduites à tenir. Quel jeune interne n'est pas allé voir **Céline** à l'ICM, **Mérodie** ou **Christine** en chirurgie A, **Viviane** en chirurgie B pour demander quelques conseils ?

Les infirmiers de blocs opératoires, de Saint Éloi, d'Arnaud de Villeneuve, de l'ICM, m'ont offert le pendant chirurgical de cet apprentissage. Leur sens du détail et les années d'expériences en ont fait des maîtres de la rigueur chirurgicale, m'exposant les habitudes de chaque praticien et les raisons sous-jacentes. **Maguelone, Martine** et **Nicole** à l'ICM, **Jean-René, Nathalie, Stéphanie, Anna, Sylvia, Laetitia, Anne Gaëlle, Delphine, Laurent, Carlos, Simon, Claude**, avant ta reconversion en infirmier de réanimation, à Saint Éloi. **Céline, Cindy** à ADV. Tous et toutes vous citez serait comme je l'ai dit impossible, mais sachez à quel point je m'estime redevable à votre égard.

Une pensée affectueuse pour nos régulatrices, **Mona KHALIL** et **Corine Héraut**, qui nous supportent quotidiennement, dans tous les sens du terme, et nos secrétaires de compétitions **Alexandra LOISIN** et **Sarah MARGERIN** pour leur efficacité et leur polyvalence, toujours dans la joie et la bonne humeur.

Une tendresse particulière pour **Marlène**, aide-soignante à l'ICM, qui, quand elle me voyait durer des heures dans mon bureau sans parvenir à terminer mon travail d'astreinte, m'amenait toujours quelques victuailles et qui, une fois la vague d'astreintes passée, ne manquait pas de m'inviter dans des soirées endiablées.

## *À mes co-internes,*

À **Salah KHAYAT**. Salah, de l'un de mes premiers stages d'externe en néphrologie, où nous étions ensemble, à aujourd'hui, je ne peux que noter la constance de tes qualités. Tu es aujourd'hui un chef accompli. Si tu as toujours été un collègue de travail d'exception, tu es aussi et surtout un ami que j'ai toujours autant de plaisir à retrouver.

À **Chloé SERAYSSOL**, qui m'effrayait un peu au début et qui s'est révélée être une meneuse d'exception. Pleine d'énergie, tu finissais ton internat, je commençais le mien. Tu m'as énormément appris sur l'art de la gestion d'un service en chirurgie viscérale. J'espère que nos routes se croiseront encore. À **Samantha HUET**, que j'ai toujours retrouvée avec plaisir. Tu as été un vrai support de réussite pour moi, tu m'as épaulé à mes débuts, tu m'as soutenu. À **Lidia LASCH**, qui ferme le triptyque féminin qui m'a tant appris au premier semestre. J'espère pouvoir rendre à des plus jeunes ce que vous m'avez donné toutes les trois. Merci.

À **Kassim KOURBANHOUSSEN**, à **Adrien BOCHER**. Pour l'apprentissage des premiers gestes, pour les rires partagés et les moments passés ensemble.

À **Manuel CARDOSO**. Nous avons vécu ensemble cette transition qu'est le début de l'internat. Milan était bien triste de nous voir arriver si tard. Tu t'apprêtes à franchir le même saut professionnel que moi, mais tu as pris de l'avance sur la paternité. Félicitations encore pour ton beau parcours.

À **Jean-Philippe DIMIER**, pour ces marathons de gardes sétoises et les améliorés partagés. C'est toujours avec plaisir que j'espère te croiser au décours d'un avis à Lapeyronie. À **Charline GARCON**, pour sa vitalité inversement proportionnelle à sa hauteur. C'était un bel été.

À **Diane GENET**. Diane, quels beaux semestres d'hiver nous avons partagés ! Le premier d'une douceur particulière, le second à un rythme plus effréné. Ton dynamisme naturel n'en est ressorti que plus fort. Je suis heureux de savoir que je partagerai ces deux années à venir avec toi. À **Béatrice VAN DE PERRE**, d'une tendresse cotonnée. Tu as une oreille attentive et un jugement jamais trop hâtif. À **Sofian SERIDJ**, qui est parti vers d'autres horizons, mais avec qui nous avons partagé de bons moments.

À **Lorène TALLET**. Ma lolo, mon diminutif au féminin. Nos chemins se suivent depuis quelques années, de l'ICM externe jusqu'à la transplantation hépatique. J'espérais en secret que nous serions co-chefs un jour quelque part, mais tu as finalement préféré utiliser la scie et le marteau. Tu as toujours été un condisciple exemplaire et une véritable amie. Je te souhaite du bonheur et de la réussite dans la voie que tu as choisie.

À **Guillaume DE MEEÛS**, qui partageait ce rythme intense avec nous toujours dans la bonne humeur. Notre noyau dur a tenu parce qu'il était soudé. Notre amitié perdure depuis et je lui souhaite de belles et heureuses années. Merci.

À **Simon ROUCOTE**, toujours rocambolesque. Tellement que tu en as écourté notre première rencontre. À **Ryad HADJALI**, pour ta légende. Personne ne raconte mieux les histoires que toi. J'ai hâte de vous revoir tous les deux dès le mois de novembre. À **Clara BOURLA**, pour nos deux semestres communs, pleins de rebondissements. À **Vanille ADAMSKI MAIGROT**, pour ta spontanéité et ton naturel, pour tes robes surprenantes parfois, pour ta fiabilité toujours.

À **Christophe TAOUM**, pour toutes ces astreintes sur fond de musique zen à 80 décibels. Parce que la rencontre était belle, parce que l'on s'est bien amusé cet été-là et parce que j'ai adoré travailler avec toi. À **Benoît TESSIER**, tendre râleur à ses heures perdues, mais d'une efficacité redoutable. C'était un plaisir de travailler avec toi aussi. À **Céleste DEL BASSO**, toujours surprenante et pleine de vie.

À **Mathieu MOQADDAM**. Tu débordes d'énergie, parfois tant, qu'il est difficile de te suivre. Tu es un travailleur acharné et un ami fidèle, j'ai beaucoup appris à tes côtés.

À **Aude NGUYEN**. Aude, une année côte à côte, partagée dans chacune de nos disciplines. Tu es exceptionnelle, d'une tendresse infinie et d'une fiabilité parfaite. Je souhaite que les occasions de nous revoir soient multiples.

À **Ramla KIRECHE**, dont le cœur affleure et le courage ne manque pas. À **Alexandre AZOULAY**, le maître d'une organisation très personnelle mais diablement efficace. Tu es l'enfant perdu de notre filière. À **Anya OUERK**, petit moustique acharné, mais qui trace diablement bien sa voie.

À **Guillaume AUJOULAT**, ton humour parfois incompris me fait toujours sourire. J'ai beaucoup apprécié travailler à tes côtés. Tu es un confrère sûr. J'ai hâte de te retrouver autour des champs dès novembre pendant nos gardes.

À **Chloé DRUET**, au caractère trempé et à la volonté affirmée. À **Anahi LLANOS**, toujours volontaire et enjouée, c'est un plaisir de t'avoir adopté dans la filière. À **Soufiane CHAMI**, dont le dévouement à l'art chirurgical est total et que j'espère recroiser un jour.

À **Pauline GIRAUD**. Ma petite Pauline, tu as toutes les clés pour devenir une grande chirurgienne. Je réalise que tu étais la dernière co-interne de premier semestre avec qui j'aurais travaillé. Pour tes successeurs, je ferai maintenant partie de la génération suivante. Merci pour tous ces moments partagés ensemble. Ton sérieux, ta franchise et ta spontanéité font de toi une personne riche que j'espère continuer à découvrir.

À **Danildo RAGEL**, mon compagnon de galère ce semestre. La libération approche, sois en sûr. La formation, elle, continuera toute notre vie de chirurgien. Merci d'égayé notre quotidien par ta présence et ton humour.

À **Seïla FALL**, à l'expressivité exacerbée, à l'organisation chargée et l'emploi du temps varié, à la décision assurée.

À **Emanuele CARUSO**, dont la rigueur et la fidélité vont de pair. Ton cœur est accueillant, ta maison toujours ouverte. Ton doute méthodique est ta force. C'est un plaisir de partager ce dernier semestre avec toi.

À **Marie ALAUX**, que j'ai vu éclore avec plaisir il y a deux ans maintenant. Toujours un peu en bougonnant, tu abats avec brio toutes les tâches qui te sont attribuées et parfois celles des autres. Tu es une personne attachante pour laquelle j'ai beaucoup d'affection.

À **David GOZALICHVILI**, à te connaître, je ne peux m'empêcher de regretter la rapidité avec laquelle ses six mois sont passés. Tu es une personne rare, dévouée à ton art et un véritable liant dans une équipe. Ton courage au travers des épreuves de la vie t'illustre. Merci pour ce semestre.

***À ceux avec qui je n'ai pas eu la chance de travailler,***

À **Audrey L'HOSTIS**. Un pilier de la filière. Tous les gens qui travaillent avec toi t'encensent. Ta thèse a été l'occasion d'une rétrospective de notre rencontre. Ta prise de fonctions de l'autre côté du Vidourle nous éloigne, mais je souhaite préserver notre amitié durablement. À l'avenir ! Tu as toute mon admiration pour ton beau parcours.

À **Cyprien TOUBERT**, qui pousse l'admiration de ses pairs en tant que chef. Tu es droit et juste, tu récoltes les fruits de ton travail acharné. Je suis heureux de commencer mon assistanat à tes côtés.

À **Luca THEUIL**, dont l'énergie anime une volonté que rien n'arrête. Ton investissement dans la filière est notable. Tu es une personne riche que je découvre encore.

À **Suzanne GAY**, pour ton intensité flamboyante et la vitalité débordante qui sont toujours une source de plaisir répété à chaque rencontre.

À **Bader AL Taweel**. Et pourtant nous nous croisons depuis ma première année. Je te redécouvre comme chef et je ne peux que souligner tes qualités en la matière qui font l'unanimité parmi tous les internes de notre filière.

À **Caroline BUGNON** et à **Pauline BALAGHIEN**, votre avenir se trace avec succès.

À **Mathias ALINE**, à **Marie Hélène PISSAS**, à **tous les anciens chefs internes** qui ont marqués les esprits, dont les noms raisonnent encore sur les murs de l'internat ou les affiches du nouvellement nommé « bureau des légendes » et dont nous sommes l'héritage culturel.

À tous les plus jeunes et moins jeunes, à **Lazare SOMMIER**, qui a la difficile tâche de référent de filière et que je côtoie moins que ce que je ne le souhaiterai. À **Benoit RIMET** et son calme légendaire. À **Laurianne CUNIAL** et à **Chloé MARSOLLIER**, que j'espère croiser au décours d'un de leur stage à venir.

***Aux anonymes,***

*À tous ceux qui d'un sourire, d'une action désintéressée, d'un engagement altruiste participent à rendre meilleur le monde de demain.*

## *Aux amis rencontrés en route,*

À **Charlotte TRAVERSON**, qui est une des premières personnes rencontrées en entrant en médecine et qui est toujours présente aujourd'hui. Ta bienveillance et ton dévouement à l'autre font de toi une personne rare. À **Zahir AKARRI**, son compagnon et mon ami que je retrouve toujours avec plaisir, pour toutes nos discussions, ta culture, les moments passés et surtout ceux à venir. À vous deux, vous renvoyez l'image d'un équilibre apaisant. Bienvenue à **Aurore**.

À **Alban TOFFOLI**, qui a bercé mon externat d'aventures noctambules, mais aussi de moments plus studieux. Tu combines à la perfection ce difficile compromis entre une vie personnelle épanouie et un engagement professionnel total. À **Geoffrey PARIS**, pour ta nonchalance touchante. À **Léo BARDOT**, pour ta liberté d'esprit.

À **Pierre-Emmanuel CHAMMAS**, pour l'illustration de ton courage et ta détermination à mener de front tant de projets avec succès. Ton amitié m'est précieuse. À **Ève DENIS** qui s'unit à toi et que je suis ravi de découvrir.

À **Manon RÉDA**, pour nos aventures montpelliéraines, transatlantiques puis dijonnaises. Ton acuité est grande et la discussion n'en est que plus relevée. À **Valerian DUCLOS**, qui partage désormais sa vie et que je retrouve toujours avec plaisir. À **Juliette MAUREL**, dont les idéaux se traduisent toujours en actions puis à **Benoit ROUME**, qui la rend heureuse aujourd'hui.

À **Blanche BERGERET**, pour la tendresse qu'elle a toujours manifestée puis à **Pierre-Emmanuel GIROUD** qui partage désormais sa vie autour de leur magnifique **Camille**. À **Cécile ELLEAU**, pour sa détermination à appliquer ses convictions qui est pour moi un modèle et dont l'absence l'an prochain va créer un véritable vide dans nos cœurs.

À **Dimitri DALY-ERAYA**. Tu as été un véritable soutien pendant les années de vie commune que nous avons partagées. Tu es un esprit rare et atypique, doté d'une incroyable bonté. Tes incroyables ressources insoupçonnées me surprendront toujours.

À **Carole KOPPEL** et à **Camille JOURDAN**, pour être toujours volontaires à la moindre expérience qui se dessine. Votre départ annoncé est une déchirure pour moi.

À **Eva TAMBURRO** et à **Julien BELAN**, pour les instants partagés dans l’océan Indien jusqu’à nos rencontres montpelliéraines qui sont toujours de qualité.

À **Paul VIAL D’ALLAIS**, ce colocataire improbable, et à cet été à mille à l’heure que nous avons traversé ensemble. À **Caroline RAFFOUX** qu’il m’a permis de rencontrer et avec qui les échanges sont toujours réel un plaisir.

À **Hugo BONNEFILLE**, qui ne se rend sûrement pas compte de toutes les opportunités qu’il a créées en choisissant le stage auquel je me destinais en premier semestre.

À **Tatiana PIGNON** et à **Justine RENAULT**, pour être d’indéfectibles amies de Charlotte, mais avoir su aussi me donner une place propre dans vos cœurs. À vos familles qui m’ont toutes deux accueilli à bras ouverts. Pour tous les moments de qualité que nous arrivons à passer ensemble et à ceux à venir. Votre sensibilité et votre intelligence font de vous deux de précieuses alliées.

À **Julia et Max HIEN**, pour toutes les expériences surprenantes que vous nous proposez toujours. Nous continuerons à répondre présents chaque fois que ce sera possible.

À **Manon TAUREL**, à **Mehdi BRAMI**, à **Clémence LOMBOIS**, à **Marie DU CAILAR**, à **Laëtitia BASTIDE**, à **Lucie MANTES**, à **Maëlle MIGNÉ**, à **Sandrine ROQUES**, à **Joffrey ALCAZAR**, à **Nicolas DUBOIS** pour avoir toujours réussi à garder notre groupe d’amis intègre et vivant.

Aux compagnons et compagnes que je n’oublie pas et qui participent à rendre leur moitié aussi inestimable qu’elles le sont. À **Thomas BUGNET**, à **Marie KHAYAT**, à **Cindy VEGA**, à **Julie BARDOL**, à **Jérémy ESTÈVES** et à tant d’autres.

À **Valentine DEROO**, dont le dynamisme est communicatif et la volonté affirmée. Je suis heureux de te savoir montpelliéraine aujourd’hui.

À **Bertille LAVENIR** et à **Romain DILLET**, dont la rencontre récente et intense n’est que la promesse d’agréables futurs moments de partage.

À tous les amis que j’ai laissés sur le nouveau continent après ma courte pérégrination transatlantique. À **Gaël WÜRZ MINETTI**, à **Victor OSWALD**, à **Marie-Kim PRAIRIE-GOSSELIN**, à **Anne KRIEF**, à **Frédéric LOUIS-BECADE**, à **Joseph KOUMAKO** et tous ceux que j’oublie.

## ***Aux amis de toujours,***

À **Lionel ISERN**, pour l'intensité avec laquelle tu traverses la vie. Notre amitié qui tend à la fraternité m'est précieuse. Ton discours libéré fait de toi le phare qui me sert de repère lorsque je m'égarer et qui m'ancre dans le réel.

À **Thomas BUI-THO**, dont l'humour décapant s'allie à une rigueur martiale. Tu es un véritable moteur au sein de notre groupe d'amis. À **Anaïs MONTIGNY** qui t'accompagne dans cette tâche et à **Samuel** qui égaie vos vies.

À **William FLORENZA**, avec qui, une fois la défiance franchie, l'amitié est sans faille. Merci pour ta fidélité maintes fois démontrée.

À **Marine CODERCH**, dont le rire et la joie communicative raisonnent encore dans mes oreilles après tant d'années écoulées depuis notre découverte mutuelle.

À **Floriane BUTIN**, qui ne désespère pas malgré mes absences répétées. De notre première rencontre à ce jour, je suis heureux de voir que notre amitié persiste.

À **Marion ALMES**, dont les retrouvailles montpelliéraines ont été heureuses et qui m'a ouvert à son cercle d'amis que j'estime. La vie parisienne rend hélas les occasions de nous retrouver plus rares.

À **Pierre REY** et à **Henri MARFIN**, que je redécouvre avec plaisir après quelques années d'éloignement. À **Audrey GERRERO**, pour ta détermination. Bienvenue à **Amélia**.

À **Sylvain FRANCESCHI**, dont l'amitié, parfois salvatrice, est à l'épreuve du temps et qui m'a fait l'honneur de m'unir à sa famille par le biais de **Suzanne**, ma très chère filleule. À cette magnifique fratrie, avec **Irène** et **Daniel**, qui m'épatent toujours autant par leur intelligence et leur capacité d'adaptation. À **Laure COMBES**, pour ta loyauté, ta perspicacité, ton intelligence rare et pour la démonstration de l'amour maternel qui t'anime à chacune de nos rencontres. À **Camille WARNAN** et à **Claire BAES**, pour la beauté de votre engagement et la ténacité qui l'anime. À **Lorraine FRANCESCHI**, **Julien LORENTZ** et **Marianne**, nouveaux montpelliérains d'adoption, débordant de projets, rompus aux discussions intéressantes, que je continuerai à découvrir avec plaisir.

À **Alexandre LAUER** et à **Florian FOSSE**, qui ont accompagné mon enfance. Que nos futures retrouvailles soient heureuses.

## *À la famille,*

À mes **parents** et à mes **grands-parents**, qui auraient sûrement apprécié ce moment. Vous m'avez toujours démontré que le travail portait ses fruits, me poussant à me dépasser toujours plus, et que le courage et la rigueur l'emportaient toujours.

À mes **tantes, oncles et cousins**, en France et en Argentine, qui ont accompagné de plus ou moins loin mon développement.

À **Claudia FERRÉ**, ma sœur. La vie n'a pas toujours été tendre et pourtant elle continue. Notre relation a été variée dans le temps, de l'enfance, au travail de forcenés que nous accomplissions l'été, aux études montpelliéraines puis strasbourgeoises, aux voyages, à la vie professionnelle. Chaque retrouvaille est un plaisir pour moi.

À la **famille MAURIÈS**, pour l'image d'une famille originale et soudée. À **Patrick et Arielle**, pour ce mois cavalaire où vous nous avez enseigné la médecine et à toutes nos rencontres enrichissantes. À vos enfants avec lesquels j'ai toujours partagé d'agréables moments. À **Laure**, à **Maud**, à **Anne-Marie**, à **Jean-Paul** et **Jeanine**, pour l'intérêt que vous m'avez toujours porté.

À la **famille CRÉPIN**, d'une présence toujours aussi chaleureuse et bienveillante. À **Nicole et Michel ROUSEAU** et leur famille pour votre convivialité maintes fois démontrée comme en témoignent les nombreux Noël passés avec plaisir à vos côtés. À **Tristan CEROSKY** et ses enfants **Lara et Léo**, qui ne manquent jamais de nous surprendre.

À **Elsa et Jérôme BEAUMONT**, à **Sébastien et Émilie BOUDOL** et leur belle et incroyable famille, avec **Pauline, Julien, Hélène** et **Maxime** dont la croissance marque pour moi le passage des années. Chacune de vos visites est le temps d'une pause rafraichissante dans la tourmente du quotidien.

À **Michel et Pascale VERTUEL**, dont le discours est toujours empreint d'une grande sagesse, véritable source d'inspiration. À **Jacqueline FAGLIN**, pour notre affection mutuelle. À **Michèle LUGA**, pour les moments partagés ensemble et ses enfants **Laura** et **Thomas CAMPREDON**, si différents, mais débordant tous les deux de qualités.

À **Guy MAURIÈS**, pour l'affection toute particulière que vous m'avez accordée et que je n'oublierai jamais. Vous étiez une véritable figure paternelle pour moi.

À **Roselyne CRÉPIN-MAURIÈS**, pour tous ces instants de vie partagés, pour votre confiance, pour votre sens de la justice. Vous êtes indéniablement d'une ressource infinie lorsqu'il s'agit de me conseiller et de me guider. Votre sincérité m'est précieuse. Votre dévouement auprès de vos enfants est admirable. Merci infiniment de participer aussi activement à mon accomplissement.

***À Charlotte MAURIÈS,***

Charlotte, dix ans que nous partageons notre vie, dix ans et c'est à la fois comme si c'était hier et comme si ça en faisait vingt. Le temps s'arrête à tes côtés. Tu me montres tous les jours que la détermination l'emporte sur l'entropie. Tu es un soutien indéfectible qui me pousse à m'améliorer continuellement. Ton intelligence pétillante, ta sensibilité exacerbée, ton engagement profond et véritable sont, pour moi, une source d'admiration et d'inspiration quotidienne.

Parce que personne ne lit en moi aussi bien que toi.

Parce que tu as ce don de m'apaiser.

Parce que nous avons traversé de très belles et de plus tristes étapes ensemble.

Parce qu'il nous reste encore tant d'années à partager.

Je t'aime.

## **SOMMAIRE**

# Sommaire

<b>Liste des abréviations</b>	<b>46</b>
<b>Liste des figures</b>	<b>50</b>
<b>Liste des tableaux</b>	<b>51</b>
<b>I. Introduction</b>	<b>52</b>
<b>II. Stratégie thérapeutique des adénocarcinomes pancréatiques</b>	<b>54</b>
<b>1. Généralités</b>	<b>54</b>
1.1 Épidémiologie et enjeux sanitaires des adénocarcinomes pancréatiques	54
1.2 Principes de la résection chirurgicale	55
1.3 Particularités histologiques des lésions pancréatiques	58
<b>2. Particularités des formes avancées</b>	<b>61</b>
2.1 Définition des formes avancées <i>Borderline Résecable (BR)</i> et <i>Localement Avancées (LA)</i>	61
2.2 Traitement d'induction des formes avancées	63
2.3 Résection chirurgicale des formes avancées	65
<b>3. Enjeux thérapeutiques des formes avancées</b>	<b>66</b>
3.1 Évaluation préopératoire de la réponse thérapeutique	66
3.2 Évaluation postopératoire de la réponse thérapeutique.	67
3.3 Concept de radiomique, enjeux à venir.	72
<b>III. Patients et méthode</b>	<b>73</b>
<b>1. Conception de l'étude</b>	<b>73</b>
<b>2. Population</b>	<b>73</b>
2.1. Critères d'inclusion	73
2.2. Critères d'exclusion	73
<b>3. Objectifs de l'étude</b>	<b>74</b>
3.1 Objectif principal	74
3.2 Objectifs secondaires	74
<b>4. Critères de jugement</b>	<b>74</b>
4.1. Critère de jugement principal	74
4.2. Méthodologie de la définition du taux de fibrose au sein du lit tumoral	74
4.3. Critères de jugement secondaire	75
4.4. Détails des données recueillies	75

5.	Considérations statistiques	81
6.	Considérations éthiques	82
<b>IV.</b>	<b>Résultats</b>	<b>84</b>
4.1.	Présentation de la population d'étude	84
4.2.	Critère de jugement principal	95
4.3.	Critères de jugement secondaires	97
4.4.	Comparabilité inter-observateur de la relecture histologique	105
	Discussion	106
5.1.	Implication des résultats et confrontation aux données de la littérature	106
5.2.	Forces et limites	114
5.3.	Perspectives	115
<b>VI.</b>	<b>Conclusion</b>	<b>116</b>
	<b>Références</b>	<b>117</b>
	<b>Annexes</b>	<b>127</b>
	<b>Serment d'Hippocrate</b>	<b>150</b>
	<b>Aphorisme hippocratique</b>	<b>151</b>
	<b>Imprimatur</b>	<b>152</b>

## Liste des abréviations

5-FU	5-FLUOROURACILE
95% IC	Intervalle de confiance à 95%
ACE	Antigène Carcino-Embryonnaire
ADC	Apparent Diffusion Coefficient
AGD	Artère Gastro-Duodénale
AHC	Artère Hépatique Commune
AJCC	American Joint Commission of Cancer
AMS	Artère Mésentérique Supérieure
ACHBT	Association de Chirurgie Hépato-Bilio-Pancréatique et Transplantation
ADKP	Adénocarcinome Pancréatique
BR	Forme avancée à la limite de la résecabilité, <i>pour Borderline Resectable</i>
Ca 19.9	Carbohydrate Antigen 19.9
CAP	<i>College Of American Pathologists</i>
CD	Clavien-Dindo
cPR	Réponse complète, <i>pour complete pathological response.</i>
Cr-POPF	Clinically Relevant Post-Operative Pancreatic Fistula
Diff.	Différenciation / Différencié
Dlr.	Douleurs abdominales
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CLCC	Centre de Lutte Contre le Cancer
CTNA	Chimiothérapie néoadjuvante
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status

Engainmt	Engainement
ET	Écart-Type
f-FIBRO	Faible fibrose (0%-60%)
F-FIBRO	Forte fibrose (<60%-100%)
FRANCIM	France Cancer Incidence et Mortalité
Gg	Ganglions lymphatiques
Gy	Gray
HE	Hématoxyline-Éosine
HES	Hématoxyline-Éosine-Safran
HR	Hazard Ratio
IA	Intelligence Artificielle
ICM	Institut de Cancérologie Montpellierain
IMC	Index de Masse Corporelle
IMRT	Intensity-Modulated Radiotherapy
INCA	Institut National Du Cancer
iPR	Réponse incomplète, <i>pour incomplete pathologic response</i>
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
ISPGS	International Study Group of Pancreatic Fistula
LA	Localement avancée, <i>pour forme avancée non résécable</i>
Ly	Lymphocytes
Méd.	Médiane
Moy.	Moyenne
NA	Non atteint

NC	Non connu
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NLR	Neutrophile / Lymphocyte Ratio
nPR	Réponse quasi-complète, <i>pour near pathological response.</i>
OAR	Organe à risque, <i>pour Organ At Risk</i>
PD	<i>Progressive Disease (critère RECIST 1.1)</i>
PNN	Polynucléaires Neutrophiles
POPF	Post-Operative Pancreatic Fistula
PTV	Volume Cible Prévisionnel, <i>pour Planning Target Volume</i>
RCTNA	Radiochimiothérapie néoadjuvante
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RC	Réponse complète ( <i>critère RECIST 1.1</i> )
RE	Résécable d'emblée, <i>pour forme résécable d'emblée</i>
RF	Paramètres radiomiques, <i>pour Radiomics Features</i>
RP	Réponse partielle ( <i>critère RECIST 1.1</i> )
SBRT	Stereotactic Body Radiation Therapy
SD	<i>Stabilised Disease (critère RECIST 1.1)</i>
Sem.	Semaines
SO	Sans Objet
SG	Survie Globale
SSR	Survie Sans Récidive
SUV <sub>max</sub>	Standardized Uptake Value
Tx_F/LT	Taux de fibrose sur lit tumoral

TC	Tronc Cœliaque
TDM	Tomodensitométrie
TEP-FDG	Tomographie par Emission de Positron au 2-[18]-Fluroro-2-Désoxy-D-Glucose
TME	Tumoral Micro-Environnement
TNM	Tumour, Nodes, Metastasis
TNT	Total Neoadjuvant Therapy, <i>ou Traitement Néoadjuvant Total</i>
TRG	Tumour Regression Grading, <i>pour score de régression tumorale</i>
VMAT	Volumetric-Modulated Arc Therapy

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Répartition des présentations oncologiques au diagnostic. _____	<b>55</b>
<b>Figure 2</b> : Représentation schématique de pancréatectomies partielles, DPC et SPG. ____	<b>56</b>
<b>Figure 3</b> : Représentation schématique d'une intervention d'APPELBY modifiée. _____	<b>57</b>
<b>Figure 4</b> : Coupes histologiques de pancréas sain. _____	<b>58</b>
<b>Figure 5</b> : Traitement et examen macroscopique en coupe sériées d'une pièce de DPC. _	<b>59</b>
<b>Figure 6</b> : Coupe histologique de pancréas tumoral. ADKP moyennement différencié. ____	<b>60</b>
<b>Figure 7</b> : Représentation schématique d'une forme RE, BL et LA. _____	<b>61</b>
<b>Figure 8</b> : Coupe histologique de pancréas tumoral, différentes réponses histologiques. _	<b>69</b>
<b>Figure 9</b> : Coupe histologique de pancréas tumoral, différentes maturités stromales. ____	<b>78</b>
<b>Figure 10</b> : Organigramme de l'étude. _____	<b>83</b>
<b>Figure 11</b> : Courbe de survie globale à partir du diagnostic. _____	<b>94</b>
<b>Figure 12</b> : Survie globale selon le taux de fibrose (0-60% / 60%-100%). _____	<b>95</b>
<b>Figure 13</b> : Répartition par année des patients de la cohorte. _____	<b>114</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Incidence du cancer du pancréas en France, par année, de 1980 à 2018. _____	<b>54</b>
<b>Tableau 2</b> : Classification NCCN 2021 de la résecabilité tumorale. _____	<b>62</b>
<b>Tableau 3</b> : Score TGR d'EVANS (a), Score TRG CAP (b) et Score TRG CAP simplifié (c). _____	<b>68</b>
<b>Tableau 4</b> : Données démographiques, clinique et radiologique au diagnostic. _____	<b>85</b>
<b>Tableau 5</b> : Données biologiques au diagnostic et préopératoire. _____	<b>86</b>
<b>Tableau 6</b> : Modalités des stratégies néoadjuvantes. _____	<b>89</b>
<b>Tableau 7</b> : Données chirurgicales et revue de morbi-mortalité. _____	<b>90</b>
<b>Tableau 8</b> : Données histologiques, score TNM, statut R. _____	<b>92</b>
<b>Tableau 9</b> : Données histologiques, autres paramètres histopronostiques étudiés. _____	<b>93</b>
<b>Tableau 10</b> : Recherche de facteurs pronostiques de SG en analyse univariée. _____	<b>99</b>
<b>Tableau 11</b> : Recherche de facteurs pronostiques de SSR en analyse univariée. _____	<b>102</b>
<b>Tableau 12</b> : Séries d'ADKP BL et LA réséqués. _____	<b>109</b>

## I. Introduction

L'adénocarcinome pancréatique (ADKP) est une tumeur solide de mauvais pronostic, au diagnostic souvent tardif et à l'agressivité tissulaire compromettant rapidement sa résecabilité *in sano*. Sa prévalence augmente au fil des décennies. Il devrait devenir la seconde cause de mortalité par cancer en 2030 (1,2). Au diagnostic, 50% des patients présentent une maladie métastatique, 30% une lésion non résecable sur des critères d'extension locale et 20% seulement présentent une lésion résecable d'emblée.

Fondées sur le gain de survie des tri-chimiothérapies proposées aux patients métastatiques (3), des stratégies néoadjuvantes cherchent à récupérer dans le giron de la chirurgie, seul traitement curatif reconnu, ces 30% de patients non résecables, localement avancées (LA) et borderline résecable (BR) mais non métastatiques.

Pour accéder à cette résecabilité, il existe notamment une stratégie admise, bien qu'aucune étude randomisée n'ait pu en faire la preuve, de traitement systémique premier par chimiothérapie, complété par un traitement local par radiochimiothérapie, constituant le traitement néoadjuvant complet (TNT) de l'adénocarcinome pancréatique.

Du fait de caractéristiques histologiques propres aux ADKP, la réévaluation morphologique par TDM et IRM pancréatique a montré ses limites en termes de prédiction de la réponse thérapeutique (4,5). En l'absence d'évolution métastatique au décours du TNT, une exploration chirurgicale est donc proposée au patient afin de statuer sur sa résecabilité. Les séries rétrospectives montrent en effet un gain de survie chez les patients ayant pu bénéficier d'une résection secondaire, avec, à l'issue, une chimiothérapie adjuvante lorsque les suites chirurgicales et l'état clinique le permettent.

L'analyse histologique de la pièce opératoire après TNT est alors déterminante pour estimer le pronostic du patient et guider la stratégie adjuvante. Cette analyse est centrée sur les mêmes données que l'analyse d'une pièce de pancréatectomie opérée d'emblée à savoir le stade ypTN, la différenciation tumorale, la présence d'engainements péri-nerveux ou d'emboles vasculo-lymphatiques ainsi que la qualité des marges d'exérèses. Elle est complétée par une évaluation de la réponse thérapeutique (6). Plusieurs scores, sont proposés sans consensus quant à leur utilisation (7–9). Si la définition d'une réponse complète (cPR) ou quasi-complète (nPR) est relativement aisée, celle d'une réponse intermédiaire reste un enjeu d'actualité. Les travaux de

Neyaz *et al.* (10) proposent une analyse quantitative sous forme d'un pourcentage de fibrose tumorale, illustrant le ratio tumeur sur lit tumoral, comme approche novatrice dans l'évaluation de cette réponse thérapeutique intermédiaire.

Notre étude, bicentrique, recense les 66 patients porteurs d'un ADKP LA ou BR ayant accédé à cette résecabilité chirurgicale à l'issue d'un tel TNT entre janvier 2010 et mai 2021. Elle vise à étudier, à la lumière des données cliniques, biologiques, radiologiques, histologiques et oncologiques disponibles, l'impact de l'évaluation de cette variable sur la survie globale (SG) et la survie sans récurrence (SSR).

## II. Stratégie thérapeutique des adénocarcinomes pancréatiques

### 1. Généralités

#### 1.1 Épidémiologie et enjeux sanitaires des adénocarcinomes pancréatiques

Le cancer du pancréas, représenté à 90% par l'adénocarcinome excréto-canalaire pancréatique (ADKP), correspond à 18% des cancers digestifs en France en 2018. Le taux de survie à 5 ans au diagnostic dépasse difficilement 10% tous stades confondus. Les dernières données de l'INCA estiment à 14 184 cas son incidence en 2018. Son augmentation est constante depuis les années 1980. (Tableau 1). Le nombre de décès est lui estimé à 11 456 la même année (11).

Année	1980	1990	1995	2000	2005	2010	2015	2018
<b>Incidence</b>	2800	3647	4471	5665	7694	9886	12468	14184

**Tableau 1 : Incidence du cancer du pancréas en France, par année de 1980 à 2018, d'après le registre des cancer du réseau FRANCIM (11).**

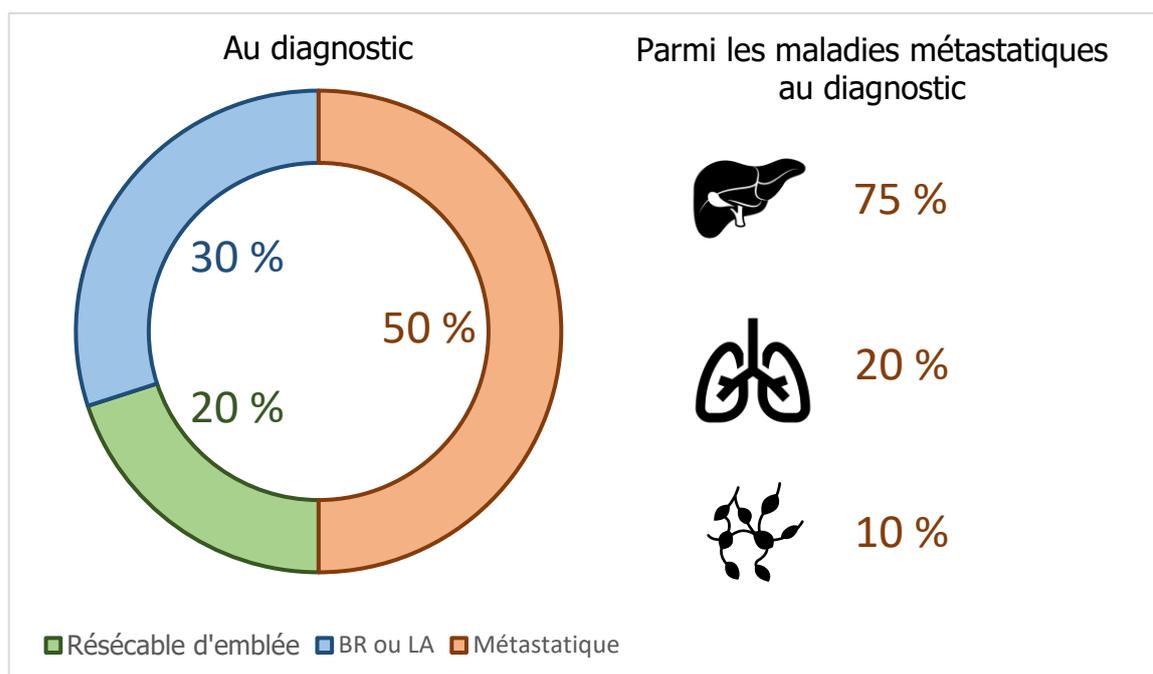
Sa forte létalité s'explique en partie par le diagnostic souvent tardif de la maladie, dont l'agressivité tissulaire au sein d'un carrefour vasculaire lymphatique et nerveux est doublée d'un fort potentiel métastatique.

Si certains facteurs de risques ont été identifiés, évitables (12) comme le tabagisme, la pancréatite chronique alcoolique, le diabète de type II et l'obésité, ou non évitables comme la pancréatite chronique héréditaire et les formes familiales de cancers pancréatiques, il n'existe pas encore de stratégie de dépistage éprouvée du cancer du pancréas.

Le cancer du pancréas est la quatrième cause de décès par cancer en France. **D'après les projections actuelles, le cancer du pancréas pourrait devenir d'ici 2030 la deuxième cause de décès par cancer après le cancer du poumon.** (1,2).

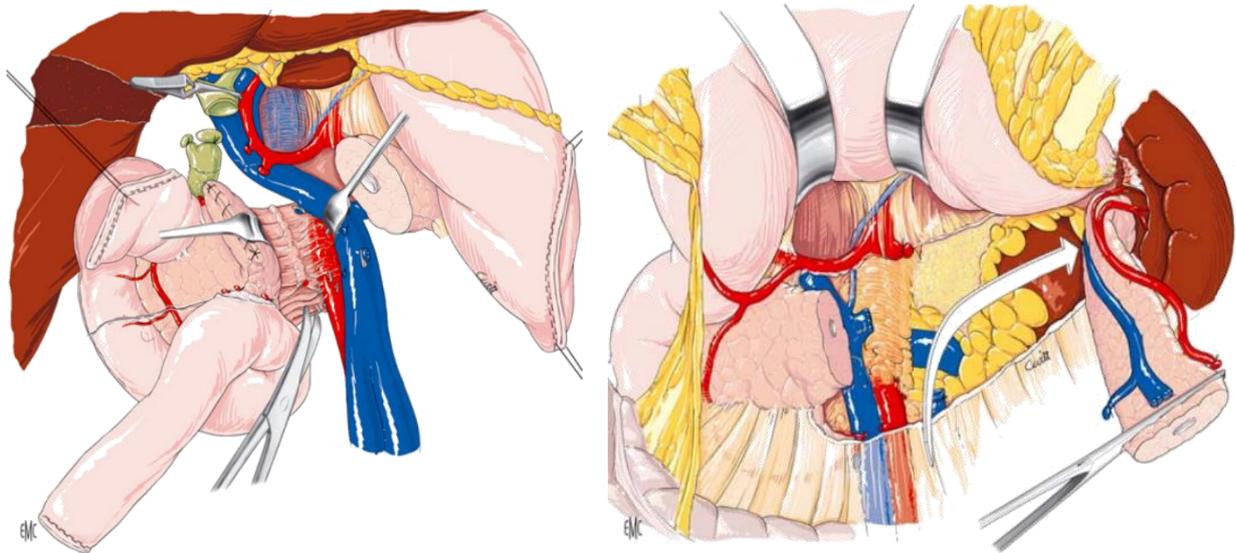
## 1.2 Principes de la résection chirurgicale

La chirurgie de résection pancréatique reste l'élément central de la prise en charge des tumeurs pancréatiques non métastatiques. Elle est aujourd'hui le seul gage de la curabilité du cancer du pancréas. Pourtant, lors du diagnostic, 50% des patients sont déjà métastatiques (75% hépatiques, 20% pulmonaires, 10% ganglionnaires à distance) et ne pourront y recourir alors que 30% sont localement avancés (LA) ou borderline résécable (BR) et seuls 20% sont résécables d'emblées (figure 1).



**Figure 1 : Répartition des présentations oncologiques au diagnostic**

Cette résection peut consister en une duodéno-pancréatetomie céphalique (13), en une spléno-pancréatectomie corporéo-caudale (14) et, plus rarement, en une duodéno-pancréatetomie totale (15) en fonction de la situation de la lésion primitive et de l'état du pancréas extra-tumoral (figure 2).



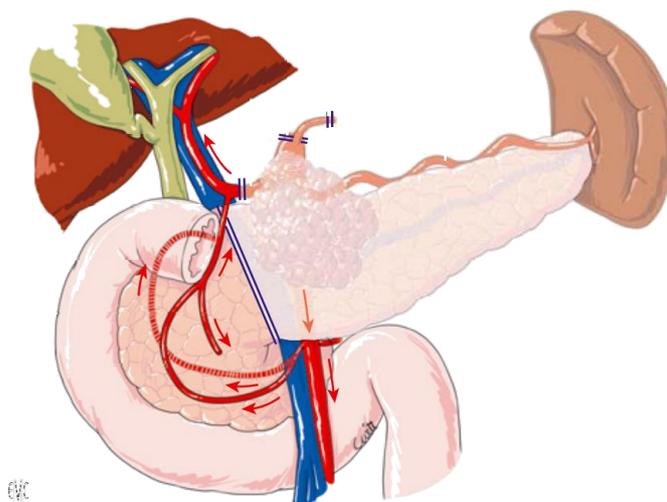
**Figure 2 : Représentation schématique de pancréatectomies partielles.**

À gauche, duodéno-pancréatetomie céphalique lors de la section de la lame rétro-portale (13).

À droite, spléno-pancréatectomie corporéo-caudale centrifuge (14).

La balance bénéfice-risque des résections vasculaires veineuses latérales ou circonférentielles est en faveur de leur réalisation après traitement néoadjuvant chez des patients sélectionnés, en augmentant la résécabilité en marge saine (R0) et la survie globale par rapport à l'absence de résection tumorale au prix d'une morbi-mortalité postopératoire accrue (16).

Celle des résections vasculaires artérielles n'est pas encore arrêtée, rapportant une morbi-mortalité supérieure aux chirurgies pancréatiques avec résection veineuse simple, sans bénéfice carcinologique prouvé (17). Dans la série monocentrique de BACHELLIER *et al.* (18), reprenant 118 pancréatectomies avec résection artérielle, la médiane de survie globale est de 13.6 mois [IC95%: 11.8–16.9 mois]. Le statut R0 (16.95 vs 11.33 mois,  $p=0.02$ ), l'absence d'invasion veineuse (18.6 vs 12.09 mois,  $p=0.02$ ) et le statut R0N0 (66.91 vs 12.5 mois,  $p=0.02$ ) sont des facteurs de bon pronostic. Ces résections artérielles peuvent être discutées en cas de variations anatomiques de l'artère hépatique, avec une artère hépatique droite accessoire qui peut être réséquée après préparation par embolisation sélective, ou foie total avec reconstruction, ainsi qu'en cas d'atteinte segmentaire de l'artère hépatique ou d'atteinte du tronc coélique avec résection selon APPELBY modifiée (19) (Figure 3).



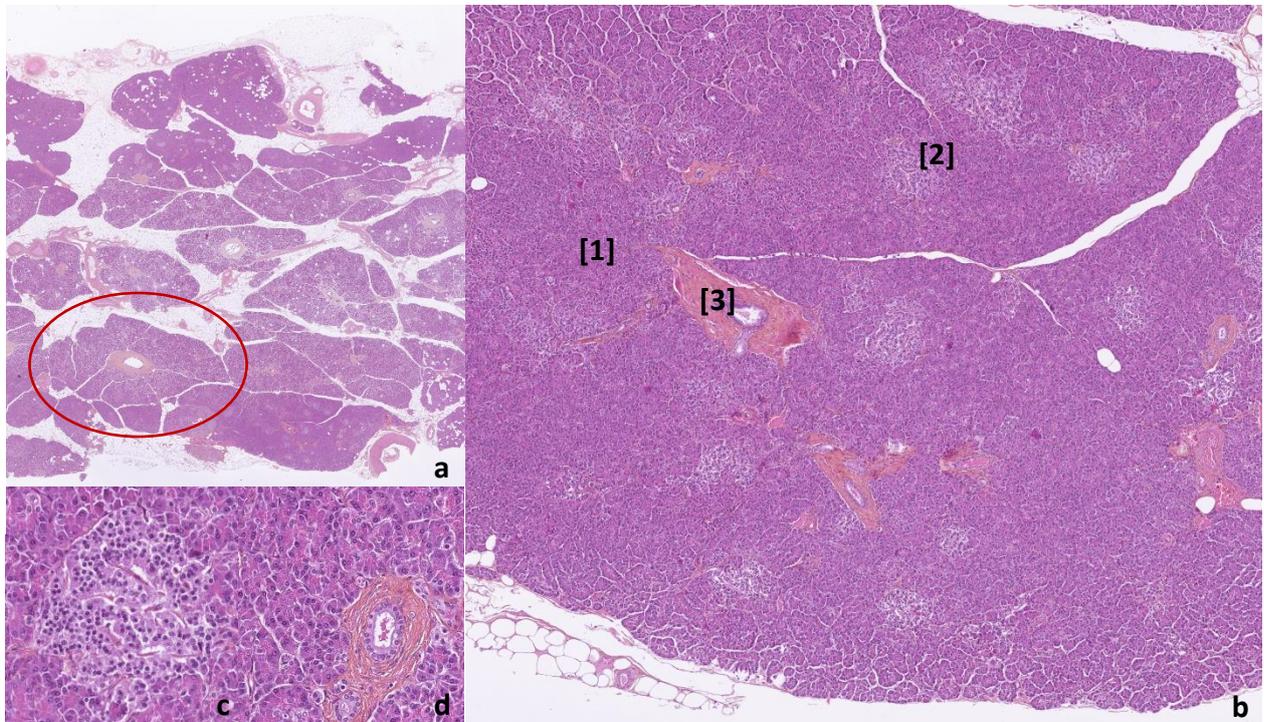
**Figure 3 : Intervention d'APPELBY modifiée. Résection artérielle du tronc cœliaque et illustration de la collatéralité artérielle via les arcades pancréatico-duodénales entre l'AMS et l'AGD (14).**

Parallèlement aux travaux de standardisation de la chirurgie pancréatique (20,21), la standardisation de l'orientation de la pièce opératoire et de son traitement anatomopathologique (6,22) ont permis d'augmenter le taux de détection de résections avec envahissement microscopique R1 (23), définies par la présence de cellules tumorales à moins de 1mm d'une limite chirurgicale.

**Dans ce contexte, ce taux ne doit plus être interprété comme un manque d'habileté du chirurgien ou d'agressivité chirurgicale, mais au contraire comme une habileté accrue de l'anatomopathologiste à traquer l'agressivité tumorale.**

### 1.3 Particularités histologiques des lésions pancréatiques

Le pancréas non tumoral est constitué à 10% de cellules épithéliales canalaire, à 80% de cellules acineuses et à 1% de cellules endocrines. Le reste du tissu pancréatique est constitué par du tissu conjonctif (24) (figure 4).



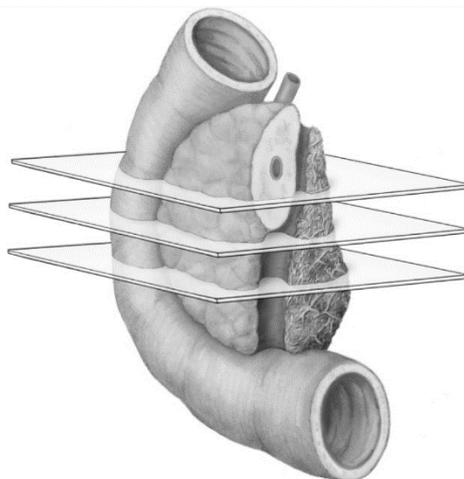
**Figure 4 : Coupe histologie de pancréas sain. Coloration HES. (a) Faible grossissement, lobule pancréatique [cercle rouge]. (b) grossissement intermédiaire, acini majoritaires [1], îlots de Langherans [2] et structures canalaire [3]. (c) Fort grossissement, îlot de Langherans. (d) Fort grossissement, structure canalaire, le tissu conjonctif apparaît orangé.**

*Photographie originale (Dr KHELLAF).*

L'ADKP se développe à partir des cellules épithéliales canalaire, préférentiellement au sein de la tête du pancréas (70% des cas). Les lésions du corps et à la queue du pancréas représentent 30% des cas restant.

Macroscopiquement, la lésion est constituée par une masse aux contours faiblement définis, ferme, dure et sclérotique. Sa coupe est blanchâtre (figure 5). Les lésions corporeo-caudales ont tendances à être plus grandes que leurs homologues céphaliques.

Microscopiquement, la majorité des lésions d'ADPK sont bien ou moyennement différenciées. Elles sont constituées de formations canalaire ou glandulaires ayant un schéma de croissance aléatoire produisant des mucines acides (sialomucine et sulfomucine, mise en évidence par le bleu Alcian). Ces formations infiltrent le parenchyme pancréatique, au sein d'une réaction stromale desmoplastique marquée (figure 6). Plus rarement, des lésions peu différenciées sont constituées de cellules pléomorphes, sans activité sécrétoire (absence de mucine), sans structures canalaire visibles, au sein d'une réaction stromale desmoplastique plus faible, parfois hémorragique ou nécrotique. (25).



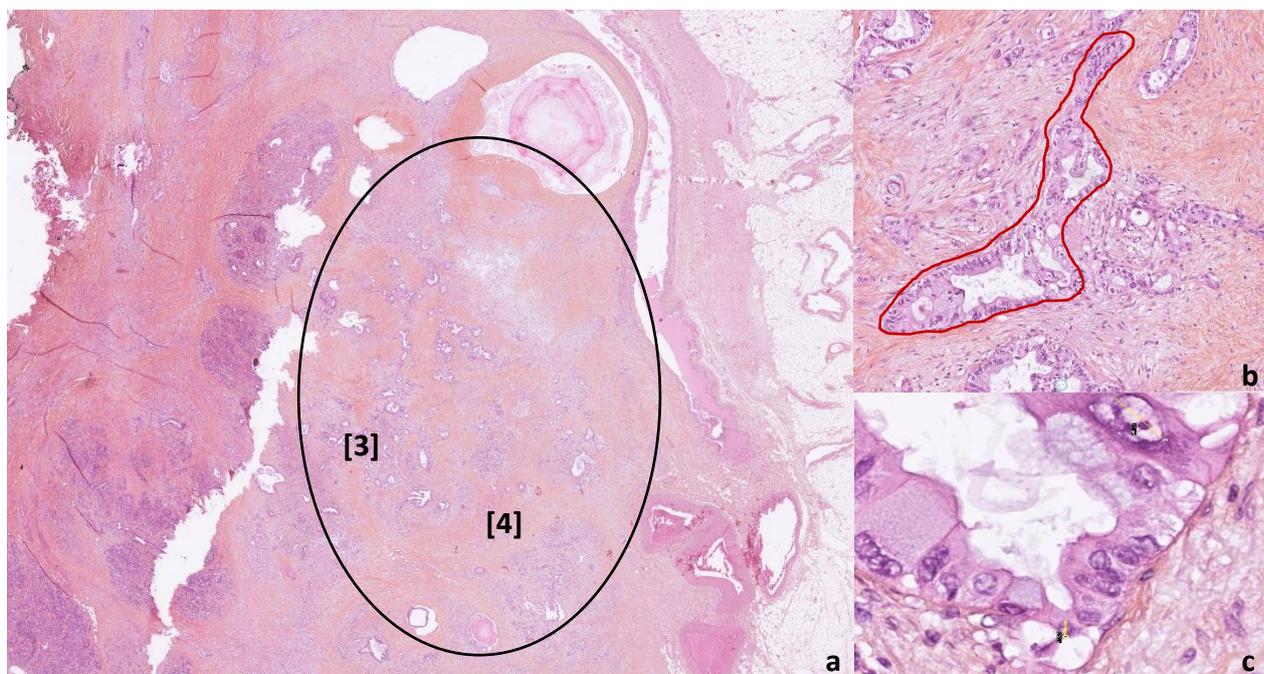
a

**Figure 5b :** Examen macroscopique en coupe sériées d'une lésion d'ADPK de la tête du pancréas après DPC. Photographie originale (Dr KHELLAF).

**Figure 5a :** Schéma du traitement d'une pièce de DPC. Royal College of Pathologists®.



b



**Figure 6 : Coupe histologique de pancréas tumoral. ADKP moyennement différencié.**

Coloration HES. (a) Faible grandissement, lit tumoral (ovale noir), structures canalaire dystrophiques [3], au sein d'une fibrose majoritaire [4]. (b) Grandissement intermédiaire, cellules tumorales (entourées en rouge), au sein de la réaction stromale fibreuse. (c) Fort grandissement, atypies cyto-nucléaires. Photographie originale (Dr KHELLAF).

Ce stroma tumoral constitue le micro-environnement tumoral (TME). Il est composé d'une matrice extracellulaire protéique, ainsi que de diverses cellules (fibroblastes, cellules endothéliales, péricytes, neurones, et cellules immunitaires). Il joue un rôle critique dans la pathogénèse de l'ADKP (26) et dans sa capacité à répondre à une stratégie néoadjuvante (27).

La densité stromale, fonction de la composition protéique de la matrice extra-cellulaire produites via différents types de fibroblastes, joue le rôle d'un véritable frein mécanique à la diffusion intra-tumorale des produits cytotoxiques. Le caractère hypo-vasculaire de la lésion, associé à une faible couverture des cellules endothéliales par les péricytes inhibe la diffusion puis la réaction lymphocytaire, moteur de la réponse thérapeutique. L'ensemble de ces paramètres favorise un environnement hypoxique, favorable au développement tumoral pancréatique (28).

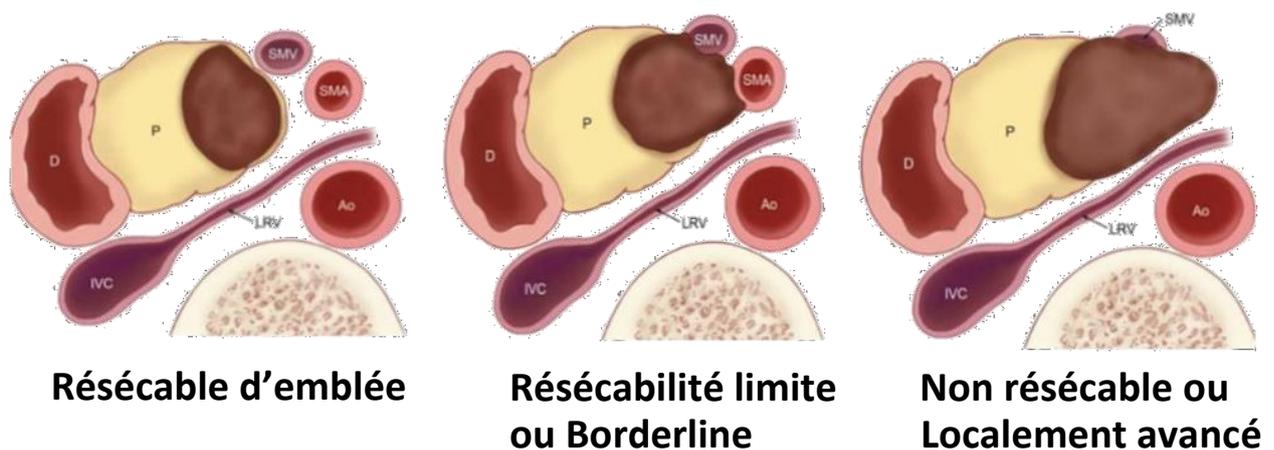
Des études de génomiques actuelles cherchent à définir des sous-types d'ADKP en fonction des caractéristiques cellulaires tumorales et du micro-environnement tumoral afin d'aboutir à une stratification pronostique et à une adaptation plus aboutie des propositions thérapeutiques (29).

## 2. Particularités des formes avancées

### 2.1 Définition des formes avancées *Borderline Résécable (BR)* et *Localement Avancées (LA)*

Le bilan d'extension loco-régional statuant sur la résecabilité chirurgicale de l'ADKP reste centré autour de la TDM abdominale multiphasique en coupe inframillimétrique. L'IRM abdominale a une place centrale dans le bilan d'extension à distance, en améliorant les performances de détection de lésions hépatiques par rapport à la TDM et en diminuant le taux de laparotomie non thérapeutique (30). En revanche, l'IRM pancréatique n'est à réserver qu'aux lésions isodenses suspectées par des signes indirects comme des dilatations bi-canales.

Cette exploration radiologique aboutit à une caractérisation des contacts vasculaires et définit le niveau de résecabilité de la lésion. Ainsi, plusieurs classifications ont émergées et la classification du NCCN (31) a été retenue comme outil de référence par les recommandations française de l'ACHBT labélisées INCA (32), actuellement en vigueur. Il existe donc des lésions « résecables », des lésions « borderlines résecables » ou de résecabilité limite et des lésions « localement avancées » ou non résecables selon que leur résection chirurgicale d'emblée expose respectivement à un statut de marges saines R0, de marges microscopiquement envahies R1 ou de marges macroscopiquement envahies R2 (Figure 7, Tableau 2).



**Figure 7 : Représentation schématique d'une lésion résecable d'emblée (à droite), d'une lésion borderline (au centre) et d'une lésion localement avancée (à gauche).**

©2008 The University of Texas MD Anderson Cancer Center.

	Résécables	Borderline	Localement avancés
<i>Artères</i>	Aucun contact	<p>Tête et uncus :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AMS ou TC &lt; 180°</li> <li>- AHC reconstructible</li> <li>- Contact avec une variation anatomique artérielle affectant le projet chirurgical.</li> </ul> <p>Corps et queue :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AMS &lt; 180°</li> <li>- TC &lt; 180°, sans atteinte aortique</li> </ul>	<p>Tête et uncus :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AMS ou TC &gt; 180°</li> <li>- AHC non reconstructible</li> <li>- Atteinte 1<sup>ère</sup> branche jéjunale</li> </ul> <p>Corps et queue :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AMS &gt; 180°</li> <li>- TC &gt; 180°, ou avec atteinte aortique</li> </ul>
<i>Veines</i>	Contact < 180° Sans irrégularité ou déformation	Contact VMS-TP > 180° Ou irrégularité / déformation Ou thrombose avec reconstruction possible  Contact VCI	Envahissement ou occlusion TP ou VMS, sans reconstruction possible  Contact avec branches jéjunales proximales

**Tableau 2 : Classification NCCN 2021 de la résécabilité tumorale**

## 2.2 Traitement d'induction des formes avancées

L'hypothèse d'un avantage théorique d'un traitement néoadjuvant avant chirurgie de résection pancréatique pour ADKP découle à la fois d'une analogie avec la prise en charge de nombreux cancers digestifs tels que les cancers colorectaux et les cancers œsogastriques (33,34) ainsi que des progrès constatés dans la prise en charge de patients métastatiques atteints d'ADKP.

Ainsi, en situation métastatique, la stratégie thérapeutique est passée dans la fin des années 1990 du 5-FU + ACIDE FOLINIQUE à la GEMCITABINE, tous deux des antimétabolites pyrimidiques, avec une médiane de survie comprise entre 5 et 7 mois. L'évolution se fait vers la conception de polychimiothérapie et aboutit à la prise en charge actuelle, à savoir une chimiothérapie selon le protocole FOLFIRINOX (5-FU + ACIDE FOLINIQUE + IRINOTECAN, un inhibiteur spécifique de l'ADN + OXALIPLATINE, un sel de platine) avec une médiane de survie de 11.1 mois (3) ou selon le protocole GEMCITABINE + NAB-PLACLITAXEL, un poison du fuseau mitotique, avec une médiane de survie de 8.5 mois (35).

Même si les molécules et les schémas thérapeutiques convergent, il convient de dissocier le traitement néoadjuvant dans le cadre de lésions d'ADPK résécables d'emblées du traitement d'induction dans le cadre de BR ou LA.

Dans le premier cas, le traitement néoadjuvant cherche à améliorer la survie globale après la résection chirurgicale. Cette stratégie fait l'objet de nombreuses recherches dédiées, dont l'essai thérapeutique français PANACHE01-PRODIGE48 (36,37) en cours (Annexe 1).

Dans le second cas, le traitement d'induction vise à ramener dans le giron de la chirurgie les patients atteints de lésions non résécables d'emblée mais non métastatiques.

Ce traitement d'induction repose aujourd'hui sur les polychimiothérapies évoquées précédemment, ainsi que sur l'adjonction ou non d'une radiochimiothérapie complémentaire. L'idée est d'associer à un traitement systémique, la polychimiothérapie, un traitement loco-régional, la radiochimiothérapie afin d'avoir un contrôle local et général optimal avant d'envisager l'éventualité d'une exploration et d'une résection chirurgicale.

Si le niveau de preuve de la chimiothérapie d'induction est satisfaisant (38), celui de la radiochimiothérapie complémentaire est toujours en cours d'évaluation. L'essai LAP 07 comparant les effets d'une chimiothérapie seule à base de GEMCITABINE à une radiochimiothérapie, avec ou sans thérapie ciblée, chez des patients avec des lésions

définitivement non résécables, s'est révélé non concluant (39) (Annexe 2). L'essai thérapeutique français PANDAS-PRODIGE44, proposant une chimiothérapie à base de FOLFIRINOX suivie ou non d'une radiochimiothérapie chez des patients avec des lésions borderlines est en cours (40) (Annexe 3).

Concernant la chimiothérapie, l'association FOLFIRINOX est aujourd'hui principalement employée lorsque l'état clinique du patient le permet (ECOG-PS <2, âge < 75 ans, absence d'ictère). L'essai NEOPAN-PRODIGE29, qui cherche à démontrer la supériorité des adaptations de doses, ou la désescalade vers une chimiothérapie mieux tolérée comme l'association FOLFOX, ou la GEMCITABINE seule, sont parfois nécessaires. L'association GEMCITABINE + NAB-PACLITAXEL, dont l'intérêt dans cette indication a été démontré dans l'essai multicentrique international LAPACT (41) (Annexe 4), n'est pas utilisé en France en l'absence de remboursement.

Concernant la radiothérapie, elle est quasi-systématiquement associée à une chimiothérapie radio-sensibilisante. Du fait de son effet radio-sensibilisant et de ses effets cytotoxiques systémiques prouvés dans la prise en charge de l'ADKP, la GEMCITABINE a été préférentiellement utilisée avant l'avènement du FOLFIRINOX. L'arrivée de la CAPECITABINE, prodrogue orale du 5-FU, a réhabilité son utilisation en raison d'une meilleure tolérance hématologique et d'une efficacité comparable, comme en témoignent les résultats de l'essai SCALOP (42,43) (Annexe 5).

La radiothérapie a connu, de son côté, de nombreux progrès techniques, permettant l'optimisation des plans de traitement et la délivrance toujours plus précise d'une dose d'irradiation donnée au sein d'un volume cible prévisionnel (PTV) tout en évitant les organes à risque (OAR). Ces plans de traitements sont passés de modèles 2D dans les années 80 à la radiothérapie conformationnelle en trois dimensions dans les années 90, puis à la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT), notamment le VMAT, permettant une irradiation avec modulation d'intensité volumétrique par ArcThérapie qui augmente la précision de la dose délivrée. Cette technologie est actuellement employée dans la plupart des protocoles de radiochimiothérapie des ADKP, délivrant généralement une dose de 50.4 Gy à 56 Gy en 28 fractions de 1.8 à 2 Gy, étalées sur 6 semaines. Récemment, de nouvelles applications aux lésions abdominales de la radiothérapie stéréotaxique (SBRT) guidée par l'imagerie et notamment par l'IRM dans le cadre du MRIdian® permet de réaliser un hypo-fractionnement et de délivrer une dose de 50 Gy, en 5 fractions de 10 Gy étalées sur 5 jours avec toujours plus d'exactitude et une

meilleure personnalisation du plan de traitement. La proton thérapie est également étudiée et pourrait diminuer la dose délivrée aux organes adjacents (44).

### 2.3 Résection chirurgicale des formes avancées

A l'issue du traitement d'induction, il est licite de proposer à certains patients sélectionnés une exploration chirurgicale en vue d'une résection pancréatique réglée. Malgré l'absence d'essais randomisés, des méta-analyses d'études rétrospectives soulignent l'efficacité et la sécurité d'une résection secondaire (45–48).

Même s'ils ne représentent que 20 à 40% des patients initiant un traitement d'induction, les patients atteints d'ADKP BR ou LA réséqués après ce traitement rejoignent les courbes de survie des patients atteints d'ADKP résécable d'emblée opérés en première intention (43), avec une médiane de survie respectivement de 21 mois vs 23 mois. Le traitement d'induction a également permis de réaliser une augmentation de la qualité de la résection en marge saine (downsizing), ainsi qu'une diminution du stade TNM (downstaging) (48).

Un des bénéfices indirects du traitement d'induction est également de sélectionner les bons candidats à la chirurgie en testant à la fois l'agressivité tumorale et sa chimiosensibilité et en prenant le recul nécessaire pour infirmer une maladie métastatique occulte.

Enfin, les risques opératoires ne sont pas plus importants après traitement d'induction (49). Il semble même exister un facteur protecteur sur le risque de fistule pancréatique avec retentissement clinique (Cr-POPF) (Annexe 6) du fait de la fibrose pancréatique induite par la réponse thérapeutique.

### 3. Enjeux thérapeutiques des formes avancées

Cet enjeu thérapeutique est double. D'une part, durant la phase préopératoire, il est primordial de sélectionner les bons candidats à une exploration chirurgicale. D'autre part, durant la phase postopératoire, il est nécessaire de pouvoir guider la stratégie adjuvante.

#### 3.1 Évaluation préopératoire de la réponse thérapeutique

C'est donc un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques qui permet aujourd'hui de sélectionner les candidats à une exploration chirurgicale.

Sur le versant **clinique**, l'évolution des douleurs abdominales, de l'état général et nutritionnel, et notamment la variation pondérale pendant le traitement d'induction, sont des éléments peu évalués dans la littérature, mais leur amélioration serait en faveur d'une réponse thérapeutique. L'apparition ou la majoration d'une sarcopénie serait, elle, en défaveur de l'intervention (50).

Sur le versant **biologique**, la variation des marqueurs tumoraux, et notamment du Ca 19.9 est étudiée. Différentes études de cohorte rapportent son intérêt dans la prédiction de la résecabilité secondaire ainsi que dans celle de la survie globale dans le cadre d'ADKP BR ou LA après traitement d'induction (51–54). Sa normalisation, ainsi que la profondeur de la réponse éventuelle (une diminution majeure correspond à une diminution du taux supérieure à 90% en cas de taux anormal au diagnostic, ou de 50% en cas de taux normal au diagnostic, selon le *Ca 19.9 alteration status* (55)) sont en faveur d'une augmentation de la survie globale.

L'évaluation du Ratio Neutrophile sur Lymphocyte (NLR), qui est également étudié dans de nombreux cancers, est une piste d'évaluation de la réponse thérapeutique (56–58). En situation aigue, Le NLR traduit le stress physiologique. Dans le contexte oncologique, l'augmentation des polynucléaires neutrophiles (PNN) est le reflet de l'inflammation induite par le cancer, alors que la baisse des lymphocytes (Ly) est celui de l'inhibition de la réponse immunitaire, tous deux vecteurs de la réponse thérapeutique. Ainsi un NLR bas, soit une diminution de l'inflammation induite par le cancer et une augmentation de la réponse immunitaire, serait en faveur d'une réponse thérapeutique marquée. Peu d'études ont évalué ce paramètre dans le cancer du pancréas après traitement d'induction (59,60). Elles ne sont pas concordantes. La première, portant sur 62 patients, associe une augmentation du NLR à un mauvais pronostic oncologique quand la seconde, portant sur 56 patients, associe un NLR élevé à une bonne réponse histologique.

Sur le versant **radiologique**, il est établi que la performance diagnostique de l'imagerie TDM pour prédire la résécabilité R0 et la non-résécabilité après traitement néoadjuvant est diminuée. Une étude rétrospective analysant comparativement les TDM préopératoires de 80 patients (42 réséqués d'emblée et 38 réséqués après traitement d'induction) quantifiait la diminution la capacité de prédiction de la résécabilité R0 de 83% à 58% après traitement d'induction (61). Les critères RECIST (Annexe 10), habituellement utilisés pour qualifier la réponse morphologique, ainsi que la description des rapports vasculaires, échouent donc à prédire la réponse thérapeutique dans le cadre des ADKP. Pour autant, si la persistance d'un contact vasculaire est difficilement interprétable sur le plan de la résécabilité, celui d'une diminution de la taille tumorale ou la réduction de l'interface entre la tumeur et les vaisseaux ou la variation de l'interface entre la tumeur et le pancréas sain est hautement prédictif d'une résécabilité R0 (5,62). La facilité d'accès à l'imagerie TDM la positionne comme l'examen de référence dans la réévaluation morphologique des ADKP post traitement d'induction. L'IRM pancréatique et l'imagerie métabolique TEP-FDG, et particulièrement la variation respective de l'ADC et du  $SUV_{max}$ , sont également étudiés (63). L'IRM abdominale fait désormais partie du bilan d'extension systématique afin de ne pas méconnaître une maladie métastatique hépatique ou péritonéale préopératoire. Elle cherche à diminuer le taux de laparotomie non thérapeutique.

Cette difficulté d'évaluation morphologique s'explique en raison des caractéristiques histologiques intrinsèques aux ADKP. La réaction desmoplastique importante responsable de la densité stromale et le fort taux de fibrose au sein du lit tumoral contribue à donner à la lésion tumorale en imagerie TDM son caractère hypodense au temps pancréatique. Même en cas de réponse tumorale histologique majeure, ce stroma conjonctif persiste, seules les cellules tumorales étant lysées. La variation de la taille tumorale est donc modeste ou inexistante à l'imagerie TDM.

### 3.2 Évaluation postopératoire de la réponse thérapeutique.

Sur le versant **histologique**, la méthode d'évaluation de la régression tumorale n'est pas consensuelle. Différents scores de régression tumorale (TRG) semi-quantitatifs co-existent, suivant qu'ils s'intéressent au pourcentage de cellules tumorales détruites, comme le score d'EVANS (7), ou au nombre de cellules tumorales résiduelles, comme le score CAP ou CAP simplifié (8,9) (Tableau 3).

EVANS I	< 10% de cellules tumorales détruites
EVANS IIa	10-50% de cellules tumorales détruites
EVANS IIb	50-90% de cellules tumorales détruites
EVANS III	>90% de cellules tumorales détruites ( <i>IIIM avec réponse colloïde majeure</i> )
EVANS IV	Réponse complète ( <i>IIIV avec réponse colloïde majeure</i> )

**Tableau 3a : Score TRG d'ÉVANS**

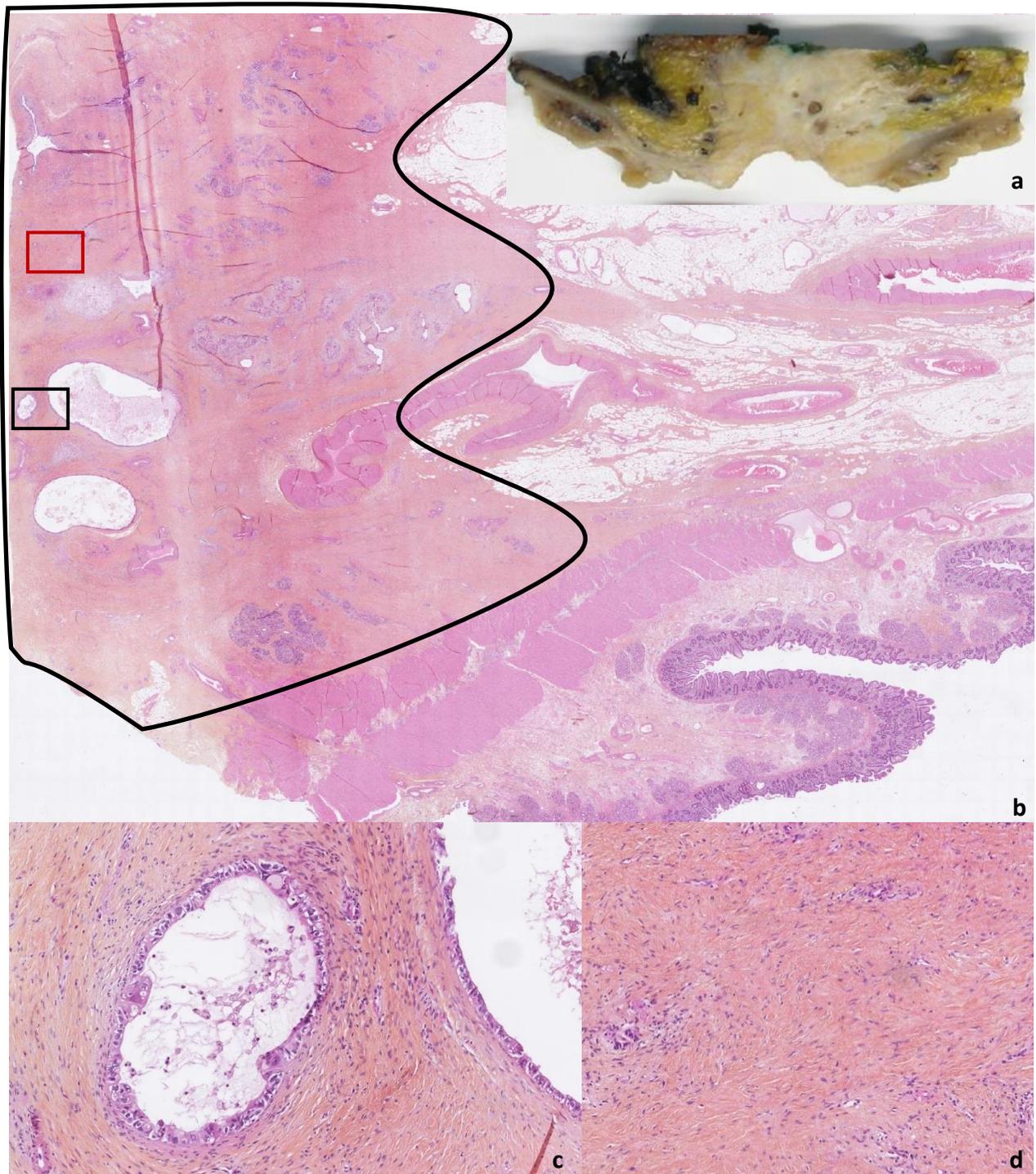
CAP 0	Réponse complète (cPR)
CAP 1	Cellules unique ou en petits groupes, réponse quasi-complète (nPR)
CAP 2	Reliquat tumoral avec signe de régression (réponse partielle)
CAP 3	Reliquat tumoral important sans signe de régression

**Tableau 3b : Score TRG CAP**

CAPs 0	Réponse complète (cPR)
CAPs 1	Cellules unique ou en petits groupes, reliquat tumoral < 5%
CAPs 2	Reliquat tumoral > 5%

**Tableau 3c : Score TRG CAP simplifié du groupe MD Anderson**

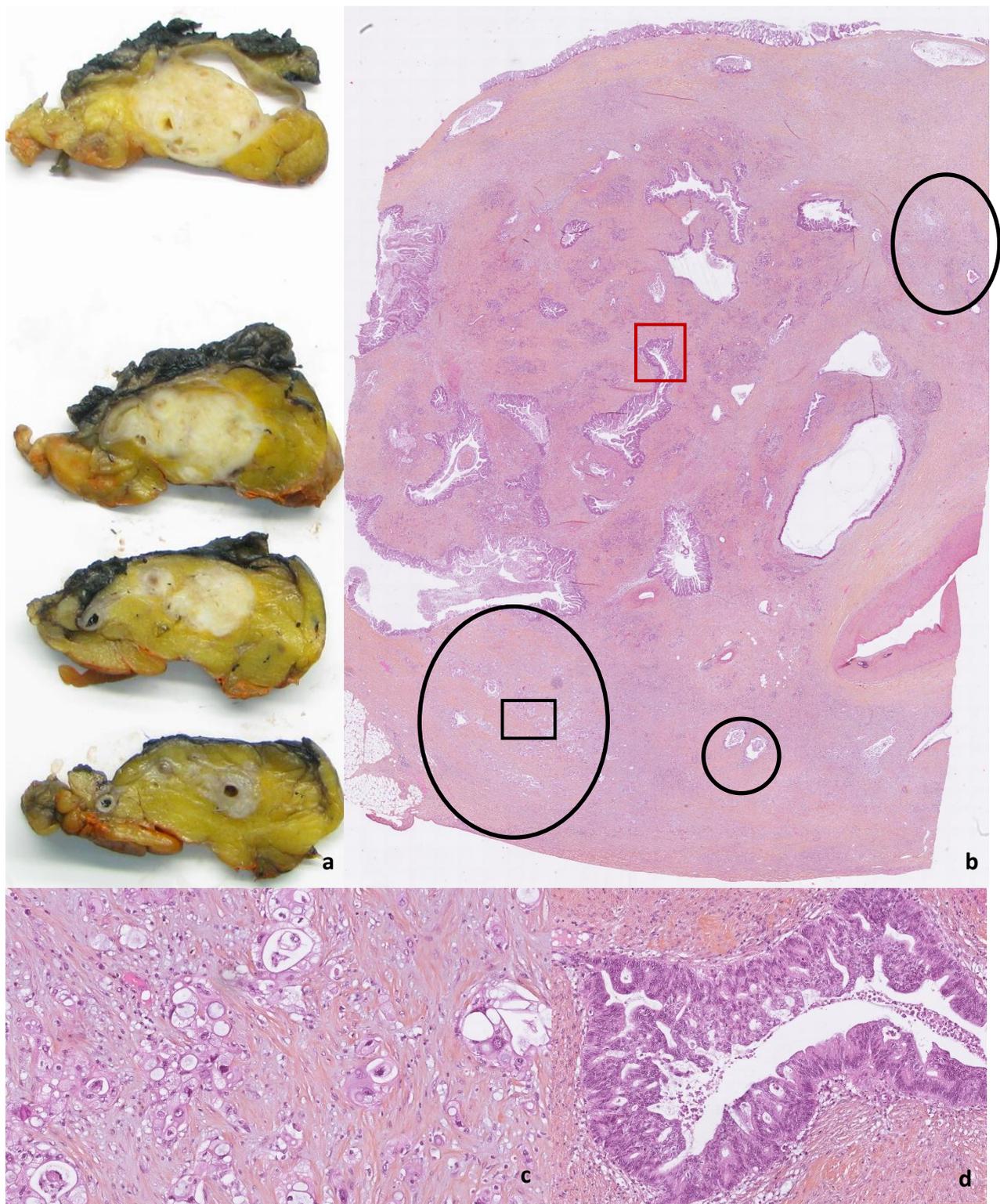
La réponse complète ou quasi complète (score CAP 0 et 1) est simple à affirmer. Les réponses intermédiaires sont plus difficiles à caractériser. En cause, le caractère fibreux du stroma tumoral initial et l'absence de comparaison possible avec l'architecture pré-thérapeutique. Des propositions d'évaluation quantitative et semi-quantitative de cette réponse thérapeutique émergent. Ainsi, le taux de fibrose au sein du lit tumoral ou le taux de tissu tumoral au sein du lit tumoral, pourraient permettre de grader cette réponse (10) (Figure 8).



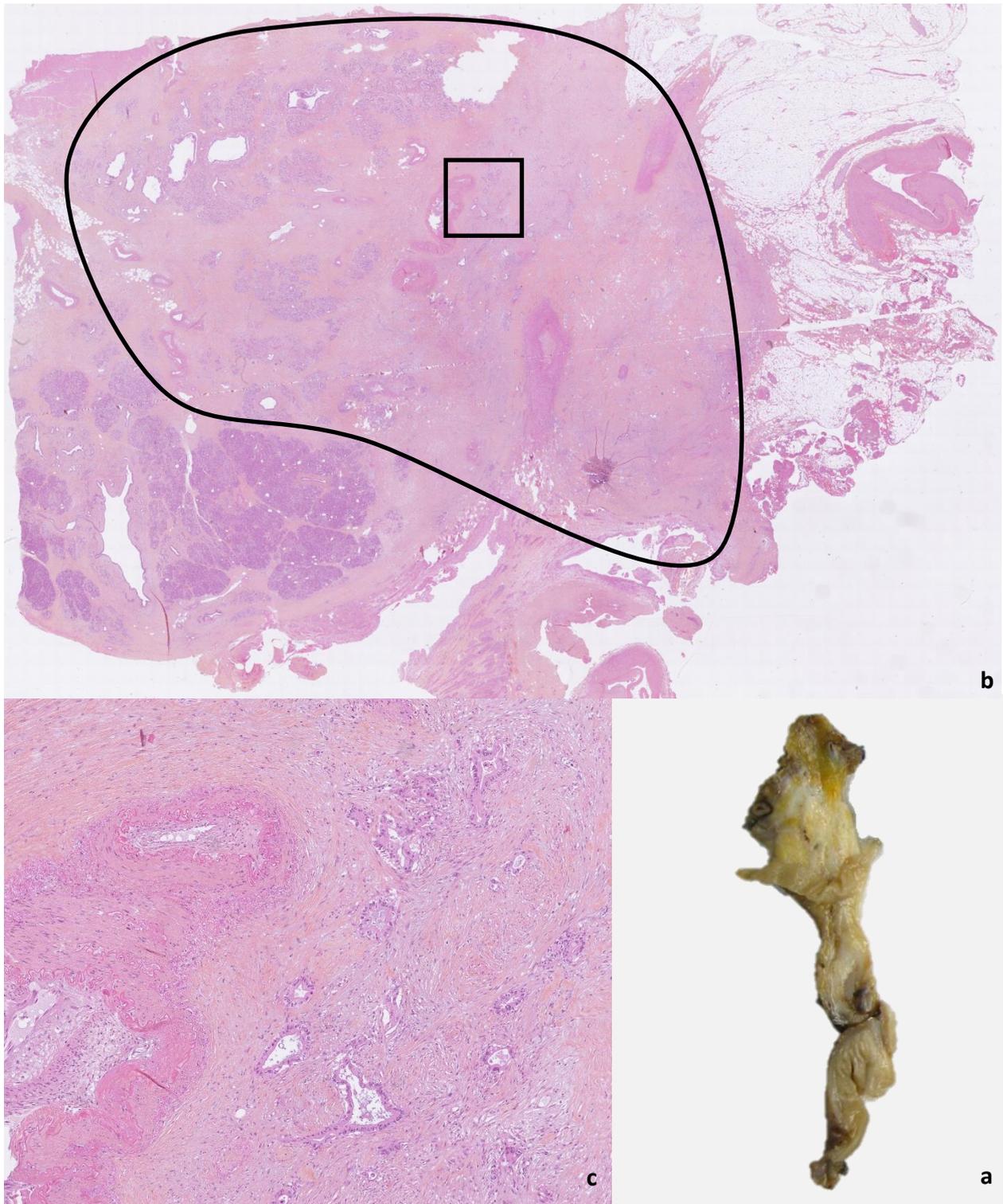
**Figure 8.1 : Examen macroscopique et coupe histologique de pancréas tumoral après TNT.**

**Réponse quasi complète, nPR, taux de fibrose estimé à 95%.** (a) Tranche d'intérêt d'une coupe sériée de DPC. (b) Lame HES issue de la tranche d'intérêt, grandissement\*7, lit tumoral entouré en noir. (c) Encadré noir, grandissement\*200, visualisation de glandes tumorales résiduelles. (d) Encadré rouge sur la lame HES, grandissement\*200, visualisation de fibrose tumorale.

Photographie originale (Dr KHELLAF).



**Figure 8.2 : Examen macroscopique et coupe histologique de pancréas tumoral après TNT.**  
**Réponse intermédiaire, iPR, taux de fibrose estimé à 60%.** (a) Coupe sériée d'un SPG et tranche d'intérêt (en haut). (b) Lame HES issue de la tranche d'intérêt, occupée en quasi-totalité par le lit tumoral, grandissement\*12, résidu tumoral entouré en noir. (c) Encadré noir sur la lame HES, grandissement\*200, visualisation de résidu tumoral. (d) Encadré rouge, grandissement\*200, visualisation de TIPMP de type gastrique de bas grade. Photographie originale (Dr KHELLAF).



**Figure 8.3 : Examen macroscopique et coupe histologique de pancréas tumoral après TNT.**

**Absence de réponse, iPR, taux de fibrose estimé à 40%.**

(a) Tranche d'intérêt d'une coupe sériée de DPC. (b) Lame HES issue de la tranche d'intérêt, grandissement\*6, lit tumoral entouré en noir. (c) Encadré noir, grandissement\*100, visualisation de glandes tumorales résiduelles à proximité d'une artère de moyen calibre.

Photographie originale (Dr KHELLAF).

### 3.3 Concept de radiomique, enjeux à venir.

Si la taille du lit tumoral, en analyse macroscopique, est peu impactée par la réponse thérapeutique, traduisant la difficulté de prédiction morphologique de la régression tumorale à l'imagerie TDM, les effets histologiques du traitement d'induction sont réels et variables, comme l'attestent les différentes coupes histologiques précédentes, traduisant l'hétérogénéité tissulaire tumorale.

**La radiomique est une technique émergente en radiologie visant à coupler les données issues de l'imagerie médicale à des processus d'intelligence artificielle (IA) afin d'isoler de nouveaux biomarqueurs radiologiques capable de traduire cette hétérogénéité tissulaire (64–66).**

***Son principe est illustré dans l'annexe 8.***

Ainsi, plusieurs études de radiomique, pour la plupart ont tenté de mettre en évidence des paramètres radiomiques à visée pronostique. Parmi elles, on retrouve :

- Celles cherchant à prédire la SG chez des patients opérés d'emblée (67–69).
- Celles cherchant à prédire la réponse histologique à partir des imageries pré et post traitement néoadjuvant ou d'induction (70,71).
- Celles cherchant à prédire la réponse histologique à partir des imageries de repérage avant chaque fraction de radiothérapie (72–74).
- Celles cherchant à prédire les caractéristiques génétiques chez des patients opérés d'emblée (75,76).

***Un bref résumé de la méthode et des résultats de chacune des études relevées est rapporté dans l'annexe 9.***

Coupler la définition de sous-groupes histologiques de pronostics oncologiques différents à une analyse radiomique concluante donnerait à la définition de ces sous-groupes toute sa valeur thérapeutique, en permettant d'adapter au plus juste les stratégies néoadjuvantes et chirurgicales.

### III. Patients et méthode

#### 1. Conception de l'étude

Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective, bicentrique, sur le CLCC Val D'Aurelle UNICANCER (ICM) et sur le CHU Saint Éloi (STE), deux centres à rayonnement régional et à haut volume de chirurgie pancréatique, situés à Montpellier. La période d'étude s'étend du 1<sup>er</sup> janvier 2010 au 20 mai 2021.

#### 2. Population

##### 2.1. Critères d'inclusion

Nous avons inclus tous les patients majeurs, opérés d'un adénocarcinome pancréatique non métastatique borderline ou localement avancé après traitement néoadjuvant total durant la période d'étude.

Sur le CLCC, l'ensemble des patients opérés d'un adénocarcinome pancréatique pendant la période d'étude a été extrait grâce à une interrogation des données PMSI par le code CIM-10 C25 représentant l'ensemble des tumeurs malignes du pancréas. Par soucis d'exhaustivité, un croisement des données a été réalisé grâce à une recherche du code ADICAP OHFPA7A0 correspondant à l'analyse histologique d'organes réséqués pour ADKP au sein du serveur d'anatomopathologie. L'ensemble des données disponibles a été recueilli et n'ont été inclus dans l'analyse que les patients répondant aux critères d'inclusion.

Sur le CHU, une base de données préexistante a permis l'extraction directe des patients jusqu'en 2019. Une recherche manuelle a fini de la compléter jusqu'à l'issue de la période d'étude.

##### 2.2. Critères d'exclusion

Les patients opérés mais non réséqués (laparotomie non thérapeutique) sont exclus.

### 3. Objectifs de l'étude

#### 3.1 Objectif principal

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'impact de la réponse histologique sur les paramètres de survie (SG et SSR) dans une population homogène d'ADKP BR ou LA opérés après TNT.

#### 3.2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont :

- De décrire les paramètres de SG et de SSR à partir de la date de diagnostic et de la date de chirurgie.
- De décrire les paramètres cliniques, biologiques et radiologiques, d'une cohorte homogène d'ADKP BR ou LA réséqués après TNT.
- De décrire les différents marqueurs histologiques associés à la réponse au traitement néoadjuvant et d'évaluer leur corrélation avec les paramètres de survie (SG et SSR).
- D'analyser la reproductibilité inter-observateur de la définition du taux de fibrose au sein du lit tumoral.

### 4. Critères de jugement

#### 4.1. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est la survie globale (SG) en fonction du taux de réponse thérapeutique.

La survie globale est définie comme le délai entre la date de chirurgie et la survenue du décès quelle qu'en soit la cause. Les patients vivants seront censurés à la date du dernier suivi informatif. La réponse thérapeutique est représentée par l'intermédiaire du taux de fibrose au sein du lit tumoral.

#### 4.2. Méthodologie de la définition du taux de fibrose au sein du lit tumoral

Ce taux a fait l'objet d'une double relecture spécialisée en aveugle par deux anatomopathologistes titulaires, experts en pathologies digestives, le Dr KHELLAF sur l'ICM et le Dr RIVIERE sur le CHU.

Pour cela, l'ensemble des lames disponibles a été désarchivé sur l'ICM et sur le CHU. Des lames d'intérêt en pleine coupe tumorale ont été sélectionnées par les anatomopathologistes de chaque centre, au nombre de deux à trois par cas. Les macrocassettes ont été préférées aux lames usuelles lorsqu'elles étaient disponibles. Les anatomopathologistes de chaque centre ont

lu les cas de leur centre puis ont échangé leur matériel d'étude entre eux. Le taux de fibrose a été défini selon la méthode semi-quantitative dans l'article de NEYAZ (10), à savoir une lecture au microscope optique des lames représentatives de chaque cas, et dans notre situation, la définition d'un rapport de la surface occupée par le stroma tumoral sur la surface du lit tumoral total, correspondant à la part complémentaire du rapport de la surface occupée par les cellules tumorales sur la surface du lit tumoral total.

Lorsque les taux issus de chacune des lectures étaient sensiblement proches, définis arbitrairement par une différence inférieure à 20% ou ne franchissant pas le seuil des 50% de fibrose, la valeur la plus faible a été retenue.

Lorsque ces taux étaient divergents, définis arbitrairement par une différence supérieure à 20% ou franchissant le seuil des 50% de fibrose, une double relecture en aveugle a été réalisée avec une discussion entre les deux anatomopathologistes à son issue.

#### 4.3. Critères de jugement secondaire

Les critères de jugement secondaires sont la survie sans récurrence (SSR) en fonction du taux de réponse thérapeutique et la recherche de facteurs pronostiques en analyses univariées et multivariées en termes de SG et de SSR. La survie sans récurrence est définie comme le délai entre la date de chirurgie et la date de survenue d'une récurrence ou du décès. Les patients sans récurrence et vivants seront censurés à la date du dernier suivi informatif.

Concernant la recherche de facteurs pronostiques au sein de notre cohorte, nous avons recueilli des données démographiques, cliniques, biologiques, radiologiques, thérapeutiques, chirurgicales, anatomopathologiques et oncologiques.

#### 4.4. Détails des données recueillies

Les données des patients ont été recueillies via les dossiers informatiques des logiciels CROSSWAY® pour l'ICM et DXCARE® pour le CHU.

La date de diagnostic retenue est la date du premier examen tomodensitométrique laissant suspecter avec une forte présomption la présence d'une lésion pancréatique BR ou LA et ayant initié une stratégie de confirmation histologique par voie endoscopique ou radiologique.

Les données **démographiques** concernent l'âge au diagnostic, le sexe, le score ASA (Annexe 7), le poids de forme ainsi que le poids et l'IMC au diagnostic.

Les données **cliniques** concernent la présence de douleurs abdominales parmi les circonstances diagnostiques, la présence d'un ictère parmi les circonstances diagnostiques pour les lésions céphaliques uniquement, la variation entre le poids de forme et le poids au diagnostic (nommée variation de poids au diagnostic) et la variation de poids entre le diagnostic et la fin du traitement d'induction (nommée variation de poids à la chirurgie).

Les données **biologiques** concernent le taux de Ca 19.9 (lorsque le patient n'est ni ictérique, ni diabétique) et d'ACE au diagnostic et à la fin du traitement d'induction, ainsi que leur normalisation ou leur progression, le Ratio Neutrophile / Lymphocyte (NLR) au diagnostic et à la fin du traitement d'induction. Concernant les valeurs de ratio Neutrophile / Lymphocyte (NLR), une valeur seuil de 3 a été choisie en accord avec la littérature (seuils compris entre 2 et 5).

Les données **radiologiques** concernent la taille tumorale sur l'imagerie initiale, le caractère borderline ou localement avancé, l'existence d'un contact veineux ou d'un contact artériel, sa localisation et son ampleur, l'existence d'une infiltration de la lame rétropéritonéale et l'existence d'une réponse thérapeutique sur les imageries de réévaluation.

Les données **thérapeutiques** concernent le délai entre le diagnostic et le début du traitement d'induction, entre le diagnostic et la résection chirurgicale, la durée du traitement d'induction, le type de chimiothérapie d'induction et le nombre de cures complétées, le type de radiochimiothérapie d'induction, le délai entre la fin du traitement d'induction et la résection chirurgicale, l'existence d'une chimiothérapie adjuvante, son type et sa durée.

Les données **chirurgicales** concernent le type de chirurgie réalisée, l'existence de résection veineuse ou artérielle et le type de reconstruction, la durée opératoire, les pertes sanguines, la nécessité de transfusions peropératoires, l'existence et le grade d'une fistule pancréatique (POPF), d'une fistule biliaire, d'une gastroparésie, de complications infectieuses ou hémorragiques, l'ensemble permettant d'établir le score de classification des complications postopératoires selon CLAVIEN-DINDO (CD) (Annexe 8).

Les données **histologiques** concernent le stade T et le stade N selon la 8<sup>ième</sup> édition de l'AJCC de 2017 (Annexe 9), la taille tumorale macroscopique, la taille tumorale microscopique et le rapport taille macroscopique sur taille microscopique, le nombre de ganglions positifs et le nombre de ganglions prélevés, l'encrage des marges de résection, le statut R de résection, les différentes marges renseignées et la marge minimale. Enfin le taux de fibrose renseigné tel que décrit

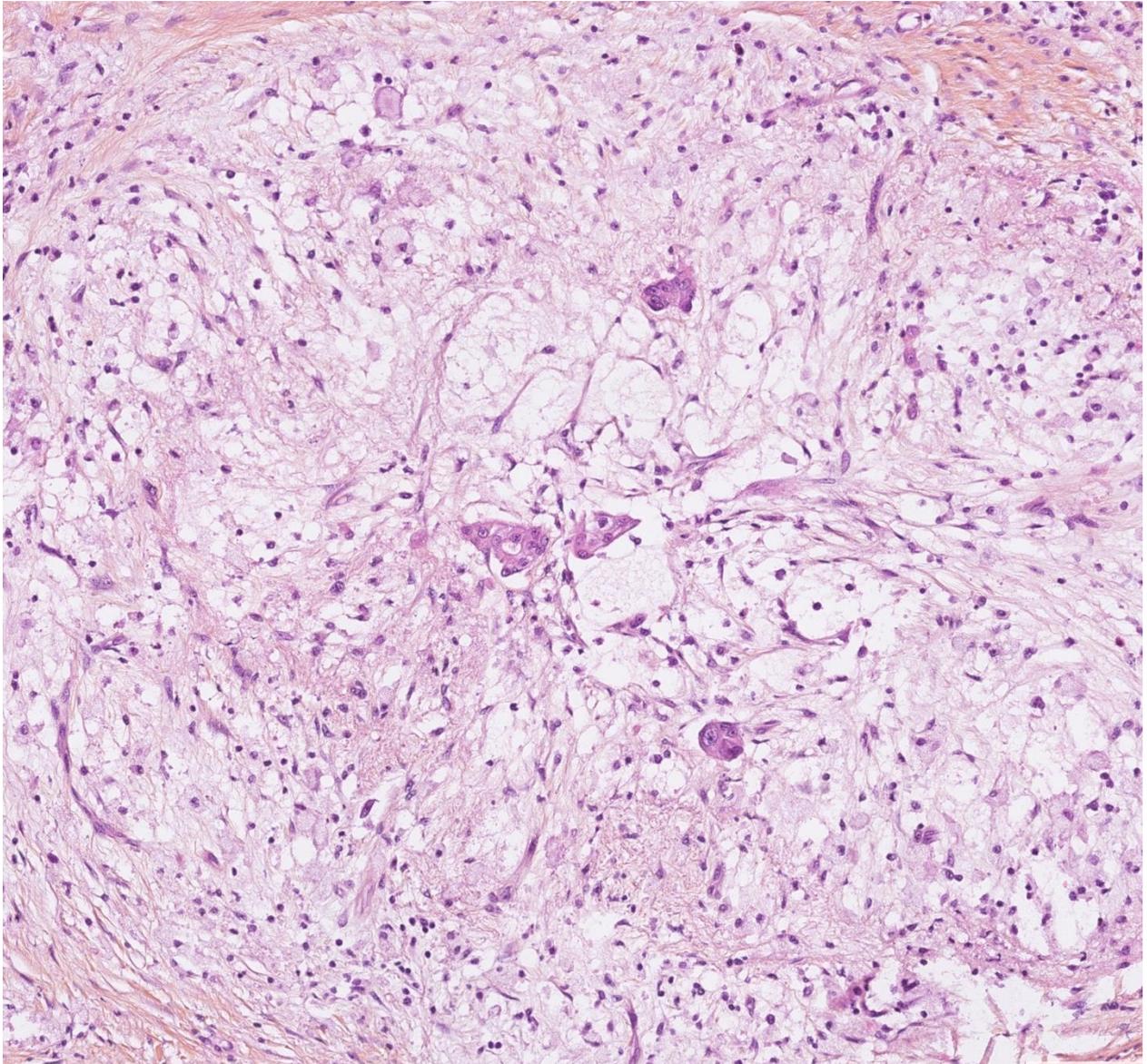
précédemment. A noter que les lames de l'ICM ont eu une simple lecture en aveugle par le Dr KHELLAF d'une série de paramètres histologiques innovants, à savoir la présence ou non d'un bourgeonnement tumoral (77,78), la description de la maturité stromale (79) également complétée pour les lames du CHU, la recherche de lésions de Pan-IN de haut grade intra-tumorale et de lésions de Pan-IN dans le pancréas sain, ainsi que la recherche de lésions de pancréatite chronique au sein du pancréas non tumoral. Lorsqu'elle était disponible la taille macroscopique (la zone d'induration palpée à l'analyse macroscopique) a été renseignée, ainsi que la taille microscopique (la plus grande distance mesurée séparant deux cellules tumorales). Il en découle un ratio taille macroscopique sur taille microscopique.

Le bourgeonnement tumoral ou TUMOR BUDDING, est défini comme la présence, au niveau du front d'invasion de la tumeur examiné à l'objectif x200, de cellules isolées ou groupées en petits amas de 5 cellules tumorales au maximum se détachant du reste de la tumeur (Annexe 10). Ces ensembles sont nommés « bourgeons » ou « buds » en anglais. Les résultats sont rapportés à l'aide d'un système à trois niveaux. Le grade 1 (BUDDING léger) correspond à un totale de 0 à 4 bourgeons, le grade 2 (BUDDING intermédiaire) correspondant à un total de 5 à 9 bourgeons et le grade 3 (BUDDING élevé) correspond à un total de 10 bourgeons et plus.

La maturité stromale est évaluée sur l'ensemble du reliquat de l'ADPK viable et déterminé par le type de stroma majoritaire. Les résultats sont rapportés à l'aide d'un système à trois niveaux (figure 9). Le stroma « immature » est défini par un aspect œdémato-myxoïde, avec des fibroblastes de densité d'une densité modérée à élevée, plus ou moins étoilés, avec peu de collagène. Le stroma « mature » est défini par l'absence d'œdème, des fibres de collagène épaisses plus ou moins hyalinisées, pauci-cellulaire (peu de fibroblastes). Le stroma « intermédiaire » est défini par un léger œdème dissociant des fibres de collagène fines, aérées ou denses avec un aspect plus ou moins storiformes, les fibroblastes sont en quantité modérée à élevée.

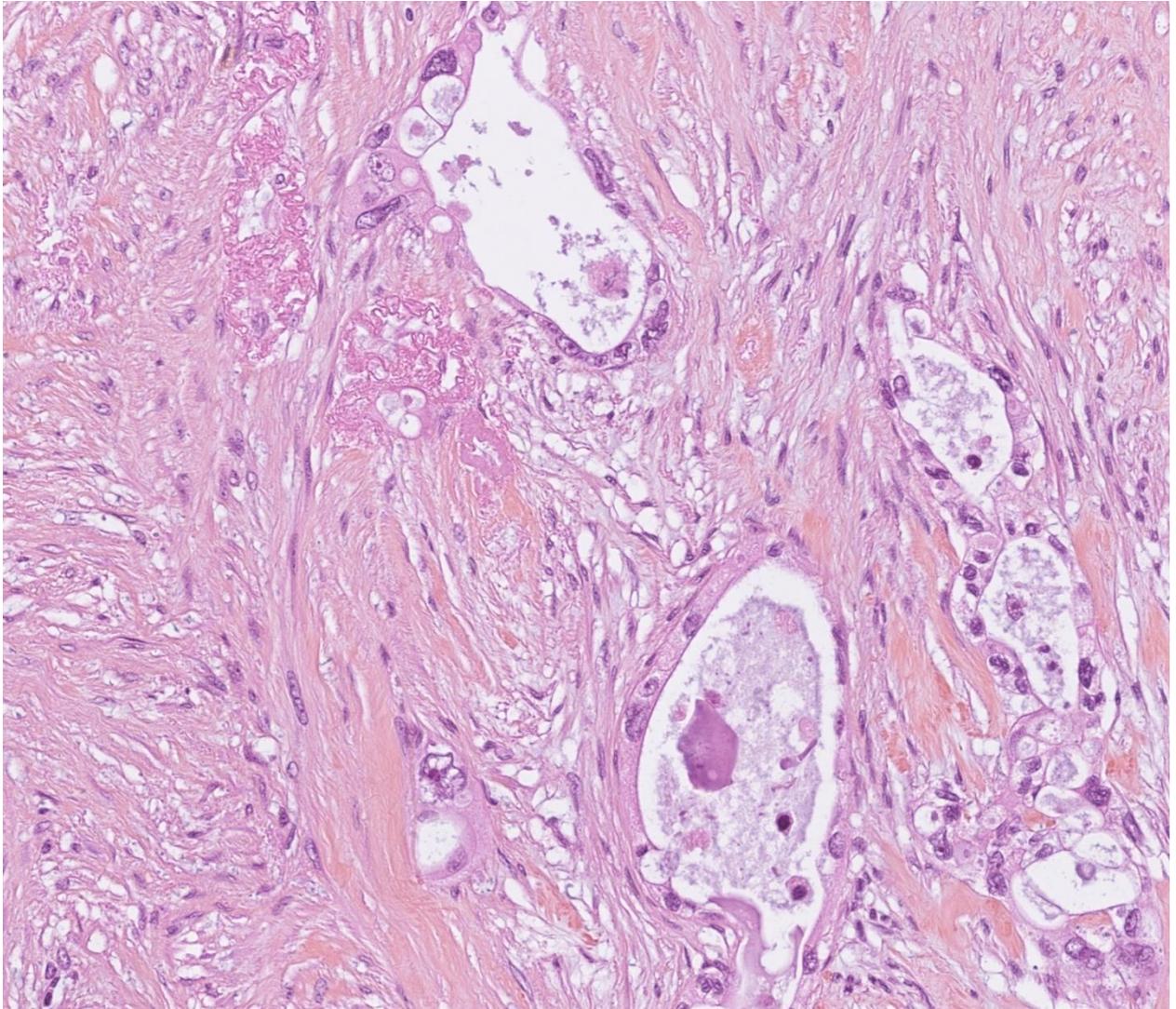
Concernant les oncocytes, ou cellules oncocytaires, elles sont définies par l'accumulation de mitochondries cytoplasmiques, caractérisées par un cytoplasme fortement éosinophile et des noyaux fortement nucléolés. S'il manque le critère nucléaire, elles sont alors nommées d'oncocytoïde.

Les données **oncologiques** concernent le suivi, l'existence d'une récurrence tumorale, sa date et son site, la date du dernier suivi informatif ou du décès.



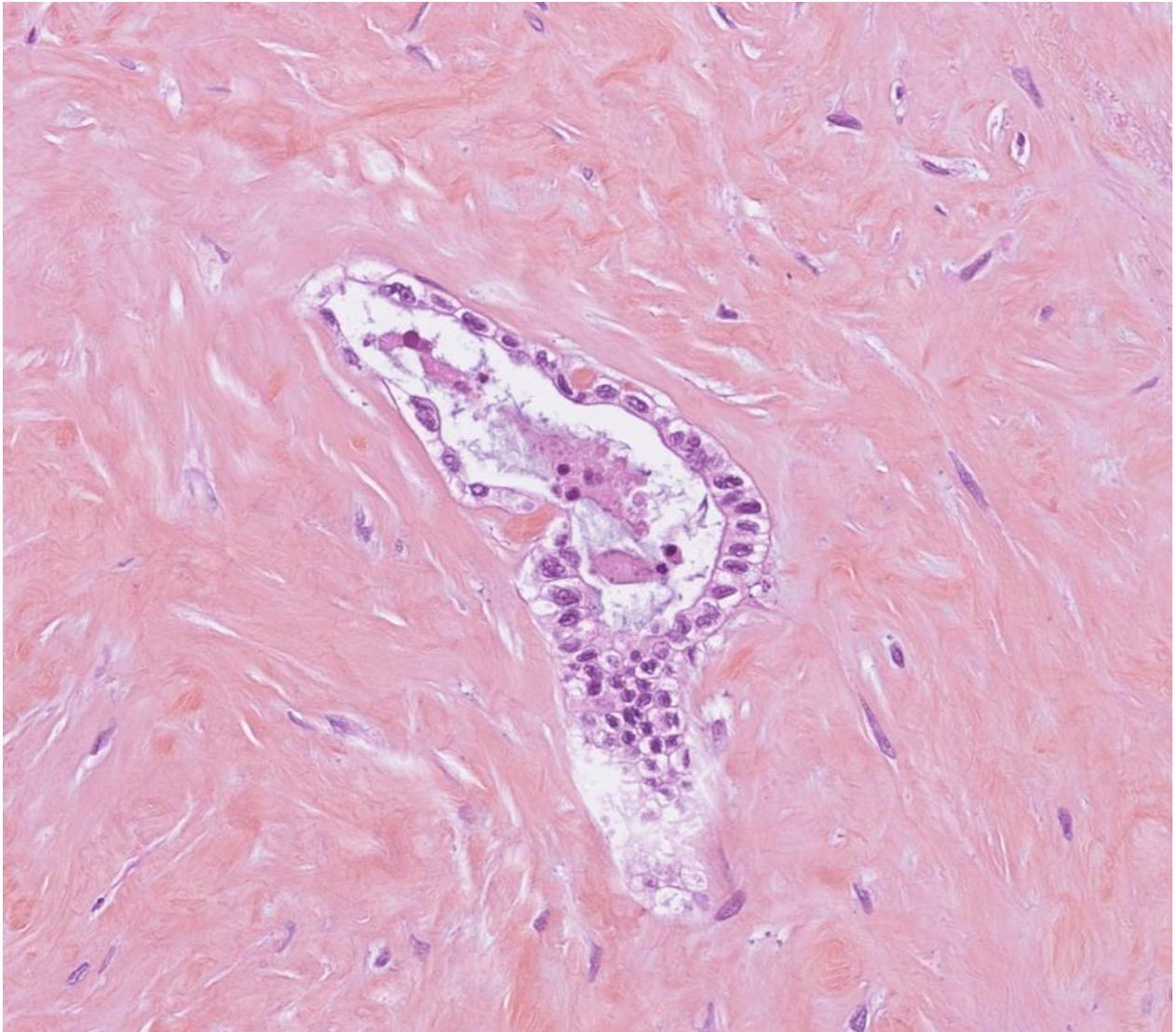
**Figure 9a : Coupe histologique de pancréas tumoral. Stroma de type immature. Coloration HES, grandissement x200. Visualisation d'un aspect œdémato-myxoïde, avec des fibroblastes de densité d'une densité modérée à élevée, plus ou moins étoilés, avec peu de collagène.**

*Photographie originale (Dr KHELLAF).*



**Figure 9b : Coupe histologique de pancréas tumoral. Stroma de type intermédiaire. Coloration HES grandissement x400. Visualisation un léger œdème dissociant des fibres de collagène fines, aérées ou denses avec un aspect plus ou moins storiformes, les fibroblastes sont en quantité modérée à élevée.**

*Photographie originale (Dr KHELLAF).*



**Figure 9c : Coupe histologique de pancréas tumoral. Stroma de type mature. Coloration HES, grandissement x400. Visualisation d'une absence d'œdème, des fibres de collagène épaisses plus ou moins hyalinisées, pauci-cellulaire (peu de fibroblastes).**

*Photographie originale (Dr KHELLAF).*

## 5. Considérations statistiques

Les analyses statistiques seront faites en intention de traiter.

Si le nombre d'évènements d'une modalité d'un paramètre est inférieur à 10, le paramètre sera exclu de l'analyse ou cette modalité sera regroupée avec une autre s'il y a une pertinence clinique.

Les variables quantitatives seront décrites par le nombre d'observations (N), la médiane, le minimum, et le maximum, la moyenne et l'écart-type.

Les variables qualitatives seront décrites par le nombre d'observations (N) et la fréquence (%) de chacune des modalités.

Les catégories manquantes seront dénombrées.

Les pourcentages seront calculés par rapport à la population totale hors données manquantes.

Les intervalles de confiance à 95% (IC95%) seront calculés par la méthode exacte Binomiale.

Le suivi médian sera estimé en utilisant la méthode inverse de Kaplan-Meier.

La durée du suivi est définie par l'intervalle de temps entre la chirurgie et la date de dernière nouvelle, le décès étant censuré.

La méthode de Kaplan-Meier sera utilisée pour l'analyse des données de survie et pour estimer les taux et les temps médians de survie.

Les courbes de survie associées seront présentées. Les distributions de survie seront comparées par le test du Log Rank.

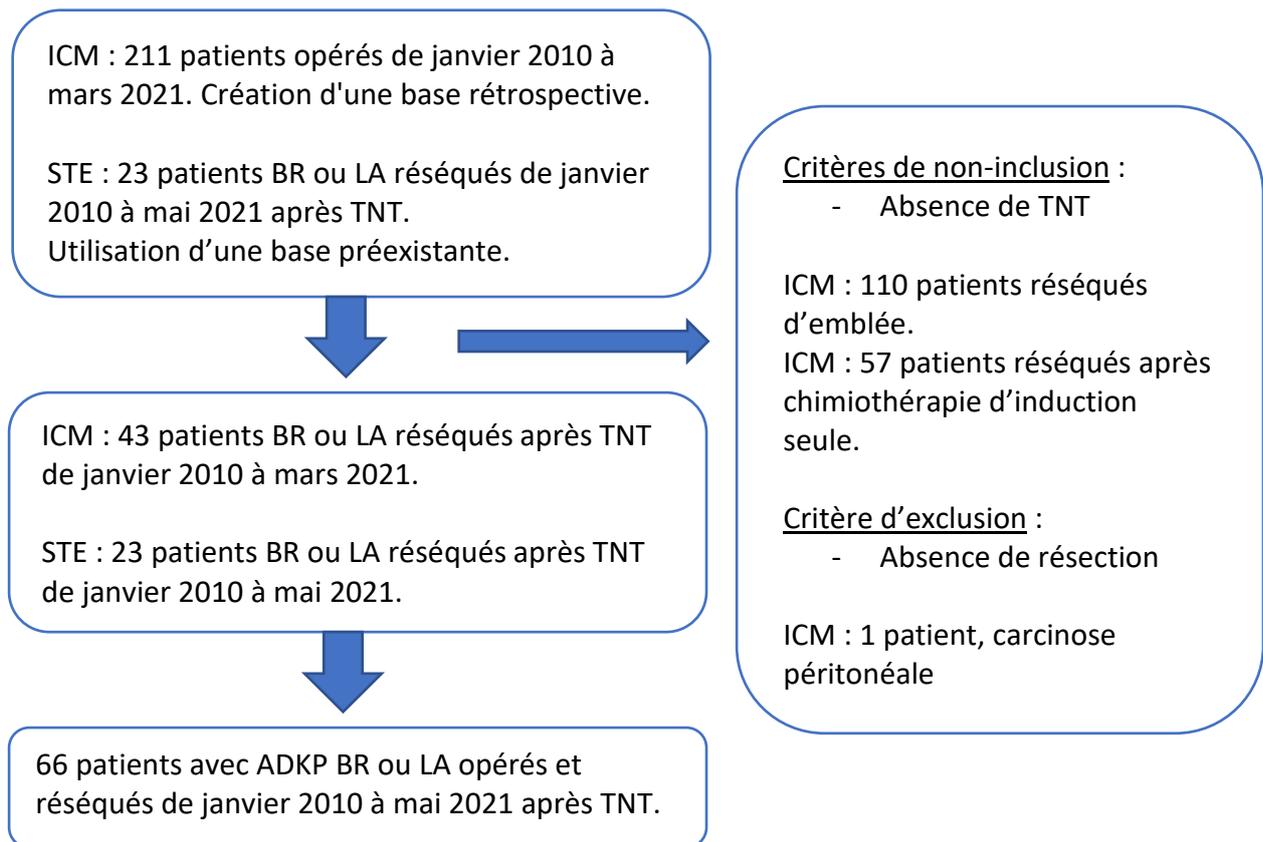
Les Hazard Ratios (HR) et leurs IC95% seront estimés par un modèle à risque proportionnel de Cox.

Tous les tests statistiques sont bilatéraux et le seuil de significativité est fixé à 5% ( $p < 0.05$ ).

Les analyses statistiques seront réalisées avec le logiciel SAS version 9.4 et un rapport statistique sera fourni selon le modèle en vigueur.

## 6. Considérations éthiques

L'Institutional Review Board du CHU de Montpellier a donné son accord pour la conduite de l'étude (Annexe 10, IRB n°198711). L'étude a également été approuvée aux commissions d'éthiques de l'ICM (CORT et COMERE).



**Figure 10 : Organigramme de l'étude**

## IV. Résultats

### 4.1. Présentation de la population d'étude

Notre cohorte comprend 66 patients atteints d'ADKP BR ou LA opérés et résequés après TNT entre janvier 2010 et mai 2021 au CHU de Montpellier et à l'ICM (Figure 10).

L'âge médian des patients au diagnostic était de 65 ans (35 ; 79), avec un état général conservé ayant un score ASA majoritairement rapporté à I ou II (70% de la cohorte). Les circonstances diagnostiques prédominantes étaient les douleurs abdominales (57%), mais une part non nulle était découverte de façon fortuite (8%) au décours d'un examen de surveillance d'une autre affection néoplasique le plus souvent. La situation tumorale prédominante était les lésions céphaliques, isthmiques ou de l'uncus pancréatique (82%), respectant la distribution usuelle des ADKP. La majorité de la cohorte est constituée de lésions LA (71%), quand le reste est représenté par les lésions BR (29%).

***Les données démographiques, cliniques et radiologiques sont reprises dans le tableau 4.***

Une majorité de patients avait une valeur de Ca 19.9 anormale au diagnostic, définie comme supérieure à 37 UI/ml (76%, 42 patients parmi les 55 dosages disponibles) et un quart (14 patients) avait une valeur supérieure à 500 UI/ml, définissant le statut de borderline biologique. Parmi les couples de dosages disponibles (au diagnostic et en préopératoire), 45% des patients ayant un dosage anormal au diagnostic le normalisait au décours du traitement d'induction, alors que 13% des patients voyaient leur dosage devenir anormal ou progresser.

Les valeurs anormales d'ACE au diagnostic, définies comme une valeur supérieure à 5 ng/ml, sont moins fréquentes (13 patients sur 50 dosages disponibles). Parmi les couples de dosage disponibles (au diagnostic et préopératoire), 63% des patients ayant un dosage anormal au diagnostic le normalisait au décours du traitement d'induction (soit 7 patients parmi 11 couples disponibles), alors que 13% des patients voyaient leur dosage devenir anormal ou progresser.

Un NLR haut (supérieur à 3) était majoritairement retrouvé au diagnostic (58%), alors un NLR bas (inférieur à 3) était prédominant en préopératoire (62%). Parmi les 37 couples de données disponibles, 40% avait une tendance à la diminution (variation de plus d'une unité), alors que 18% augmentait (variation de plus d'une unité).

***Les données biologiques au diagnostic et préopératoires sont reprises dans le tableau 5.***

**Tableau 4 : Données démographiques, clinique et radiologique au diagnostic**

	n	(%)
<b>Patients</b>	66	(100%)
<b>Genre</b>		
- Homme	33	(50%)
- Femme	33	(50%)
<b>Age au diagnostic (années), médiane (min ; max)</b>	65 ans	(35 ; 79)
<b>IMC au diagnostic (kg/m<sup>2</sup>), médiane (min ; max)</b>	23.8 kg/m <sup>2</sup>	(17 ; 33)
Variation de poids au diagnostic (kg), méd. (min ; max)	- 3.0 kg	(-20 ; 0)
Variation de poids à la chirurgie, médiane (min ; max)	0.0 kg	(-15 ; 8)
<b>ASA Score</b>		
- Grade I-II	46	(70%)
- Grade III	20	(30%)
<hr/>		
<b>Circonstances diagnostiques</b>		
- Douleurs au diagnostic	38	(57%)
- Ictère au diagnostic ( <i>parmi 54 ADKP céphalique</i> )	24	(44%)
- Autre manifestation clinique ou biologique	17	(25%)
- Fortuit ou surveillance autre néoplasie	5	(8%)
<b>Situation tumorale</b>		
- Tête / uncus / isthme	54	(82%)
- Corps / Queue	12	(18%)
<b>Taille tumorale (mm), moyenne ± ET</b> <i>, médiane (min ; max)</i>	33.9 mm 32.5 mm	± 9.8 mm (20.0 ; 60.0)
		<i>Parmi 58 données disponibles</i>
<b>Classification résecabilité NCCN (2021)</b>		
- <b>Borderline</b>	<b>19</b>	<b>(29%)</b>
○ Contact veineux	16	
○ Contact artériel	11	
▪ Contact AMS	7	
▪ Contact TC	2	
▪ Contact AH	5	
- <b>Localement avancé non résecable</b>	<b>47</b>	<b>(71%)</b>
○ Contact veineux	29	
○ Contact artériel	42	
▪ Contact AMS	30	
▪ Contact TC	17	
▪ Contact AH	17	

**Tableau 5 : Données biologiques au diagnostic et préopératoire**

	n	(%)
<b>Ca 19.9</b> au diagnostic (UI/ml), <i>médiane (min ; max)</i> <i>, moyenne ± ET</i>	110 UI/ml	(1 ; 8340)
	507 UI/ml	± 1228 UI/ml
	Parmi 55 données disponibles	
Ca 19.9 préopératoire (UI/ml), <i>médiane (min ; max)</i> <i>, moyenne ± ET</i>	36.5	(1 ; 750)
	80 UI/ml	± 122 UI/ml
	Parmi 48 données disponibles	
Ca 19.9, valeur anormale au diagnostic, n (%) <i>Hors patients ictériques au dosage</i>	42	(76%)
	Parmi 55 données disponibles	
Ca 19.9 supérieur à 500 UI/ml au diagnostic, n (%) <i>Hors patients ictériques au dosage</i>	14	(25%)
	Parmi 55 données disponibles	
Ca 19.9, normalisation préopératoire, n (%)	18	(45%)
	Parmi 40 données disponibles	
Ca 19.9, progression préopératoire, n (%)	6	(13%)
	Parmi 45 données disponible	
<hr/>		
<b>ACE</b> au diagnostic (ng/ml), <i>médiane (min ; max)</i> <i>, moyenne ± ET</i>	3.0	(1 ; 516)
	21.7 ng/ml	± 86.5 ng/ml
	Parmi 50 données disponibles	
ACE préopératoire (ng/ml), <i>médiane (min ; max)</i> <i>, moyenne ± ET</i>	3.0	(1 ; 750)
	13.0 ng/ml	± 63.7 ng/ml
	Parmi 48 données disponibles	
ACE, valeur anormale au diagnostic, n (%)	13	(26%)
	Parmi 50 données disponibles	
ACE, normalisation préopératoire, n (%)	7	(63%)
	Parmi 11 données disponibles	
ACE, progression préopératoire, n (%)	3	(8%)
	Parmi 38 données disponible	
<hr/>		
<b>NLR</b> au diagnostic, <i>médiane (min ; max)</i> <i>, moyenne ± ET</i>	2.7	(1 ; 43)
	4.1	± 6.1
	Parmi 49 données disponible	
- ≤ 3, n (%)	21	(42%)
- > 3, n (%)	28	(58%)
<b>NLR</b> préopératoire, <i>médiane (min ; max)</i> <i>, moyenne ± ET</i>	3.6	(1 ; 13)
	4.0	± 2.2
	Parmi 47 données disponible	
- ≤ 3, n (%)	29	(62%)
- > 3, n (%)	18	(38%)
<b>NLR</b> , variation préopératoire	-0.49	(-9.87 ; 11)
	-0.68	± 3.35
	Parmi 37 données disponible	
<b>NLR</b> , augmentation préopératoire	7	(18%)
<b>NLR</b> , diminution préopératoire	15	(40%)

La nature adénocarcinomateuse de la lésion pancréatique était confirmée grâce à une technique endoscopique pour la majorité des patients (62 patients, soit 93%). Deux patients ont bénéficié de ponctions radiologiques, un patient a obtenu sa confirmation histologique par voie chirurgicale lors d'une laparotomie exploratrice initiale avec biopsies chirurgicales d'un engainement artériel. Un dernier patient n'a pas eu de confirmation histologique avant de recevoir le TNT en raison d'une imagerie équivoque et d'un antécédent de montage chirurgical en Y compliquant la réalisation d'une ponction sous écho-endoscopie (l'histologie de la pièce opératoire a néanmoins confirmé l'ADKP lors de la résection secondaire).

Concernant les intervalles entre les différents temps de la prise en charge néoadjuvante, ceux-ci se révèlent très variables. La médiane de temps entre le diagnostic et le début du TNT est de 42 jours (7 jours à 178 jours). Celle entre le début du traitement néoadjuvant et la chirurgie est de 221 jours et varie de 117 jours à 850 jours, pour une médiane de durée de traitement de 142 jours (minimum 63 jours, maximum 778 jours).

Le neuvième décile des patients à la durée de traitement la plus longue (supérieur à 269 jours), comprend 7 patients. Une courte description de chacun d'eux permet de rendre compte de leurs spécificités.

Le patient SPG\_29 (durée 287 jours) a reçu 12 cures de FOLFIRINOX puis a eu une rupture de suivi avant changement de centre de référence avant d'entreprendre son protocole de radiothérapie deux mois et demi plus tard (récidive locale à 222 jours, décès à 28 mois).

Le patient APBm\_34 a reçu un protocole de 4 cures de FOLFIRINOX suivi d'une radiothérapie SBRT classique avec un intervalle long de 6 mois entre la fin de la radiothérapie et la chirurgie (récidive hépatique à 180 jours, décès à 23 mois).

Le patient APBm\_24 a reçu un protocole à base de GEMZAR-ABRAXANE puis a changé de centre pour subir une laparotomie exploratrice non thérapeutique avant de finir sa séquence thérapeutique dans le centre initial (récidive hépatique à 294 jours, décès à 27 mois).

Le patient DPC\_65 a reçu un total de 12 cures de FOLFIRINOX entrecoupé d'une pause et d'un protocole de radiothérapie IMRT (décès à J38 d'une complication chirurgicale).

Le patient DPC\_49 a reçu un protocole de 6 mois de GEMZAR, puis de 2 mois de FOLFIRINOX associé à une radiothérapie SBRT classique (réponse complète, décès à J134 de cause inconnue).

Le patient SPG\_62 a reçu 12 cures de FOLFIRINOX, une exploration chirurgicale non thérapeutique, 2 mois de GEMZAR puis un protocole de radiothérapie SBRT classique (vivant sans maladie à 9 mois de la chirurgie au dernier suivi informatif).

Le patient SPG\_07 a reçu 2 mois de GEMZAR, 2 mois de FOLFIRINOX, 2 mois de FOLFIRI, 3 mois de GEMZAR, une radiothérapie SBRT puis 3 mois de GEMZAR avant. Résection de la lésion primitive puis résection hépatique atypique devant la découverte peropératoire d'une lésion suspecte (lésion hépatique peropératoire unique, récurrence péritonéale à 295 jours, décès à 16 mois).

***Les modalités des stratégies néoadjuvantes sont reprises dans le tableau 6.***

49 patients ont été opérés d'une DPC (74%), 11 patients d'une SPG (17%) et 6 patients d'un APPELBY modifié (9%). Dans la série des DPC, le taux de morbidité (CD III-IV) était de 24% et le taux de mortalité (CD V) de 6%.

26 patients (39%) justifiaient d'une résection vasculaire, correspondant à 20 résections veineuses et 8 résections artérielles, et 2 patients avec résection artérielle et veineuse. Le patient DPC\_08 avec une résection segmentaire de l'artère mésentérique supérieure et de la veine mésentérique inférieure (CD II, durée de séjour : 20 jours). Le patient APBm\_17 avec une résection porte terminale et une résection du tronc cœliaque avec réimplantation de l'artère hépatique commune dans l'aorte (CD II, durée de séjour : 20 jours).

Le recueil de données des fistules pancréatiques et des gastroparésies contenant trop de données manquantes, celui-ci n'a pu être intégré à l'analyse.

***Les données chirurgicales et la revue de morbi-mortalité sont reprises dans le tableau 7.***

**Tableau 6 : Modalités des stratégies néoadjuvantes**

	n	(%)
Patients	66	(100%)
Intervalle <b>diagnostic / début TNT</b> (j.), <i>méd. (min ; max)</i> <i>, moyenne ± ET</i>	42 jours 51 jours	(7 ; 178) ± 33 jours
Intervalle <b>début TNT / chirurgie</b> (j.), <i>méd. (min ; max)</i> <i>, moyenne ± ET</i>	221 jours 299 jours	(117 ; 850) ± 119 jours
Intervalle <b>fin TNT / chirurgie</b> (jours), <i>méd. (min ; max)</i> <i>, moyenne ± ET</i>	68 jours 94 jours	(25 ; 483) ± 83 jours
<b>Durée TNT</b> (jours), <i>médiane (min ; max)</i> <i>, moyenne ± ET</i>	142 jours 171 jours	(63 ; 778) ± 99 jours
<hr/>		
<b>Chimiothérapie d'induction</b>		
- <b>FOLFIRINOX</b> seul	49	(74%)
○ Nb de cures, <i>méd. (min ; max), moy. ± ET</i>	4 (4 ; 12)	5.5 ± 2.2
- <b>FOLFOX</b> seul	1	(1%)
○ Nb de cures,	Exactement 5	
- <b>GEMZAR</b> seul	9	(14%)
○ Nb de cures, <i>méd. (min ; max), moy. ± ET</i>	4 (1 ; 6)	3.2 ± 1.5
- <b>Association GEMZAR + ABRAXANE</b>	3	(5%)
○ Nb de cures, <i>méd. (min ; max), moy. ± ET</i>	6 (4 ; 6)	5.3 ± 1.1
- <b>Association GEMZAR + FOLFIRINOX</b>	4	(6%)
○ Nb de cures, <i>méd. (min ; max), moy. ± ET</i>	10 (6 ; 14)	9 ± 3.8
<b>Réévaluation TDM après chimiothérapie d'induction</b>		
- Réponse	17	(26%)
- Stabilité	48	(72.5%)
- Progression	1	(1.5%)
<hr/>		
<b>Radiothérapie d'induction</b>		
- <b>IMRT, sur RapidArc®</b>	59	(89%)
○ Sans chimiothérapie associée	3	(4.5%)
○ Sensibilisation GEMCITABINE <i>Dose 100mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire</i>	21	(32%)
○ Sensibilisation CAPECITABINE <i>Dose 800mg/m<sup>2</sup>*2/j les jours de séances</i>	35	(53%)
○ 50.4 à 56 Gy en 28 fractions	55	(83%)
○ Autres	4	1 patient, 40 Gy en 10 fractions 3 patients, 60 Gy en 30 fractions
- <b>SBRT, sur MRIdian®, 50 Gy en 5 fractions</b>	7	(11%)
<b>Réévaluation TDM après TNT</b>		
- Réponse	15	(22.5%)
- Stabilité	50	(76%)
- Progression	1	(1.5%)

**Tableau 7 : Données chirurgicales et revue de morbi-mortalité**

	n	(%)
Patients	66	(100%)
<b>DPC</b>	<b>49</b>	<b>(74%)</b>
- CLAVIEN-DINDO		
○ I-II	37	CD1 : 7, CD2 : 30
○ III- IV	12	CD3 : 4, CD4 : 5
○ V	3	(6%) 2 thromboses pédicule hépatique, 1 rupture artère hépatique,
- DMS, <i>moyenne ± ET</i> , médiane (min ; max)	<b>17 jours</b> 14 jours	<b>± 9 jours</b> (7 ; 68)
<b>SPG</b>	<b>11</b>	<b>(17%)</b>
- CLAVIEN-DINDO		
○ I-II	9	CD1 : 3, CD2 : 6
○ III-IV-V	2	CD3a : 2
- DMS, <i>moyenne ± ET</i> , médiane (min ; max)	<b>14 jours</b> 14 jours	<b>± 5 jours</b> (8 ; 25)
<b>APPELBY modifié</b>	<b>6</b>	<b>(9%)</b>
- CLAVIEN-DINDO		
○ I-II	5	CD1 : 1, CD2 : 4
○ III- IV- V	1	CD3a : 1
- DMS, <i>moyenne ± ET</i> , médiane (min ; max)	<b>17 jours</b> 16.5	<b>± 7 jours</b> (13 ; 28)
<hr/>		
Résection vasculaire	26	39%
- <b>Veineuse</b>	<b>20</b>	<b>30%</b>
○ Latérale	3	
○ Terminale	17	
- <b>Artérielle</b>	<b>8</b>	<b>12%</b>
○ Réimplantation	7	
○ Pontage	1	<i>DPC_31 : Pontage hépatorénal et aorto-splénique</i>
<hr/>		
Résection		
- Organe de voisinage	4	<i>DPC_39 : Colectomie droite (raison vasculaire)</i> <i>SPG_07 : résection anastomose angle duodénojejunal</i> <i>SPG_19 : résection patch diaphragmatique</i> <i>SPG_62 : colectomie transverse gauche, résection angle duodénojejunal et troisième duodénum, gastrectomie partielle</i>
- Autre résection	1	<i>SPG_07 : résection atypique hépatique</i>

Six patients (9%) étaient considérés en réponse complète, sans reliquat tumoral retrouvé. Une majorité de lésion étaient classée ypT1 selon la classification AJCC 2017 (28 patients, 42%) et ypT2 (24 patients, 36%). 50 patients (76%) n'avaient pas d'atteinte ganglionnaire. Un patient métastatique, avec découverte en peropératoire a été réséqué (SPG\_07).

Le statut R0 était retrouvé sur 49 pièces opératoires (74%) aux marges supérieures à 1mm. Le reste des pièces était classé R1 (17 pièces, 26%).

***Les paramètres histologiques ypTNM et le statut R sont repris dans le tableau 8.***

Concernant la différenciation tumorale, le statut peu différencié était minoritaire (4 patients, 8%), alors que les lésions bien différenciées et moyennement différenciées partageaient le reste du tableau (respectivement 24 patients 44%, et 26 patients 48%).

Le taux de fibrose était lui homogènement réparti autour de 60%, avec 33 patients avec un taux de fibrose inférieur à 60%, et 33 patients avec un taux de fibrose supérieur à 60%. Parmi ces derniers, 17 patients (26%) avaient un taux compris entre 60 et 80%, 10 patients (15%) un taux compris entre 80 et 95%, dont 3 patients (4.5%) avec un taux de fibrose à 95%, définissant une réponse quasi complète (nPR, pour *near pathological response*). Au total, ce sont 9 patients (13%) qui ont eu une réponse quasi complète ou une réponse complète (cPR) et 57 patients (86%) qui ont eu une réponse incomplète (iPR).

La maturité stromale était essentiellement immature ou de maturité intermédiaire (45 patients, 68%). Le reste des cas avait un stroma mature (21 patients, 32%)

***Les paramètres histologiques classiques et innovants sont repris dans le tableau 9.***

**Tableau 8 : Données histologiques, score TNM, statut R**

	n	(%)
Patients	66	(100%)
<b>Statut T, selon la classification 2017 de l'AJCC</b>		
- T0	6	(9%)
- T1	28	(42%)
- T2	24	(36%)
- T3	5	(8%)
- T4	3	(5%)
<b>Statut N, selon la classification 2017 de l'AJCC</b>		
- N0	50	(76%)
- N1	14	(21%)
- N2	2	(3%)
Nb de gg prélevés, DPC (n), médiane (min ; max) <small>, moyenne ± ET</small>	14 14.5 gg	(3 ; 30) ± 6.7 gg
Nb de gg prélevés, SPG (n), médiane (min ; max) <small>, moyenne ± ET</small>	11 12.3 gg	(3 ; 30) ± 8.1 gg
Nb de gg prélevés, APPELBY modifié (n), méd. (min ; max) <small>, moyenne ± ET</small>	17 15.3 gg	(7 ; 21) ± 5.9 gg
<b>Statut M, selon la classification 2017 de l'AJCC</b>		
- M0	65	
- M1	1	<i>SPG_07 : histologie définitive résection atypique hépatique suspecte.</i>
<b>Statut R,</b>		
- R0	49	(74%)
- R1	17	(26%)
○ = 0mm	3	
○ > 0mm mais < 1 mm	14	
- R2	0	

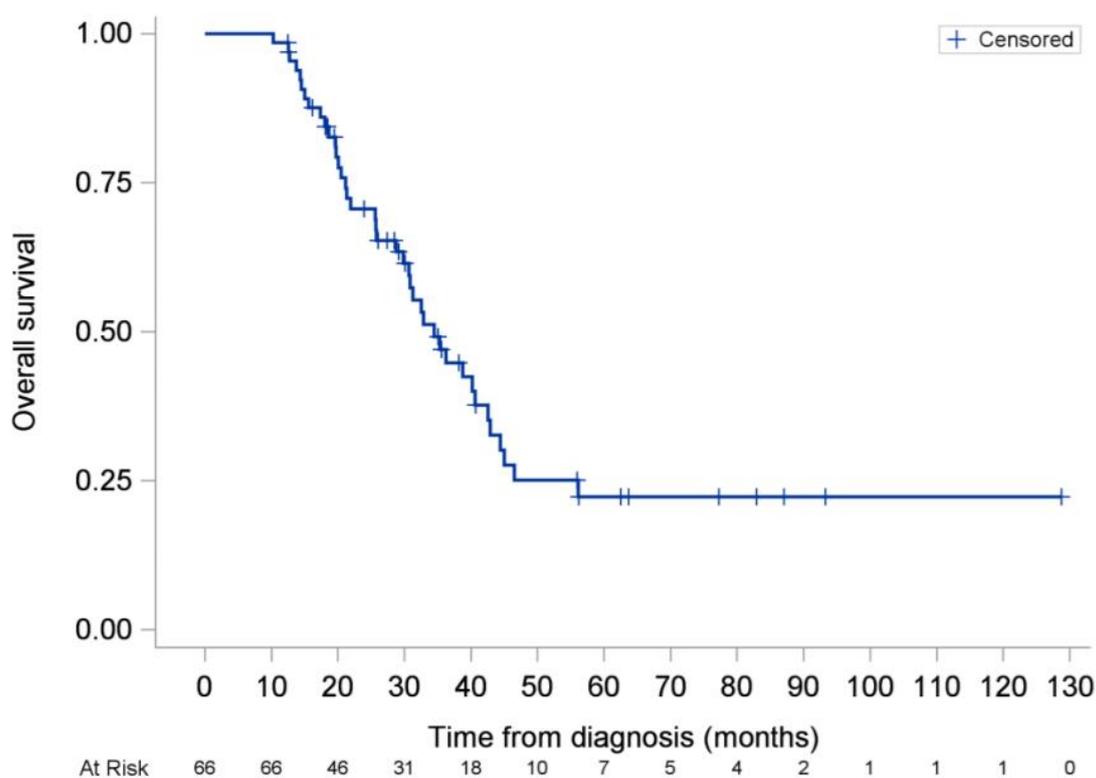
**Tableau 9 : Données histologiques, autres paramètres histopronostiques étudiés**

	n	(%)
Patients	66	(100%)
<b>Différenciation tumorale</b>		
- Bien différencié	24	(44%)
- Moyennement différencié	26	(48%)
- Peu différencié	4	(8%)
	<i>Parmi 54 données disponibles</i>	
<b>Taux de fibrose, au sein du lit tumoral</b>		
- 0 à 60 %	33	(50%)
- 60 à 80%	17	(26%)
- 80% à 95%	10	(15%)
- 100%	6	(9%)
<b>Emboles lymphatiques</b>	6	
	<i>Parmi 66 données disponibles</i>	
<b>Emboles vasculaires</b>	25	
	<i>Parmi 66 données disponibles</i>	
<b>Engainement péri-nerveux</b>	42	
	<i>Parmi 66 données disponibles</i>	
<b>Rapport taille macroscopique / taille microscopique</b>		
- ≤ 1	6	
- > 1 et ≤ 2	16	
- > 2 et ≤ 5	12	
- > 5	3	
	<i>Parmi 37 données disponibles</i>	
<b>Maturité stromale : Immature / Intermédiaire / Mature</b>	1 / 44 / 21	
	<i>Parmi 66 données disponibles</i>	
<b>Tumoral Budding : Grade 1 / Grade 2 / Grade 3</b>	28 / 5 / 6	
	<i>Parmi 40 données disponibles</i>	
<b>Oncocytes</b>	22	
	<i>Parmi 41 données disponibles</i>	
<b>Pan-IN haut grade intra-tumoral</b>	16	
	<i>Parmi 42 données disponibles</i>	
<b>Pan-IN pancréas sain : Abs. / Grade 1 / Grade 2 / Grade 3</b>	15 / 10 / 4 / 19	
	<i>Parmi 48 données disponibles</i>	
<b>Pancréatite chronique pancréas sain</b>	28	
	<i>Parmi 42 données disponibles</i>	

Concernant les données **oncologiques**, le suivi médian, ou *follow-up médian*, à partir de la chirurgie est de 50.3 mois [IC95% : 27.3 ; 68.5].

La **médiane de survie globale (SG)** à partir de la **date de diagnostic** était de **34.5 mois** [IC95% : 28.7 ; 42.6] (figure 11), avec des taux de survie à 1 an, à 3 ans et à 5 ans du diagnostic respectivement de 98.5% [IC95% : 89.7 ; 99.8], 47.0% [IC95% : 33.3 ; 59.6] et 22.3% [IC95% : 11.4 ; 35.6].

La **médiane de SG** à partir de la **date de chirurgie** était de **25.1 mois** [IC95% : 17.2 ; 31.6]. Les taux de survie à 1 an, à 3 ans et à 4 ans (taux à 5 ans impossible à calculer en raison d'un suivi médian trop faible) de la chirurgie sont, eux, respectivement de 81.0% [IC95% : 69.0 ; 88.8], 28.4% [IC95% : 16.4 ; 41.5] et 23.2% [IC95% : 11.4 ; 35.6].



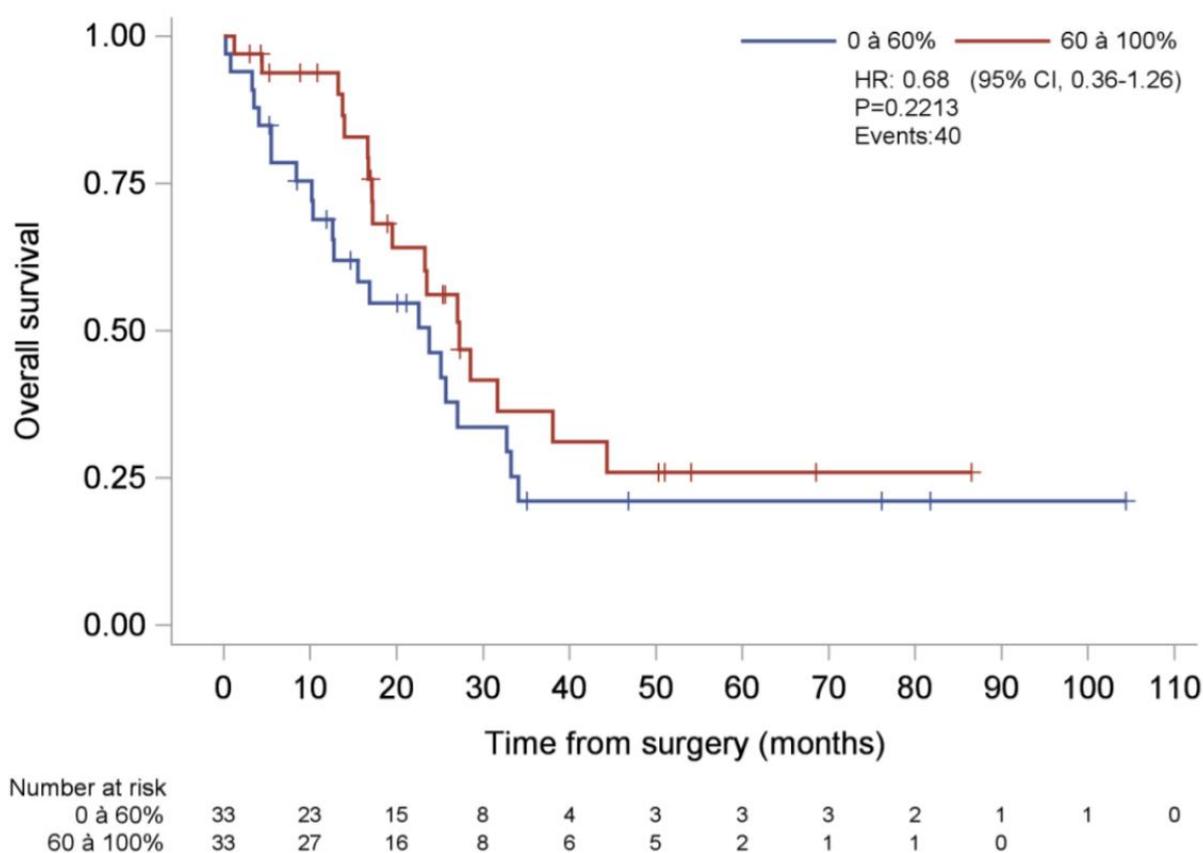
**Figure 11 : Courbe de survie globale à partir du diagnostic.**

La **médiane de survie sans récurrence (SSR)** à partir de la **date de diagnostic** était de **19.7 mois** [IC95% : 16.9 ; 28.0], avec un taux de SSR à 1 an et à 3 ans, respectivement de 90.9% [IC95% : 80.9 ; 95.8] et 33.7% [IC95% : 21.8 ; 46.0].

La **médiane de SSR** à partir de la **date de chirurgie** était, elle, de **10.2 mois** [IC95% : 7.0 ; 14.0], avec un taux de SSR à 1 an et à 3 ans, respectivement de 43.6% [IC95% : 30.9 ; 55.6] et 16.3% [IC95% : 7.2 ; 28.7].

#### 4.2. Critère de jugement principal

Malgré une nette tendance, l'analyse du taux de fibrose ne permettait pas, dans notre série de prédire la survie globale de façon significative. En prenant un seuil de 60% divisant la cohorte en deux groupes de 33 patients, 0%-60% (f-FIBRO pour faible fibrose) et 60%-100% (F-FIBRO, pour forte fibrose), il existait une SG plus faible, de manière non significative, pour le groupe f-FIBRO versus le groupe F-FIBRO. La survie globale à partir de la date de chirurgie est ainsi respectivement de 23.8 mois vs 27.3 mois (HR 0.68, [CI95% 0.36 ; 1.26],  $p = 0.22$ ). (Figure 12).



**Figure 12 : Survie globale selon le taux de fibrose (0-60% / 60%-100%)**

Lorsqu'une tentative de diviser la cohorte en trois groupes, 0%-60% (33 patients), 60%-95% (24 patients) et 95%-100% (9 patients), afin de séparer les réponses incomplète (iPR) des réponses quasi-complète (nPR, 95%) et complètes (cPR, 100%), l'effectif minimal de 10 patients par groupe (afin de garantir la validité des tests) n'était pas rempli pour le dernier groupe. La comparaison des médianes de survie, respectivement 23.8 mois vs 28.5 mois vs 27.0 mois (HR 1.01, [CI95% 0.38 ; 2.69],  $p = 0.98$ ), n'était également pas significative.

Une analyse complémentaire a également été réalisée en excluant les patients décédés sans récurrence à moins de 90 jours après l'intervention (DPC\_14, DPC\_31, DPC\_65) ainsi que le patient réopéré avec découverte d'une lésion hépatique peropératoire (SPG\_22). Celle-ci échoue également à mettre en évidence une différence de SG statistiquement significative entre une classification à deux niveaux (seuil 60%) et à trois niveaux (seuils 60% et 95%), avec un Hazard Ratio à 0.72 [IC95% :0.37 ; 1.38] (p=0.3173).

### 4.3. Critères de jugement secondaires

L'analyse du taux de fibrose montre également une association non significative avec la SSR, en prenant une classification à deux et à trois niveaux (respectivement seuil 60% et seuils 60% et 95%). La classification à deux niveaux retrouve un Hazard Ratio à 0.77 [IC95% : 0.43 ; 1.37],  $p=0.3759$ , quand la classification à trois niveaux retrouve un Hazard Ratio à 0.73 [IC95% : 0.31 ; 1.69].

La recherche de facteur pronostique s'est faite en analyse univariée uniquement. L'analyse multivariée n'a pu être réalisée en raison de l'absence de facteurs pronostiques significatifs suffisants en analyse univariée. En effet, beaucoup de variables analysées n'atteignaient pas le seuil de significativité ni même celui de tendance.

**Les données de l'analyse univariée concernant la SG sont disponibles dans le tableau 10.**

Parmi elles, certaines restent néanmoins notables.

La variation entre le poids au diagnostic et le poids préopératoire est le seul facteur significatif de cette analyse avec un HR à 0.92 [IC95% : 0.86 ; 0.99]  $p=0.0275$ , signifiant que pour chaque kilogramme pris entre le diagnostic et l'intervention, on observait une réduction du risque de décès de 8%. Cette donnée, qui peut tout à fait s'intégrer dans un contexte de réponse clinique, peut également être un incident statistique à la vue de son isolement vis-à-vis des autres variables.

Le Ca19.9 au diagnostic, analysé en tant que variable qualitative avec un seuil à 7 UI/ml, était également retrouvé avec une tendance sans significativité. Pour un Ca19.9 normal, la médiane de SG était de 33.2 mois [13.2 ; NA] versus pour un Ca 19.9 anormal, de 23.5 mois [16.7 ; 31.6]. HR 1.97 [IC95% : 0.81 ; 4.83]  $p=0.1372$ .

Différents marqueurs cliniques, comme la réponse radiologique ( $p=0.0842$ ), et histologiques, reflète à la fois de l'extension initiale de la tumeur et de la réponse au TNT comme le statut ypT ( $p=0.1665$ ), le statut ypN ( $p=0.1320$ ), la taille microscopique ( $p=0.1079$ ) et la différenciation tumorale ( $p=0.0530$ ) présentaient également des tendances pronostiques fortes.

Les paramètres histologiques classiques d'embolies lymphatiques et vasculaires et d'engainement péri-nerveux, habituellement associés de façon péjorative à la survie des ADKP opérés sans TNT ne ressortaient pas comme des tendances pronostiques dans notre série, mais cela semble être principalement dû à un manque de puissance en raison de l'effectif faible. Les médianes de survie étaient toutes orientées en faveur d'un meilleur pronostic en cas d'absence de ces paramètres, bien que l'analyse soit non significative.

Parmi les paramètres histologiques innovants, il faut noter la maturité stromale qui ressort avec une tendance pronostique nette de la SG. Les patients avec un stroma non mature (immature ou de maturité intermédiaire) avaient une médiane de survie plus faible (22.6 mois [IC95% 15.5 ; 27.1]) alors que ceux avec un stroma mature (de 33.2 mois [17.2 ; NA, *pour non atteint*]) avaient une médiane de SG plus élevée (HR 1.67 [IC95% 0.84 ; 3.30],  $p=0.1429$ ).

**Les données de l'analyse univariée concernant la SSR sont disponibles dans le tableau 11.**

Parmi elles, le sexe sort comme une variable pronostique significative, avec 49% du risque de récurrence pour les hommes par rapport aux femmes (médiane de SSR des femmes 8.8 mois [5.1 ; 11.7] et médiane de SSR des hommes 13.8 [7.4 ; 33.2], HR 0.51 [0.28 ; 0.92]). Ce résultat, qui n'est pas retrouvé dans la littérature, semble être le fruit d'un biais d'échantillonnage.

La variation de poids entre le diagnostic et la chirurgie ( $p=0.1314$ ) et le Ca 19.9 analysé comme une variable qualitative avec un seuil à 37 UI/ml et le statut ypT ( $p=0.0701$ ) étaient également retrouvés comme tendance pronostique.

La présence d'embolies vasculaires ( $p=0.0671$ ) et la différenciation tumorale ( $p=0.0660$ ) auraient également une tendance pronostique, bien que les effectifs par catégories (au minimum de 10) ne soient pas atteints pour permettre une analyse statistique fiable.

**Tableau 10a : Recherche de facteurs pronostiques de survie globale en analyse univariée**

Variabiles	n (%)	Décès	Médiane de survie [95%IC], en mois	Hazard Ratio [95%IC]	P.Value
Age au diagnostic (valeur, années)	66 (100%)	40		1.1 [0.94 ; 1.04]	0.7693
Age au diagnostic (seuil)					0.5155
< 65 ans	31 (47%)	23	23.5 [16.9 ; 32.7]		
≥ 65 ans	35 (53%)	17	25.7 [15.5 ; NA]	0.81 [0.43 ; 1.52]	
Sexe					0.2961
Femme	33 (50%)	18	25.7 [17.2 ; NA]		
Homme	33 (50%)	22	19.5 [14.0 ; 28.5]	0.72 [0.38 ; 1.34]	
ASA					0.9901
Grade I-II	46 (70%)	29	27.0 [16.9 ; 31.6]		
Grade III	20 (30%)	11	23.5 [12.8 ; NA]	1.00 [0.50 ; 2.00]	
Dlr. au diagnostic					0.6573
Non	28 (42%)	16	32.7 [14.0 ; 44.4]		
Oui	38 (58%)	24	23.8 [16.9 ; 28.5]	1.15 [0.61 ; 2.18]	
Ictère au diagnostic					0.3655
Non	31 (56%)	19	27.3 [19.5 ; 38.1]		
Oui	24 (44%)	15	16.8 [10.3 ; 33.2]	1.37 [0.69 ; 2.70]	
Topographie					0.4401
Tête / Isthme / Uncus	54 (82%)	34	25.1 [16.7 ; 32.7]		
Corps / Queue	12 (18%)	11	23.8 [13.2 ; NA]	0.71 [0.30 ; 1.69]	
Classification					0.5857
LA	47 (71%)	11	25.1 [17.2 ; 33.2]		
BR	19 (29%)	29	25.7 [12.6 ; 27.1]	1.22 [0.60 ; 2.45]	
Taille radiologique au diagnostic (valeur, mm)	58 (100%)	34		0.98 [0.94 ; 1.01]	0.2079
Contact vasculaire					0.5383
Veineux OU artériel	29 (44%)	17	25.7 [17.2 ; 34.1]		
Veineux ET artériel	37 (56%)	23	19.5 [13.8 ; 32.7]	1.22 [0.65 ; 2.29]	
Résection vasculaire					0.8479
Non	40 (60%)	25	25.7 [16.9 ; 33.2]		
Oui	26 (40%)	15	23.8 [10.3 ; NA]	1.06 [0.56 ; 2.03]	

**Tableau 10b : Recherche de facteurs pronostiques de survie globale en analyse univariée**

Variabiles	n (%)	Décès	Médiane de survie [95%IC], en mois	Hazard Ratio [95%IC]	P.Value
Variation entre poids de forme et poids au diagnostic	66 (100%)	40		0.98 [0.92 ; 1.04]	0.4951
Variation entre poids au diagnostic et poids préopératoire	66 (100%)	40		0.92 [0.86 ; 0.99]	<b>0.0275</b>
Ca 19.9 au diagnostic (valeur, UI/ml)	55 (100%)	32		1.00 [1.00 ; 1.00]	0.0987
Ca 19.9 au diagnostic (seuil, UI/ml)					<b>0.1372</b>
≤ 37	13 (24%)	6	33.2 [13.2 ; NA]		
> 37	42 (76%)	26	23.5 [16.7 ; 31.6]	1.97 [0.81 ; 4.83]	
ACE au diagnostic	50 (100%)	30		1.00 [1.10 ; 1.01]	0.4669
LNR au diagnostic	49 (100%)	29		1.05 [0.99 ; 1.11]	0.1115
Délai entre diagnostic et début du TNT (sem.)	66 (100%)	40		1.01 [0.95 ; 1.07]	0.7670
Délai entre diagnostic et chirurgie (sem.)	66 (100%)	40		1.00 [0.99 ; 1.02]	0.7513
Durée du TNT (valeur, semaines)	66 (100%)	40		1.01 [0.99 ; 1.03]	0.4011
Durée du TNT (seuil, semaines)					0.8818
< 20	29 (44%)	19	25.1 [14.0 ; 31.6]		
≥ 20	37 (56%)	21	27.3 [16.9 ; 34.1]	0.95 [0.51 ; 1.78]	
Nb de cures de CTNA					0.7819
< 5	37 (56%)	24	25.1 [16.8 ; 33.2]		
≥ 5	29 (43%)	16	27.0 [16.7 ; 32.7]		
Réponse biologique (Ca 19.9 préopératoire normal, normalisation, ou diminution >90% par rapport au diagnostic)	63				0.7160
Non	25 (40%)	14	23.5 [12.8 ; 44.4]		
Oui	38 (60%)	24	25.7 [17.2 ; 33.2]	0.88 [0.46 ; 1.71]	
Réponse radiologique (changement taille ou interface entre diagnostic et préopératoire)					<b>0.0842</b>
Non	40 (60%)	27	23.5 [15.5 ; 31.6]		
Oui	26 (40%)	13	27.1 [19.5 ; NA]	0.56 [0.29 ; 1.08]	

**Tableau 10c : Recherche de facteurs pronostiques de survie globale en analyse univariée**

Variables	n (%)	Décès	Médiane de survie [95%IC], en mois	Hazard Ratio [95%IC]	P.Value
Statut pT					<b>0.1665</b>
T0, T1	34 (51%)	18	27.3 [16.8 ; 38.1]		
T2, T3, T4	32 (49%)	22	23.3 [16.6 ; 27.1]	1.55 [0.83 ; 2.90]	
Statut pN					<b>0.1320</b>
N0	50 (76%)	29	27.0 [17.2 ; 32.7]		
N1	14 (21%)	9	19.5 [12.6 ; 44.4]	1.11 [0.52 ; 2.35]	
N2	2 (3%)	2	11.2 [8.2 ; NA]	4.62 [1.04 ; 20.5]	
Statut pN					0.4851
N0	50 (76%)	29	27.0 [17.2 ; 32.7]		
N1, N2	16 (24%)	11	16.9 [10.2 ; 33.2]	1.28 [0.64 ; 2.57]	
Statut R					0.6125
R0	49 (74%)	29	25.1 [17.2 ; 31.6]		
R1	17 (26%)	11	16.9 [10.3 ; 44.4]	1.20 [0.60 ; 2.40]	
Taille macroscopique	61 (100%)	37		1.02 [0.99 ; 1.05]	0.2416
Taille microscopique	40 (100%)	23		1.03 [0.99 ; 1.08]	<b>0.1078</b>
Ratio MACRO/micro					0.3629
< 2		14	23.8 [8.4 ; 38.1]		
≥ 2		7	25.7 [13.8 ; NA]	0.66 [0.26 ; 1.63]	
Diff. tumorale					<b>0.0530</b>
Bien diff.	24 (44%)	17	25.7 [16.8 ; 34.1]		
Moyennement diff.	26 (48%)	16	25.1 [15.5 ; 32.7]	0.96 [0.48 ; 1.92]	
Peu diff.	4 (7%)	4	13.4 [5.5 ; NA]	3.90 [1.20 ; 12.6]	
Emboles lymphatiques					0.3823
Non	60 (91%)	35	25.7 [19.5 ; 31.6]		
Oui	6 (9%)	5	14.1 [8.4 ; NA]	1.52 [0.59 ; 3.89]	
Emboles vasculaires					0.2548
Non	41 (62%)	23	27.3 [22.6 ; 34.1]		
Oui	25 (38%)	17	17.2 [12.6 ; 25.7]	1.44 [0.77 ; 2.71]	
Engainmt péri-nerveux					0.3281
Non	24 (36%)	12	27.3 [17.2 ; 38.1]		
Oui	42 (64%)	28	22.6 [14.0 ; 28.5]	1.40 [0.71 ; 2.76]	
Maturité stromale					<b>0.1429</b>
Non mature (immature et maturité intermédiaire)	45 (68%)	28	22.6 [15.5 ; 27.1]	1.67 (0.84 ; 3.30)	
Mature	21 (32%)	12	33.2 [17.2 ; NA]		

**Tableau 11a : Recherche de facteurs pronostiques de survie sans récurrence en analyse univariée**

Variabiles	n (%)	Récurrence	Médiane de survie [95%IC], en mois	Hazard Ratio [95%IC]	P.Value
Age au diagnostic (valeur, années)	66 (100%)	47		0.99 [0.96 ; 1.02]	0.5496
Age au diagnostic (seuil)					0.1805
< 65 ans	31 (47%)	25	7.4 [5.3 ; 13.3]		
≥ 65 ans	35 (53%)	22	13.3 [5.9 ; 28.9]	0.68 [0.38 ; 1.20]	
Sexe					<b>0.0253</b>
Femme	33 (50%)	26	8.8 [5.1 ; 11.7]		
Homme	33 (50%)	21	13.8 [7.4 ; 33.2]	0.51 [0.28 ; 0.92]	
ASA					0.8351
Grade I-II	46 (70%)	34	9.7 [5.8 ; 16.2]		
Grade III	20 (30%)	13	11.7 [5.5 ; 28.5]	0.93 [0.49 ; 1.78]	
Dlr. au diagnostic					0.3124
Non	28 (42%)	18	13.3 [5.8 ; 33.2]		
Oui	38 (58%)	29	9.6 [5.9 ; 13.8]	1.36 [0.75 ; 2.47]	
Ictère au diagnostic	55	34			0.6204
Non	31 (56%)	22	13.8 [8.9 ; 22.5]		
Oui	24 (44%)	18	7.4 [5.3 ; 13.3]	1.17 [0.62 ; 2.21]	
Topographie					0.8900
Tête / Isthme / Uncus	54 (82%)	39	10.3 [5.8 ; 14.0]		
Corps / Queue	12 (18%)	8	9.7 [3.8 ; NA]	0.95 [0.44 ; 2.03]	
Classification					0.9691
LA	47 (71%)	13	11.0 [5.8 ; 16.2]		
BR	19 (29%)	34	9.7 [5.5 ; 28.5]	1.01 [0.53 ; 1.93]	
Taille radiologique au diagnostic (valeur, mm)	58 (100%)	40		0.99 [0.96 ; 1.02]	0.5218
Contact vasculaire					0.2811
Veineux OU artériel	29 (44%)	18	10.2 [5.5 ; NA]		
Veineux ET artériel	37 (56%)	29	10.3 [5.8 ; 14.0]	1.38 [0.77 ; 2.49]	
Résection vasculaire					0.6628
Non	40 (60%)	28	11.0 [7.3 ; 17.5]		
Oui	26 (40%)	19	8.9 [5.3 ; 22.5]	1.14 [0.63 ; 2.05]	

**Tableau 11b : Recherche de facteurs pronostiques de survie sans récurrence en analyse univariée**

Variables	n (%)	Récurrence	Médiane de survie [95%IC], en mois	Hazard Ratio [95%IC]	P.Value
Variation entre poids de forme et poids au diagnostic	66 (100%)	47		0.99 [0.93 ; 1.05]	0.6835
Variation entre poids au diagnostic et poids préopératoire	66 (100%)	47		0.95 [0.88 ; 1.02]	<b>0.1314</b>
Ca 19.9 au diagnostic (valeur, UI/ml)	55 (100%)	37		1.00 [1.00 ; 1.00]	0.3872
Ca 19.9 au diagnostic (seuil, UI/ml)					<b>0.1043</b>
≤ 37	13 (24%)	8	28.5 [9.7 ; NA]		
> 37	42 (76%)	29	9.6 [5.4 ; 16.2]	1.93 [0.87 ; 4.26]	
ACE au diagnostic	50 (100%)	30		1.00 [0.99 ; 1.00]	0.7932
LNR au diagnostic	49 (100%)	29		1.02 [0.97 ; 1.08]	0.4769
Délai entre diagnostic et début du TNT (sem.)	66 (100%)	47		1.01 [0.95 ; 1.07]	0.8073
Délai entre diagnostic et chirurgie (sem.)	66 (100%)	47		1.01 [1.00 ; 1.03]	0.1155
Durée du TNT (valeur, semaines)	66 (100%)	47		1.01 [0.99 ; 1.03]	0.2254
Durée du TNT (seuil, semaines)					0.2745
< 20	29 (44%)	20	13.3 [8.8 ; 28.9]		
≥ 20	37 (56%)	27	9.7 [5.3 ; 13.3]	1.39 [0.77 ; 2.49]	
Nb de cures de CTNA					0.1898
< 5	37 (56%)	26	13.3 [5.9 ; 28.5]		
≥ 5	29 (43%)	21	9.7 [5.3 ; 13.3]	1.48 [0.82 ; 2.67]	
Réponse biologique (Ca 19.9 préopératoire normal, normalisation, ou diminution >90% par rapport au diagnostic)	63				0.3678
Non	25 (40%)	18	7.3 [4.0 ; 16.2]		
Oui	38 (60%)	27	13.3 [7.4 ; 28.5]	0.76 [0.42 ; 1.38]	
Réponse radiologique (changement taille ou interface entre diagnostic et préopératoire)					0.2298
Non	40 (60%)	29	10.2 [5.9 ; 13.3]		
Oui	26 (40%)	18	12.0 [5.4 ; 28.5]	0.69 [0.38 ; 1.26]	

**Tableau 11c : Recherche de facteurs pronostiques de survie sans récurrence en analyse univariée**

Variabiles	n (%)	Récurrence	Médiane de survie [95%IC], en mois	Hazard Ratio [95%IC]	P.Value
Statut pT					<b>0.0701</b>
T0, T1	34 (51%)	21	14.0 [7.4 ; 28.9]		
T2, T3, T4	32 (49%)	26	8.1 [5.3 ; 10.3]	1.71 [0.96 ; 3.05]	
Statut pN					0.2135
N0	50 (76%)	35	10.2 [6.5 ; 13.8]		
N1	14 (21%)	10	16.2 [5.4 ; 33.2]	0.91 [0.45 ; 1.83]	
N2	2 (3%)	2	4.8 [2.5 ; NA]	3.54 [0.82 ; 15.2]	
Statut pN					0.9201
N0	50 (76%)	35	10.2 [6.5 ; 13.8]		
N1, N2	16 (24%)	12	10.2 [5.4 ; 33.2]	1.03 [0.54 ; 2.00]	
Statut R					0.9388
R0	49 (74%)	34	11.0 [5.8 ; 14.0]		
R1	17 (26%)	13	10.2 [5.5 ; 28.5]	1.03 [0.54 ; 1.95]	
Taille macroscopique	61 (100%)	37			
Taille microscopique	40 (100%)	23			
Ratio MACRO/micro					
< 2		14			
≥ 2		7			
Diff. tumorale					<b>0.0671</b>
Bien diff.	24 (44%)	18	11.0 [4.1 ; 28.5]		
Moyennement diff.	26 (48%)	19	10.2 [5.9 ; 13.8]	0.99 [0.52 ; 1.88]	
Peu diff.	4 (7%)	4	5.3 [2.1 ; NA]	3.65 [1.15 ; 11.5]	
Emboles lymphatiques					<b>0.0660</b>
Non	60 (91%)	41	10.3 [7.3 ; 17.5]		
Oui	6 (9%)	6	7.8 [1.6 ; NA]	2.27 [0.95 ; 5.46]	
Emboles vasculaires					
Non	41 (62%)	27	13.3 [7.3 ; 28.5]		
Oui	25 (38%)	20	10.2 [5.5 ; 13.8]	1.41 [0.79 ; 2.53]	
Engainmt péri-nerveux					0.2458
Non	24 (36%)	15	17.5 [6.5 ; 28.5]		
Oui	42 (64%)	32	8.9 [5.8 ; 13.3]	1.27 [0.68 ; 2.35]	
Maturité stromale					0.4464
Non mature (immature et maturité intermédiaire)	45 (68%)	32	10.2 [5.9 ; 16.2]		
Mature	21 (32%)	15	11.0 [5.5 ; 34.6]	1.24 [0.68 ; 2.36]	

#### 4.4. Comparabilité inter-observateur de la relecture histologique

Seules 4 séries de lames sur les 66 séries étudiées ont dû faire l'objet d'une seconde double relecture en aveugle, selon les règles préalablement définies. Chaque fois, la discussion entre les deux anatomopathologistes a permis de trouver un accord. Il s'est avéré que la présence de Pan-IN de haut grade au sein du lit tumoral en compliquait l'analyse, laissant faussement suspecter une persistance de cellules tumorales. L'évaluation par l'anatomopathologiste n'ayant pas identifié le tissu comme Pan-IN sous évaluait le taux de fibrose au sein du lit tumoral.

Les deux lecteurs avaient une moyenne de lecture du taux de fibrose au sein du lit tumoral superposable avant relecture des lames non consensuelles, respectivement  $54.84\% \pm 31.74\%$  et  $54.92\% \pm 31.08\%$ .

L'analyse de la comparabilité s'est faite à l'aide d'un test KAPPA (Annexe 15). En valeur absolue, le coefficient de concordance KAPPA de Cohen est estimé à 0.252, soit une concordance faible. En prenant un seuil à 60%, il passe à 0.797, soit une concordance forte, en prenant un seuil à 80%, il passe à 0.812, soit une concordance presque parfaite. Avec un seuil à 95%, il retourne à 0.783, soit une concordance forte.

## Discussion

### 5.1. Implication des résultats et confrontation aux données de la littérature

Notre étude n'a pas réussi à mettre en évidence une corrélation statistiquement significative entre la réponse histologique approchée par le taux de fibrose au sein du lit tumoral et la survie globale ou la survie sans récurrence malgré le test de différentes valeurs seuils.

Cette relation avait été décrite par Neyaz *et al.* (10), dans sa série de 92 patients BR et LA opérés après TNT (CTNA par FOLFIRINOX puis RCTNA par IMRT (50.4 Gy avec 5-FU) ou par 25 Gy en protonthérapie. Le score CAP, ainsi qu'une analyse quantitative et semi-quantitative du ratio tumeur sur lit tumoral étaient utilisés. Ce ratio est voisin du ratio fibrose sur lit tumoral employé dans notre étude. Cependant, dans leur étude seule persistait l'analyse quantitative informatisée en analyse multivariée.

Dans leur série, 16% des patients (15 sur 92) présentaient une réponse complète, contre 6% (9 sur 66) des patients dans notre étude. Leur valeur seuil de ratio de tumeur sur le lit tumoral pour dichotomiser les deux groupes de patients entre bonne réponse thérapeutique et mauvaise réponse thérapeutique était définie à 11.6% à l'aide du X-TILE Software (80), soit 88.4% de fibrose au sein du lit tumoral. La médiane de survie après résection, à partir de la date de diagnostic, pour les patients jugés avec une bonne réponse thérapeutique vs une mauvaise réponse thérapeutique était respectivement de 50.4 mois vs 34.4 mois ( $p=0.016$ ). En analyse univariée, seul le statut N était corrélé à la SG. Le statut T, l'engainement péri-nerveux, l'invasion vasculaire, le statut R et le nombre de cycle de chimiothérapie n'étaient pas corrélé à la SG.

**Les autres études relevées s'intéressant spécifiquement à l'évaluation de la réponse tumorale sont hétéroclites, avec des taux de cPR variables de 0% à 33% (81), laissant suspecter que celui-ci puisse être largement surévalué selon les séries.**

**Des séries anciennes rapportent l'existence de réponse complète avant l'ère du FOLFIRINOX.**

L'étude de Chatterjee *et al.* (9), rapporte l'expérience monocentrique sur 223 patients porteurs d'un ADKP résécable d'emblée, BR ou LA, opérés et réséqués avant 2009 après traitement néoadjuvant ou d'induction hors FOLFIRINOX. 6 patients (2.7%) étaient en cPR et 36 patients (16.1%) étaient en nPR définissant le groupe « bonne réponse thérapeutique » quand le reste des patients formait le groupe « mauvaise réponse thérapeutique ». Il existait une différence

significative de SG, de SSR et de taux de R0 entre les deux groupes. Respectivement 79.2 vs 48.2 mois ( $p=0.0002$ ) et 55.8 vs 36.8 mois ( $p=0.01$ ). Le taux de résection R1 était nul dans le groupe « bonne réponse thérapeutique » et de 13% dans le groupe « mauvaise réponse thérapeutique ».

L'étude de Sell *et al.* (82) reprend les données, à partir d'un registre national, de 5364 patients opérés et réséqués d'un ADKP résécable d'emblée, BR ou LA après traitement néoadjuvant ou d'induction de 2004 à 2014. Seulement 0.8% (41) des patients était en cPR et 1% (54) était en nPR. La cPR était associée à une meilleure survie que la nPR et la iPR avec une médiane de SG respectivement de 43 mois vs 24 mois vs 23 mois ( $p > 0.0001$ ).

Lee *et al.* (82) recensent les données de 167 patients opérés et réséqués d'un ADKP tous grade de résécabilité confondus, de 2008 à 2012 après chimiothérapie et/ou radiochimiothérapie d'induction, hors FOLFIRINOX, en évaluant la réponse histologique selon le score CAP. Les scores CAP 0 et 1 ont une meilleure SG et SSR que les scores CAP 2 et 3, respectivement 54 vs 44 mois pour la SG ( $p=0.02$ ) et 44 vs 28 mois pour la SSR ( $p=0.004$ ). En analyse multivariée, seule la différence de SSR persistait.

**Des séries plus récentes, utilisant des protocoles de chimiothérapie modernes tels que le FOLFIRINOX ou le GEMCITABINE + ABRAXANE sont publiées. Les résultats des principales séries relevées s'intéressant spécifiquement aux lésions d'ADKP BR ou LA réséquées après traitement d'induction sont recensées dans le tableau 10.**

Notre série retrouve des médianes de SG et de SSR, des taux de résection R0 et des taux de morbidité et de mortalité est en adéquation avec les séries rapportées de population comparable.

**L'origine des difficultés à retrouver comme facteurs pronostiques les facteurs histopronostiques classiques au sein de notre série nous paraît double. D'une part, le manque de puissance induit par un effectif faible, pourtant exhaustif. D'autre part, la gravité intrinsèque de la maladie des patients atteints d'ADKP BR ou LA qui a tendance à gommer les facteurs pronostiques classiques.**

Une illustration de cette gravité intrinsèque de la maladie, commune à notre série et aux séries rapportées, est le taux non nul de récurrence locale et à distance de patients en cPR, quand bien même ceux-ci aient eu accès à une stratégie adjuvante au décours de la prise en charge chirurgicale, traduisant l'agressivité tumorale.

Sur les 6 patients en cPR de notre série, 5 sont décédés. Le seul patient en vie (DPC\_58) a été opéré d'un ADPK céphalique BR, de 60mm de grand axe sur l'imagerie initiale après 8 cures de FOLFIRINOX et 50.4 Gy en 28 fractions par IMRT. Il avait présenté une bonne réponse biologique et une réponse radiologique satisfaisante lors de la réévaluation préopératoire. Il est sans récurrence de sa maladie à plus de 17 mois de l'intervention. Un autre patient est décédé à J134 de cause inconnue. Les quatre autres patients sont décédés de leur maladie. Un patient a présenté une récurrence locale à plus de 29 mois de sa chirurgie, un autre patient a présenté une récurrence locale et hépatique à plus de 14 mois de sa chirurgie et deux autres patients ont présenté une récurrence hépatique à 5 mois et à 9 mois de leur chirurgie. Sur les 3 patients en nCR, les trois sont en vie sans récurrence à respectivement 3 mois, 9 mois et 25 mois de suivi.

La série de TRUTY *et al.* (83) illustre elle aussi cette observation. Elle comprend 194 patients opérés et réséqués d'un ADKP BR ou LA après TNT, majoritairement BR (63%) alors que notre série est majoritairement constituée de LA (71%). Leur analyse univariée et multivariée à la recherche de facteurs prédictifs de SG et de SSR leur permet de mettre en évidence comme facteurs de bon pronostic le nombre de cures de chimiothérapie supérieur ou égal à 6, la réponse biologique définie comme une Ca 19.9 préopératoire normal quel que soit son statut au diagnostic (normal ou normalisation préopératoire) et la réponse histologie définie comme un score CAP 0 (cPR) ou 1 (nPR). Sur les patients en cPR (20 patients, 10%), le taux de récurrence est également non nul, sans que ne soit spécifié le type de récurrence (65% seulement de la cohorte des cPR sans récurrence à 48 mois de suivi).

La série de HE *et al.* (84) recense 156 patients opérés et réséqués d'un ADKP BR ou LA après TNT. 19 patients (10%) étaient en cPR et 29 patients (16%) en nPR. La médiane de SG et de SSR était significativement allongée en cas de cPR versus nPR et iPR, alors qu'elle n'était pas significativement différente entre nPR et iPR. Pour autant, la médiane de survie sans récurrence du groupe cPR n'était que de 26 mois, traduisant ce risque de récurrence persistant malgré l'absence de résidu tumoral sur la pièce opératoire.

Séries	Années	N	Pop.	CTNA	RCTNA	Résection	R0	Morb. /Mort.	SG / SSR Ø Réséqués	SG / SSR Réséqué
<b>STROBEL</b> <i>Surgery</i> <b>2012 (85)</b>	2001 2009	257	LA	MIXTE : 5FU, GEMZAR... <i>Hors</i> <b>FOLFIRINOX</b>	199 (77%)	120 (47%)	61 (51% parmi les opérés)	48% / 4%	<b>SG*</b> : 9 m.	<b>SG*</b> : Cohorte : 13 m. R0* : 25 m. R0+ : 28m.
<b>MARTHEY</b> <i>ASO</i> <b>2015 (86)</b>	2010 2012	77	LA	<b>FOLFIRINOX</b>	24 (86% parmi les opérés)	28 (36%)	25 (89% parmi les opérés)	43% / 7%	<b>SG°</b> : 15.9 m.	<b>SG°</b> : 25 m.
<b>SADOT</b> <i>ASO</i> <b>2015 (87)</b>	2010 2013	101	LA	<b>FOLFIRINOX</b>	63 (63%)	31 (31%)	16 (50% parmi les opérés)	NC	NC	NC
<b>HE</b> <i>Ann Surg</i> <b>2018 (84)</b>	2008 2016	186	BR (47%) LA (53%)	<b>FOLFIRINOX</b> GEMZAR +/- ABRAXANE	100%	100%	153 (82%)	26% / NC CD3/4 / CD 5	SO	<b>SG°</b> : 27 m.
<b>POUYPOUDA</b> <i>D&amp;L Disease</i> <b>2019 (88)</b>	2010 2014	79	BR (49%) LA (51%)	<b>FOLFIRINOX</b>	94%	37 (47%)	34 (94% parmi les opérés)	14% / 6.5% CD3/4 / CD 5	<b>SG+</b> : 17.4 m. <b>SSR+</b> : 9.2 m.	<b>SG+</b> : 49.7 m. <b>SSR+</b> : 25.5 m.
<b>RANGELOVA</b> <i>Ann Surg</i> <b>2019 (89)</b>	2010 2017	156	BR (14%) LA (82%)	<b>FOLFIRINOX</b> (34%), Autres	NC	52 (33%)	NC	48% / 6%	<b>SG+</b> : 12.7 m.	<b>SG+</b> : 22.4 m.
<b>MICHELAKOS</b> <i>Ann Surg</i> <b>2019 (90)</b>	2011 2016	141	BR (49%) LA (51%)	<b>FOLFIRINOX</b>	127 (90%)	110 (78%)	87% (80% parmi les opérés)	26% / 7% CD3/4 / CD 5	<b>SG*</b> : 8 m. <b>SG+</b> : 18.6 m.	<b>SG*</b> : 31.5 m. <b>SG+</b> : 37.7 m.

\*Données de survie à partir de la date de diagnostic. °Données de survie à partir de la date de début du traitement néoadjuvant. \*Données de survie à partir de la date de chirurgie.  
Date d'origine des données de survie non connues quand non spécifiée.

NC = Non Connu. SO = Sans Objet. CD 3/4 = CLAVIEN-DINDO III/IV. CD 5 = CLAVIEN-DINDO 5

**Tableau 12a : Séries d'ADKP BL et LA réséqués**

Séries	Années	N	Pop.	CTNA	RCTNA	Résection	R0	Mob. / Mort.	SG / SSR Ø Réséqués	SG / SSR Réséqués
TRUTY <i>Ann Surg 2019 (83)</i>	2010 2017	194	BR (63%) LA (37%)	FOLFIRINOX ou GEMZAR + ABRAXANE	100%	100%	94%	36% / 6.7% CD3/4 / CD 5	SO	SG* : 51 m. SG <sup>+</sup> : 58.8 m. SSR <sup>+</sup> : 23.5 m.
BYUN <i>JHBP Science 2019 (91)</i>	2011 2017	337	BR (20%) LA (40%) M+(40%)	FOLFIRINOX	104	61 (18%) (14% des LA)	48 (78% parmi les opérés)	NC	SG <sup>+</sup> : Cohorte : 17m. LA <sup>+</sup> : 19 m.	SG <sup>+</sup> : Cohorte : NA LA <sup>+</sup> : 35 mois.
GEMENETZIS <i>Ann Surg 2019 (92)</i>	2013 2017	415	LA	FOLFIRINOX, GEMZAR...	111 (96% parmi les opérés)	82 (20%)	75 (89% parmi les opérés)	59% / 4%	SG <sup>+</sup> : 16.2 m.	SG <sup>+</sup> : 35.3 m.
GARNIER <i>EJSO 2020 (93)</i>	2010 2017	258	BR (77%) LA (23%)	FOLFIRINOX	104 (40%)	98 (38%)	NC	NC / 6%	SG <sup>+</sup> : 19 m.	SG <sup>+</sup> : 39 m.
FIETKAU <i>Strahl Onkol 2021 (94)</i>	2013 2015	180	LA	FOLFIRINOX, GEMZAR	50%	36 (20%)	25 (14%)	13.8% / 5.5% CD3/4 / CD 5	SG <sup>+</sup> : 16.5 m. SSR <sup>+</sup> : 11.9 m.	SG <sup>+</sup> : 26.5 m. SSR <sup>+</sup> : 16.6 m.
FERRE <i>Thèse 2021</i>	2010 2021	66	BR (29%) LA (71%)	FOLF(IRIN)OX (74%), GEMZAR +/- ABRAXANE	100%	66 (100%)	49 (74%)	18% / 4.5% CD3/4 / CD 5	SO	SG* : 25.1 m. SG <sup>+</sup> : 34.5 m. SSR* : 10.2 m. SSR <sup>+</sup> : 19.7 m.

\*Données de survie à partir de la date de diagnostic. °Données de survie à partir de la date de début du traitement néoadjuvant. \*Données de survie à partir de la date de chirurgie.  
Date d'origine des données de survie non connues quand non spécifiée.

NC = Non Connue. SO = Sans Objet. CD 3/4 = CLAVIEN-DINDO III/IV. CD 5 = CLAVIEN-DINDO 5

**Tableau 12b : Séries d'ADKP BL et LA réséqués (suite)**

**Notre série met en avant également l'existence de longs survivants, des patients en rémission prolongée à plus de 5 ans de leur chirurgie.** Ainsi, dans notre cohorte, 7 patients (10%) sont en vie à 5 ans de leur diagnostic et 5 patients (7.5%) le sont toujours à 5 ans de leur chirurgie. Si l'effectif est trop réduit pour une analyse en sous-groupes, cette observation illustre le caractère curatif de la chirurgie chez certains malades. Nous pouvons également illustrer cette affirmation par l'aplatissement des courbes des figures 11 et 12, jusqu'à l'obtention d'une pente nulle, passé un certain intervalle de temps.

Des séries anciennes rapportent l'existence de patients longs survivants. SCHNELLDORFER et al (95) rapporte une série de 357 patients réséqués d'ADKP de 1981 à 2001 avec respectivement 62 patients (18%) et 21 patients (13%) en vie à 5 ans et à 10 ans. DUSCH et al (96) rapporte les cas de 415 patients réséqués d'ADKP de 1972 à 2004 avec 69 patients (16%) à 5 ans. Ces séries anciennes évaluent tous les patients opérés d'ADKP ensemble, quelle que soit leur classification NCCN et leur stratégie oncologique globale. Il n'existe pas à notre connaissance de méta-analyse de qualité à la recherche de facteurs pronostiques de patients longs survivants d'ADKP BR ou LA opérés après traitement d'induction.

Parmi ces longs survivants, il faut noter un cas (DPC\_12), opéré d'une lésion LA de l'uncus de 45mm, découverte sur un syndrome occlusif par compression duodénale extrinsèque, sans ictère, nécessitant la mise en place d'une prothèse duodénale. L'ADKP était histologiquement prouvée. Il existait un contact vasculaire veineux et artériel à l'imagerie initiale. Le patient a été traité par GEMCITABINE (2 cycles, soit 7 cures) puis FOLFIRINOX 4 cures avant d'entamer une RCTNA de 50.4 Gy en 28 fractions associée à de la GEMCITABINE. Les marqueurs au diagnostic n'étaient pas connus. Le Ca 19.9 était à 157UI/ml en préopératoire présageant d'une absence de réponse biologique. Il n'existait pas de réponse radiologique. Le patient a été opéré d'une DPC avec résection anastomose de la veine mésentérique superficielle. La pièce était ypT2N0R0, avec engainements péri-nerveux, embolies lymphatiques et vasculaires et un taux de fibrose sur lit tumoral estimé entre 20 et 40% au sein d'un stroma mature. Le patient n'a pas eu de traitement adjuvant et a présenté une récurrence osseuse sternale unique à 10 mois, histologiquement prouvée, traitée par radiothérapie stéréotaxique, puis une récurrence pulmonaire unique à droite, également histologiquement prouvée, à 15 mois traitée par GEMOX puis GEMZAR puis radiothérapie stéréotaxique. Il est actuellement à 104 mois de suivi, sans nouvelle récurrence de sa maladie. Ce cas clinique illustre bien l'importance de la biologie tumorale sur le devenir des

patients atteints d'ADKP, indépendamment de l'extension locale initiale. Celle-ci n'est qu'imparfaitement approchée par l'évaluation de la réponse histologique au TNT.

Ainsi, l'existence de patients longs survivants atteints d'ADKP métastatique est connue et rapportée dans la littérature (97).

Quatre patients (6%) ont eu un traitement par chimiothérapie complémentaire au décours de la radiochimiothérapie d'induction, en plus d'une chimiothérapie d'induction initiale. Une fois ces quatre patients exclus, le délai moyen entre la fin de la radiothérapie et la résection chirurgicale variait autour d'une médiane de 66 jours (minimum 25 jours ; maximum 483 jours). La borne supérieure est occupée par le patient long survivant métastatique DPC\_12 évoqué plus haut. La médiane de cet intervalle de temps au sein du groupe MRIdian® en schéma court hypofractionné (87 jours, soit 12 semaines, minimum 44 jours ; maximum 185 jours) reste du même ordre de grandeur que le groupe radiothérapie par modulation d'intensité en schéma classique (66 jours, soit 9 semaines, minimum 25 jours, maximum 483 jours). Si la différence entre les schémas courts hypofractionnés, et les schémas longs classiques, ainsi que les délais entre la fin de la radiothérapie et la chirurgie ont été très étudiés dans le cancer colo-rectal (98,99), il n'existe pas à notre connaissance de méta-analyse étudiant spécifiquement ces paramètres dans l'ADKP opéré après TNT. Notre cohorte est trop réduite pour analyser correctement ce paramètre.

Concernant l'analyse univariée, le fait que l'ensemble des facteurs pronostiques connus pour les ADKP ne ressortent pas comme significativement associées à la SG ou à la SSR est un phénomène récurrent dans les séries rapportées. L'absence de significativité pour chacun de ces paramètres dans l'ensemble de notre cohorte tient probablement à l'effectif réduit, qui peine à mettre en évidence une différence pronostique faible.

La maturité stromale n'avait jamais été étudiée comme un facteur pronostique dans l'ADPK, *a fortiori* après TNT. Ce facteur est actuellement de plus en plus reconnu dans le cancer du côlon (79). Le fait qu'il ait une tendance pronostique nette, aux côtés de marqueurs histopronostiques reconnus comme le statut pT, pN ou encore le statut R, appelle des investigations complémentaires.

Nous avons prévu de l'étudier dans l'ensemble de la cohorte des ADKP opérés après traitement néoadjuvant, que ce soit par chimiothérapie seule ou TNT. Des analyses immunohistochimiques classiques ou multiplexées grâce à l'équipement CYTOF disponible à l'IRCM de Montpellier pourraient être intéressantes dans l'analyse de la composition du stroma.

La comparabilité inter-observateur de l'analyse semi-quantitative est du même ordre de grandeur que dans l'étude de NEYAZ *et al.* (10), où le coefficient de concordance varie de fort à presque parfait en fonction de la valeur seuil choisie.

Malgré la multiplicité des méthodes d'évaluation de la réponse tumorale utilisées (Score d'EVANS, score de CAP, score de MD Anderson), seul le statut de réponse complète (cPR) parvenait à être prédictif de la survie dans la plupart des études ci-dessus. Dans son étude, KALIMUTHU *et al.* (100) pointait les insuffisances de ces scores, en effectuant une relecture de 14 cas sélectionnés par 4 anatomopathologistes spécialisés différents en aveugle. La concordance était au mieux moyenne et les difficultés avancées étaient l'absence de tissu tumoral avant le traitement comme élément de comparaison et la forte hétérogénéité spatiale de la réponse tumorale.

Une des pistes de réflexion envisagée pourrait être d'intégrer l'utilisation de l'IA, comme dans les études de radiomique, en utilisant comme source de donnée des numérisations de lames de coupes histologiques d'ADKP. Des études de pathomique commencent à se développer dans d'autres champs de la cancérologie. Certaines sont au stade embryonnaire (101,102), mais d'autres sont plus abouties, comme en témoigne le modèle développé par CAO *et al.* (103) promettant la prédiction du statut MSI dans le cancer colo-rectal à partir d'images numérisées de coupes histologiques.

## 5.2. Forces et limites

Parmi les forces du travail, il faut reconnaître celui de la présentation exhaustive d'une cohorte homogène de patients ayant été résequé après un traitement néoadjuvant total, dans les deux centres régionaux de référence. Il permet d'établir une vue d'ensemble des pratiques et des résultats de nos centres sur la décennie passée.

Le travail de relecture spécialisée du Dr KHELLAF et du Dr RIVIÈRE est également à souligner. Il a permis d'homogénéiser l'évaluation du taux de fibrose au sein du lit tumoral et de renforcer sa légitimité dans cette étude.

Parmi les limites, la définition du statut BR et LA s'est faite en intention de traiter, telle que les comptes rendus d'imagerie ou de réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) le rapportait. Cela a pu mener à une estimation parfois erronée de ce paramètre.

Le changement de la classification TNM AJCC vers sa 8<sup>ème</sup> version en 2017 a également imposé une redéfinition a posteriori du statut pT des lésions antérieures à cette date. Cette nouvelle classification ne fait plus dépendre que de la taille tumorale le statut T, alors qu'il dépendait précédemment de sa taille mais également de la situation intra ou extra-pancréatique tumorale. Actuellement, c'est la taille microscopique qui sert à définir le statut pT, c'est-à-dire la distance maximale séparant deux cellules tumorales. Précédemment, la taille microscopique n'était pas systématiquement décrite lorsque les lésions présentaient un envahissement extra-pancréatique (ex-T3). Le statut pT a alors été défini sur la taille macroscopique. Cette approximation a pu entraîner une surestimation des statuts T pour certains patients ex-T3 selon la 7<sup>ème</sup> version (2010) de la classification TNM AJCC.

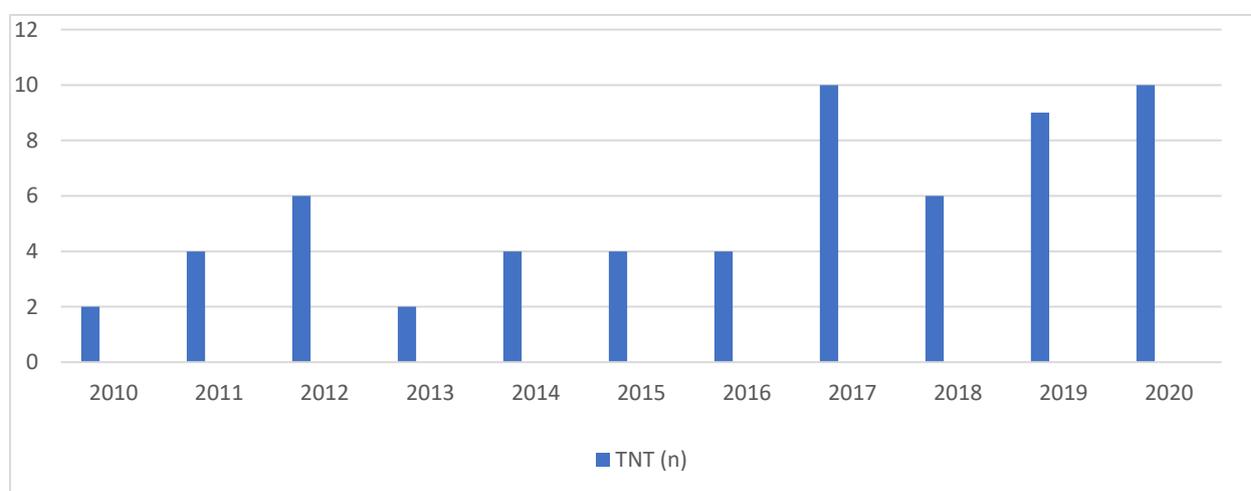
Les colorations employées entre l'ICM et le CHU différaient. L'ICM emploie de l'HES quand le CHU emploie de l'HE. La différence tient au Safran. Il donne sa coloration orangée à la fibrose, qui reste rose pâle en son absence. Si chaque anatomopathologiste est formé à la lecture de l'ensemble des colorations, le changement de sa coloration standard a pu perturber les lectures.

Certains paramètres n'ont pu être analysés du fait d'un nombre d'évènements trop faible dans une de ses variables, affaiblissant d'autant l'exhaustivité des analyses univariées.

Enfin, sur les 66 patients, 8 ont été opérés dans les 12 derniers mois, et ont à ce titre, une censure au niveau de leur date du dernier suivi informatif en deçà de leur espérance de survie sans récurrence et de survie globale.

### 5.3. Perspectives

L'impact clinique d'une approximation plus juste du pronostic postopératoire d'un patient réséqué après TNT est principalement de guider la stratégie adjuvante. Cependant, chercher à corréliser ce pronostic à un paramètre histologique simple et reproductible permettrait de poursuivre les recherches autour des stratégies thérapeutiques des ADKP BR et LA avec un nouveau critère de jugement validé. Ainsi, la recherche d'un facteur prédictif préopératoire de cette réponse thérapeutique, tel que pourrait l'être les résultats d'une analyse radiomique comme évoqué plus tôt, en serait facilité. Elle permettrait de créer des groupes de patients à analyser pour le processus de classification à partir de données histologiques disponibles en post-opératoire immédiat.



**Figure 13 : Répartition par année des patients de la cohorte**

Le nombre de patients opérés après TNT dans nos deux centres à une tendance à l'augmentation (Figure 13). Il serait intéressant de réaliser une étude similaire avec une cohorte plus fournie, soit en incluant des patients sur une période plus longue, soit en incluant des patients sur plus de centres, et d'y coupler une analyse radiomique. À cet effet, nous avons à notre disposition, pour la quasi-totalité des patients de notre étude un triptyque d'imagerie au diagnostic, de réévaluation intermédiaire et préopératoire. L'annexe 9 reprend un travail préparatoire recensant les principales études de radiomique sur le pancréas, dont nous pourrions nous inspirer pour le design d'une éventuelle étude ultérieure.

## VI. Conclusion

Bien que reproductible entre différents observateurs, le taux de fibrose ne constitue pas un facteur pronostique prédictif de la SG au sein de notre cohorte. La recherche de facteurs pronostiques en analyse univariée est non concluante, avec un manque de puissance dû à un faible effectif de patients. Parmi les paramètres histologiques innovants étudiés, l'étude de la maturité stromale pourrait être une piste de recherche prometteuse. Le rôle de la matrice extracellulaire dans la pathogénèse tumorale est un sujet d'étude d'actualité. Des études ultérieures multicentriques avec de plus grands effectifs sont requises afin d'évaluer son impact pronostique avec une puissance suffisante.

## Références

1. Bouvier A-M, Uhry Z, Jooste V, Drouillard A, Remontet L, Launoy G, et al. Focus on an unusual rise in pancreatic cancer incidence in France. *International Journal of Epidemiology*. 1 déc 2017;46(6):1764-72.
2. Drouillard A, Manfredi S, Lepage C, Bouvier A-M. Épidémiologie du cancer du pancréas. *Bulletin du Cancer*. 1 janv 2018;105(1):63-9.
3. 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.
4. Cassinotto C, Mouries A, Lafourcade J-P, Terrebonne E, Belleannée G, Blanc J-F, et al. Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: Reassessment of Response with CT after Neoadjuvant Chemotherapy and Radiation Therapy. *Radiology*. 24 juin 2014;273(1):108-16.
5. Cassinotto C, Sa-Cunha A, Trillaud H. Radiological evaluation of response to neoadjuvant treatment in pancreatic cancer. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 1 déc 2016;97(12):1225-32.
6. Campbell F, Cairns A, Duthie F, Feakins R. Dataset for histopathological reporting of carcinomas of the pancreas, ampulla of Vater and common bile duct. The Royal College of Pathologists; 2019. Report No.: G091.
7. Evans DB, Rich TA, Byrd DR, Cleary KR, Connelly JH, Levin B, et al. Preoperative chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg*. nov 1992;127(11):1335-9.
8. Kakar S, Shi C, Adsay NV, Fitzgibbons P, Frankel WL, Klimstra DS, et al. College of American Pathologists : Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Pancreas [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://documents.cap.org/protocols/cp-pancreas-exocrine-17protocol-4001.pdf>
9. Chatterjee D, Katz MH, Rashid A, Varadhachary GR, Wolff RA, Wang H, et al. Histologic grading of the extent of residual carcinoma following neoadjuvant chemoradiation in pancreatic ductal adenocarcinoma: a predictor for patient outcome. *Cancer*. 15 juin 2012;118(12):3182-90.
10. Neyaz A, Tabb ES, Shih A, Zhao Q, Shroff S, Taylor MS, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: tumour regression grading following neoadjuvant FOLFIRINOX and radiation. *Histopathology*. 2020;77(1):35-45.
11. Defossez G, Le Gutader-Peyrou S, Uhri Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Vol. 1-Tumeurs solides. 2019.
12. Parkin DM, Boyd L, Walker LC. 16. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *British Journal of Cancer*. déc 2011;105(2):S77-81.

13. Buc E, Sauvanet A. 02\_ Duodéno pancréatectomie céphalique. EMC - Techniques chirurgicales - Appareil digestif. janv 2011;6(4):1-24.
14. Dokmak S, Sauvanet A. 04\_ Pancréatectomies gauches. EMC - Techniques chirurgicales - Appareil digestif. janv 2011;6(4):1-15.
15. Sauvanet A. 05\_ Duodéno pancréatectomie totale et totalisation de pancréatectomie. EMC - Techniques chirurgicales - Appareil digestif. janv 2011;6(3):1-5.
16. Giovinazzo F, Turri G, Katz MH, Heaton N, Ahmed I. Meta-analysis of benefits of portal-superior mesenteric vein resection in pancreatic resection for ductal adenocarcinoma. Br J Surg. févr 2016;103(3):179-91.
17. Mollberg N, Rahbari NN, Koch M, Hartwig W, Hoeger Y, Büchler MW, et al. Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg. déc 2011;254(6):882-93.
18. Bachellier P, Addeo P, Faitot F, Nappo G, Dufour P. Pancreatectomy With Arterial Resection for Pancreatic Adenocarcinoma: How Can It Be Done Safely and With Which Outcomes?: A Single Institution's Experience With 118 Patients. Ann Surg. mai 2020;271(5):932-40.
19. Hishinuma S, Ogata Y, Tomikawa M, Ozawa I. Stomach-preserving distal pancreatectomy with combined resection of the celiac artery: radical procedure for locally advanced cancer of the pancreatic body. J Gastrointest Surg. juin 2007;11(6):743-9.
20. Partensky C. Abord premier de l'artère mésentérique supérieure au cours de la duodéno pancréatectomie céphalique. Journal de Chirurgie. déc 2008;145(6):598-600.
21. Strasberg SM, Linehan DC, Hawkins WG. Radical antegrade modular panreatosplenectomy procedure for adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas: ability to obtain negative tangential margins. J Am Coll Surg. févr 2007;204(2):244-9.
22. Campbell F, Smith RA, Whelan P, Sutton R, Raraty M, Neoptolemos JP, et al. Classification of R1 resections for pancreatic cancer: the prognostic relevance of tumour involvement within 1 mm of a resection margin. Histopathology. sept 2009;55(3):277-83.
23. Delpero JR, Bachellier P, Regenet N, Le Treut YP, Paye F, Carrere N, et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a French multicentre prospective evaluation of resection margins in 150 evaluable specimens. HPB (Oxford). janv 2014;16(1):20-33.
24. Leung PS. Overview of the Pancreas. In: Leung PS, éditeur. The Renin-Angiotensin System: Current Research Progress in The Pancreas: The RAS in the Pancreas [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2010 [cité 5 août 2021]. p. 3-12. (Advances in Experimental Medicine and Biology). Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-90-481-9060-7\\_1](https://doi.org/10.1007/978-90-481-9060-7_1)
25. Luchini C, Capelli P, Scarpa A. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Its Variants. Surg Pathol Clin. déc 2016;9(4):547-60.
26. Piersma B, Hayward MK, Weaver VM. Fibrosis and cancer: A strained relationship. Biochim Biophys Acta Rev Cancer. avr 2020;1873(2):188356.

27. Hosein AN, Brekken RA, Maitra A. Pancreatic cancer stroma: an update on therapeutic targeting strategies. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. août 2020;17(8):487-505.
28. Erkan M, Kurtoglu M, Kleeff J. The role of hypoxia in pancreatic cancer: a potential therapeutic target? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10(3):301-16.
29. Puleo F, Nicolle R, Blum Y, Cros J, Marisa L, Demetter P, et al. Stratification of Pancreatic Ductal Adenocarcinomas Based on Tumor and Microenvironment Features. *Gastroenterology*. déc 2018;155(6):1999-2013.e3.
30. Marion-Audibert A-M, Vullierme M-P, Ronot M, Mabrut J-Y, Sauvanet A, Zins M, et al. Routine MRI With DWI Sequences to Detect Liver Metastases in Patients With Potentially Resectable Pancreatic Ductal Carcinoma and Normal Liver CT: A Prospective Multicenter Study. *AJR Am J Roentgenol*. nov 2018;211(5):W217-25.
31. Tempero M, Malafa MP, Al-Hawary M, Behrman SW, Benson AB, Cardin DB, et al. Pancreatic Adenocarcinoma : NCCN Guidelines Version 2.2021. *Clinical Practical Guidelines in Oncology* [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.nccn.org/guidelines/>
32. Sauvanet A, Bories E, Rebours V, Vullierme MP, Belle A, Garcia S, et al. Conduites à tenir devant des patients atteints d'adénocarcinome du pancréas / *Thésaurus*, septembre 2019. [Internet]. Institut national du cancer. 2019. Disponible sur: [e-cancer.fr](http://e-cancer.fr)
33. Conroy T, Lamfichekh N, Etienne P-L, Rio E, Francois E, Mesgouez-Nebout N, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: Final results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. *JCO*. 20 mai 2020;38(15\_suppl):4007-4007.
34. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. sept 2015;16(9):1090-8.
35. 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. *New England Journal of Medicine*. 31 oct 2013;369(18):1691-703.
36. 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*. 24 juill 2018;18(1):762.
37. Schwarz L, Vernerey D, Bachet J-B, Tuech J-J, Portales F, Michel P, et al. Correction to: Resectable pancreatic adenocarcinoma neo-adjuvant FOLF(IRIN)OX-based chemotherapy - a multicenter, non-comparative, randomized, phase II trial (PANACHE01-PRODIGE48 study). *BMC Cancer*. 3 mars 2020;20(1):168.
38. Ferrone CR, Marchegiani G, Hong TS, Ryan DP, Deshpande V, McDonnell EI, et al. Radiological and surgical implications of neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg*. janv 2015;261(1):12-7.

39. Hammel P, Huguet F, van Laethem J-L, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 3 mai 2016;315(17):1844-53.
40. Institut de Cancérologie de Lorraine. Two Arm, Prospective, Multicenter Randomized Phase II Trial of Neoadjuvant Modified Folfirinox Regimen, With or Without Preoperative Concomitant Chemoradiotherapy in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Carcinoma [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 août [cité 5 août 2021]. Report No.: NCT02676349. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02676349>
41. Philip PA, Lacy J, Portales F, Sobrero A, Pazo-Cid R, Manzano Mozo JL, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine in patients with locally advanced pancreatic cancer (LAPACT): a multicentre, open-label phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. mars 2020;5(3):285-94.
42. Huguet F, Meillan N, Javle M, Mukherjee S. Place de la radiothérapie dans les cancers du pancréas localement avancés. :7.
43. Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J, Falk S, Cummins S, Wasan H, et al. Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. avr 2013;14(4):317-26.
44. Badiyan SN, Molitoris JK, Chuong MD, Regine WF, Kaiser A. The Role of Radiation Therapy for Pancreatic Cancer in the Adjuvant and Neoadjuvant Settings. *Surg Oncol Clin N Am*. juill 2017;26(3):431-53.
45. 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*. 20 avr 2010;7(4):e1000267.
46. Petrelli F, Coinu A, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, et al. FOLFIRINOX-based neoadjuvant therapy in borderline resectable or unresectable pancreatic cancer: a meta-analytical review of published studies. *Pancreas*. mai 2015;44(4):515-21.
47. D'Angelo F, Antolino L, Farcomeni A, Sirimarco D, Kazemi Nava A, De Siena M, et al. Neoadjuvant treatment in pancreatic cancer: Evidence-based medicine? A systematic review and meta-analysis. *Med Oncol*. 1 mai 2017;34(5):85.
48. Schorn S, Demir IE, Reyes CM, Saricaoglu C, Sann N, Schirren R, et al. The impact of neoadjuvant therapy on the histopathological features of pancreatic ductal adenocarcinoma - A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. avr 2017;55:96-106.
49. Verma V, Li J, Lin C. Neoadjuvant Therapy for Pancreatic Cancer: Systematic Review of Postoperative Morbidity, Mortality, and Complications. *Am J Clin Oncol*. juin 2016;39(3):302-13.
50. Sandini M, Patino M, Ferrone CR, Alvarez-Pérez CA, Honselmann KC, Paiella S, et al. Association Between Changes in Body Composition and Neoadjuvant Treatment for Pancreatic Cancer. *JAMA Surg*. 1 sept 2018;153(9):809-15.

51. Tzeng C-WD, Balachandran A, Ahmad M, Lee JE, Krishnan S, Wang H, et al. Serum carbohydrate antigen 19-9 represents a marker of response to neoadjuvant therapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer. *HPB (Oxford)*. mai 2014;16(5):430-8.
52. Boone BA, Steve J, Zenati MS, Hogg ME, Singhi AD, Bartlett DL, et al. Serum CA 19-9 response to neoadjuvant therapy is associated with outcome in pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. déc 2014;21(13):4351-8.
53. Williams JL, Kadera BE, Nguyen AH, Muthusamy VR, Wainberg ZA, Hines OJ, et al. CA19-9 Normalization During Pre-operative Treatment Predicts Longer Survival for Patients with Locally Progressed Pancreatic Cancer. *J Gastrointest Surg*. juill 2016;20(7):1331-42.
54. Reni M, Zanon S, Balzano G, Nobile S, Pircher CC, Chiaravalli M, et al. Selecting patients for resection after primary chemotherapy for non-metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Ann Oncol*. 1 nov 2017;28(11):2786-92.
55. Takahashi H, Ohigashi H, Ishikawa O, Eguchi H, Gotoh K, Yamada T, et al. Serum CA19-9 alterations during preoperative gemcitabine-based chemoradiation therapy for resectable invasive ductal carcinoma of the pancreas as an indicator for therapeutic selection and survival. *Ann Surg*. mars 2010;251(3):461-9.
56. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. déc 2002;420(6917):860-7.
57. Cupp MA, Cariolou M, Tzoulaki I, Aune D, Evangelou E, Berlanga-Taylor AJ. Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *BMC Medicine*. 20 nov 2020;18(1):360.
58. Graziano V, Grassadonia A, Iezzi L, Vici P, Pizzuti L, Barba M, et al. Combination of peripheral neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio is predictive of pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Breast*. avr 2019;44:33-8.
59. HASEGAWA S, EGUCHI H, TOMOKUNI A, TOMIMARU Y, ASAOKA T, WADA H, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio as a predictive marker for pathological response to preoperative chemoradiotherapy in pancreatic cancer. *Oncol Lett*. févr 2016;11(2):1560-6.
60. Glazer ES, Rashid OM, Pimiento JM, Hodul PJ, Malafa MP. Increased neutrophil-to-lymphocyte ratio after neoadjuvant therapy is associated with worse survival after resection of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Surgery*. nov 2016;160(5):1288-93.
61. Cassinotto C, Cortade J, Belleannée G, Lapuyade B, Terrebonne E, Vendrely V, et al. An evaluation of the accuracy of CT when determining resectability of pancreatic head adenocarcinoma after neoadjuvant treatment. *Eur J Radiol*. avr 2013;82(4):589-93.
62. Amer AM, Zaid M, Chaudhury B, Elganainy D, Lee Y, Wilke CT, et al. Imaging-based biomarkers: Changes in the tumor interface of pancreatic ductal adenocarcinoma on computed tomography scans indicate response to cytotoxic therapy. *Cancer*. 15 avr 2018;124(8):1701-9.

63. Zimmermann C, Distler M, Jentsch C, Blum S, Folprecht G, Zöphel K, et al. Evaluation of response using FDG-PET/CT and diffusion weighted MRI after radiochemotherapy of pancreatic cancer: a non-randomized, monocentric phase II clinical trial-PaCa-DD-041 (Eudra-CT 2009-011968-11). *Strahlenther Onkol.* janv 2021;197(1):19-26.
64. Parmar C, Grossmann P, Bussink J, Lambin P, Aerts HJWL. Machine Learning methods for Quantitative Radiomic Biomarkers. *Scientific Reports.* 17 août 2015;5(1):13087.
65. Sun R, Limkin EJ, Dercle L, Reuzé S, Zacharaki EI, Chargari C, et al. Imagerie médicale computationnelle (radiomique) et potentiel en immuno-oncologie. //www.em-premium.com/data/revues/12783218/v21i6-7/S1278321817303281/ [Internet]. 23 sept 2017 [cité 11 nov 2020]; Disponible sur: <http://www.em.premium.com/article/1144474/resultatrecherche/4>
66. Vande Perre S, Duron L, Milon A, Nougaret S, Fournier L, Thomassin-Naggara I. Radiomique : mode d'emploi. Méthodologie et exemples d'application en imagerie de la femme. *Imagerie de la Femme.* mars 2019;29(1):25-33.
67. Eilaghi A, Baig S, Zhang Y, Zhang J, Karanicolas P, Gallinger S, et al. CT texture features are associated with overall survival in pancreatic ductal adenocarcinoma - a quantitative analysis. *BMC Med Imaging.* 19 juin 2017;17(1):38.
68. Khalvati F, Zhang Y, Baig S, Lobo-Mueller EM, Karanicolas P, Gallinger S, et al. Prognostic Value of CT Radiomic Features in Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Sci Rep.* 01 2019;9(1):5449.
69. Shi H, Wei Y, Cheng S, Lu Z, Zhang K, Jiang K, et al. Survival prediction after upfront surgery in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma: Radiomic, clinic-pathologic and body composition analysis. *Pancreatology* [Internet]. 25 févr 2021 [cité 9 mars 2021]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1424390321000594>
70. Borhani AA, Dewan R, Furlan A, Seiser N, Zureikat AH, Singhi AD, et al. Assessment of Response to Neoadjuvant Therapy Using CT Texture Analysis in Patients With Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;214(2):362-9.
71. Chakraborty J, Langdon-Embry L, Cunanan KM, Escalon JG, Allen PJ, Lowery MA, et al. Preliminary study of tumor heterogeneity in imaging predicts two year survival in pancreatic cancer patients. *PLOS ONE.* 7 déc 2017;12(12):e0188022.
72. Chen X, Oshima K, Schott D, Wu H, Hall W, Song Y, et al. Assessment of treatment response during chemoradiation therapy for pancreatic cancer based on quantitative radiomic analysis of daily CTs: An exploratory study. *PLoS One.* 2017;12(6):e0178961.
73. Nasief H, Zheng C, Schott D, Hall W, Tsai S, Erickson B, et al. A machine learning based delta-radiomics process for early prediction of treatment response of pancreatic cancer. *NPJ Precis Oncol.* 2019;3:25.
74. Simpson G, Spieler B, Dogan N, Portelance L, Mellon EA, Kwon D, et al. Predictive value of 0.35 T magnetic resonance imaging radiomic features in stereotactic ablative body radiotherapy of pancreatic cancer: A pilot study. *Med Phys.* août 2020;47(8):3682-90.

75. Attiyeh MA, Chakraborty J, McIntyre CA, Kappagantula R, Chou Y, Askan G, et al. CT radiomics associations with genotype and stromal content in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Abdom Radiol (NY)*. sept 2019;44(9):3148-57.
76. Li K, Xiao J, Yang J, Li M, Xiong X, Nian Y, et al. Association of radiomic imaging features and gene expression profile as prognostic factors in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Transl Res*. 2019;11(7):4491-9.
77. Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, Bosman F, Cathomas G, Dawson H, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Mod Pathol*. sept 2017;30(9):1299-311.
78. Lugli A, Zlobec I, Berger MD, Kirsch R, Nagtegaal ID. Tumour budding in solid cancers. *Nat Rev Clin Oncol*. févr 2021;18(2):101-15.
79. Ueno H, Kanemitsu Y, Sekine S, Ishiguro M, Ito E, Hashiguchi Y, et al. Desmoplastic Pattern at the Tumor Front Defines Poor-prognosis Subtypes of Colorectal Cancer. *Am J Surg Pathol*. nov 2017;41(11):1506-12.
80. Camp RL, Dolled-Filhart M, Rimm DL. X-Tile: A New Bio-Informatics Tool for Biomarker Assessment and Outcome-Based Cut-Point Optimization. *Clin Cancer Res*. 1 nov 2004;10(21):7252-9.
81. Laura A, Anna C, Cinquepalmi M, Giovanni M, Sole MM, Nava AK, et al. Is Complete Pathologic Response in Pancreatic Cancer Overestimated? A Systematic Review of Prospective Studies. *J Gastrointest Surg*. oct 2020;24(10):2336-48.
82. Sell NM, Lee GC, Fernández-Del Castillo C, Ferrone CR, Warshaw AL, Hong TS, et al. Evaluation of Pathologic Response on Overall Survival After Neoadjuvant Therapy in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Pancreas*. août 2020;49(7):897-903.
83. Truty MJ, Kendrick ML, Nagorney DM, Smoot RL, Cleary SP, Graham RP, et al. Factors Predicting Response, Perioperative Outcomes, and Survival Following Total Neoadjuvant Therapy for Borderline/Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Ann Surg*. 1 févr 2021;273(2):341-9.
84. He J, Blair AB, Groot VP, Javed AA, Burkhart RA, Gemenetzis G, et al. Is a Pathological Complete Response Following Neoadjuvant Chemoradiation Associated With Prolonged Survival in Patients With Pancreatic Cancer? *Ann Surg*. juill 2018;268(1):1-8.
85. Strobel O, Berens V, Hinz U, Hartwig W, Hackert T, Bergmann F, et al. Resection after neoadjuvant therapy for locally advanced, « unresectable » pancreatic cancer. *Surgery*. sept 2012;152(3 Suppl 1):S33-42.
86. Marthey L, Sa-Cunha A, Blanc JF, Gauthier M, Cueff A, Francois E, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic adenocarcinoma: results of an AGEO multicenter prospective observational cohort. *Ann Surg Oncol*. janv 2015;22(1):295-301.
87. Sadot E, Doussot A, O'Reilly EM, Lowery MA, Goodman KA, Do RKG, et al. FOLFIRINOX Induction Therapy for Stage 3 Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. oct 2015;22(11):3512-21.

88. Pouypoudat C, Buscail E, Cossin S, Cassinotto C, Terrebonne E, Blanc J-F, et al. FOLFIRINOX-based neoadjuvant chemoradiotherapy for borderline and locally advanced pancreatic cancer: A pilot study from a tertiary centre. *Dig Liver Dis.* juill 2019;51(7):1043-9.
89. Rangelova E, Wefer A, Persson S, Valente R, Tanaka K, Orsini N, et al. Surgery Improves Survival After Neoadjuvant Therapy for Borderline and Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Single Institution Experience. *Ann Surg.* 1 mars 2021;273(3):579-86.
90. Michelakos T, Pergolini I, Castillo CF-D, Honselmann KC, Cai L, Deshpande V, et al. Predictors of Resectability and Survival in Patients With Borderline and Locally Advanced Pancreatic Cancer who Underwent Neoadjuvant Treatment With FOLFIRINOX. *Ann Surg.* avr 2019;269(4):733-40.
91. Byun Y, Han Y, Kang JS, Choi YJ, Kim H, Kwon W, et al. Role of surgical resection in the era of FOLFIRINOX for advanced pancreatic cancer. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences.* 2019;26(9):416-25.
92. Gemenetzis G, Groot VP, Blair AB, Laheru DA, Zheng L, Narang AK, et al. Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer After Neoadjuvant Therapy and Surgical Resection. *Ann Surg.* août 2019;270(2):340-7.
93. Garnier J, Ewald J, Marchese U, Gilabert M, Launay S, Moureau-Zabotto L, et al. Outcomes of patients with initially locally advanced pancreatic adenocarcinoma who did not benefit from resection: a prospective cohort study. *BMC Cancer.* 12 mars 2020;20(1):203.
94. Fietkau R, Grützmann R, Wittel UA, Croner RS, Jacobasch L, Neumann UP, et al. R0 resection following chemo (radio)therapy improves survival of primary inoperable pancreatic cancer patients. Interim results of the German randomized CONKO-007± trial. *Strahlenther Onkol.* 2021;197(1):8-18.
95. Schnelldorfer T, Ware AL, Sarr MG, Smyrk TC, Zhang L, Qin R, et al. Long-term survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: is cure possible? *Ann Surg.* mars 2008;247(3):456-62.
96. Dusch N, Weiss C, Ströbel P, Kienle P, Post S, Niedergethmann M. Factors predicting long-term survival following pancreatic resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas: 40 years of experience. *J Gastrointest Surg.* avr 2014;18(4):674-81.
97. Spinelli GP, Zullo A, Romiti A, Di Seri M, Tomao F, Miele E, et al. Long-term survival in metastatic pancreatic cancer. A case report and review of the literature. *JOP.* 10 sept 2006;7(5):486-91.
98. Lefevre JH, Mineur L, Kotti S, Rullier E, Rouanet P, de Chaisemartin C, et al. Effect of Interval (7 or 11 weeks) Between Neoadjuvant Radiochemotherapy and Surgery on Complete Pathologic Response in Rectal Cancer: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol.* 1 nov 2016;34(31):3773-80.
99. Francois E, Pernot M, Ronchin P, Nouhaud E, Martel Lafay I, Pascal A, et al. NACRE: A randomized study comparing short course radiotherapy with radiochemotherapy for locally advanced rectal cancers in the elderly—Preliminary results. *JCO.* 20 janv 2021;39(3\_suppl):4-4.

100. N Kalimuthu S, Serra S, Dhani N, Hafezi-Bakhtiari S, Szentgyorgyi E, Vajpeyi R, et al. Regression grading in neoadjuvant treated pancreatic cancer: an interobserver study. *J Clin Pathol.* mars 2017;70(3):237-43.
101. Schuettfort VM, Pradere B, Rink M, Comperat E, Shariat SF. Pathomics in urology. *Curr Opin Urol.* nov 2020;30(6):823-31.
102. Classe M, Lerousseau M, Scoazec J-Y, Deutsch E. Perspectives in pathomics in head and neck cancer. *Curr Opin Oncol.* 1 mai 2021;33(3):175-83.
103. Cao R, Yang F, Ma S-C, Liu L, Zhao Y, Li Y, et al. Development and interpretation of a pathomics-based model for the prediction of microsatellite instability in Colorectal Cancer. *Theranostics.* 2020;10(24):11080-91.
104. Etude clinique PANDAS – PRODIGE 44: Pancreatic [Internet]. [cité 22 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.icl-lorraine.fr/index.php/chercher/recherche-fondamentale/50-qualite-et-gestion-des-risques/566-etude-clinique-pandas-prodige-44-pancreatic.html>
105. 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.* mars 2017;161(3):584-91.
106. Mayhew D, Mendonca V, Murthy BVS. A review of ASA physical status - historical perspectives and modern developments. *Anaesthesia.* mars 2019;74(3):373-9.
107. Younossian AB, Adler D. Complications pulmonaires postopératoires : comment anticiper et prévenir le risque ? *Revue Médicale Suisse.* 2011;5.
108. Quality indicators in diagnostic upper gastrointestinal endoscopy - Wladyslaw Januszewicz, Michal F. Kaminski, 2020 [Internet]. [cité 12 sept 2021]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1756284820916693>
109. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* août 2009;250(2):187-96.
110. Cerantola Y, Ichlinski P. Contrôle de qualité en urologie. *Revue Medicale Suisse* [Internet]. 2011 [cité 12 sept 2021]; Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2011/revue-medicale-suisse-320/controle-de-qualite-en-urologie>
111. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershewald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more « personalized » approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* mars 2017;67(2):93-9.
112. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* janv 2009;45(2):228-47.

113. Fabacher T, Schaeffer M, Tuzin N, Séverac F, Lefebvre F, Mielcarek M, et al. Biostatistiques médicales avec GMRC Shiny Stats – un outil de formation par la pratique. 78(6). Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1385284/biostatistiques-medicales-avec-gmrc-shiny-stats-?>

## Annexes

**Annexe 01** : Protocole de l'étude PANACHE.

**Annexe 02** : FLOWCHART et résultats de l'étude LAP07.

**Annexe 03** : Schéma de l'étude PANDAS.

**Annexe 04** : Schéma de l'étude NEOPAN.

**Annexe 05** : Schéma de l'étude LAPACT.

**Annexe 06** : Schéma de l'étude SCALOP.

**Annexe 07** : Classification POPF 2016 de l'ISGPS.

**Annexe 08** : Principes généraux de la radiomiques.

**Annexe 09** : Principales études radiomiques se rapportant aux ADKP.

**Annexe 10** : Score ASA.

**Annexe 11** : Score CLAVIN DINDO.

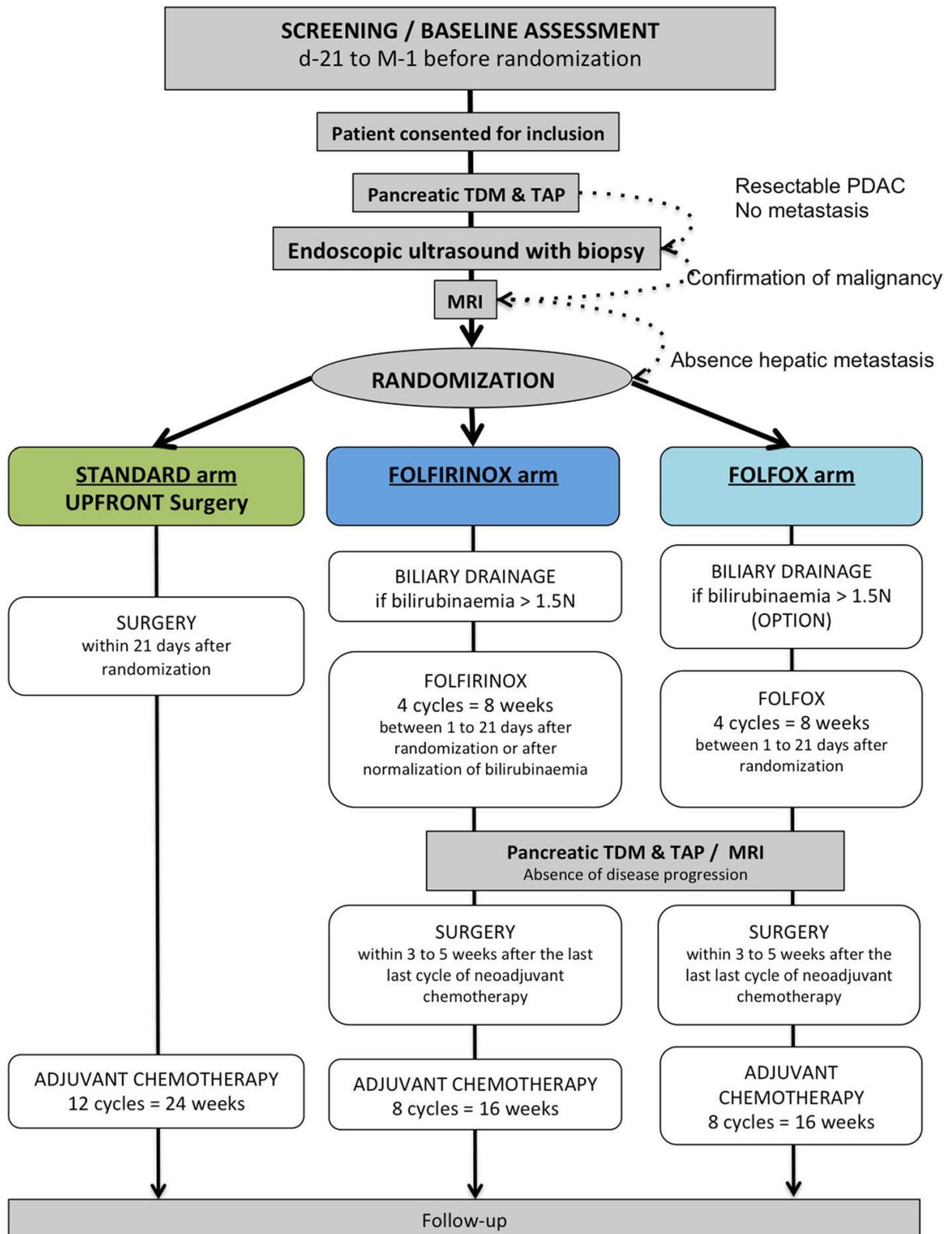
**Annexe 12** : Classification TNM.

**Annexe 13** : Critères RECIST.

**Annexe 14** : IRB.

**Annexe 15** : Coefficient de concordance KAPPA de Cohen, calcul et interprétation.

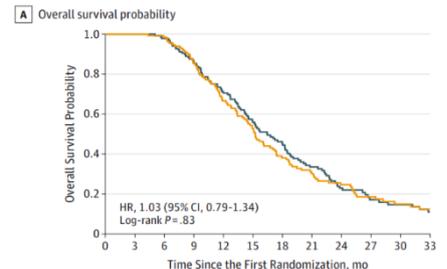
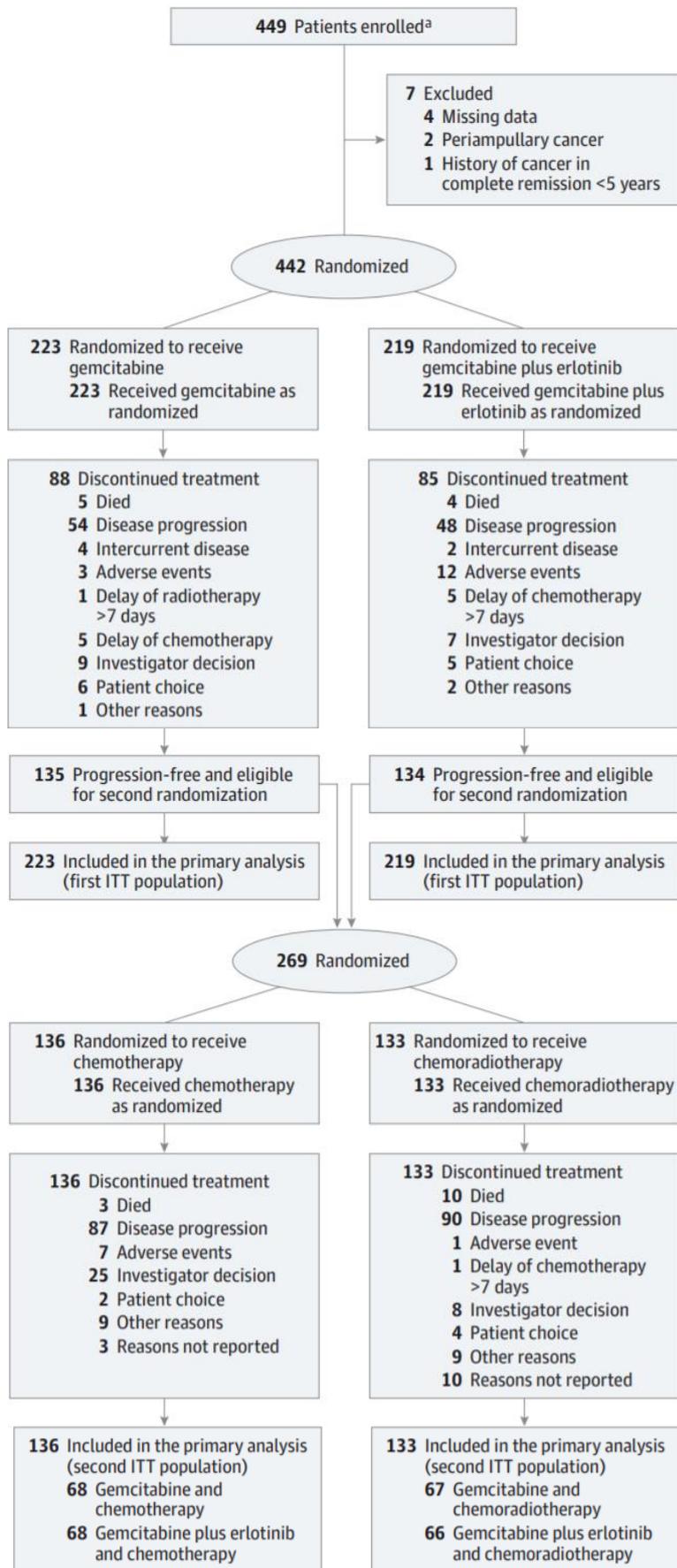
**Annexe 01 : Protocole de l'étude PANACHE, résultats en attente. (36,37).**



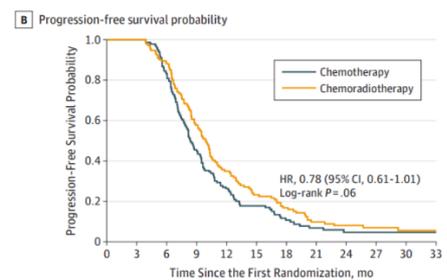
D'après SCHWARZ *et al.*, disponible à l'adresse web suivante :

[https://www.researchgate.net/publication/326582467\\_Resectable\\_pancreatic\\_adenocarcinoma\\_neo-adjuvant\\_FOLFIRINOX-based\\_chemotherapy\\_-\\_a\\_multicenter\\_non-comparative\\_randomized\\_phase\\_II\\_trial\\_PANACHE01-PRODIGE48\\_study](https://www.researchgate.net/publication/326582467_Resectable_pancreatic_adenocarcinoma_neo-adjuvant_FOLFIRINOX-based_chemotherapy_-_a_multicenter_non-comparative_randomized_phase_II_trial_PANACHE01-PRODIGE48_study)

**Annexe 02 : FLOWCHART et résultats de l'étude LAP07. (39)**



Chemotherapy	136	136	133	117	94	70	55	39	24	14	12	8
No. at risk	0	0	4	20	40	60	73	87	99	104	106	109
No. of events												
Chemoradiotherapy	133	133	131	113	87	66	45	34	26	18	12	9
No. at risk	0	0	3	20	45	63	80	89	96	101	105	106
No. of events												



Chemotherapy	136	136	113	61	35	21	12	7	3	1	1	1
No. at risk	0	0	24	76	101	112	119	124	125	125	125	125
No. of events												
Chemoradiotherapy	133	133	117	76	45	30	21	11	8	7	4	4
No. at risk	0	0	18	57	87	102	110	118	120	120	121	121
No. of events												

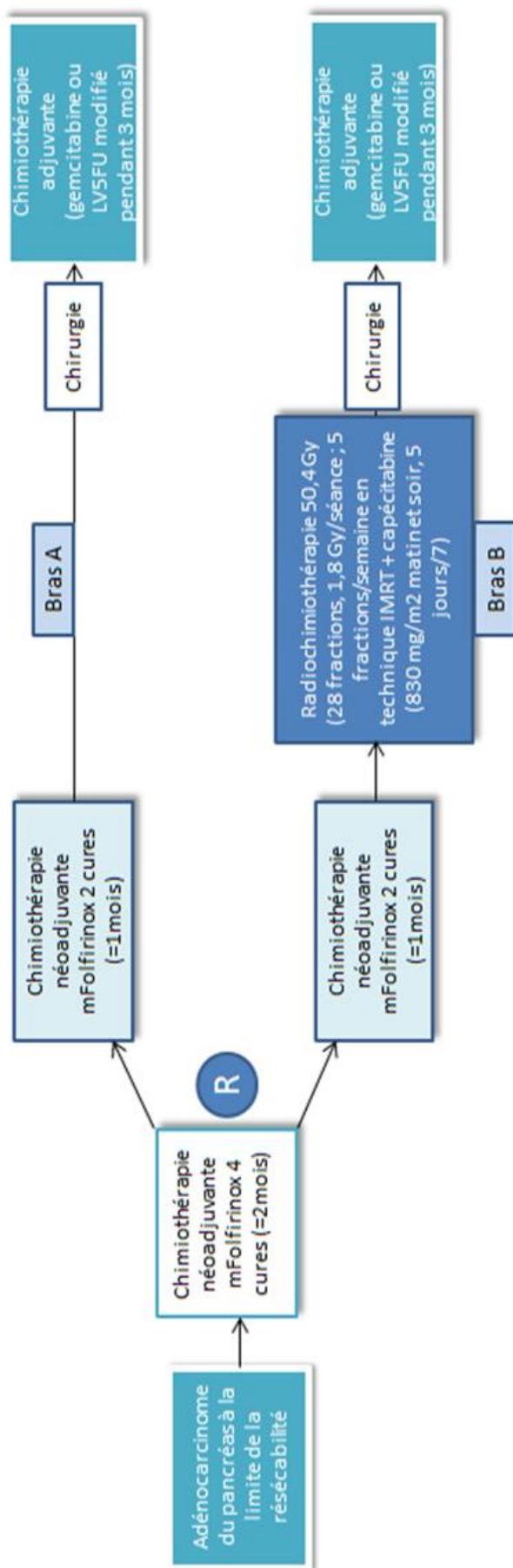
D'après HAMMEL *et al.*, disponible à l'adresse web suivante :

<https://www.semanticscholar.org/paper/Effect-of-Chemoradiotherapy->

[vs-Chemotherapy-on-in-4-Hammel-](#)

[Huguet/6dd24dad3f355ee0c7f36c7743d9a267e04c46b8](#)

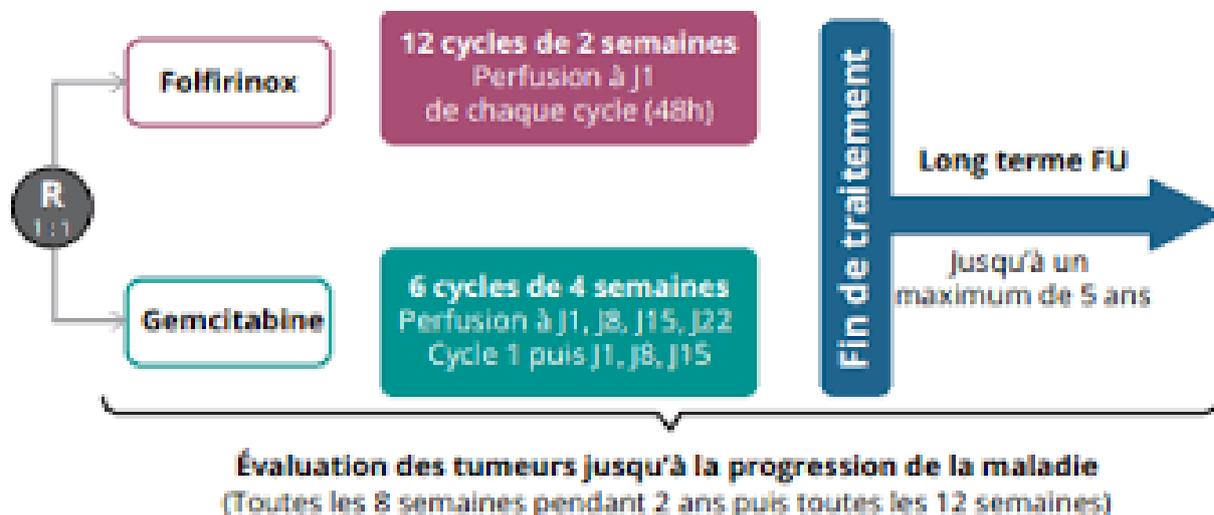
**Annexe 03 : Schéma de l'étude PANDAS, étude en cours (104).**



D'après CONROY et al., disponible à l'adresse web suivante : <https://www.icl-lorraine.fr/index.php/chercher/recherche-fondamentale/50-qualite-et-gestion-des-risques/566-etude-clinique-pandas-prodige-44-pancreatic.html>

**Annexe 04 : Schéma de l'étude NEOPAN.**

**NEOPAN-PRODIGE 29:** Essai multicentrique randomisé de phase III, comparant une chimiothérapie selon le protocole FOLFIRINOX à la GEMCITABINE pour le traitement de l'adénocarcinome localement avancé du pancréas, en cours.



D'après le portail d'information ProInfosCancer, disponible à l'adresse web suivante : <https://www.proinfoscancer.org/fr/repertoire-essais-cliniques/essai-randomise-de-phase-iii-comparant-une-chimiotherapie-selon-le>

**Annexe 05 : Schéma de l'étude LAPACT (41).**

**LAPACT : Essai multicentrique monobras de phase II, évaluant la sécurité et l'efficacité du protocole GEMCITABINE + ABRAXANE.**

**Objectif**

- Evaluer l'efficacité et la tolérance du nab-paclitaxel + gemcitabine en 1<sup>e</sup> ligne chez des patients avec cancer du pancréas localement avancé (CPLA) non résecable



**CRITÈRE PRINCIPAL**

- DET

**CRITÈRES SECONDAIRES**

- TCM, TRG, SSP, SG, tolérance, QoL

\*125 mg/m<sup>2</sup> /3 à 4S ≤6 cycles; †1000 mg/m<sup>2</sup> /3 à 4S ≤6 cycles Philip PA, et al. Ann Oncol 2017;28(Suppl 5):Abstr 622PD

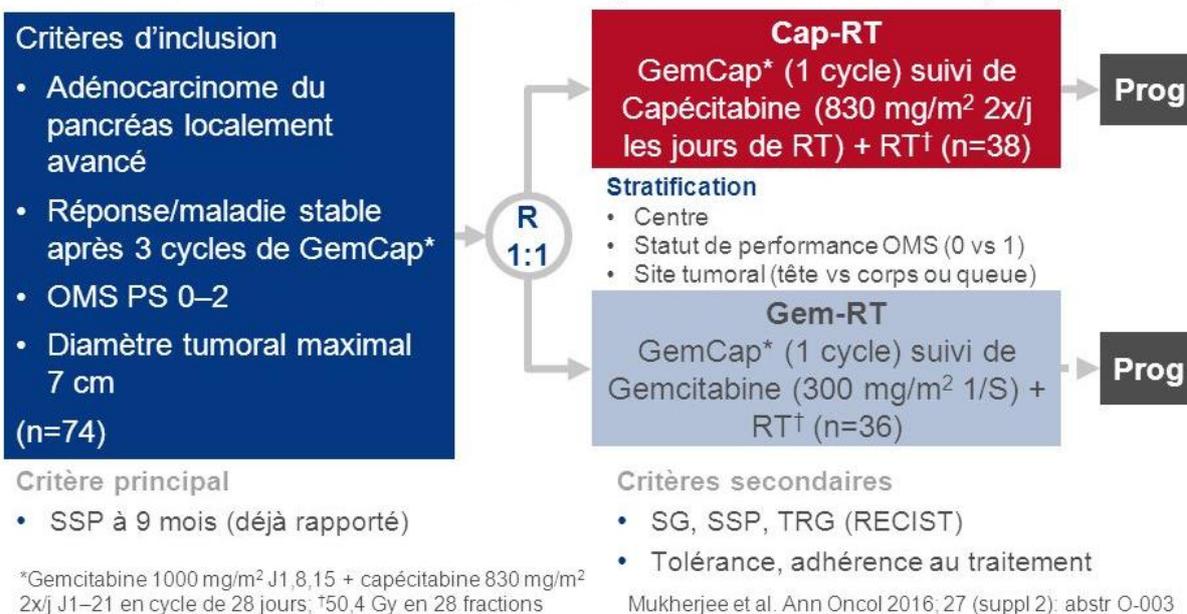
D'après le diaporama disponible à l'adresse suivante : <https://slideplayer.fr/slide/13268649/>

**Annexe 06 : Schéma de l'étude SCALOP (43).**

**SCALOP : Essai multicentrique randomisé de phase II comparant radiochimiothérapie à base de GEMCITABINE ou de CAPECITABINE dans le cancer du pancréas localement avancé.**

**Objectif**

- Evaluer l'efficacité et la tolérance de la RCT avec gemcitabine vs capécitabine après CT d'induction chez des patients avec cancer du pancréas localement avancé (CPLA)



D'après le diaporama d'oncologie médicale de l'ESDO du 18<sup>ième</sup> congrès mondial sur le cancer gastro-intestinal de 2016, au sein d'une sélection d'abstracts sur le cancer non colorectal.

Disponible à l'adresse suivante : <https://slideplayer.fr/slide/11345944/>

**Annexe 07 : Classification POPF 2016 de l'ISGPS (105).**

Event	BL (NO POPF)	Grade B POPF*	Grade C POPF*
<input type="checkbox"/> Increased amylase activity > 3 times upper limit Institutional normal serum value	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> YES
<input type="checkbox"/> Persisting peripancreatic drainage > 3 weeks	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> YES
<input type="checkbox"/> Clinically relevant change in management of POPF#	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> YES
<input type="checkbox"/> POPF percutaneous or endoscopic specific interventions for collections	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> YES
<input type="checkbox"/> Angiographic procedures for POPF related bleeding	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> YES
<input type="checkbox"/> Reoperation for POPF	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES
<input type="checkbox"/> Signs of infection related to POPF	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES, without organ failure	<input type="checkbox"/> YES, with organ failure
<input type="checkbox"/> POPF related organ failure^	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES
<input type="checkbox"/> POPF related death	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES

D'après BASSI et al. (105), disponible à l'adresse web suivante :

[https://www.researchgate.net/figure/The-Revised-2016-ISGPS-classification-and-grading-of-POPF-checklist-for-clinical-use\\_fig2\\_311961464](https://www.researchgate.net/figure/The-Revised-2016-ISGPS-classification-and-grading-of-POPF-checklist-for-clinical-use_fig2_311961464)

## **Annexe 08 : Principes généraux de la radiomiques**

L'article de PERRE *et al.* (66) reprend les grands principes d'une analyse radiomique et détaille les différentes étapes et catégories recensées précédemment et expose l'état de l'art concernant la radiomique appliquée à l'imagerie de la femme. Sept étapes sont individualisées.

Ainsi, l'**acquisition** va de la création de la donnée brute d'imagerie, à l'issu d'un mécanisme physique (rayons x, ultrasons, densité de spin et.), à sa méthode de recueil et son post-traitement par l'appareil d'imagerie en vue de produire l'image. Ces derniers éléments peuvent changer d'un appareil à l'autre et il existe une variabilité inter-instrumentale non nulle à prendre en considération.

La **segmentation**, qui peut être manuelle, semi-automatique ou automatique correspond à la définition de la zone d'extraction de donnée.

Le **prétraitement** correspond à l'homogénéisation des voxels entre eux, par interpolation (par exemple, un voxel de 1\*1\*3mm sera rendu isotrope pour augmenter sa comparabilité et sera interprété comme un voxel de 1\*1\*1mm en cas d'interpolation avec sur-échantillonnage, ou comme un voxel de 3\*3\*3mm en cas d'interpolation avec sous-échantillonnage). Dans cette étape, la discrétisation en niveau de gris cherche à standardiser le nombre de niveau de gris, de façon absolue ou relative.

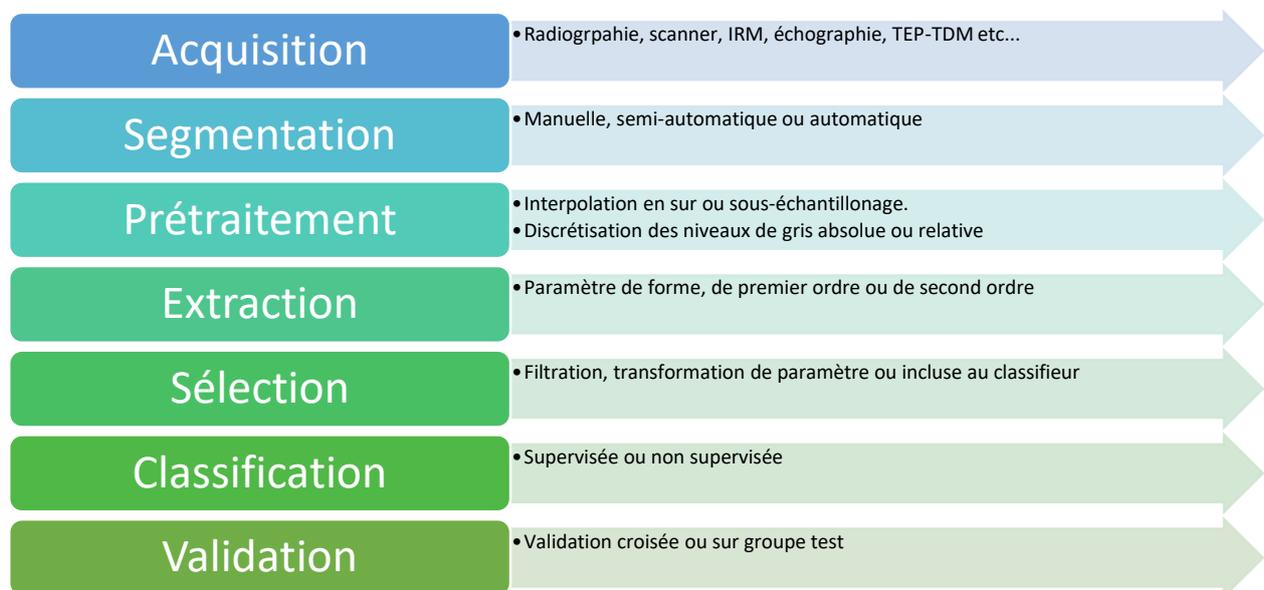
L'**extraction** des données concernent des paramètres de trois natures :

- La **forme** (surface, volume, grand axe etc.).
- Les **paramètres de premier ordre** qui décrivent la distribution de l'intensité des niveaux de gris basés sur l'histogramme (intensité maximale, moyenne et.), c'est-à-dire sans considération spatiale.
- Les **paramètres de second ordre**, qui tiennent compte de la texture de la région d'intérêt et qui tiennent compte de la répartition spatiale des données. Parmi eux, sont retrouvés, entre autres, la matrice de co-occurrence des niveaux de gris (GLCM), la taille des zones homogènes de niveaux de gris (GLSZM), la différence des niveaux de gris de voisinage (NGTDM), la longueur de plages de niveau de gris (GLRLM), la dépendance en niveau de gris (GLDM).

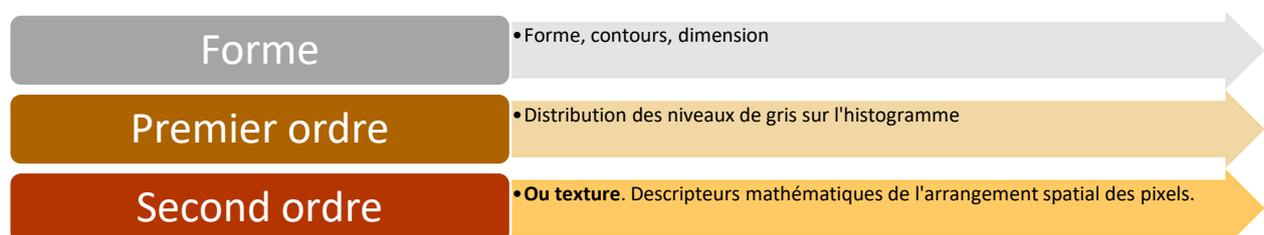
La **sélection** permet de ne conserver que les paramètres d'intérêt reproductibles et non redondants. Elle permet également de créer d'autres variables par transformation de paramètres entre eux.

La **classification** a pour but d'entraîner un algorithme permettant d'identifier l'appartenance ou non d'un individu à un groupe. Elle peut être supervisée, quand les groupes sont définis par l'humain, ou non supervisée, quand les groupes sont définis par la machine. La validation permet de tester l'algorithme ainsi créé sur une cohorte dédiée afin d'évaluer le risque de surapprentissage de l'algorithme, qui correspond à la difficulté d'exportation de l'algorithme vers une autre cohorte que la cohorte d'entraînement. En cas d'effectif insuffisant, une validation croisée peut être réalisée.

### Étapes de la radiomique :



### Catégories de paramètres utilisés en radiomique :



L'article de SUN *et al.* (65) fait une synthèse similaire concernant les principes de la radiomique et présente leur application en immuno-oncologie appliquée aux lésions bronchiques non à petite cellules et aux lésions de la sphère ORL. L'article de PARMAR *et al.* (64) revient sur la méthodologie d'utilisation des cohortes d'apprentissage et d'entraînement.

On peut recenser différents types d'études concernant l'utilisation d'analyses radiomiques appliquées aux adénocarcinomes pancréatiques :

- **Prédiction de la SG chez des patients porteurs de lésions opérées d'emblées :**
  - **EILAGHI *et al.* (67)** : Série de 30 patients opérés d'un ADKP résécable d'emblé (RE), sans traitement néoadjuvant. Test de la capacité de prédiction de la SG par des paramètres radiomiques. Segmentation sur temps portal du volume tumoral et du pancréas sain. Extraction des paramètres radiomiques (RF, pour *Radiomics Features*) de forme et de cinq RF de second ordre sélectionnés dans la littérature. **Le paramètre "DISSIMILARITY" haut et le paramètre " INVERSE DIFFERENCE NORMALIZED" bas sont des biomarqueurs prometteurs de la SG.**
  - **KHALVATI *et al.* (68)**: Série de 30 patients (cohorte d'entraînement) et de 68 patients (cohorte de validation), tous porteurs d'un ADKP RE, sans traitement néoadjuvant. Test de la capacité de prédiction de la SG par des RF. Segmentation sur temps portal du volume tumoral. Extraction de 410 RF, puis filtration en excluant les paramètres non discriminants (277 restant), puis les RF sans stabilité inter-observateur (251 restants). 3 RF significatifs après régression de COX puis sélection par méthode LASSO. 2 RF significatifs après application d'un "FALSE DISCOVERY RATE CONTROL". **Les paramètres SUM ENTROPY et CLUSTER TENDENCY sont des biomarqueurs prometteurs de la SG. Ils sont sensibilisés par l'ajout de donnée clinique (statut pTN).**
  - **Shi *et al.* (69)** : Série de 210 patients (cohorte d'entraînement) et de 89 patients (cohorte de validation), tous porteurs d'un ADKP RE, sans traitement néoadjuvant. Test de la capacité de prédiction de la SG par une signature radiomique. Segmentation sur temps artériel et portal du volume tumoral. Sélection par méthode LASSO-COX de 5 RF artériels et de 8 RF portaux. Création d'une signature radiomique. Création d'une score pronostique clinique (comprenant le Ca 19.9, l'index musculaire, l'existence d'une chimiothérapie adjuvante et le grade

histologique). Division de la cohorte de validation en deux groupes, haut risque et bas risque. Test des deux scores et des stades AJCC sur chaque groupe de la cohorte de validation. La signature radiomique est meilleure que le score clinique qui est lui même meilleur que le stade ACJJ pour prédire la SG et la SSR à 6 mois, à 1 an et à 2 ans.

- **Prédiction de la réponse histologique à partir des imageries pré et post traitement néoadjuvant ou d'induction :**

○ **BORHANI *et al.* (70)** : Série de 39 patients, porteurs d'ADKP RE ou borderline (BR), traité par chimiothérapie néoadjuvante (GEMCITABINE + PACLITAXEL) puis chirurgie. Segmentation de la coupe au plus large diamètre tumoral pré et post-traitement, sur le temps artériel. Définition d'une réponse biologique (diminution de plus de 50% du Ca 19.9 si anormal au diagnostic), définition d'une réponse histologique selon EVANS). Création de deux groupes, bons et mauvais répondeurs. Extraction de RF à différents niveaux de filtration, puis processus de sélection pré-traitement puis post-traitement. Modèle de régression logistique univarié et multivarié pour tester la prédiction de la réponse histologique. **Les paramètres "SKEWNESS" et "KURTOSIS" sont associés à la réponse biologique. Le paramètre MPP-4 haut est en faveur d'une réponse histologique.** Pas de cohorte de validation.

○ **CHAKRABRTY *et al.* (71)** : Série de 35 patients, porteur d'un ADKP RE traité par GEMOX néoadjuvant. Création de deux groupes de survie (inférieure à 2 ans et supérieure à 2 ans). Segmentation sur l'imagerie pré-traitement. Extraction de 255 RF, Sélection puis classification. Méthode de validation croisée. **Des RF d'imagerie préopératoire peuvent prédire la survie à 2 ans.**

- **Prédiction de la réponse histologique à partir des imageries de repérage pour guidage avant chaque fraction de radiothérapie :**

○ **CHEN *et al.* (72)** : Série de 30 patients, porteur d'un ADKP céphalique, tout stade tumoral (RE, BR, LA ,métastatique ou non), opérés et non opérés. Segmentation

sur l'imagerie non injectée de repérage quotidienne, de la région tumorale, de l'aorte et de la moelle épinière. Extraction de RF de premier ordre pour chaque TDM avec chaque fraction de radiothérapie. Evaluation de la réponse histologique selon le score CAP chez les 15 patients dont la lésion a été réséqué. Test de la valeur initiale et de la variation de chaque RF entre chaque fraction et la réponse pathologique. Les patient en bonne réponse histologique (cPR ou nPR) ont de plus importantes variation dans certains RF (GTV, MCTN, SD, SKEWNESS). Pas de cohorte de validation.

- **NASIEF et al.** (73) : Série de 90 patients (50 patients dans la cohorte d'apprentissage et 40 patients dans la cohorte de validation), porteurs d'un ADKP céphalique RE ou BR. Protocole de TNT homogène (FOLFIRINOX ou FOLFIRI puis radiochimiothérapie à base de GEMZAR), puis chirurgie de résection. Segmentation sur l'imagerie non injectée de repérage quotidienne de la zone tumorale. Evaluation de la réponse histologique selon le score CAP. Extraction de 1300 Delta-RF puis procédé de *Machine Learning*, pour créer un modèle de prédiction de la réponse pathologique à l'aide d'un système neuronal de régularisation bayésienne avec méthode de rétropropagation de l'erreur. **La meilleur combinaison permettant de différencier les bons et des mauvais répondeurs utilise les RF NESTD, KURTOSIS et COARSENESS (AUC-Cross Validation : 0.94).**
- **SIMPSON et al.** (74) : Série de 20 patients, ADKP LA uniquement, traité par TNT avec une radiothérapie hypofractionnée guidée par IRM. Évaluation de la réponse histologique selon le score CAP. Évaluation de la réponse radiologique selon RECIST. Séparation en deux groupes, 10 répondeurs et 10 non répondeurs. Segmentation tumorale avant chaque fraction de radiothérapie sur IRM 0.35 Tesla. Extraction et sélection de RF par apprentissage non supervisé puis supervisé. **La signature radiomique est performante pour prédire la réponse histologique ou radiologique : AUC-ROC = 0.82, Leave-one-out Cross Validation : sensibilité 60%, spécificité 80%.**

- **Prédiction de caractéristiques génétiques à partir des imageries préopératoires de patients opérés d'emblés :**
  - **ATTIYEH *et al.* (75)**, Série de 35 patients, atteints d'un ADKP RE, opérés. Segmentation tumorale sur les temps portaux. Extraction des RF. Séquençage génétique tumoral (KRAS, TP53, CDKN2A et SMAD4), validés en immunohistochimie. Analyse tumorale histologique (pourcentage de cellules épithéliales vs stromale). **La signature radiomique est capable de prédire le statut SMAD4 et le taux de pourcentage stromal.** Pas de cohorte de validation.
  - **LI *et al.* (76)**, Série de 111 patients, atteints d'un ADKP RE, opérés. Segmentation tumorale sur les temps portaux. Extraction et création d'une signature radiomique. Analyse immunohistochimique recherchant l'expression des gènes HMGA2 et C-MYC. Méthode de validation croisée. **Corrélation entre signature radiomique, expression des gènes et survie globale.**

**Annexe 10** : Procédure proposée par l'ITBCC 2016 pour rapporter le TUMORAL BUDDING dans le cancer colo-rectal. (77,78)

D'après LUGLI et al. (77), in recommendations for reporting tumour budding in colorectal cancer based on the International Tumour Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016.

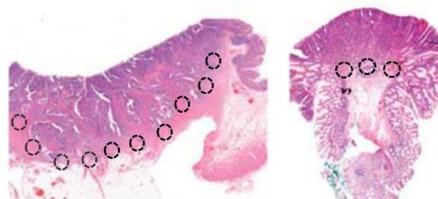
- 1 Define the field (specimen) area for the 20x objective lens of your microscope based on the eyepiece field number (FN) diameter

Objective magnification: 20		
Eyepiece FN Diameter (mm)	Specimen Area (mm <sup>2</sup> )	Normalization Factor
18	0.636	0.810
19	0.709	0.903
20	0.785	1.000
21	0.866	1.103
22	0.950	1.210
23	1.039	1.323
24	1.131	1.440
25	1.227	1.563
26	1.327	1.690

- 2 Select the H&E slide with greatest degree of budding at the invasive front



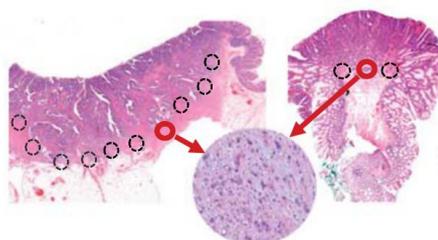
- 3 Scan 10 individual fields at medium power (10x objective) to identify the "hotspot" at the invasive front



For surgical resection specimens, scan 10 fields

For pT1 endoscopic resections (usually <10 fields available), scan all

- 4 Count tumor buds in the selected "hotspot" (20x objective)



Selected hotspot indicated in red

- 5 Divide the bud count by the normalization factor (figure 2) to determine the tumor bud count per 0.785mm<sup>2</sup>

Select the budding [Bd] category based on bud count and indicate the absolute count per 0.785mm<sup>2</sup> (see reporting example)

$$\text{Tumor bud count per } 0.785 \text{ mm}^2 = \frac{\text{Bud count (20x objective)}}{\text{Normalization factor}^*}$$

Bd1 (low):	0-4 buds	} per 0.785 mm <sup>2</sup>
Bd2 (intermediate):	5-9 buds	
Bd3 (high):	≥10 buds	

Reporting example:

Tumor budding: Bd3 (high), count 14 (per 0.785 mm<sup>2</sup>)

**Annexe 10 : Score ASA (106).**

Score	
1	Patient sain, en bonne santé
2	Patient avec anomalie systémique modérée
3	Patient avec anomalie systémique sévère
4	Patient avec anomalie systémique sévère représentant une menace vitale constante
5	Patient moribond dont la survie est improbable sans l'intervention
6	Patient déclaré en état de mort cérébrale dont on prélève les organes pour greffe

D'après YOUNOSSIAN et al. (107), disponible à l'adresse web suivante :

<https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2011/revue-medicale-suisse-317/complications-pulmonaires-postoperatoires-comment-anticiper-et-prevenir-le-risque>

Avec illustrations cliniques :

ASA Classification	Definition	Examples, including, but not limited to:
ASA I	A normal healthy patient	Healthy, non-smoking, no or minimal alcohol use
ASA II	A patient with mild systemic disease	Mild diseases only without substantive functional limitations. Examples include (but not limited to): current smoker, social alcohol drinker, pregnancy, obesity (BMI > 30)
ASA III	A patient with severe systemic disease	Substantive functional limitations; one or more moderate to severe diseases. Examples include (but not limited to): poorly controlled DM or HTN, COPD, morbid obesity (BMI ≥ 40), active hepatitis, alcohol dependence or abuse, implanted pacemaker, moderate reduction of ejection fraction, ESRD undergoing regularly scheduled dialysis, premature infant PCA < 60 weeks, history (>3months) of MI, CVA, TIA, or CAD/stents.
ASA IV	A patient with severe systemic disease that is a constant threat to life	Examples include (but not limited to): recent (<3 months) MI, CVA, TIA, or CAD/stents, ongoing cardiac ischemia or severe valve dysfunction, severe reduction of ejection fraction, sepsis, DIC, ARD or ESRD not undergoing regularly scheduled dialysis
ASA V	A moribund patient who is not expected to survive without the operation	Examples include (but not limited to): ruptured abdominal/thoracic aneurysm, massive trauma, intracranial bleed with mass effect, ischemic bowel in the face of significant cardiac pathology or

D'après JANUSZEWICZ et al.(108), disponible à l'adresse web suivante :

[https://www.researchgate.net/figure/ASA-score-15-Last-approved-by-the-ASA-House-of-Delegates-on-15-October-2014\\_tbl1\\_341431181](https://www.researchgate.net/figure/ASA-score-15-Last-approved-by-the-ASA-House-of-Delegates-on-15-October-2014_tbl1_341431181)

**Annexe 11 : Score CLAVIEN DINDO (109).**

**Grade 1**

Toute déviation des suites postopératoires sans utilisation de médicaments (autres que ceux listés ci-dessous) ou d'interventions chirurgicale, endoscopique ou radiologique

Les médicaments tels que antiémétiques, antipyrétiques, analgésiques, diurétiques, électrolytes sont autorisés, de même que la physiothérapie. Ce grade inclut aussi l'ouverture de la plaie pour drainage d'un abcès sous-cutané au lit du malade

**Grade 2**

Complication nécessitant un traitement médicamenteux, y compris la transfusion de sang/plasma ou l'introduction non planifiée d'une nutrition parentérale

**Grade 3**

- a) Complication nécessitant une intervention chirurgicale, endoscopique ou radiologique en anesthésie autre que générale
- b) Complication nécessitant une intervention chirurgicale, endoscopique ou radiologique en anesthésie générale

**Grade 4**

Complication vitale nécessitant un séjour aux soins intensifs

- a) Dysfonction d'un seul organe (y compris dialyse)
- b) Dysfonction multiorganique

**Grade 5**

Décès du patient

*D'après CERANTOLA et al.(110), disponible à l'adresse web suivante :*

[https://www.researchgate.net/figure/ASA-score-15-Last-approved-by-the-ASA-House-of-Delegates-on-15-October-2014\\_tbl1\\_341431181](https://www.researchgate.net/figure/ASA-score-15-Last-approved-by-the-ASA-House-of-Delegates-on-15-October-2014_tbl1_341431181)

**Annexe 12 : Classification TNM AJCC 8<sup>ième</sup> version (111)**

Catégorie T	Taille de la tumeur, Mesurée dans sa plus grande dimension	Modification par rapport à la 7 <sup>ième</sup> version
T1	Tumeur < 2cm <ul style="list-style-type: none"> <li>- T1a Tumeur ≤ 0.5cm</li> <li>- T1b Tumeur &gt; 0.5cm et &lt; 1cm</li> <li>- T1c Tumeur &gt; 1cm et ≤ 2cm</li> </ul>	
T2	Tumeur > 2 et ≤ 4 cm	
T3	Tumeur > 4cm	Basée sur la taille et non plus l'invasion extra-pancréatique.
T4	Tumeur envahissant l'axe cœliaque, l'artère mésentérique supérieure et/ou l'artère hépatique commune	Basée sur l'envahissement des artères et on plus sur la notion de résecabilité.

Catégorie N	Adénopathies régionales	Modification par rapport à la 7 <sup>ième</sup> version
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale	
N1	1 à 3 ganglions régionaux métastatiques	
N2	≥ 4 ganglions régionaux métastatiques	Distinction N1/N2
<b>Catégorie M</b>		
M0	Pas de métastase à distance	
M1	Présence de métastase à distance	

Catégorie M	Métastases à distance	Modification par rapport à la 7 <sup>ième</sup> version
M0	Pas de métastase à distance	
M1	Présence de métastase à distance	

### **Annexe 13 : Critères RECIST 1.1 (112)**

D'après EISENHAUER et al. (112), traduction disponible à l'adresse web suivante:  
[http://www.cepd.fr/CUSTOM/RECIST\\_1.1.pdf](http://www.cepd.fr/CUSTOM/RECIST_1.1.pdf)

**Lésions à l'inclusion** : Les lésions et les ganglions sont classés individuellement comme étant mesurable ou non mesurable.

**Maladie mesurable** : Pour qu'une lésion soit jugée mesurable, au moins une de ses dimensions doit pouvoir être mesurée de façon précise (la dimension la plus longue, dans le plan de la prise de mesures, devra être rapportée).

Pour être mesurables, les lésions doivent présenter une mesure minimum de :

- **≥10mm** au **scanner** (pour autant que la largeur de bande du CT-scan soit d'au maximum 5 mm)
- **≥ 10 mm** par examen clinique (mesurable par pied à coulisse) (les lésions qui ne peuvent être mesurées précisément doivent être répertoriées comme étant non-mesurables).
- **20 mm** par radiographie (=X-ray) du thorax
- Pour qu'un **ganglion lymphatique** malin soit considéré pathologique et mesurable, celui-ci doit présenter un plus **petit axe ≥ 15 mm** (le plus petit axe étant l'axe perpendiculaire à la plus grande dimension du ganglion). Seule la longueur de ce plus petit axe sera rapportée tant à l'entrée que durant le suivi.

**Maladie non-mesurable** : Toutes les autres lésions, incluant les petites lésions (plus grand diamètre < 10 mm au scanner ou les ganglions lymphatiques dont le plus petit axe est ≥ 10 mm et < 15 mm) ainsi que les lésions réellement non-mesurables : maladie leptoméningée, ascite, pleurésie, péricardite, maladie inflammatoire du sein, lymphangites carcinomateuses pulmonaires ou cutanées, les masses abdomino-pelviennes décelées par l'examen clinique mais non confirmées à l'imagerie et les lésions kystiques.

Nota bene : les lésions osseuses, les lésions kystiques simples et les lésions ayant précédemment reçu un traitement local nécessitent une considération particulière (cf. commentaires ci-dessous).

**Lésions cibles** : Les lésions cibles sont sélectionnées parmi les lésions mesurables que présente le malade à l'entrée de l'étude. **Au maximum 5 lésions cibles sont sélectionnées au total** avec un maximum de 2 lésions cibles par organe. La sélection des lésions cibles s'opérera de façon à être représentative de tous les organes envahis, en choisissant les lésions les plus grandes (dans leur plus grande dimension) qui de plus, pourront être suivies tout au long de l'essai avec la

méthode utilisée lors de l'examen initial. Les ganglions lymphatiques peuvent être considérés comme lésions cibles si leur plus petit axe (mesuré au scanner) est  $\geq 15$  mm.

C'est la somme des diamètres de ces lésions cibles (plus grand axe pour les lésions, et plus petit axe pour les ganglions) qui sera suivie au long de l'essai pour évaluer la réponse ou la progression.

Lésions non-cibles : Toutes les autres lésions sont identifiées comme lésions non-cibles et sont également relevées à l'inclusion. Elles ne sont pas mesurées mais sont suivies tout au long de l'essai.

### **Critères de réponse au traitement** :

#### **Lésions cibles** :

**Réponse complète (RC)** : Disparition de toutes les lésions. De plus, tous les ganglions lymphatiques (cible ou non-cible), doivent avoir atteint une dimension  $< 10$  mm dans leur plus petit axe.

Attention : les ganglions sélectionnés comme lésions cibles doivent toujours être mesurés (dimension du plus petit axe dans le plan anatomique utilisé pour l'examen BASELINE), même s'ils diminuent en taille durant l'étude et que leur petit axe devient  $< 10$  mm. Dès lors, lorsque des ganglions sont utilisés comme lésion cible, la « somme » des dimensions des lésions n'est pas nécessairement nulle, même en cas de réponse complète, puisqu'un ganglion normal est défini comme ayant un plus petit axe  $< 10$  mm. Pour obtenir une réponse complète chaque ganglion doit avoir atteint une dimension  $< 10$  mm dans son plus petit axe.

**Réponse partielle (RP)** : Diminution d'au moins 30 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la somme initiale des diamètres (Examen BASELINE).

**Progression (PD)** : Augmentation  $\geq 20$  % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la plus petite somme des diamètres observée durant l'étude (NADIR), y compris la visite de baseline. En plus de cette augmentation relative de 20%, cette somme doit augmenter d'au moins 0,5 cm.

Nota bene : l'apparition d'une ou plusieurs nouvelles lésions est également considérée comme progression.

Attention : s'il existe une progression par rapport au NADIR et une réponse par rapport à l'examen BASELINE, c'est la progression qui prévaut.

**Stabilisation (SD)** : Ni RP (ou RC), ni PD.

## Lésions non-cibles

**Réponse complète** : Disparition de toutes les lésions non-cibles et normalisation des marqueurs tumoraux. Tous les ganglions lymphatiques doivent avoir atteint un petit diamètre < 10 mm.

**Réponse incomplète - Stabilisation** : Persistance d'au moins une lésion non-cible et/ou marqueur tumoral au-dessus des normales.

**Progression** : Augmentation indiscutable de la taille des lésions non-cibles ou apparition d'une nouvelle lésion.

### Critères de réponse au traitement :

Lésions cibles	Lésions non-cibles	Nouvelle lésion	Réponse globale
RC	RC	Non	RC
RC	Non RC / Non PD	Non	RP
RC	Non évalué	Non	RP
RP	Non PD ou pas tous évalués	Non	RP
SD	Non PD ou pas tous évalués	Non	SD
Pas tous évalués	Non PD	Non	Non-évaluable
PD	Indifférent	Oui ou Non	PD
Indifférent	PD	Oui ou Non	PD
Indifférent	Indifférent	Oui	PD



# Institutional Review Board (I.R.B.)

## MONTPELLIER UNIVERSITY HOSPITAL

**IRB Secretary**

Phone : 04.67.33.98.33 / 04.67.33.08.12

**IRB Accreditation number** : 198711

**President** :

MOLINARI Nicolas

**Vice President** :

JUNG Boris

PANARO Fabrizio

**Members** :

AYRIGNAC Xavier

BOURGEY TROUILLET Marion

CHIRIAC Anca

GODREUIL Sylvain

MILLET Ingrid

MOREAU Johan

OLIE Emilie

**DRI Officials**

**Data Protection Officer**

*Research organized and practiced on the human being for the development of biological or medical knowledge known as 'research involving the human person' as defined in Article L. 1121-1 of the Public Health Code are to be reviewed by a committee Protection of Persons (CPP) and can not be reviewed by the IRB.*

**Project Title** :

*Paramètres histo-pronostiques d'une cohorte d'adénocarcinome pancréatique localement avancés opérés après radio-chimiothérapie néoadjuvante.*

**IRB ID** : 202100917

**Applicant** :

- Responsable de l'étude :

M. LE DOCTEUR SOUCHE FRANCOISREGIS (fr-souche@chu-montpellier.fr)

- Contact pour le droit d'information des patients :

M. LE DOCTEUR SOUCHE FRANCOISREGIS (fr-souche@chu-montpellier.fr)

**Organizational Affiliation** :

- UNIVERSITY HOSPITAL CENTER OF MONTPELLIER

**Opinion of the IRB** :

**APPROVED**

**Documents sent to the summary of the IRB for the evaluation** :

- Synopsis : 02/09/2021

- Comments :

**Approval Number assigned by the IRB** : IRB-MTP\_2021\_09\_202100917

**Date** : 16/

**[Données anonymisées pour mise en ligne]**

MONTPELLIER UNIVERSITY HOSPITAL  
191, Avenue du Doyen Gaston GIRAUD  
34295 MONTPELLIER CEDEX 5

This notice does not relieve the Study principal investigator of the obligations under the processing of personal datum

**Annexe 15 : Coefficient de concordance KAPPA de Cohen, définition et interprétation.**

D'après le mode d'emploi du logiciel GMRC SHINY Stats®, développé par le Groupe de Méthodes en Recherche Clinique du CHU de Strasbourg et utilisé pour cette analyse. (113)

*Le coefficient Kappa de Cohen est une mesure de la concordance entre deux lectures. Il est défini entre -1 (discordance totale) et 1 (concordance totale).*

*Un coefficient à 0, correspond à une situation de hasard parfaite, c'est à dire une répartition identique dans le tableau, quelle que soit les valeurs de la deuxième lecture. Sur un tableau à 4 cases, la situation de hasard total (Kappa=0) correspond à une répartition de 25% des effectifs dans chaque case.*

*Une fois le tableau fixé, le logiciel vous propose une mesure du coefficient Kappa de Cohen ainsi que les résultats du test d'égalité de ce coefficient à 0. Autrement dit, une p. valeur < 0.05 permet de conclure à une concordance (ou discordance selon le signe du Kappa) entre les deux mesures.*

**Interprétation :**

	<i>Kappa</i>	<i>Interprétation</i>
<b>1</b>	<i>0-0.2</i>	<i>Très faible</i>
<b>2</b>	<i>0.21-0.40</i>	<i>Faible</i>
<b>3</b>	<i>0.41-0.60</i>	<i>Modéré</i>
<b>4</b>	<i>0.61-0.80</i>	<i>Fort</i>
<b>5</b>	<i>0.81-1</i>	<i>Presque parfait</i>

*SERMENT*

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
- *Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

*Aphorismes (section I, numéro 1)*

« Ὁ βίος βραχύς,  
ἢ δὲ τέχνη μακρὴ,  
ὁ δὲ καιρὸς ὀξύς,  
ἢ δὲ πείρα σφαλερὴ,  
ἢ δὲ κρίσις χαλεπὴ. »

« *Ars longa,  
vita brevis,  
occasio praeceps,  
experimentum periculosum,  
iudicium difficile. »*

« *L'art est long,  
La vie est courte,  
l'opportunité fugace,  
l'expérimentation faillible,  
le jugement difficile. »*



# TITRE

**Adénocarcinome du pancréas borderline et localement avancé : Impact pronostique des paramètres cliniques et histologiques d'une cohorte de 66 patients réséqués après traitement néoadjuvant total.**

---

## RESUMÉ

**Introduction :** La méthode d'évaluation de la réponse thérapeutique après traitement néoadjuvant total (TNT) pour adénocarcinome pancréatique (ADKP) borderline (BR) ou localement avancé (LA) est débattue. Le taux de fibrose au sein du lit tumoral (Tx\_F/LT) est une piste envisagée pour rapporter plus justement les réponses intermédiaires.

**Patients et méthodes :** Notre étude de cohorte rétrospective bicentrique inclus 66 patients opérés et réséqués d'un ADKP BR ou LA après TNT entre janvier 2010 et mai 2021. Notre objectif est d'étudier l'impact de ce taux de fibrose, après double relecture spécialisée en aveugle, en tant que facteur pronostique au sein de notre population. Nous analyserons également les variables à notre disposition comme à la recherche d'éventuels facteurs pronostiques.

**Résultats :** La médiane de survie globale (SG) au diagnostic de notre cohorte est de 34.5 mois. Le Tx\_F /LT n'est pas un facteur pronostique au sein de celle-ci. Sa reproductibilité inter-observateur en tant que variable qualitative est satisfaisante. L'analyse univariée ne retrouve que peu de facteurs pronostiques reconnus, témoignant de la taille insuffisante de l'effectif. Le gain de poids entre diagnostic et chirurgie diminue les risques de décès, HR 0.92[IC95%:0.86;0.99]p=0.0275. La maturité stromale présente une tendance statistique pronostique, aux côtés de la taille tumorale, de l'envahissement ganglionnaire et de la qualité de résection.

**Conclusion :** Bien que reproductible entre différents observateurs, le taux de fibrose ne constitue pas un facteur pronostique prédictif de la SG au sein de notre cohorte. L'étude de la maturité stromale pourrait être une piste de recherche prometteuse.

**Mots-clés :** Adénocarcinome, pancréas, borderline, localement avancés, chimiothérapie, radiochimiothérapie, traitement néoadjuvant total, induction, réponse thérapeutique, histologie, survie, facteurs pronostiques.